

334316



PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de la firma SCIENCE UNION
ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad
francesa, domiciliada en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia),
5 y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE LA PIPERACINA DISUSTITUIDA "

=====

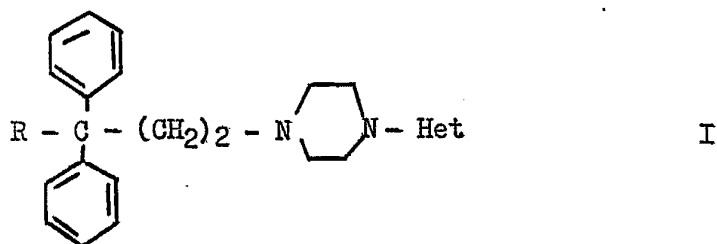
Memoria descriptiva

El registro de la patente de invención que se soli-
cita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en
10 todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento
de preparación de nuevos derivados de la piperacina disustituida,
conforme se describe a continuación.

La presente invención tiene por objeto los procedimien-
tos de preparación de los nuevos derivados de la piperacina de



de fórmula general I:



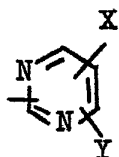
en la cual

-R representa un átomo de hidrógeno o un núcleo fenilo,

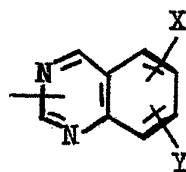
5

-Het representa un heterociclo de fórmula general III o

III:



II



III

10 ligada al resto piperacínico en posición 2 o 4 y en las cuales
X e Y representan, simultáneamente o alternativamente,

15

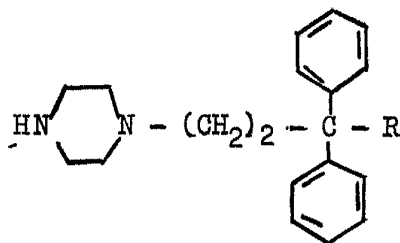
- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un radical oxhidrilo,
- un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono,
- un radical alcoxy inferior hasta en 5 átomos de carbono,
- un radical amino, mono-alcoilo o alcoileno-amino o dialcoil-amino.

20

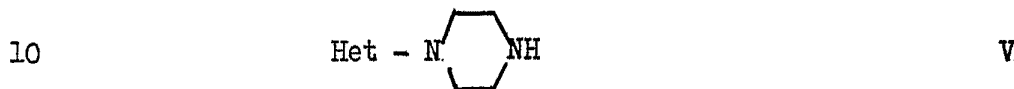
Los nuevos derivados objeto de la invención poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes y pueden ser, a este título, utilizados como medicamentos, principalmente analgésicos y antiinflamatorios.



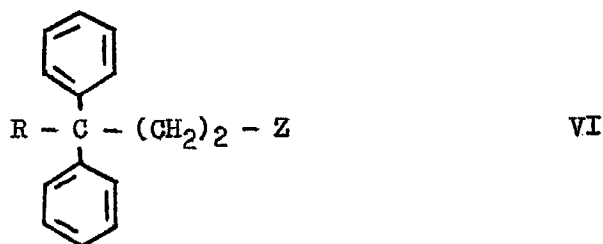
Estos nuevos derivados pueden ser preparados por condensación de un derivado halógeno de fórmula general Het-Z, en la cual Het toma los valores precedentemente definidos, y Z representa un átomo de cloro o de bromo, sobre una piperacina N-mono sustituida de fórmula general IV:



en que R puede tomar uno de los valores que se le han atribuido en el párrafo precedente; o por condensación sobre un derivado de fórmula general V:



en que Het puede tomar uno de los valores, definidos anteriormente de un compuesto de fórmula general VI



en que R representa uno de los grupos precedentemente definidos y Z es un átomo de halógeno tal como el cloro o el bromo, o bien un resto éster sulfónico de fórmula general VII:



en la cual Ar es un núcleo fenilo o p-tolilo.



