

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.
(Case II)

(19) ES (11) (21)

NUMERO 479
FECHA DE PRESENTACION 17 ABR. 1979

(10) A1

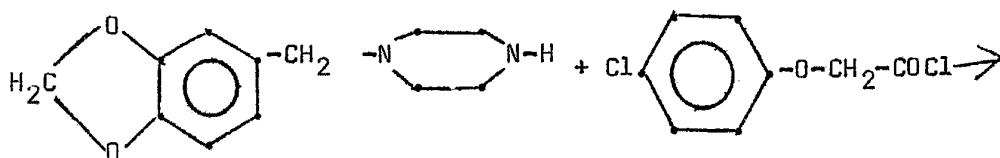
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 67952-A/78	(32) FECHA 27 Abril 1.978	(33) PAIS Italia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D295/8//A61K31/495	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CLORHIDRATO DE P-CLOROFENOXIACETIL- -PIPERONILPIPERACINA"		
(71) SOLICITANTE (S) FARMACEUTICI GEYMONAT SUD, S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Anagni (Frosinone) Italia.		
(72) INVENTOR (ES) Gian Piero GARDINI - Giancarlo SCAPINI - Armando RAIMONDI - Placido POIDOMANT		
(73) TITULAR (ES) FARMACEUTICI GEYMONAT SUD, S.p.A.		
(74) REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

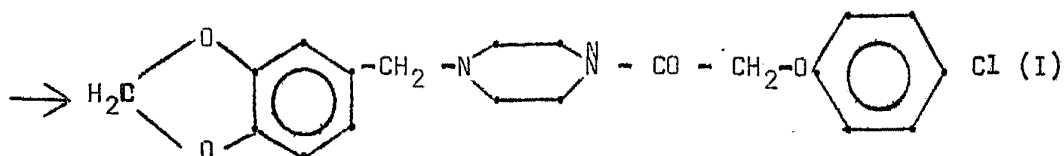
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a la preparación de clorhidrato de p-clorofenoxi-acetil-piperonilpiperacina, conocido de otro modo como clorhidrato de Fipexidum.

5. El clorhidrato de Fipexidum es un producto psico-farmacéutico con actividad anti-depresiva y tónica. Este farmaco se describe en la patente francesa Nº 7524.M, y, según esta patente, puede obtenerse por condensación de piperonil piperacina (II) con el cloruro de ácido p-clorofenoxiacético (III) en presencia de un equivalente de piperidina en dioxano bajo condiciones de reflujo, según la ecuación:



15.



20. El producto (I) se aísla en forma del clorhidrato, con un rendimiento del 61%, y tiene un punto de fusión (Kofler) de 230-232°C.

25. La principal desventaja de esta síntesis particular radica en el elevado costo de producción (o precio de mercado) de la piperonilpiperacina (II). En efecto, ésta se prepara a partir de piperacina y cloruro de piperonilo me-

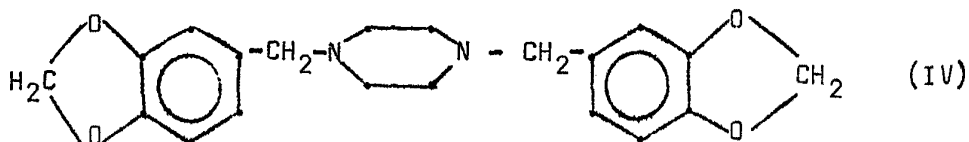
diante reflujo en metanol durante alrededor de 90 minutos, seguido de destilación fraccionada bajo alto vacío (2 mm de Hg), con un rendimiento establecido del 35% (Patente belga nº 616,371). Este bajo rendimiento y la dificultad de obtener el compuesto (II) en estado puro tienen una fuerte influencia en los costos de producción del clorhidrato de Fipexidum.

5.

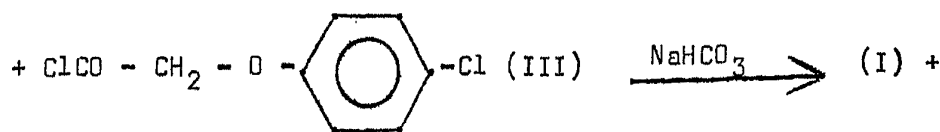
10.

15.

