

14 FEB. 1965 304350

P.- 27.655

A 78.395
Case 20.410 LH(LJR)



304350

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud de

de

CERTIFICADO DE ADICION

formulada el 24 de Septiembre de 1964, con el Núm. 304.350

en

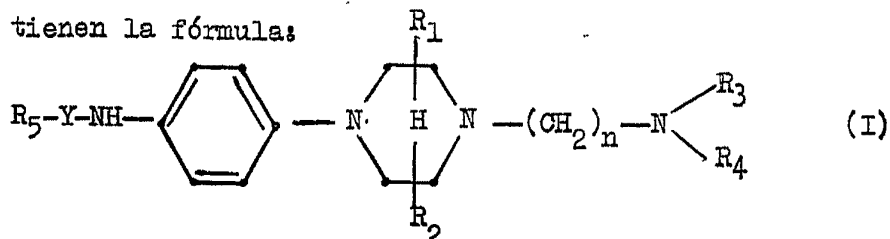
ESPAÑA

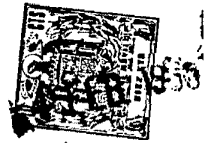
a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Township of Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL" Núm. 291.187, expedida el 14 de Noviembre de 1963, por: "Un procedimiento para preparar piperacinas sustituidas"

La presente invención se refiere a nuevas aminoalcoholén piperacinas 1-sustituidas-4-sustituidas, y a métodos para preparar las mismas.

Las piperacinas sustituidas de la presente invención tienen la fórmula:





donde \underline{n} es 3 o 4; R_1 y R_2 son, cada uno, átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior; R_3 y R_4 son, cada uno, átomos de hidrógeno, grupos alcoholo o aralcoholo inferior; y R_5 es un grupo alcoholo, alcoxi o arilo, e \underline{Y} es $-\text{SO}_2-$ o $-\text{C}-$.

5

Cuando R_5 es un radical heterocíclico, el heterociclo no contiene más de 4 heteroátomos, y el resto son átomos de carbono.

10

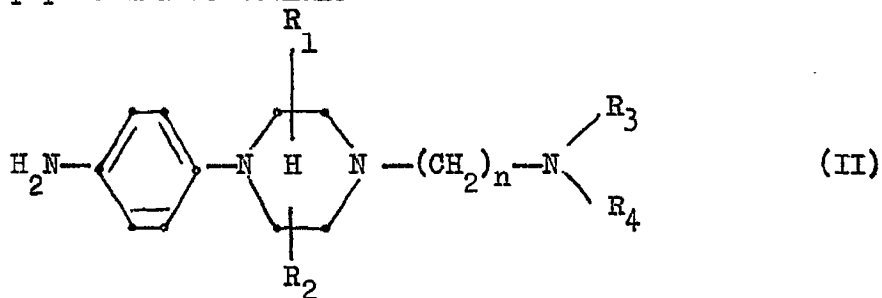
Cuando R_5 es un radical arilo, el radical puede ser, por ejemplo, un radical clorofenilo, nitrofenilo, aminofenilo, trinitrofenilo, naftilo, cloronaftilo.

15

Las sales por adición de ácido del compuesto de fórmula (I) incluyen sales tales como hidroccloruros, sulfatos, maleatos, y 1,1'-metilén-bis-(2-naftol-3-carboxilatos) y sales cuaternarias.

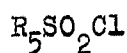
Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar las piperacinas sustituidas de fórmula (I), caracterizado por hacer reaccionar un derivado de piperacina de fórmula

20



25

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y \underline{n} son tal como se han definido anteriormente, con: (a) un haluro de sulfonilo de fórmula



30

donde R_5 es un grupo alcoholo o arilo, o (b) un agente amidante capaz de insertar el grupo $R_5-\text{C}-$, donde R_5 es un grupo

304350



alcoholo, alcoxi o arilo, y (c) formar, si así se desea, sales farmacéuticamente aceptables.

5 El procedimiento general para la síntesis de los compuestos en los que Y es SO_2 y las sales maleato es, por ejemplo, como sigue.

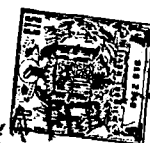
10 Se puede usar una solución o una suspensión en agua que contenga hidróxido sódico; en este caso se obtiene directamente la base libre a partir de 1-(4-aminofenil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina en un disolvente adecuado (acetato de etilo, benceno, acetona, éter, dioxano, etc.), que se calienta con un ligero exceso de un compuesto $\text{R}_5\text{SO}_2\text{Cl}$ (donde R_5 es un alcoholo o arilo). La mezcla de reacción resultante se calienta después suavemente durante unas pocas horas u, opcionalmente, se agita a temperatura ambiente durante un periodo más largo. Se recoge el precipitado y se convierte en base libre por tratamiento con un álcali o solución alcalina. La base libre se aísla y purifica, o se convierte en sal, preferiblemente dimaleato o difumarato.