La puesta en operación de estos procedimientos, más adecuada, consiste en hacer reaccionar uno u otro de los derivados halógenos o ésteres sulfónicos descritos arriba, sobre una piperacina N-mono sustituida apropiada del tipo IV o V, en solución en un disolvente polar escogido entre los alcoholes usuales de alto punto de ebullición tales como el butanol o el isopentanol o perteneciente a la familia de las amidas alifáticas N, N disustituidas tales como, por ejemplo, la dimetilformamida o la dimetilacetamida. Es ventajoso operar a temperaturas comprendidas entre 120 y 150°C en presencia de un aceptador de la hidracida o del ácido sulfónico formado en el curso de la reacción. Este aceptador de la hidracida puede ser, bien la piperacina N-monosustituida escogida empleada en exceso, o bien, una sal alcalina o alcalinoterrosa de ácido carbónico, tal como el bicarbonato y el carbonato de sodio o de potasio, el carbonato de calcio, o bien una base orgánica terciaria tal como la dimetilanilina, la piridina o la trietilamina.

Se puede, igualmente, si se desea, efectuar la condensación de estos mismos derivados halógenos o de ésteres sulfónicos, en presencia de un exceso de la piperacina N-monosustituida escogida, que juegue al mismo tiempo el papel de disolvente y de aceptador de la hidracida o del ácido sulfúrico formado, a temperaturas comprendidas entre 120 y 150° C.

Los nuevos derivados así obtenidos que son bases débiles, pueden ser transformados en sales de adición con los ácidos y forman, a este título, parte de la invención. Estas sales de adición pueden ser obtenidas por acción de los nuevos derivados sobre ácidos, en disolventes apropiados como, por ejemplo, el agua o los alcoholes miscibles en agua. Como ácidos utilizados para la formación de estas sales de adición, se pueden citar en la



serie mineral: los ácidos clorhídrico, bromídrico, metano sulfónico, isetiónico, sulfúrico, fosfórico, sulfémico; en la serie orgánica, los ácidos acético propiónico, maleico, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico, benzóico, etc.

5 Estos nuevos derivados pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos, tales como: destilación, cristalización, cromatografía, o químicos, tales como: formación de sales de adición con los ácidos y descomposición de éstos por los agentes alcalinos.

10 Los nuevos derivados y sus sales de adición, objeto de la invención poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes y pueden ser, a este título, utilizados como medicamentos, principalmente para el tratamiento del dolor y de la inflamación.

15 Su toxicidad ha sido estudiada en el ratón por vía intraperitoneal y por vía oral se ha hallado que la dosis mortal para 50% de los animales varía entre 75 y 500 mg/kg por vía I.P. y entre 500 y 3.500 mg/kg por vía oral.

20 Para el estudio de la actividad analgésica se utiliza el método de la placa candente en el ratón (Woolf y MacDonald).

25 Se ha comprobado un aumento del umbral de la percepción del dolor que varía de 25 a >100 % con las dosis de 10 a 80 mg/kg I.P. o P.O. A título de comparación se puede citar el fosfato de codeína cuya acción analgésica es de 50% a 40 mg/kg I.P. y el dimetilamino-4-metil-3 -difenil-1,2-butanol-2propionato (d-propoxifeno) de 25% a 40 mg/kg P.O. en el mismo ensayo.

30 Se ha podido observar, igualmente, una poderosa actividad antiinflamatoria puesta en evidencia por la inhibición del edema de la pata de la rata, provocado por la carragenina



(Winter, C.A. y al. Proc.Soc.Exp.Biol. 111. 544 (1962). Esta inhibición varia de 20 a > 50% con dosis de 10 a 40 mg/kg P.O. A título de comparación, la butil - 4 - difenil - 1,2 pirazolidina - 3,5 (fenilbutazona) ejerce una inhibición de 30% a 40 mg/kg P.O. en el mismo ensayo.

Las propiedades arriba citadas, así como la débil toxicidad, permiten la utilización de estos nuevos derivados en terapéutica humana o animal, principalmente en el tratamiento de los diversos síndromas dolorosos y enfermedades inflamatorias.