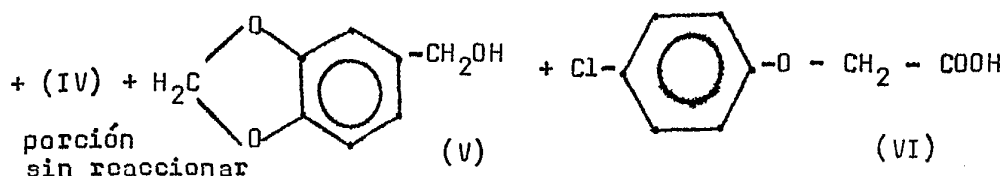
De conformidad con el presente invento el clorhidrato de Fipexidum se obtiene haciendo reaccionar el cloruro de ácido p-clorofenoxiacético con 1,4-bis-piperonil-piperacina, particularmente en un disolvente orgánico y en presencia de una base. El disolvente es, de preferencia, benceno y la base es, de preferencia bicarbonato sódico, y la reacción se lleva a cabo mediante calentamiento bajo reflujo. El esquema de síntesis de conformidad con el invento es como sigue:



20.



25.



El clorhidrato de fipexidum se obtiene fácilmente a partir de la mezcla reaccional en forma del clorhidrato con un rendimiento del orden del 55%. Este rendimiento es inferior al 61% obtenible de conformidad con la patente francesa antes citada, pero esta desventaja resulta en la práctica inapreciable en comparación con las ventajas siguientes:

5.

(a) - En lugar de la costosa piperonilpiperacina (II) se utiliza 1,4-bis-piperonilpiperacina (IV), que puede prepararse con bajo costo a partir de piperacina y cloruro de piperonilo bajo condiciones de catálisis miceliar con el empleo de un agente tensoactivo apropiado, un procedimiento que es el objeto de la solicitud de patente depositada en la misma fecha que la presente solicitud por el mismo solicitante y titulada "Procedimiento para la preparación de 1,4-bis-piperonilpiperacina y compuestos similares" (CASE I).

10.

15.

20.

(b) Todos los sub-productos de la reacción son fácilmente recuperables con elevados rendimientos y reutilizables, tal como se demostrará mas adelante. De este modo particular el rendimiento de conversión total de la 1,4-bis-piperonilpiperacina excede del 90%.

25.

Así pues el procedimiento del presente invento se vuelve particularmente interesante cuando se utiliza en combinación con el procedimiento para la preparación de 1,4-bis-piperonilpiperacina según la solicitud antes citada

de igual fecha, tal como se apreciará a partir de la siguiente modalidad que se ofrece a título de ejemplo.

EJEMPLO

(A) - Preparación de 1,4-bis-piperonilpiperacina:

5. 25,8 g (0,3 moles) de piperacina anhidra y
32,5 cc (1,8 moles) de agua destilada (o simplemente 58,3 g
(0,3 moles) de hexahidrato de piperacina) se cargan en un ma-
traz de 250 cc provisto con agitador, termómetro y condensa-
dor de reflujo, junto con 51,2 g (0,3 moles) de cloruro de
10. piperonilo, después de lo cual se adiciona a la mezcla, con
vigorosa agitación, 2 g de bromuro de etil-trimetil-amonio y
se enfría el matraz con agua de modo que la temperatura de
la masa reaccional bajo agitación no se eleve sobre 110°C. Una
vez agotada la etapa exotérmica se mantiene la temperatura a
15. 130°C \pm 5°C mediante un baño de aceite externo, durante 90
minutos y bajo agitación.

- Después del enfriamiento se obtiene una masa
sólida que se recoge con 400 cc de una solución acuosa conteniendo 10% en peso de sosa caústica para disolver el produc-
20. to de la masa. La solución alcalina así obtenida se extrae
dos veces con 500 cc de cloroformo. Se lava el extracto con
agua y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en etanol al 96%.

- Se obtienen 50,5 g (valor teórico 53,18 g)
25. de cristales de color blanco amarillento claro con un punto

de fusión de 155-156°C. El rendimiento es del 95% del teórico. De conformidad con la patente belga antes citada el clorhidrato funde con descomposición por encima de 260°C.

Análisis para $C_{20}H_{22}N_2O_4$:

5.	Calculado %	C 67,78	H 6,26	N 7,90
	Hallado %	C 67,52	H 6,25	N 7,97

(8) Preparación de clorhidrato de Fipexidum

10. Se disuelven 106,3 g (0,3 moles) de 1,4-bis-piperonilpiperacina en 750 cc de benceno caliente en un matraz de 2000 cc provisto con agitador y condensador de reflujo y se adicionan 38 g (0,45 moles) de bicarbonato sódico en polvo seco. Después del enfriamiento a la temperatura del ambiente se adicionan lentamente, con agitación 92,3 g (0,45 moles, correspondiente a 63 cc) del cloruro de ácido p-clorofenoxiacético y se calienta la mezcla bajo reflujo durante
15. 7 horas. Luego se recupera casi totalmente el benceno mediante destilación a la presión atmosférica y se evapora el residuo hasta sequedad bajo vacío. Se recoge el residuo sólido así obtenido con 400 cc de solución acuosa al 10% de hidróxido sódico (1 mol) y se extrae la fase líquida alcalina por
20. dos veces con 600 cc de cloroformo. Se reúnen los extractos clorofórmicos y se lavan con un poco de agua y luego se agitan vigorosamente con una solución de 200 cc de ácido clorhídrico concentrado en 300 cc de agua. Se obtiene un precipitado blanco abundante constituido por una mezcla del clor-
- 25.

