



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

 (51) Int. Cl.³: C 07 D 295/08
 A 61 K 31/495

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

(11)

642 960

(21) Numero della domanda: 7317/79

(22) Data di deposito: 09.08.1979

(30) Priorità: 11.09.1978 IT 27504/78

(24) Brevetto rilasciato il: 15.05.1984

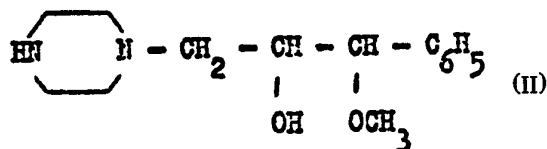
(45) Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.05.1984
 (73) Titolare/Titolari:
 Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico
 Lisapharma S.p.A., Erba/Como (IT)

 (72) Inventore/Inventori:
 Giorgio Zagnoli, Como (IT)

 (74) Mandatario:
 Bovard AG, Bern 25

(54) Processo per la preparazione di un derivato piperazinico avente attività terapeutica.

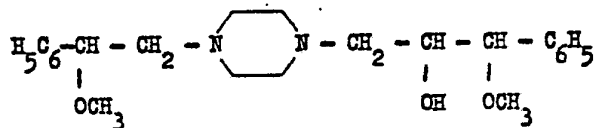
(57) 1-[2-idrossi-3-metossi, 3-fenil propil]-4-[2-metossi-2-feniletil]piperazina e preparato per reazione (a) della piperazina con metilcloroformato, (b) la mono N-carbometossi piperazina ottenuto viene fatto reagire con 3-fenil, 3-metossi-1,2-propilen ossido, (c) il derivato 1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenilpropil]-4-carbometossi piperazina viene idrolizzato per dare il composto di formula



che viene fatto reagire (d) con 2-metossi-2-fenil etil alogenuro per dare il prodotto desiderato. Il prodotto preparato ha delle attività terapeutica.

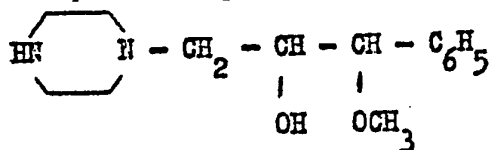
RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione di 1-[2-idrossi-3-metossi, 3-fenil-propil]-4-[2-metossi-2-fenilettil]-piperazina di formula



(I)

caratterizzato dal fatto che si prepara la mono N-carbometossi piperazina per reazione della piperazina con metilcloroformato, il prodotto ottenuto viene fatto reagire con 3-fenil, 3-metossi-1,2-propilen ossido e il derivato 1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenilpropil]-4-carbometossi piperazina viene idrolizzato per dare il composto di formula



(II)

che viene fatto reagire con 2-metossi, 2-fenil etil alogenuro.

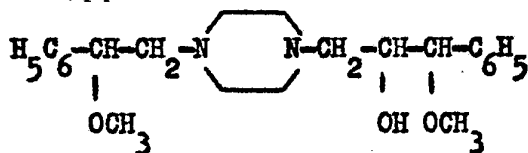
2. Processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'N-carbometossi piperazina viene fatta reagire con 3-fenil, 3-metossi-1,2-propilen ossido in soluzione in solvente organico inerte, mediante riscaldamento a ricadere.

3. Processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenil propil]-4-carbometossi piperazina viene idrolizzata con potassa alcoolica.

4. Processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenilpropil]-piperazina viene fatta reagire con 2-metossi, 2-fenilettil bromuro mediante fusione a temperature attorno ai 100°C per tempi di 30 ore circa.

La presente invenzione si riferisce ad un nuovo processo per la preparazione di un derivato piperazinico avente attività terapeutica.