Estos derivados pueden ser administrados bajo diversas formas farmacéuticas en asociación con excipientes farmacéuticos sólidos y líquidos, como, por ejemplo, el agua destilada, la glucosa, la lactosa, el talco, la goma arábiga, el estearato de magnesio y la etilcelulosa, etc.

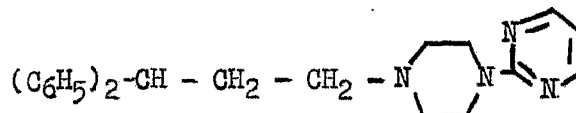
Las dosis utilizadas pueden variar de 50 a 500 mg en administración oral, rectal o parenteral.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como pueden ponerse en ejecución los procedimientos de preparación de los derivados, objeto de la invención.

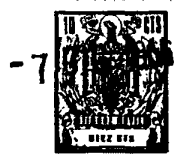
Los puntos de fusión se han determinado a la platina candente de Kofler, bajo microscopio.

EJEMPLO I.

(difenil-3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina



Se calienta durante siete horas a 150° C una solución de 14 g de (difenil-3',3' propil-1')-1 piperacina (Eb/0,55mm = 173-182°c)

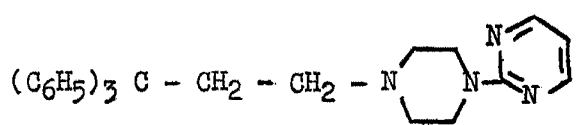


y de 16,4g de cloro-2 pirimidina en 250 ml de dimetilformamida, en presencia de 27,6 g de carbonato de potasio. Al término de este tiempo, se filtra el precipitado de bromuro de potasio formado y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo oleoso obtenido se disuelve en 80 ml de etanol. Mediante enfriamiento se obtienen 25g de (difeníl-3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina que funde a 111°C.

La (difeníl-3'-3' propil-1')-1 piperacina de partida (diclorhidrato P.F. = 215-218°C) ha sido preparada por acción del bromuro de difeníl-3,3 propilo sobre la piperacina anhidra en el etanol a 95%.

EJEMPLO II

(trifeníl-3',3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina



Se opera como en el ejemplo I, partiendo de 25 g de (trifeníl-3',3',3' propil-1')-1 piperacina (Eb/0,5 mm = 227-228°C) y de 8,02 g de cloro-2 pirimidina en solución en 400 ml de dimetil formamida, en presencia de 19,3 g de carbonato de potasio seco, se obtiene, después de 5 horas de calentamiento a 135°C, 22 g de (trifeníl-3',3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina que funde a 130°C.

La (trifeníl-3',3',3' propil-1')-1 piperacina de partida (dimetano sulfonato-P.F. 184-187°C) ha sido preparada por acción del tosilato del trifeníl -3,3,3 propanol-1 sobre un exceso de piperacina anhidra a 140°C.

EJEMPLO III

(difeníl-3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina

Se calienta durante 7 horas a 150°C, una solución



de 13,7 g de difenil-3,3 bromo-1 propano (Eb/0,7mm =170-180°C) con 8,2 g de (pirimidil-2')-1 piperacina (Eb/0,7mm =104-106°C) en 250 cm³ de dimetilformamida, en presencia de 13,8 g de carbonato de potasio. Al término de este tiempo, se filtra el precipitado de bromuro de potasio formado y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo oleoso obtenido se disuelve en 40 cm³ de etanol. Mediante enfriamiento se obtienen 10,7 g de cristales de (difenil-3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina que funde a 111° C.

10 EjemPlo IV

(trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina.