20 El procedimiento general para la síntesis de los compuestos en los que Y es -C- y sus sales hidrocioruro o maleato es como sigue.

25 Se puede usar una solución o suspensión en agua que contenga hidróxido sódico; la base libre se obtiene directamente a partir de, por ejemplo, 1-(4-aminofenil)-4-(3-dimetilaminopropil) piperacina en un disolvente adecuado (acetato de etilo, benceno, acetona, éter, dioxano, etc) que se trata con un compuesto R_5COCl (en ligero exceso), donde R_5 es un grupo alcoholo o arilo. La mezcla resultante se calienta suavemente durante unas pocas horas, se agita a temperatura ambiente durante un periodo más largo de tiempo. La

30

004350



adición de otra mol de cloruro de hidrógeno dará la sal dihidrocloruro. Como alternativa, la sal monohidrocloruro se recoge, se convierte en base libre y luego en sal dimaleato.

5 Cuando se sustituye el haluro de acilo o arilo por un anhídrido, lo que sigue es lo mismo, salvo en que se necesitan dos moles de cloruro de hidrógeno para formar la sal dihidrocloruro.

Se pueden usar otros agentes de acilación o arilación, tal como el éster o incluso el ácido libre.

10 Los compuestos de la presente invención son activos para inhibir el crecimiento de protozoos. Son particularmente activos para inhibir los protozoos del género Trypanosoma, diferentes especies del cual se conocen como agentes causantes de importantes enfermedades parasitarias en el
15 hombre y los animales (por ejemplo, tripanosomiasis o "enfermedad del sueño"). Por ejemplo, el compuesto 1-(7-cloro-4-quinolinil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina ha resultado ser activo frente a infecciones experimentales de -
Trypanosoma cruzi en ratones. El Trypanosoma cruzi es el agente
20 te causante, en Sudamérica, de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana.

Las piperacinas sustituidas anteriormente descritas se pueden administrar como ingrediente activo en composiciones del compuesto y un vehículo comestible. Aunque la cantidad de droga que se haya de dar diariamente dependerá de muchos factores, tales como tamaño, peso, edad, etc., del animal de sangre caliente, se ha descubierto que una toma diaria comprendida entre 1 mg y 500 mg/kg de peso del cuerpo producirá buenos resultados. La unidad de dosificación puede estar
25 30 tar en forma de unidad única por día, o en formas más peque-



ñas para su uso como unidades múltiples por día. En el caso de que se trate de tabletas, pueden ser de tamaño mayor, teniendo muescas para su uso como unidades fraccionarias una o más veces por día.

5 Las composiciones se pueden administrar en forma de cápsulas de gelatina blandas o duras. También puede haber presentes en las cápsulas diluyentes tales como lactosa, almidón, óxido de magnesio, estearato de magnesio y similares. Las cápsulas pueden ser lo suficientemente grandes para proporcionar la dosis diaria conveniente, o más pequeñas, para
10 usarlas en dosis múltiples diarias.

Las composiciones se pueden administrar como soluciones o suspensiones parenterales. Si son convenientes las dosis mayores en cantidades pequeñas, en algunos casos puede
15 ser necesario usar suspensiones parenterales.

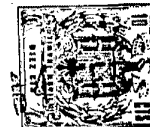
Las composiciones de la presente invención pueden tomar la forma de jarabes o gotas pediátricas. Tales formulaciones contienen generalmente uno o más de los siguientes productos: agentes de suspensión, sales tampón, estabilizantes,
20 agentes de preservación, etc.

Lo que sigue ilustra el procedimiento de la presente invención.

Ejemplo 1

25 Preparación de 1-(4-bencenosulfonamidofenil)-4-(3-dimetilaminopropil)-piperacina

Se añadió un ligero exceso de cloruro de bencenosulfonilo a una solución en acetato de etilo (100 ml) de 1-(4-aminofenil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina (6,6 g). Se formó inmediatamente un precipitado. Se agitó la mezcla, al tiempo que se ca-
30



lentaba suavemente en un baño de vapor de agua, durante 2 horas. Se enfrió la mezcla, se recogió el sólido, y se neutralizó con hidroxido sódico. La base libre resultante, 1-(4-bencenosulfonamidofenil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina, se purificó por recristalización con etanol; rendimiento, 2,8 g (28%); punto de fusión, 152-153°C. (desc.)