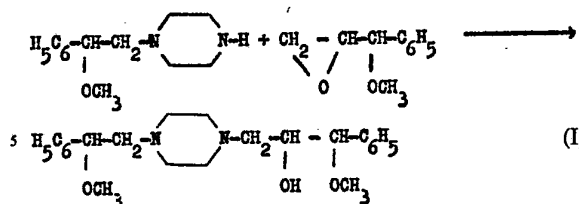
Più precisamente la presente invenzione si riferisce ad un nuovo processo per la produzione su scala industriale del composto 1-(2-idrossi-3-metossi-3-fenilpropil)-4-(2-metossi-2-fenilettil)-piperazina di formula



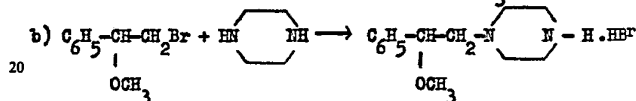
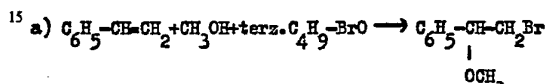
(I)

il quale è dotato di notevole attività antitossica.

È noto dal brevetto U.S.A. 3 718 650 che il derivato piperazinico (I) viene preparato per reazione di 1-[2-fenil, 2-metossi etil]piperazina con 3 fenil, 3-metossi-1,2-propilene ossido, secondo l'equazione

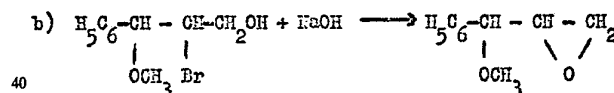
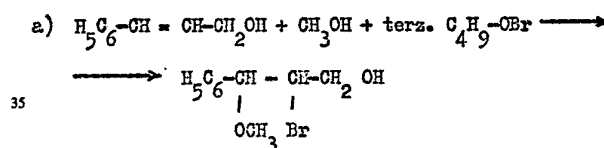


10 Sempre secondo lo stesso brevetto il composto 1-[2-fenil, 2-metossi etil]piperazina di partenza viene preparato da stirene e ipobromito di terz.butile in presenza di metanolo; il prodotto ottenuto viene poi fatto reagire con piperazina secondo il seguente schema:



Questo processo è descritto nel BSM 7 304 M.

Anche il metodo di preparazione dell'altro reattivo impiegato secondo il brevetto U.S.A. 3 718 650, il 3-fenil, 3-metossi-1,2-propilene ossido, è descritto nel precedente brevetto francese 6 944 218 e comprende essenzialmente le fasi di seguito schematizzate, in cui i prodotti di partenza sono alcool cinnamico e ipobromito di terz.butile in presenza di metanolo:



In realtà la preparazione del composto (I) secondo il brevetto U.S.A. 3 718 650 è estremamente difficile da realizzare su larga scala e in ogni caso dà rese basse.

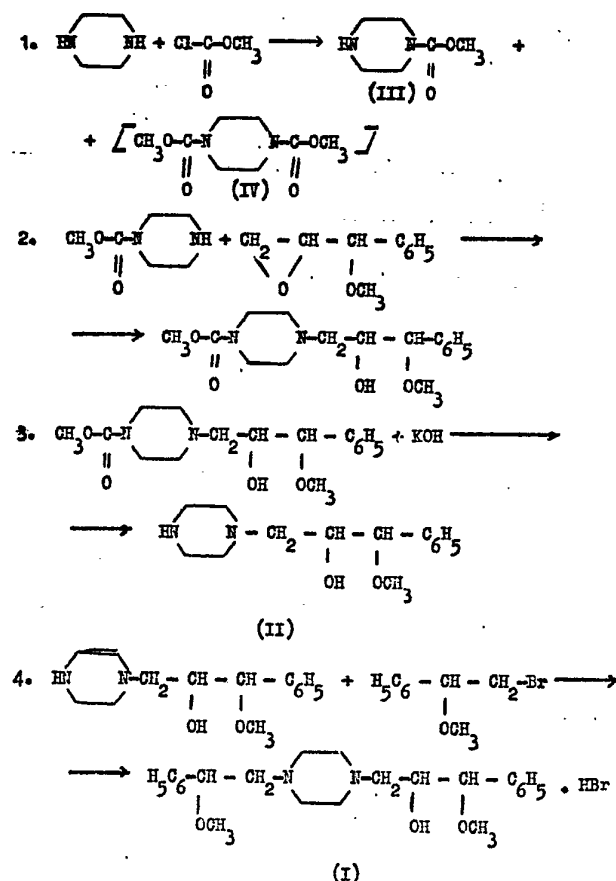
55 Essenzialmente i punti deboli della sintesi nota sono:
— è impossibile limitare la reazione tra piperazina e 2-metossi, 2-fenil-etil bromuro ad un azoto soltanto anche in presenza di un forte eccesso di piperazina, per cui si forma sempre una miscela di prodotto mono-sostituito e di-