5. hidrato del compuesto (I) y el di-clorhidrato de la cantidad sin reaccionar del compuesto (IV). Después de filtración bajo vacío se trata el precipitado con etanol hirviente al 96%; el clorhidrato de Fipexidum se solubiliza mientras que el di-clorhidrato del compuesto (IV) permanece sin disolver y se separa por filtración mientras está caliente. Se enfría el filtrado alcohólico con la lenta cristalización consiguiente del clorhidrato de Fipexidum (I). Se obtienen 70,2 g del producto con un rendimiento del 55%; punto de fusión (en Kofler) 228-230°C.
- 10.

Análisis para $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$:

Calculado % C 56,48 H 5,21 N 6,58

Hallado% 56,72 5,28 6,45

15. (C) Recuperación de la 1,4-bis-piperonilpiperacina sin reaccionar:

20. Tal como se ha descrito anteriormente el di-clorhidrato de la cantidad sin reaccionar del compuesto (IV) queda como un residuo del tratamiento con etanol hirviente. Este residuo se recoge con 200 cc de hidróxido sódico acuoso con concentración del 10% y se extrae la solución alcalina obtenida dos veces con 500 cc de cloroformo. Se lava el extracto cloroformico con agua, luego se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 42 g del compuesto (IV) (90 % del teórico); punto de fusión 153-155°C. Sin ulterior purificación se vuelve a
- 25.

utilizar este reactivo en la etapa (B) para la producción de cantidades adicionales de clorhidrato de Fipexidum.

(D) Recuperación del alcohol de piperonilo (V):

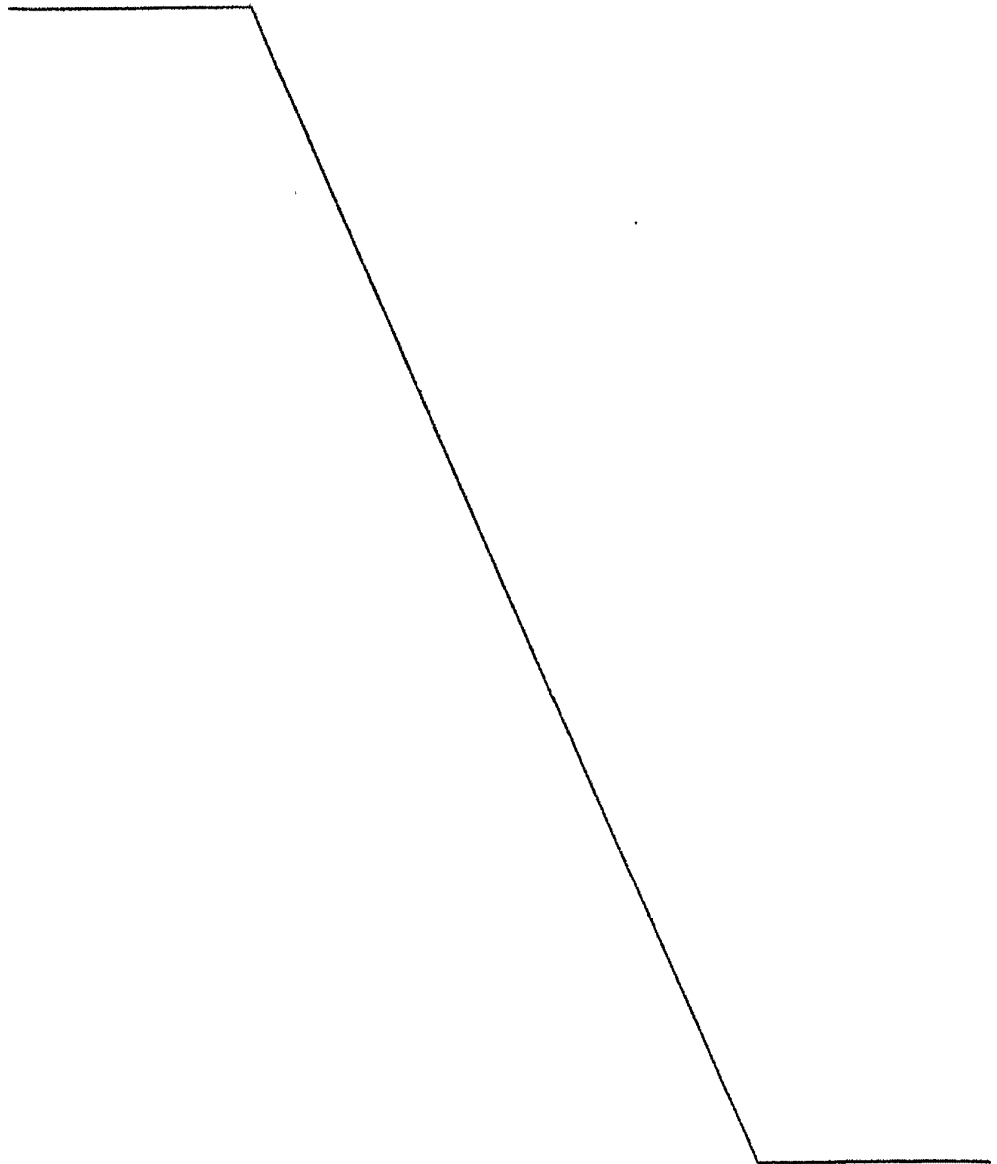
5. El filtrado cloroformico que queda después de la precipitación con ácido clorhídrico de los clorhidratos de los compuestos (I) y (IV) de la etapa (B), antes descritos, contiene alcohol de piperonilo (V). Este filtrado se lava con agua para eliminar el HCl, luego se evapora hasta volumen reducido con recuperación del cloroformo, y luego
10. se lleva hasta sequedad bajo vacío. Mediante la cristalización del residuo en ligroina se recuperan 21,3 g (85% del teórico) de alcohol de piperonilo (V) y se convierte en el clorhidrato mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno gaseoso, tal como se describe en el Journal of Organic Chemistry 31, 1090 (1966). El cloruro del compuesto (V) obtenido
15. de este modo se vuelve a utilizar en la etapa (A) para la reacción con piperacina.