Ejemplo 2

Preparación de dimaleato de 1-(3-dimetilaminopropil)-4-(2-naftalenosulfonamido)fenilpiperacina

Se siguió el método general del Ejemplo 1, reemplazándose el cloruro de bencenosulfonilo por cloruro de 2-naftalenosulfonilo. La base libre obtenida se convirtió en la sal dimaleato; rendimiento, 2,0 g (11,7%); punto de fusión, 120-123°C. (desc.)

Ejemplo 3

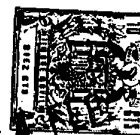
Preparación de dimaleato de 1-(3-dimetilaminopropil)-4-(4-metanosulfonamidofenil)piperacina

Se siguió el método general del Ejemplo 1, reemplazándose el cloruro de bencenosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo. Se obtuvo la sal dimaleato de la base libre, con un rendimiento de 5,9 g (41%); punto de fusión, 148-150°C. (desc.)

Ejemplo 4

Preparación de dimaleato de 1-(3,4-diclorobencenosulfonamido)fenil-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina

Empleando cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo de igual forma que en los anteriores Ejemplos 1 a 3, se obtu-



vieron 7,5 g (43%) del compuesto reseñado; punto de fusión, 122-124°C. (desc.)

Ejemplo 5

5 Preparación de dimaleato de 1- Δ -(2,5-diclorobencenosulfonamido)fenil-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina

Empleando cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo de igual forma que en los anteriores Ejemplos 1 a 3, se obtuvo el compuesto reseñado con un rendimiento de 7,0 g (40%);
10 punto de fusión, 146-147°C. (desc.)

Ejemplo 6

Preparación de dimaleato de 1-(3-dimetilaminopropil)-4- Δ -(2,3,4-triclorobencenosulfonamido)fenilpiperacina

15 La aplicación de cloruro de 2,3,4-triclorobencenosulfonilo de igual forma que en los anteriores Ejemplos 1 a 5, produjo el compuesto reseñado con un rendimiento de 9,3 g (50%); punto de fusión, 160-163°C. (desc.)

Ejemplo 7

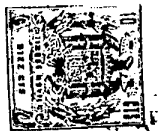
20

Preparación de dimaleato de 1- Δ -(2,3-diclorobencenosulfonamido)fenil-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina

Empleando cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo de igual forma que en los anteriores Ejemplos 1 a 6, se produjo el compuesto reseñado con un rendimiento de 7,2 g (40%);
25 punto de fusión, 120°C. (desc.)

Ejemplo 8

30 Preparación de dimaleato de 1-(3-dimetilaminopropil)-4- Δ -(2,3,5,6-tetraclorobencenosulfonamido)fenilpiperacina



4 FEB

El uso de cloruro de 2,3,5,6-tetraclorobencenosulfoni-
lo de igual forma que en los anteriores Ejemplos 1 a 7 pro-
dujo un rendimiento de 4,2 g (19,3%) del compuesto reseña-
do; punto de fusión, 173-174°C. (desc.)

5

Ejemplo 9

Preparación de dimaleato de 1-(4-benzamidofenil)-4-(3-di-
metilaminopropil)piperacina

Se trató a reflujo durante 18 horas una mezcla de 6,9
10 g de tetrahidrocloreuro de 1-(4-aminofenil)-4-(3-dimetila-
minopropil)piperacina, 8,5 g de bicarbonato sódico, 2,5 ml
de cloruro de benzoílo, 5 ml de agua y 500 ml de acetona.
Las sales inorgánicas se separaron por filtración, y se qui-
tó el disolvente a vacío, dejando la base libre en forma
15 sólida. Este sólido se convirtió en la sal dimaleato; ren-
dimiento, 5,1 g (50%); punto de fusión, 182-183°C. (desc.)

Ejemplo 10

Preparación de dihidrocloreuro de 1-(4-dicloroacetamidofenil)
20 -4-(3-dimetilaminopropil)piperacina

Una solución de 6,6 g de 1-(4-aminofenil)-4-(3-di-
metilaminopropil)Piperacina en 100 ml de acetato de etilo se
trató con una solución de 11 g de cloruro de dicloroacetilo en
50 ml de acetato de etilo. Luego se calentó suavemente la
25 mezcla durante 2 horas, se enfrió, y se trató con 4,8 ml
de una solución 5,75N de cloruro de hidrógeno en alfa-propa-
nol. La sal dihidrocloreuro resultante se recogió y recrís-
talizó con metanol; rendimiento, 6,0 g (54%); punto de fu-
sión, 250-252°C. (desc.)

304350



Ejemplo 11

Preparación de dihidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-4-
(4-tricloroacetamidofenil)piperacina

5 La preparación del compuesto reseñado se realizó igual que en el Ejemplo 10, empleándose cloruro de tricloroacetilo. El rendimiento fué de 4,5 g (37%); punto de fusión, 278°C. (desc.)

