

1er CERTIFICADO DE ADICION.
=====

Case 426 B.
=====

279199

13 JUL



Memoria Descriptiva

sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 261.826 , concedida el 9 de diciembre de 1960, por " Procedimiento para la obtención de nuevas piperazinas N,N-disustituidas".

=====

Solicitante:

MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en:
Dagenham, Essex, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a compuestos heterocíclicos terapéuticamente útiles, y a procedimientos para su preparación. Constituye una mejora o modificación del invento descrito y reivindicado en la Memoria de la Patente nº 261.826 de los mis-

5.

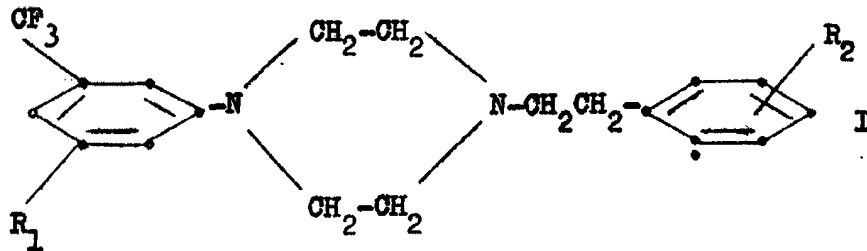
193 JUN 10



279199

mos solicitantes.

En dicha Memoria, se describen compuestos de N-fenilpiperazina de la fórmula general:



- 5. - en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo, y R_2 representa un átomo de hidrógeno e un grupo nitro, amino, mono- e di-alkilamino, mono- e di-(hidroxi-alkil)amino, acilamido alifático (incluso sulfamido) o N-alkil acilamido alifático, en la posición meta o para del anillo fenílico- y las sales ácidas de adición de dichos compuestos. En la mencionada Memoria, se indica que los compuestos y las sales ácidas de adición de los mismos, poseen propiedades farmacológicas y sicotrópicas de utilidad en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos.
- 10.
- 15.

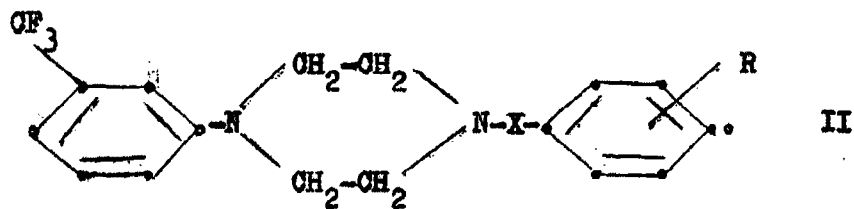
Se ha comprobado, inesperadamente, después de ulteriores investigaciones y experimentos, que los compuestos relacionados con los de la fórmula I, con la cadena etilénica entre los grupos piperazinilo y fenilo sustituida por un grupo

- 20. $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ o
- $-\text{CH}-\text{CH}_2-$
|
 CH_3



poseen también propiedades farmacológicas y sicotrópicas que comprueban su utilidad en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos.

De acuerdo con este invento, por tanto, se proporcionan compuestos hasta ahora desconocidos de N-fenilpiperazina de la fórmula general



-en la que X representa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$

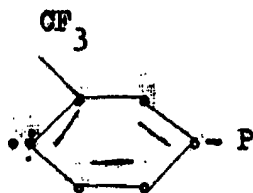
10. y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o amino, o alquilamino, dialkilamino, mono-hidroxiálkilamino, di(hidroxiálkil)amino, acilamido alifático o alcano-sulfamido que contenga como máximo 6 átomos de carbono- y las sales ácidas de adición de los mismos. Los compuestos de la fórmula II, poseen las propiedades antes citadas, y
15. los compuestos preferidos para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos, son aquéllos en los que X representa $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino o dimetilamino. Son de importancia especial;
20. 1-2'-(p-aminofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina, 1-2'-(p-dimetilaminofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina y



279199

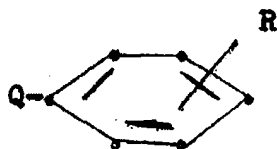
1-1'-metil-2'- feniletil-4-(m-trifluorometilfenil) piperazina, y sus sales ácidas de adición.

