

3 2 3 5 3 3

3 2 3 5 3 3

25 FEB 1965



MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -
Invención que, por veinte años, se solicita para España y -
sus Colonias, a favor de Don Roland YVES MAUVERNAY, de na-
cionalidad francesa, residente en La Baumette, Riom 63 ----
(Francia), con prioridad de la Patente inglesa nº 9982/65, -
de fecha 9 de Marzo de 1.965.-----

p o r

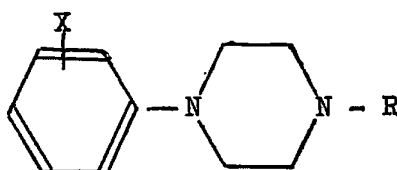
" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS --
QUIMICOS PROVISTOS ESPECIALMENTE DE PROPIEDADES ANALGESI-
CAS, ANTIHISTAMINICAS Y SEDANTES "



323533

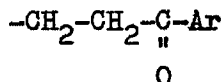
La presente invención se refiere a una nueva clase de --
 fenil-piperazinas provistas de interesantes propiedades, es
 pecialmente analgésicas, antihistamínicas y sedantes, que --
 hacen de ellas útiles medicamentos neurolépticos, así como
 a un procedimiento para su preparación.

Dicha clase puede ser identificada por la fórmula gene--
 ral

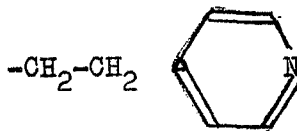


en la cual :

- R representa un radical cetónico de la fórmula :



(donde Ar representa un radical fenilo, tienilo, halógenofe--
 nilo, alquilfenilo o alcoxifenilo) o un radical 4-etil-piri--
 dilo de la fórmula :



- y X representa un halógeno, y especialmente F o Cl.

Además de estas sustancias en sí mismas, la invención se
 refiere a sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente
 aceptables, y en particular a los clorhidratos y bromhidra--
 tos.

A título de ejemplo, se indica en la Tabla I siguiente --
 cierto número de compuestos que caen dentro de la invención
 así como algunas de sus características físicas.

TABLA I

Compues to nº	X	R	F(base) g C	sal	F(sal) g C	N% cal. halido

323533

25 FEB






	1	p-Cl	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$	-	clorhidrato	167	7,68	7,67
	2	p-Cl	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	-	bromhidrato	192	6,50	6,63
	3	p-Cl	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	-	"	197	6,55	6,62
	4	p-Cl	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	-	"	189	6,31	6,35
30	5	p-Cl	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)$	-	"	188	6,61	6,67
	6	p-F	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$	-	clorhidrato	149	8,03	8,05
	7	p-F	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	-	"	162	7,64	7,66
	8	p-F	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	-	"	166	7,31	7,31
	9	p-F	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	-	"	152	7,92	7,93
35	10	p-F	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$	73	Triclorhidrato	165	10,64	10,53
	11	p-F	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	87	"	164	10,64	10,70
	12	p-F	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{OCH}_3$	-	clorhidrato	169	7,38	7,38
	13	o-F	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	63	triclorhidrato	165	10,64	10,65
	14	o-F	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	58	"	169	10,64	10,69

323533

25 FEB 1966



40	15	o-F	$-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{ }}{C}-$		-	clorhidrato	149	8,02	8,04
	16	o-F	$-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{ }}{C}-$		-	"	162	7,32	7,28
	17	o-F	$-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{ }}{C}-$		-	"	155	7,92	7,80

Se preparan estos compuestos según la invención partien--
do de una halógenofenilpiperacina por reacción con una ceto--
na y formol (reacción de Mannich), o con 4-vinilpiridina, se
45 gún el significado de R en la fórmula anterior.

Ejemplo 1

Preparación de clorhidrato de 1-(4-fluoro)-fenil-4-(3-fenil--
propano-3-ona)-piperacina (compuesto nº 6).

50 Se calientan durante aproximadamente 5 horas, con reflujo
21,65 g (0,1 mol) de clorhidrato de 1-(4-fluoro)-fenilpiperacina,
14,4 g (0,12 moles) de acetofenona y 3,75 g (0,125 moles) de trioximetileno con 0,2 ml. de HCl concentrado y 50 ml de etanol.

55 Al enfriarse, el producto se cristaliza. Se filtra, se lava
con etanol y luego se vuelve a recristalizar en etanol, obteniendo un polvo cristalino blanco que posee las características indicadas en la Tabla I.