Ejemplo 12

10 Preparación de dihidrocloruro de 1-(4-cloroacetamidofenil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina

15 La síntesis del compuesto reseñado se realizó igual que en el ejemplo 10, empleándose cloruro de cloroacetilo. El rendimiento fué de 4,2 g (41%); punto de fusión, 245°C. (desc.)

Ejemplo 13

Preparación de dimaleato de 1-(4-carbetoxiaminofenil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperacina

20 La preparación del compuesto reseñado se efectuó esencialmente igual que en el Ejemplo 10, empleándose cloroformiato de etilo. El dihidrocloruro resultante se convirtió en base libre y luego en dimaleato; rendimiento, 4,2 g (30%); punto de fusión, 167°C (desc.)

25

Ejemplo 14

Preparación de dimaleato de 1-(3-dimetilaminopropil)-4-(4-lauroimidofenil)piperacina

30 La preparación del compuesto reseñado se efectuó igual que en los Ejemplos 10 y 13, empleándose cloruro de lauroílo.

304350



El rendimiento en dimaleato fué de 6,2 g (37%); punto de fusión, 156,5-157,5°C. (desc.)

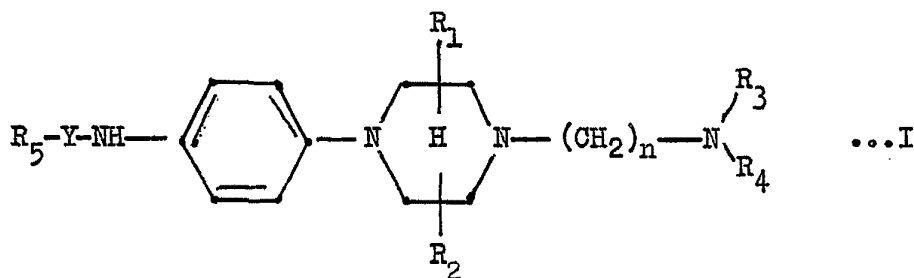
5

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

1.º.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal núm. 291.187, o sea en el procedimiento para preparar piperacinas sustituidas de la fórmula

15



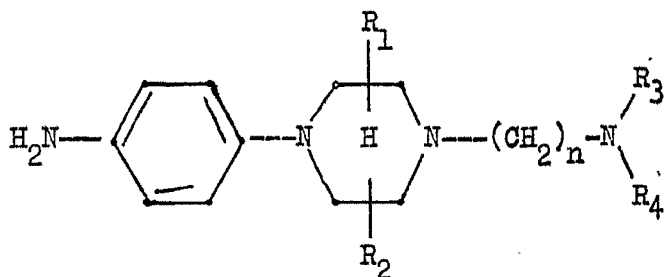
20

en donde n es 3 ó 4; R_1 y R_2 son cada uno de ellos átomos de hidrógeno o radicales alcohilo inferiores; R_3 y R_4 son cada uno de ellos átomos de hidrógeno, o radicales aralcohilo o alcohilo inferiores; y R_5 es un radical alcohilo, alcoxi, o

25

arilo, e Y es $-SO_2-$ ó $-C(=O)-$, caracterizadas por hacer reaccionar un derivado de piperazina de la fórmula

30435.0



10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n son como se han definido anteriormente, con : (a) un haluro de sulfonilo de la fórmula R_5SO_2Cl en donde R_5 es un radical alcohilo o arilo; o (b) un agente amidante capaz de insertar el grupo $R_5C(=O)-$ en donde R_5 es un radical alcohilo, alcoxi o arilo; (c) y, sin se desea formar sales farmacéuticamente aceptables.

15 2º.- Mejoras de acuerdo con el punto 1, caracterizadas por el hecho de que el haluro de sulfonilo es haluro de bencenosulfonilo.

3º.- Mejoras de acuerdo con el punto 2, caracterizadas por el hecho de que el haluro de bencenosulfonilo está sustituido por 1 a 4 átomos de cloro.

20 4º.- Mejoras de acuerdo con el punto 1, caracterizadas por el hecho de que el haluro de sulfonilo es cloruro de 2-naftalenosulfonilo.

5º.- Mejoras de acuerdo con el punto 1, caracterizadas por el hecho de que el agente amidante es un cloruro de acilo.

25 6º.- Mejoras de acuerdo con el punto 5, caracterizadas por el hecho de que el cloruro de acilo está sustituido por 1 a 3 átomos de cloro.

7º.- Mejoras de acuerdo con el punto 1, caracterizadas por el hecho de que el agente amidante es cloroformiato de etilo.

30 8º.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente

304350

4 FEB 1965

Principal número 291.187.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

P.A.

4 FEB. 1965

[Handwritten signature]

304350

AVS. *m. ca*