5. Los nuevos compuestos de la fórmula II pueden prepararse aplicando los métodos descritos en la Memoria de la Patente nº 261.826 para la preparación de los compuestos de N-fenilpiperazina, de fórmula general I. Los métodos por medio de los cuales pueden prepararse los compuestos de la fórmula II, pueden describirse genericamente como comprendiendo la interacción de los compuestos de las fórmulas:



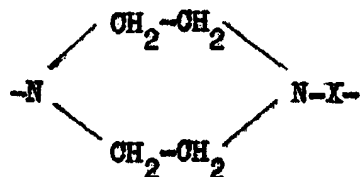
III

y



IV

en las que P y Q son grupos tales que reaccionarán entre sí para formar un grupo de la fórmula



V

y X y R son como antes se indicó y, si se desea, cuando X en el producto obtenido es



1300
2,791,99

$-\text{CH}_2\text{CO}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ reduciendo por métodos conocidos en esencia el grupo primere a $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ y el último a $-(\text{CH}_2)_4-$, y convirtiendo opcionalmente, por métodos en esencia conocidos, un grupo R en el producto resultante, en otro grupo comprendido también en la definición de R.

5.

De acuerdo con una característica de este invento, los compuestos de fórmula general II se preparan por la reacción de N-m-trifluorometilfenilpiperazina, con un compuesto de la fórmula general

10.



VI

en la que Y representa el residuo ácido de un ester reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de ester sulfúrico o sulfónico, y X y R son los antes definidos. La reacción, con preferencia, se realiza calentando los reactivos, en un disolvente inerte tal como un alcohol (por ejemplo etanol), una cetona (por ejemplo acetona), un hidrocarburo bencénico o un hidrocarburo halogenado, en presencia de un agente de fijación de ácido, tal como un metal alcalino o un derivado del mismo, por ejemplo un carbonato, alóxido, amida o hidruro de metal alcalino, o una base terciaria tal como trietilamina. El agente fijador de ácido, es convenientemente un exceso de N-m-trifluorometilfenilpiperazina. Como variante, los compuestos de la fórmula

15.

20.

25.

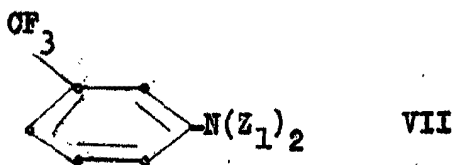
13 JUL 1952

279199

II en los que X representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ y R representa un grupo nitro, se preparan haciendo reaccionar N-m-trifluorometilfenilpiperazina, con o-, m- o p-nitrofenilbutadieno, opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como n-propanol.

5.

De acuerdo con otra característica de este invento, los compuestos de fórmula general II, se preparan por la reacción de un derivado de anilina de la fórmula general



10.

con un compuesto de la fórmula general



en las que uno de los símbolos Z_1 y Z_2 representan un átomo de hidrógeno, y el otro representa un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Y}$, siendo Y, X y R como se definieron, la reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente, y en presencia o en ausencia de un agente fijador de ácido, pero, con preferencia, se lleva a cabo en presencia de un disolvente y un agente fijador de ácido, como se indica en relación con el procedimiento antes descrito.

15.

20.

De acuerdo con una nueva característica de este invento, los compuestos de fórmula general II en los que R representa un grupo amino primario,

13 JUL 1960



279199

- pueden prepararse por la reducción de los compuestos correspondientes de fórmula general II, en los que R representa un grupo nitro, por métodos conocidos en esencia para la reducción de un grupo nitro a un grupo amino, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, o por reacción con sulfato ferroso acuoso, o por reacción con cloruro estannoso en ácido clorhídrico. Análogamente, los compuestos de fórmula general II, en los que X representa una agrupación $-(CH_2)_4-$ pueden prepararse por reducción de los compuestos correspondientes de la fórmula II, en los que X representa $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ por métodos conocidos, en esencia para la reducción de un doble enlace etilénico, por ejemplo, por hidrogenación catalítica.
5. Además, los compuestos de la fórmula II en los que X representa la agrupación $-CH_2-CH(OH)-$ pueden prepararse por reducción de los compuestos correspondientes de la fórmula general II, en los que X representa $-CH_2-CO-$, utilizando el método general para la reducción de un grupo $-CO-$ a $-CH(OH)-$ que sean conocidos en esencia por la literatura química, por ejemplo el tratamiento con hidruro litio-alumínico.
10. Como antes se indicó, el símbolo R puede representar una serie de grupos amino, diferentemente sustituidos. Queda comprendido en el alcance de este invento, el preparar un compuesto que tenga un sustituyente deseado, preparando primero un compuesto que tenga un sustituyente distinto del que se desea, y convirtiendo luego este sustituyente en el
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