60 stituito
— il prodotto di-sostituito è difficilmente separabile dal mono-sostituito, per cui le rese in prodotto utile sono sempre basse.

Da quanto sopra è immediatamente evidente che il processo del brevetto U.S.A. 3 718 650, essendo condizionato dalla prima fase è assolutamente antieconomico.

Il nuovo processo secondo la presente invenzione ovvia agli inconvenienti del processo di tecnica nota e come già detto, consente la preparazione del composto (I) su larga 65 scala, a purezza farmaceutica e con alte rese.

Il nuovo processo comprende essenzialmente le fasi rappresentate dai seguenti schemi di reazione



Descriviamo ora in dettaglio le singole fasi del processo, indicando per ciascuna di esse le modalità operative.

1. Come accennato nella parte introduttiva di questa descrizione uno dei più grossi inconvenienti nel processo di tecnica nota, è dato dal fatto che essendo gli idrogeni legati ai due azoti della piperazina ugualmente reattivi la reazione della piperazina con il 2-metossi, 2-fenil-etil gromuro procede solo in parte verso la mono-sostituzione. Si forma cioè una miscela di derivati piperazinici mono-sostituiti e di-sostituiti (anche lavorando con un eccesso di piperazina pari a 5-10 volte lo stechiometrico) in cui il composto mono-sostituito è difficilmente separabile dall'analogo di-sostituito.

È stato tuttavia accertato che l'acilazione della piperazina se condotta in condizioni critiche e cioè con metilcloroformato, in soluzione acquosa e in un intervallo di pH ben determinato, porta con forte prevalenza al derivato mono-sostituito. Inoltre le piccole quantità di composto di-sostituito che si formano vengono eliminate con estrema facilità trattandosi di una diamide che, a differenza del derivato monosostituito, non è assolutamente basica.

La reazione tra piperazina e metilcloroformato si fa avvenire in soluzione acquosa, a pH criticamente compreso tra 3,5 e 4, miscelando i due reagenti in rapporto stechiometrico o impiegando un lieve eccesso di metilcloroformato. Fuori dai limiti di pH indicati la reazione o non procede o dà derivati ai due azoti.

Il prodotto di dicarbometossilazione viene eliminato estraendo la soluzione acquosa ripetutamente con etere etilico.

Il prodotto di mono-carbometossilazione viene separato dalla soluzione acquosa come residuo oleoso dopo neutralizzazione ed evaporazione dell'acqua.

2. La N-carbometossi piperazina viene fatta reagire con 3-fenil, 3-metossi-1,2-propilene ossido in soluzione in un solvente organico inerte, riscaldando a riflusso. In questo

caso essendo una delle funzioni piperaziniche bloccata, la reazione decorre soltanto sull'altra funzione e si forma il derivato 1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenil propil]piperazinico con rese praticamente quantitative.

3. Il derivato piperazinico così ottenuto viene sottoposto a idrolisi alcalina, in modo da staccare il radicale metossicarbossilico e ripristinare l'idrogeno piperazinico libero.