(E) Recuperación del ácido p-clorofenoxiacético (VI):

20. La fase alcalina acuosa que queda de la etapa (B) después de la extracción con cloroformo se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y luego se deja en reposo. Cristaliza lentamente 45,7 g (86% del teórico) del ácido (VI): punto de fusión 154-156°C. Después de la conversión en el cloruro (III) mediante tratamiento con SOCl_2
25. tal como se describe en J.A.C.S. 53, 304 (1931), el pro-

ducto obtenido vuelve a utilizarse en la etapa (B) antes descrita.

= . =



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para preparar clorhidrato de p-clorofenoxiacetilpiperonilpiperacina (I), caracterizado porque se hace reaccionar 1,4-bis-piperonilpiperacina con el cloruro de ácido p-clorofenoxiacético.
10. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de una base.
3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es benceno y la base es bicarbonato sódico.
15. 4. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo mediante calentamiento bajo reflujo.
20. 5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en su realización incluye las etapas de:
- (a) evaporar la masa reaccional hasta sequedad al término de la reacción;
- (b) adicionar hidróxido sódico acuoso al residuo para obtener una solución alcalina;
- 25.

- (c) extraer la p-clorofenoxiacetil-piperonilpiperacina de la solución con un disolvente orgánico;
 - (d) precipitar el clorhidrato (I) del extracto, junto con el di-clorhidrato de la porción sin reaccionar de la 1,4-bis-piperonilpiperacina, adicionando ácido clorhídrico acuoso, y recuperar el precipitado;
- 5.
- (e) separar el clorhidrato (I) del precipitado tratando el precipitado con un disolvente selectivo para el clorhidrato (I), filtrar la mezcla para obtener un residuo sólido y un filtrado conteniendo el clorhidrato (I) y cristalizar este último del filtrado.
- 10.

6. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado, porque adicionalmente, en la realización del proceso:

- 15.
- (f) se recupera 1,4-bis-piperonilpiperacina sin reaccionar del residuo sólido de la etapa (e) mediante tratamiento del residuo con alcali acuoso y extracción de la solución acuosa al éter con un disolvente volátil para la 1,4-bis-piperonilpiperacina;
- 20.
- (g) se recupera el alcohol de piperonilo, formado como un sub-producto en la reacción de la reivindicación 1, de la fase líquida obtenida en la etapa (d) mediante lavado de la fase líquida con agua y concentrando la fase lavada hasta sequedad;
- 25.
- (h) se recupera el ácido p-clorofenoxiacético, formado como

un sub-producto en la reacción de la reivindicación 1, de la fase acuoso alcalina que queda de la etapa de extracción (c) mediante acidificación de esta fase y cristalización de la fase acidificada;

5.

7. Un procedimiento para preparar clorhidrato de p-clorofenoxiacetilpiperónilpiperacina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a **17 ABR. 1979**

p. a.

JAIMÉ ISERN

p. p.


Firmado: JESUS PICAZO