Se calienta durante 20 horas a 150° C una solución de 8,8 del tosilato del trifenil-3',3',3' propanol que funde a 116° C , con 3,11 g de (pirimidil-2')-1 piperacina, en 150 cm³ de dimetilformamida, en presencia de 5,5 g de carbonato de potasa. Al término de este tiempo, se filtra la sal formada y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

El residuo oleoso obtenido se disuelve en 100 cm³ de benceno y la solución bencénica se extrae varias veces con el ácido metano-sulfónico a 50%. El metano sulfonato poco soluble, precipita bajo forma de aceite que se decanta con la porción ácida. Los jugos ácidos, así como la parte oleosa, se leván seguidamente al éter y después se alcalinizan con carbonato de potasio. La capa oleosa formada se extrae al cloroformo, el cual, después de secado y evaporación, da 5g de una resina que se cristaliza espues de disolución en 20 cm³ de etanol a reflujo. Se obtiene, finalmente 2,1 g de (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 130°C.



El tosilato del trifenil-3,3,3, propanol-1 de partida se preparó por acción del cloruro de tosilo sobre el trifenil-3,3,3 propanol-1, en la piridina.

Según el ejemplo 1 se han preparado los derivados siguientes:

- 5
1. (difenil-3',3' propil-1')-1 (pirimidil-4'')-4 piperacina, cuyo fumarato monohidrato funde a 233-237° C.
 2. (difenil-3',3' propil-1')-1 (cloro-5'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo metano sulfonato funde a 251° C.
 - 10 3. (difenil-3',3' propil-1')-1 (metil-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina que funde a 80° C.
 4. (difenil-3',3' propil-1')-1 (dimetil-4'',5'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo fumarato funde a 195-205° C, descomponiéndose.
 - 15 5. (difenil-3',3' propil-1')-1 (dimetil-4'',6'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 103-105° C.
 6. (difenil-3',3' propil-1')-1 (metoxi-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 88° C.
 7. (difenil-3',3' propil-1')-1 (amino-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 164-165° C.
 - 20 8. (difenil-3',3' propil-1')-1 (metilamino-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 175-178° C.
 9. (difenil-3',3' propil-1')-1 (dimetilamino-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 178-181° C.
 - 25 10. (difenil-3',3' propil-1')-1 (benzopirimidin-2'')-4 piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 235-240° C.
 11. (difenil-3',3' propil-1')-1 (benzopirimidil-4'')-4 piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 230-235° C.
 - 30 12. (difenil-3',3' propil-1')-1 (metil-2'' benzopirimidil-4'')-4 piperacina, cuyo fumarato hemihidrato funde a 167-170° C.



13. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (pirimidil-4'')-4 piperacina, cuyo dihidrato funde a 64-66° C.
14. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (cloro-5'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 124° C.
- 5 15. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (hidroxi-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo diclorhidrato hidrato funde a 176-180° C, descomponiéndose.
16. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (metil-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 128° C.
- 10 17. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (dimetil-4'',5'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo fumarato funde a 190-200° C, descomponiéndose.
18. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (dimetil-4'',6'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 140° C.
- 15 19. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (metoxi-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 125° C.
20. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (amino-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo dihidrato funde a 132-140° C.
21. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (amino-2'' pirimidil-4'')-4 piperacina, que funde a 188-190° C.
- 20 22. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (metilamino-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina que funde a 150-153° C.
23. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (dimetilamino-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 115° C.
- 25 24. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (alilamino-4'' pirimidil-2'')-4 piperacina, que funde a 154-158° C.
25. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (benzopirimidil-2'')-4 piperacina, cuyo fumarato funde a 195-200° C, descomponiéndose.
- 30 26. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (benzopirimidil-4'')-4



piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 155-160° C.

27. (trifenil-3',3',3' propil-1')-1 (metil-2''benzopirimidil-4'')
-4 piperacina cuyo fumarato funde a 205-210° C descomponiéndose.