L'idrolisi viene preferibilmente realizzata con potassa alcoolica sulla soluzione proveniente dalla fase precedente, senza separazione del prodotto da idrolizzare. Il composto 1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenilpropil]-piperazina viene estratto dalla soluzione acquosa con un solvente organico non miscibile con acqua, preferibilmente con etere etilico e purificato per cristallizzazione da opportuno solvente.

Le rese di idrolisi sono superiori al 90%, mentre in fase di purificazione si ha la perdita di un 10% di prodotto. Le fasi 2 e 3 possono essere realizzate in successione, senza separazione di intermedi. Il prodotto (II) è un prodotto nuovo.

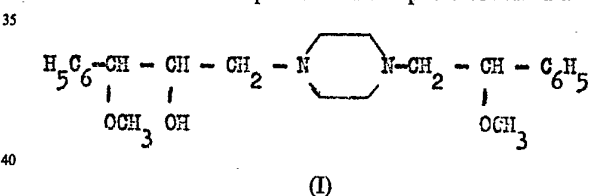
4. La 1[(2-idrossi-3-metossi) 3-fenil propil]-piperazina viene fatta reagire con un 2-metossi, 2-fenilettil alogenuro per fusione della miscela a temperature attorno ai 100°C e per tempi di circa 30 ore.

Anche in questo caso le modalità operative sono critiche e fuori dai limiti dati si hanno risultati non utili.

L'alogenuro preferito è il bromuro in quanto è più reattivo dal cloruro e meno costoso dello ioduro.

La massa semisolido ottenuta viene ripresa con acqua e il derivato piperazinico disostituito di formula (I) viene separato, dopo neutralizzazione dell'acido alogenidrico, per estrazione con solvente organico, non miscibile con acqua, preferibilmente con etere etilico.

In conclusione il nuovo processo secondo la presente invenzione consente di produrre il composto di formula

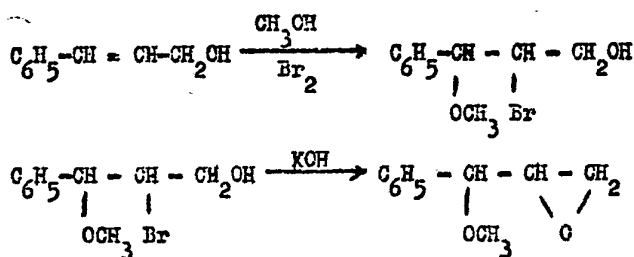


con rese complessivamente comprese tra 80 e 90%, attraverso un certo numero di fasi industrialmente realizzabili senza impiego di apparecchiature complesse, né di reattivi costosi o difficilmente maneggiabili.

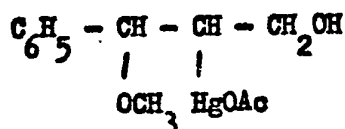
Per quanto riguarda le materie prime impiegate nel nuovo processo, esse sono essenzialmente:

- 50
- a) piperazina
 - b) 3-metossi-3-fenil-1,2-propilenossido
 - c) 2-metossi-2-fenil-etil bromuro
- 55
- a) La piperazina ovviamente è un prodotto largamente disponibile sul mercato a basso prezzo, per cui non esiste problema di sorta.
 - b) Per quanto riguarda il composto 3-metossi-3-fenil-1,2-propilen ossido esso viene preparato secondo un processo che consiste essenzialmente nel far reagire l'alcool cinnamico con alcool metilico e bromo in presenza di una resina fortemente basica. Alternativamente al posto della resina si può impiegare acetato di mercurio. Sia la resina che l'Hg (OAc)₂ devono essere impiegati in proporzione almeno stechiometrica rispetto all'alcool cinnamico di partenza.