Ejemplo 2

60 Preparación de triclorhidrato de 1-(4-fluoro)-fenil-4-(2-(4--
piridil)7-etilpiperacina (compuesto nº 10).

Se calientan con reflujo, durante aproximadamente 24 ho--
ras, 18 g (0,1 mol) de 1-(4-fluoro)-fenilpiperacina con 10 g
5 (0,1 mol) de 4-vinilpiridina en 50 ml de etanol en presen--
cia de 8 g de ácido acético cristalizado.

65 Se elimina el disolvente, luego se absorbe el residuo --



70 pastoso en agua fría, se alcaliniza con una solución acuosa al 50% de Na OH. Previa extracción con éter y luego recristalización en ciclohexano, se obtiene la base (p.f. = 732 C.). Se obtiene el clorhidrato acidificando la solución etanólica con HCl gaseoso (p.f. = 1652 C.).

75 Este producto es representativo de los compuestos que constituyen el objeto de la invención, ya que posee un conjunto de propiedades que lo hacen particularmente valioso. Así, por ejemplo, su acción es apreciable comparable con la de la clorpromacina, aunque notablemente menos tóxica.

Dicho producto posee :

- una acción analgésica,
- una acción antihistamínica,
- 80 - una acción sobre el sistema nervioso autónomo,
- una acción catatonígena,
- una acción hipotermizante,
- una acción antistraub (síndrome morfínico o reacción de Straub),
- 85 - una protección contra las dosis mortales de adrenalina y de noradrenalina (i.v.).

90 Se indicarán a continuación en la Tabla II, para cierto número de compuestos según la invención, entre los cuales - el producto nº 10, los valores numéricos de dichas propiedades, obtenidos de acuerdo con los procesos de ensayo siguientes:

A - Toxicidad aguda - DL 50 : método de B. Behrens y C. Karber (Arch. F. Exp. Path. Pharm. 177, 379, 1935) en el ratón, por vía oral. Se expresa en mg/Kg.

95 B - Acción analgésica - Ha sido demostrada por dos métodos :

a) Estimulo térmico: método de Eddy N.B., y Leimbach D. (J.



Pharmacol. Exp. Ther. 107, 385, 393, 1953).

100 ED 50 = dosis que aumenta el tiempo de exposición de los animales tratados en más de 5 segundos con respecto al tiempo de exposición de los animales testigos.

b) Estímulo químico : método de Köster modificado por Witkin (Koster R., Anderson M. y De Beer E.J., Fed. Proc., 18, 412, 1959) y (Witkin L.B., Heubner C.F., Galdi F., O'Keefe E., Spitaletta P. y Plummer A.J., J. Pharmacol., Exp. Ther., 133, 400, 408, 1961).

ED 50 = analgesia del 50%, es decir una disminución del 50% del número de crisis dolorosas en los animales tratados en comparación con los animales testigos.

110 C - Acción antihistamínica - Ha sido estudiada por el método de protección contra el broncoespasmo creado por aerosol de histamina en la cobaya. La dosis utilizada es el 1/20 de la DL 50.

En la Tabla :

115 I = inactivo.

S.A. = producto que no protege por completo a los animales. La dosis indicada es la que protege por completo a los animales contra un aerosol de histamina (se considera total la protección cuando el aumento del tiempo de exposición es superior a 10 minutos).

D - Sedación general -

a) Varilla rotatoria o Rotarod : Tripod J., Studer A., Meyer R., Arch. Int. Pharmacol., 112, 319, 1957.

125 b) Evasión o "climbing test" : Kneip P., Arch. Int. Pharmacol., 1960, 126, 228.

c) Chimenea : Boissier J.R., Tardy J., Diverres J.C., Médic. Exp. 3, 81, 1960.

d) Acción catatonígena en la rata : se colocan las patas --



130

traseras de las ratas sobre tapones de dos centímetros de altura. Los animales que conservan esta posición incómoda durante dos minutos son considerados catatónicos.

e) Clasificación adoptada :

++++ : muy activa.

+++ : activa.

135

++ : medianamente activa.

+ : ligeramente activa.

0 : inactiva.

E - Acción antitusiva - Método de Domenjoz R., Arch. Exp. Pathol. u. Pharmakol., 215, 19, 1952.

140

Clasificación adoptada :

0 = inactiva.

+ = disminución del 15 al 25% de la amplitud de los golpes de tos provocados por la excitación del nervio laríngeo.

145

++ = disminución del 25 al 50%.

+++ = disminución del 50 al 75%.

++++ = disminución del 75% hasta anulación.