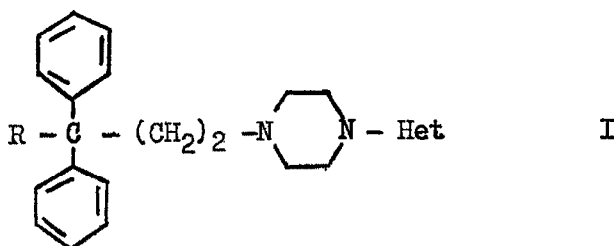
5

NOTA DE REVINDICACIONES

Se reivindica como propio y nuevo a favor de SCIENCE UNION ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

10

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la piperacina disustituida de fórmula general I:

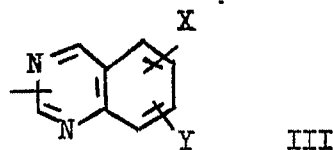
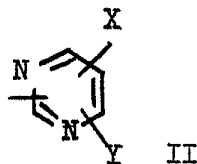


en la cual

15

- R representa un átomo de hidrógeno o un nucleo fenilo,
- Het representa un heterociclo de fórmula general II o

III:



20

ligado al resto piperacínico en posición 2 o 4 y en las cuales X e Y representan simultánea o alternativamente:

25

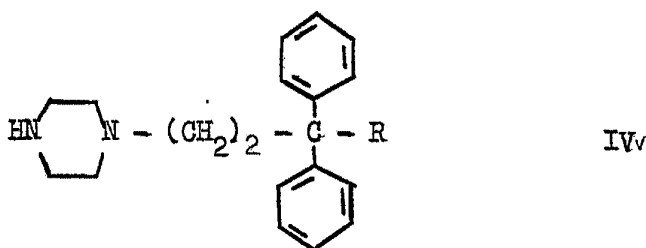
- un átomo de hidrógeno,
- un átomo de halógeno,
- un radical oxidrilo,
- un radial alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono,



- un radical alcoxi inferior hasta en 5 átomos de carbono,
- un radical amino, mono alcool- o alcooleno-amino, o dialcohol-amino,

5 así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, caracterizada en que se condensa un derivado halógeno de fórmula general Het-Z, en la cual Het puede tomar uno de los valores precedentemente definidos y Z representa un átomo de cloro o de bromo, sobre una piperacina N monosustituida

10 de fórmula general IV:

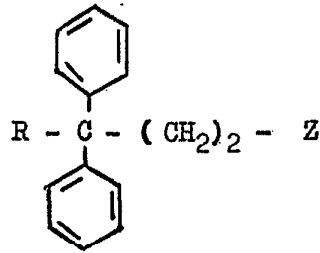


en la cual R puede tomar uno de los valores antes definidos.

15 SEGUNDA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la piperacina disustituida de fórmula general I así como de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, caracterizado en que se condensa sobre un derivado de fórmula general V:



20 en que Het puede tomar uno de los valores precedentemente definidos, un compuesto de fórmula general VI:



VI

en que R representa uno de los grupos antes definidos y Z
representa un átomo de halógeno tal como el cloro o el
bromo, o bien un resto éster sulfónico de fórmula general
VII:

5



en la cual Ar es un núcleo fenilo o p-tolilo.

TERCERA.- Procedimiento de preparación según las reivindi-
caciones primera y segunda, caracterizado en que la piperacina N. mono sustituida de tipo IV o V está en solución
10 en un disolvente polar escogido entre los alcoholes usua-
les de alto punto de ebullición o pertenecientes a la fa-
milia de las amidas alifáticas N,N disustituidas y en que
se opera a una temperatura comprendida entre 120 y 150° C,
15 en presencia de un aceptador de la hidracida o del ácido
sulfónico formado en el curso de la reacción.

CUARTA.- Procedimiento de preparación según las reivindi-
caciones primera segunda y tercera, caracterizado en que
el aceptador de hidracida o de ácido sulfónico es, o bien
20 un exceso de la piperacina N monosustituida escogida, o
bien una sal alcalina o alcalino-terrosa del ácido car-
bónico, o bien una base orgánica terciaria.



5

QUINTA.- Procedimiento de preparación según las reivindicaciones primera, segunda, tercera y cuarta, caracterizado en que se opera en presencia de un exceso de la piperacina N monosustituida que juega a la vez, el papel de disolvente y de aceptador de la hidracida o del ácido sulfónico formado en el curso de la reacción.

SEXTA.- " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERACINA DISUSTITUIDA.

10

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 7 Diciembre 1966

P.A. de Science Union et Cie.
Sté Française de Recherche
Médicale

Victor Gil Vega