Il processo che si realizza secondo la presente invenzione è rappresentato in ogni caso dalla seguente reazione



Nel caso in cui si impieghi la resina basica, si ottiene direttamente il composto bromurato; nel caso invece in cui si adoperi l'acetato di mercurio, si forma come intermedio un composto di formula

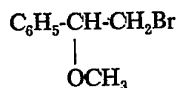


il quale solo in un secondo tempo viene decomposto dal bromo, che sostituisce il gruppo -HgOAc.

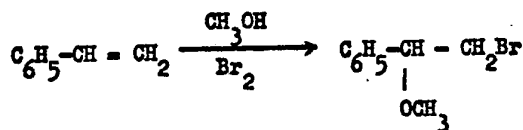
Rispetto al miglior processo di tecnica nota (brevetto francese 6 944 218) il nuovo processo dà rese molto più alte e presenta il vantaggio di evitare l'impiego dell'ipobromito di *terz.*butile la cui preparazione è molto delicata e porta facilmente a forti perdite di prodotto. La reazione tra alcool cinnamico, alcool metilico e bromo viene realizzata raffreddando a temperature tra 10° e -10°C. Talvolta è però consigliabile (specie quando si fa la reazione con acetato di mercurio) riscaldare leggermente alla fine della reazione per facilitarne il completamento.

La formazione dell'epossido dal Br-derivato, si realizza mediante impiego di una base forte alcalina (soda o potassa) in alcool o etere, riscaldando cautamente a ricadere.

c) Il composto 2-metossi-2-fenil-etilbromuro:



viene preparato preferibilmente per reazione di stirene con alcool metilico e bromo in presenza di una resina fortemente basica o di acetato di mercurio secondo l'equazione



La reazione viene condotta in presenza di una quantità di resina o di acetato di mercurio almeno stechiometricamente equivalente, a temperature tra -10° e 10°C. Quando si impiega l'acetato è preferibile riscaldare leggermente. Questo processo è preferito in quanto evita l'impiego del *terz.*butil-ipobromito e dà alte rese in prodotto finale.

Allo scopo di facilitare la riproduzione del nuovo processo e di fornire tutti i dettagli operativi, riportiamo qui di seguito un esempio di realizzazione.

Esempio 1

Grammi 17,2 di piperazina (0,2 moli) vengono posti in un pallone da 1 litro a quattro colli, munito di agitatore meccanico, due imbuti gocciolatori e pH metro. Si porta in soluzione la piperazina con 100 ml di acqua e si porta il pH a circa 4 mediante HCl 2N.

In un imbuto gocciolatore si pongono g 28 di metil-cloroformato (circa 0,3 moli) e nell'altro una soluzione satura di acetato sodico.

Sotto forte agitazione vengono gocciolati lentamente e contemporaneamente i contenuti dei due imbuti, in modo da mantenere il pH rigorosamente compreso fra 3,5 e 4. Il pallone viene raffreddato mediante bagno di ghiaccio.

La miscela di reazione viene estratta tre volte con etere etilico per allontanare tutto il prodotto di dicarbometossilazione.

La fase acquosa viene saturata con carbonato potassico, filtrata su setto poroso ed estratta più volte con etere etilico.

Si anidrifca l'estratto con carbonato potassico e si evapora sotto vuoto il solvente.

Il residuo giallo, oleoso così ottenuto viene distillato a 1 torr. A 94-96°C distillano g 21,6 di N-carbometossi piperazina (resa 75%).

Gli spettri IR, NMR e l'analisi elementare sono in accordo con la struttura (III).

In un pallone da 500 ml fornito di agitatore meccanico e di refrigerante a ricadere vengono posti g 8,2 di N-carbometossipiperazina (0,056 moli), g 8,65 di 3-metossi, 3-fenil-1,2-propilenossido (0,053 moli) e 100 ml di metanolo.

Si scalda a ricadere per 3 ore e quindi si aggiunge una soluzione di g 5 di KOH in ml 50 di metanolo. Si scalda a ricadere sotto agitazione per 20 h e quindi si evapora sotto vuoto il solvente.