F - Se investigaron los efectos generales en el perro y en el conejo narcotizados :

150

- registrando la presión arterial, el ritmo de la respiración y de la motilidad intestinal,

- mediante el estudio de la hipertensión adrenalínica y nordadrenalínica y de la cardiomodulación provocada por la excitación del extremo periférico del nervio neumogástrico.

155

En la Tabla :

TA = tensión arterial,

A = hipertensión adrenalínica,

NA = hipertensión nordadrenalínica,

↓ = disminución de la hipertensión.

323533

25 FEB 1954



160 De la Tabla siguiente, resulta especialmente que los productos pertenecen a la familia farmacodinámica de los neuro-lépticos. Sus indicaciones en terapéutica humana son las de los tranquilizantes, ligeramente antihistamínicos, y analgésicos. Invierten los efectos de la adrenalina y en grandes -

165 dosis producen catatonía. El producto nº 10 es particularmente valioso, ejerciendo una acción comparable con la de la cloropromacina, aún siendo aproximadamente tres veces menos tóxico.

170 Se pueden administrar estos productos, y especialmente el producto nº 10, en forma tanto de comprimidos dosificados a 25, 50 y 100 mg, como de supositorios dosificados a 50, 100 y 200 mg.

TABLA II

Com-- pues- to nº	DL 50 p.o. mg/kg	Anal- gésico ED 50 placa ácido	Anti- hista- mini- co mg/ p.o.	Seda-- ción - general acción/ SNC	Anti- tusi- vo	Efectos generales			
						↓TA	↓A	↓NA	
175	1	1500	85.75	S.A.	++	0	34%	50%	25%
	2	2000	100 110	S.A.	++	0	30%	65%	30%
	3	3000	80 125	S.A.	++	+	25%	20%	10%
	4	3000	200 125	S.A.	++	0	16%	30%	0
	5	3000	300 175	I	++	0	43%	0	0
180	6	1000	100 65	50	++	+++	23% inversión 75% (simpatolítico adrenalino-in- versor)		
	7	750	50 35	SqA.	++	++	17%	50%	30%
	8	2500	80 40	S.A.	++	0	32%	50%	20%
	9	1000	60 60	S.A.	++	0	42% inversión 10%		
	10	1250	12 5,5	25	++++ Potente neurolep- tico	0	45% inversión 50% (simpatolítico adrenalino-in- versor)		
185	11	960	12 6	25	+++	-	20% inversión 30%		

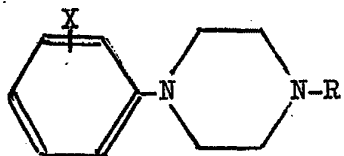


	12	960	50	20	50	++	-	45%	inversión	30%
	13	650	12,5	25	0	+++	-	55%	inversión	65%
	14	700	5	5	0	+++	-	↑30%	inversión	70%
	15	790	37,5	75	0	++	-	70%	inversión	60%
190	16	3000	125	125	0	+	-	45%	70%	30%
	17	850	30	30	0	+	-	33%	80%	55%
	Aspi- rina	1000	850	300						
	Pira- midón	1800	160	200						

N O T A

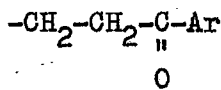
195 EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente inglesa nº 9982/65, de fecha 9 de Marzo de 1.965, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

200 1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS PROVISTOS ESPECIALMENTE DE PROPIEDADES ANALGÉSICAS, ANTIHISTAMÍNICAS Y SEDANTES", caracterizado por proceder a hacer reaccionar una halógenofenilpiperacina con una acetona y formol según la reacción de Mannich, obteniendo un producto definido por la fórmula general:



en la que

-R representa un radical cetónico de la fórmula:

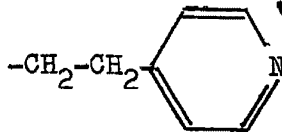


(donde Ar representa un radical fenilo, tienilo, halógenofenilo, alquilfenilo ó alcoxifenilo)

o bien un radical 4-etil-piridilo, de fórmula:

25 FEB. 1966

323533



215 y X representa un halógeno, y especialmente F ó Cl. habiéndose previsto que la citada reacción en el caso de que el radical R corresponda a la segunda significación, se efectúe con 4-vinilpiridina.

220 2ª.- Por último, se reivindica el objeto sobre el cual ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias,

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUIMICOS PROVISTOS ESPECIALMENTE DE PROPIEDADES ANALGESICAS, ANTIHISTAMINICAS Y SEDANTES "

225 Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva que, consta de diez hojas, escritas a máquina por una sólo cara.

Madrid, a 25 de Febrero de 1.966

P.A., ANTONIO ARICHA P.F.