279199

- que interesa. Así, los compuestos en los que R representa un grupo acilamido, pueden prepararse de las aminas primarias correspondientes, por métodos conocidos de acilación, tales como la acetilación, utilizando el anhídrido acético, o formilación, empleando ácido fórmico. Estos grupos acilamido pueden convertirse en un grupo amino, por hidrólisis, de acuerdo con métodos conocidos para hidrolizar amidas, o en grupos alquilamino, por reducción. Los compuestos en
5. los que R representa un grupo monohidroxi alquilamino, pueden prepararse haciendo reaccionar amino-compuestos primarios correspondientes, con por ejemplo clorofórmate cloroetílico y a continuación hidrólisis alcalina, o con un óxido alquilénico, tal como óxido de
10. etileno. Los compuestos en los que R representa un grupo di(hidroxi alkil)-amino, pueden prepararse partiendo de compuestos en los que R representa un grupo amina primario, por reacción con un óxido de al-
15. kileno.
20. Por la denominación de "metodos conocidos en esencia" tal como se emplea en esta Memoria y en las reivindicaciones adjuntas, se indican métodos utilizados con anterioridad o descritos en la literatura química.
25. Cuando los compuestos de la fórmula general II se utilizan para fines terapéuticos, en la forma de sales ácidas de adición, debe tenerse presente que solamente deberán utilizarse en la práctica aquellas sales que contengan aniones relativamente inocuos para el organismo animal cuando se
- 30.



- emplean en dosis terapéuticas, de tal modo que las propiedades fisiológicas beneficiosas, inherentes a los compuestos primitivos, no adquieran efectos secundarios imputables a dichos aniones; en otros términos, solamente se prevén las sales atóxicas. Las sales ácidas de adición adecuadas, comprenden los haluros (por ejemplo, cloruros), fosfatos, nitratos, sulfatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, metano-sulfonatos, isotionatos, y etano-disulfonatos. Estas sales pueden prepararse partiendo de las bases de la fórmula general II, por los métodos anteriormente empleados en la técnica de preparación de sales ácidas de adición. Por ejemplo, las sales ácidas de adición se han obtenido mezclando la base precisa con una cantidad equivalente de un ácido atóxico en un disolvente, y aislando la sal resultante, por filtración, después, si es necesario, de evaporación de parte o de todo el disolvente. Pueden purificarse por cristalización o por cualquier otro método corrientemente empleado en la técnica.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los ejemplos siguientes aclaran este invento:

E j e m p l o - 1.

- Se calentaron juntos, durante 16 horas y sometidos a reflujo, N-m-trifluorometilfenilipiperazina (de 46,7 g de bromuro, preparada como se describe en la patente nº 261.826), p-nitro-estireno bromhidrina (20 g) y tolueno seco (500 ml). La mezcla de reacción se enfrió y filtró, y el filtrado se lavó con agua (500 ml) y se secó con sulfato magnésico.
- 25.
- 30.



13

199

sico. La evaporación de la solución toluénica, proporcionó un aceite que cristalizó en isopropanol/éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y se recristalizó en isopropanol/ciclohexano para dar DL-1-2'-

5. (p-nitrofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil) piperazina (11,6 g, 38%), punto de fusión 75-78°C.

E j e m p l o - 2.

=====

Una solución de DL-1-2'-(p-nitrofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil) piperazina

10. (11,4 g) (preparada como se describe en el ejemplo 1)

en etanol (200 ml) se hidrogenó en catalizador de níquel Raney al 10%, a 14 kg/cm² y a 30°C. El residuo sólido obtenido por evaporación, se cristalizó en isopropanol/petróleo ligero (punto de ebullición

15. 60-80°C (para dar DL-1-2'-(p-aminofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil) piperazina en forma de sólido color crema pálido, microcristalino (8,4 g 80%) punto de fusión 120-120,5°C).

E j e m p l o - 3.

=====

20. Durante 6 horas se calentaron juntas sometidas a reflujo, 24 g de N-m-trifluorometilfenil-piperazina, 18 g de p-nitrofenilbutadieno y 250 ml de n-propanol, y la solución se trató a continuación

25. con carbón vegetal, se filtró en caliente y se evaporó para dar 43 g de un aceite marrón. El aceite se disolvió en 200 ml de isopropanol, y la solución se trató con ácido clorhídrico (9,3 ml, densidad = 1,18), se enfrió en hielo y se filtró. El producto bruto se recristalizó en etanol/éter para obtener 24,5 g

30. de monocloruro de 1-4 -p-nitrofenilbut-2'-enil-4-



19199

(m-trifluorometilfenil)-piperazina en forma de un sólido amarillo pálido, microcristalino de punto de fusión 195-196°C. Rendimiento 53%.