Si aggiunge acqua fino a dissoluzione del solido precipitato e si estrae con etere etilico.

Gli estratti vengono lavati con acqua, essiccati su carbonato potassico ed evaporati sotto vuoto.

Si ottengono g 16,1 di 1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenilpropil]piperazina in forma di olio viscoso (resa 93%).

Gli spettri IR, NMR e l'analisi elementare sono in accordo con la struttura (II).

Grammi 25 di 1[2-idrossi-3-metossi, 3-fenilpropil]piperazina e g 21,5 di 2-metossi, 2-fenil-etil bromuro vengono fusi a 100°C in un palloncino da 250 ml e mantenuti a questa temperatura per 30 ore.

La miscela semisolidata ottenuta viene ripresa con acqua e poco etere etilico.

La fase acquosa viene saturata con carbonato potassico ed estratta 4 volte con etere etilico.

Si ottengono g 38 di 1-(2-idrossi-3-metossi-3-fenilpropil)-4-(2-metossi-2-feniletil)piperazina puro con rese praticamente teoriche.

P.F. 115-121°C.

Gli spettri IR, NMR e l'analisi elementare sono in accordo con la struttura (I).

La cromatografia su strato sottile dà una macchia unica.

Esempio 2

Preparazione dell'intermedio 2-metossi, 2-fenil-etil bromuro.

In un pallone da 3 litri fornito di agitatore meccanico, refrigerante a ricadere ed imbuto gocciolatore vengono posti g 52 (0,5 moli) di stirene, 1000 ml di metanolo assoluto e 0,55 equivalenti di resina Amberlite IRA 900 in forma basica. Il pallone viene raffreddato in modo da mantenere la temperatura interna a circa -10°C. Sotto energica agitazione vengono aggiunti lentamente 25,5 ml (0,5 moli) di bromo.

Si lascia reagire per 30' a -10°C, quindi si porta a temperatura ambiente e si filtra la resina.

Il filtrato evaporato sotto vuoto fornisce g 100 di 2-metossi, 2-fenil-etil bromuro puro con una resa del 95%.

La stessa reazione è stata realizzata impiegando come catalizzatore, anziché la resina basica, l'acetato di mercurio.

In tal caso, terminata l'aggiunta di bromo, si è scaldata la miscela per 30 minuti a ricadere.

Rese del 90% circa.

Esempio 3

Preparazione dell'intermedio 3-metossi, 3-fenil-1,2-propilenossido.

In un pallone da 3 litri come impiegato nell'esempio 2 vengono introdotti g 67 (0,5 moli) di alcool cinnamico, ml 1000 di metanolo assoluto e 0,55 equivalenti di resina Amberlite IRA 900.

Si procede come nell'esempio 2 ottenendo g 115 di alcool 3-metossi, 3-fenil-2-bromo propilico con una resa

del 95%. In un pallone da 2 litri a tre colli, munito di agitatore meccanico e refrigerante a ricadere, vengono introdotti g 216 di alcool 3-metossi, 3-fenil-2-bromopropilico sciolti in 1000 ml di etere etilico. Si raffredda in ghiaccio e si aggiungono a porzioni g 100 di KOH finemente polverizzata. Si tiene a ricadere sotto agitazione per 1 ora.

Si filtra su setto poroso e si evapora il solvente sotto vuoto.

Il prodotto viene distillato a 2 torr e raccolto a 80-85°C.

Si ottengono g 113 di prodotto puro con una resa pari circa all'80%.

La stessa preparazione è stata ripetuta, ma preparando l'alcool 3-metossi, 3-fenil-2-bromo propilico con acetato di mercurio come catalizzatore anziché la resina basica.

Terminata l'aggiunta di bromo la miscela di reazione è stata fatta rifluire per 30 minuti.

Rese in alcool del 92%.