E j e m p l o - 4

5. Se hidrogenaron catalíticamente 12 g de monocloruro de 1-4'-p-nitrofenilbut-2'-enil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina, en solución metanólica (200 ml) sobre catalizador de óxido de platino al 4%, a 35 kg/cm² y una temperatura máxima de 22°C, para dar 5,7 g, rendimiento 51%, de monocloruro de 1-4'-p-aminofenilbutil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina en forma de agujas incoloras, punto de fusión 233-234°C (tubo cerrado y en vacío) en éter etanólico acuoso.
- 10.

15. E j e m p l o - 5.

- Una solución de 14,6 g de bromuro de p-nitrofenacilo en 250 ml de cloroformo seco, se añadió a gotas a -20 ± 3°C a una solución agitada de 27,5 g de N-m-trifluorometilfenilpiperazina en 150 ml de cloroformo. Después de terminar la adición, la suspensión se agitó a -20°C durante 4 horas, se filtró, y el filtrado se evaporó dejando un aceite que cristalizó en reposo. La trituración con éter proporcionó 13,9 g de 1-p-nitrofenacil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina, rendimiento 57% punto de fusión 104-107°C. El cloruro fundía a 168-172°C.
- 20.
- 25.

E j e m p l o - 6.

- Una solución de 10 g de 1-p-nitrofenacil-4-(m-trifluorometilfenil)-piperazina (preparada como se describe en el ejemplo 5) en 150 cc de metanol,
- 30.

173 JUL



279199

se hidrogenó sobre catalizador de níquel Raney a 23°C y 17,85 kg/cm², para obtener 5,4 g, rendimiento 59% de l-p-aminofenacil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina, punto de fusión 163-166°C, después de recristalización en isopropanol acuoso.

5.

E j e m p l o - 7.

- Se agitaron y calentaron durante 16 horas sometidos a reflujo, 5,1 g de m-trifluorometilamina, 8,2 g de DL-N,N-bis-(2-cloroetil)-2-fenil-isopropilamina, 3,4 g de carbonato sódico anhidro y 170 ml de n-butanol. Después de otra adición de carbonato sódico (3,4 g) se continuó la calefacción durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El aceite residual se disolvió en etanol, se añadió ácido clorhídrico concentrado, y la solución se evaporó a sequedad. La cristalización del residuo en isopropanol, proporcionó 2,1 g, rendimiento 17% de cloruro de DL-1-1'-metil-2'-feniletil-4-m-trifluorometilfenilpiperazina, punto de fusión 217-219°C.
- 10.
- 15.
- 20.

E j e m p l o - 8.

- Se hidrogenó sobre níquel Raney a 42 kg/cm² y 50°C, una mezcla de DL-1-2'-(p-aminofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina (2 g, preparados como se describe en el ejemplo 2) y 3 g de formaldehído solución acuosa al 40% en 250 ml de metanol. La solución se separó del catalizador, se concentró en vacío a sequedad y el residuo sólido se recristalizó en etanol acuoso (carbón vegetal) para
- 25.
- 30.



279199

dar 1,5 g, rendimiento 70% de DL-1-2'-(p-dimetilamino-fenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil)-piperazina, punto de fusión 140-142°C.

E j e m p l o - 9.

5. Se añadió 0,5 ml de anhídrido acético a una solución de 0,5 g de 1-2'-(p-amino-fenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina, preparada como se describe en el ejemplo 2, en 15 ml de agua que contenía 2 ml de ácido clorhídrico 2N. Se
10. añadió a continuación una solución de acetato sódico (2 g) en 10 ml de agua, y la mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió un ligero exceso de hidróxido sódico 2N y el producto se aisló extrayendo con cloro-
15. formo. La evaporación de la solución clorofórmica y la recristalización del residuo en isopropanol, proporcionó 0,3 g, rendimiento 70%, de 1-2'-(p-acetamidofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina punto de fusión 207-208°C.

20.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de llevarlo a la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 14 de julio de 1961 nº 25700/61, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo
- 25.
- 30.

13 JUL

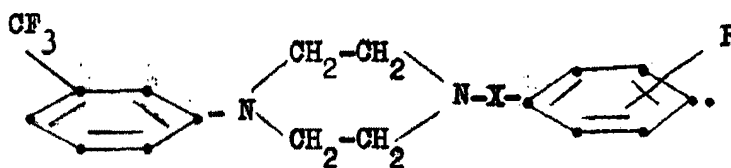


279199

lo que constituye la esencia del referido invento y per lo que se solicita ler Certificado de Adición en España: " MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 261.826, CONCEDIDA EL 9 DE DICIEMBRE

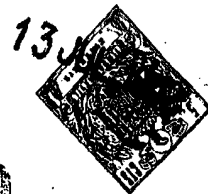
5. DE 1960, POR "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PIPERAZINAS N,N-DISUSTITUIDAS"; caracterizándose per lo siguiente:

10. 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 261.826, concedida el 9 de diciembre de 1960, per " Procedimiento para la obtención de nuevas piperazinas N,N-disustituídas, caracterizado porque éstas son de la fórmula

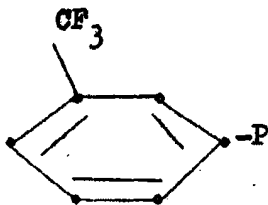


- en la que X representa un grupo $-(CH_2-CH(OH)-)$, $-CH_2CO-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ o $-CH-CH_2-$ con un grupo CH_3 unido al carbono central.

15. y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o amino, o un grupo alquilamino, dialkilamino, mono-hidroxi alquilamino, di(hidroxi alkil)-amino, acilamido alifático o alkano sulfamido que contengan como máximo 6 átomos de carbono-, y sus sales ácidas de
20. adición, y además per comprender la interacción de los compuestos de las fórmulas



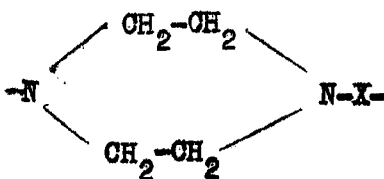
279199



y



en las que P y Q son grupos tales que reaccionan entre sí para formar un grupo de la fórmula



y X y R son como antes se indicó y, si se desea, cuando X en el producto obtenido es $-\text{CH}_2\text{CO}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$

5.

CH_2 , reduciendo por métodos conocidos en esencia el grupo primero a $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$ y el último a $-(\text{CH}_2)_4-$,

y convirtiendo opcionalmente, por métodos conocidos en esencia, un grupo R, en el producto resultante, en otro grupo comprendido también en la definición de R y

10.

una N-fenilpiperazina de base obtenida, en una sal

13 JUL 1962



279199

ácida de adición.

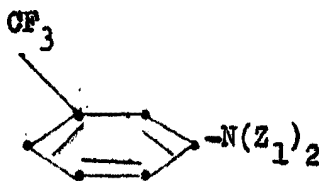
5. 2ª.- Mejoras, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por comprender el hacer reaccionar N-m-trifluorometilfenil-piperazina, con un compuesto de la fórmula



en la que Y representa el residuo ácido de un ester reactivo, y X y R son como se indica en la reivindicación 1ª.

10. 3ª.- Mejoras, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque X representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ y R representa un grupo nitro y por comprender el hacer reaccionar N-m-trifluorometilfenil-piperazina, con un nitrofenilbutadieno.

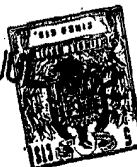
15. 4ª.- Mejoras, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por comprender el hacer reaccionar un derivado de anilina de la fórmula general



con un compuesto de la fórmula general



13 JUN 1961



en las que uno de los símbolos Z_1 y Z_2 representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Y}$, en el que Y representa el residuo ácido de un ester reactivo, y X y R son como se ha indicado en la reivindicación 1ª.

5.

5ª.- Mejoras, según lo especificado en las reivindicaciones 2ª, 3ª ó 4ª, caracterizado por continuarse por la reducción mediante métodos en esencia conocidos de un grupo X, cuando en el producto obtenido es $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, a $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ o $-(\text{CH}_2)_4-$, respectivamente.

10.

6ª.- Mejoras, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque R representa un grupo nitro, seguido por la etapa de reducir el grupo nitro, en el producto resultante, por métodos conocidos en esencia, en un grupo amino-primario, y opcionalmente, alcoholando o acilando el amino grupo para dar un derivado N-fenilpiperazina, como se define en la reivindicación 1ª, representando R un grupo alquilamino, dialkilamino, monohidroxi alquilamino, di(hidroxi alquilamino, acilamido alifático o alcano-sulfamido.

15.

20.

7ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 261.826, concedida el 9 de diciembre de 1960, por " Procedimiento para la obtención de nuevas piperazinas N,N-disustituidas"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

25.

13 JUL 1962



279199

Esta memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUL 1962

MAY & BAKER LIMITED.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY