

336777

25. ABR



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 nacionalidad francesa, residente en 63 RIOM (Francia), con prioridad de la Patente monaguesca núm. 608, de fecha 16 de Febrero de 1.966. -----

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS".

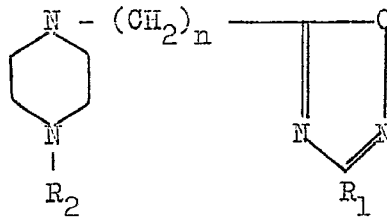
La presente invención tiene por objeto una nueva clase de compuestos químicos útiles especialmente como medicamentos anti-inflamatorios y analgésicos, así como un procedimiento para su preparación.

5

Dichos compuestos son unos derivados de la piperacina que



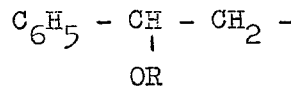
pueden ser definidos por la fórmula general siguiente.



10 en la cual

R₁ representa un grupo elegido entre el fenilo, el 4-fluorofenilo, el trimetoxifenilo, el furilo, el tienilo, el 3-piridilo y el 4-piridilo.

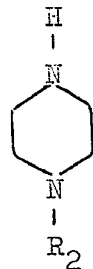
R₂ representa un grupo elegido entre el fenilo, el 4-clorofenilo, el 2-flúofenilo, el 4-flúofenilo, un grupo fenilalcoxietilo de la fórmula:



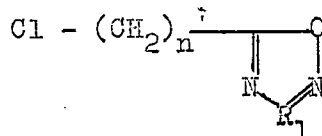
(donde R es un grupo alquilo inferior, y especialmente el metilo, el etilo y el isobutilo), y el bencilo, y n es un número entero elegido del 1 al 3.

La invención concierne también las sales de dichos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Según la invención, se preparan dichos compuestos por reacción de la piperacina sustituida de fórmula:



30 donde R₂ tiene el significado anterior, con un 1,2,4-oxadiazol de fórmula:

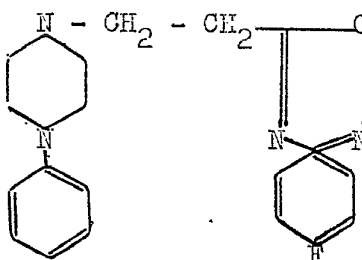




de CO_3Na y 150 ml de n-butanol. Previo enfriamiento, se filtra el ClNa que se ha formado y se elimina bajo vacío el butanol. Se absorbe el etanol absoluto, se filtra y se acidifica con etanol absoluto saturado de HCl . El diclorhidrato cristaliza. Después de dos recrystalizaciones, se obtiene el producto en forma de cristales blancos. Punto de fusión: 176°C

EJEMPLO 2

70 Preparación de 1-fenil-4-2-/5-3-(4-flúor)-fenil-1,2,4,oxadiazol/-etilpiperacina.



a) Primera etapa: Preparación de la acrilóil-4-flúo-fenil-amidoxima:

75 En un balón de tres cuellos previsto de un agitador mecánico, de un termómetro, de un tubo de CaCl_2 y de una ampolla de bromo, se introducen 110 g de 4-flúo-fenil-amidoxima, 360 ml de acetona y 50 g de CO_3K_2 anhidrido. Se coloca un baño de hielo y se introducen agitando una solución de 70 g de Cl 80 cloruro de ácido acrílico en 80 ml de acetona, manteniendo la temperatura entre 5 y 10°C . Una vez concluida la adición, se quita el baño de hielo y se continúa la agitación durante 3-4 horas a temperatura ambiente. En éstas condiciones, el 85 producto precipita en parte y se lava en agua fría. Se recupera el resto evaporando la acetona.

Se reúnen las dos porciones y se lavan con una solución acuosa fría de CO_3Na_2 al 5%, y luego con agua. La cristalización de acetona proporciona el producto intermedio buscado (punto de fusión $99-100^\circ\text{C}$). 90



336777

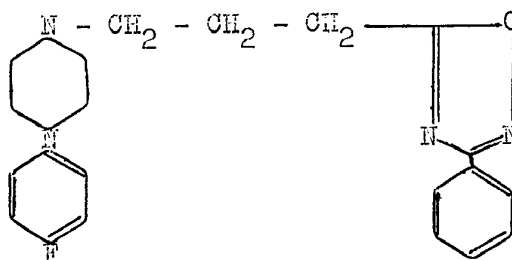
b) Segunda etapa: Preparación del producto final.

Se calientan con reflujo 10,4 g (0,05 mol) de acrilóil-4-flúofenil-amidoxima y 8,1 g de 1-fenilpiperacina con 80 ml de tolueno en un balón provisto superiormente de un decantador Dean-Strarck y de un refrigerador ascendente. Una vez concluida la reacción (lo que se ve por la cantidad de agua recogida), que requiere 5-6 horas, se evapora el tolueno, quedando un residuo que cristaliza. Después de dos recristalizaciones en etanol, se obtiene aguas blancas (punto de fusión: 101º C.).

EJEMPLO 3

Preparación de la 1-(4-flúo)-fenil-4-3-/5(3-fenil) -1,2,4 oxadiazol/ propilpiperacina.

105



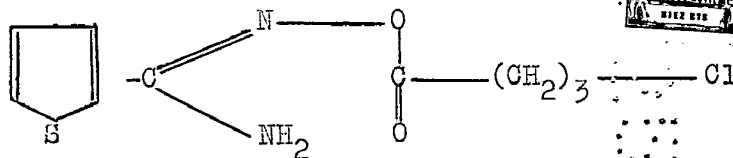
Se calienta durante 10 horas, con reflujo, y agitando, -- 22,25 g (0,1 mol) de 3-fenil-5(3-cloro)-propil-1,2,4, oxadiazol y 18 g (0,1 mol) de 1-(4-flúo)-fenilpiperacina con 8,5 g de bicarbonato sódico y 151 ml de n-butanol.

Se filtra el ClNa que se ha formado y luego, después de eliminar el disolvente bajo vacío, se obtiene un aceite espeso que cristaliza lentamente. Después de dos recristalizaciones en metanol, se obtienen cristales blancos de punto de fusión 67º C.

EJEMPLO 4

Preparación de diclorhidrato de 3-(2 tienil)-5-/3-/4-(4-flúo)-fenil/-piperacina/-propil-1,2,4-oxidiazol.

A Preparación de la 3-cloruro-butiroil-2-tienil-amidoxima



En un balón de tres cuellos provistos de un agitador mecánico, de un termómetro, de un tubo de CaCl₂ y de una ampolla de bromo, se introducen 0,2 moles de 2-tienil-amidoxima en 200 ml de acetona y 0,1 mol de carbonato de potasio anhidro. Se mantiene la temperatura próxima a 5° C. añadiendo gota a gota 0,22 mol de cloruro de gama-clorobutirilo en 50 ml de acetona. Se agita dos horas a temperatura ambiente y se filtra el precipitado, que se lava con éter y luego con agua saturada de CO₂HNa.

Se recristaliza el producto en acetona. P.F. = 120° C.
De manera análoga se obtienen:

-la 3-cloro-butiroil-2-furil-amidoxima
p.f. = 130° C. (desc.)

-la 3-cloro-butiroil-3 piridil-amidoxima
p.f. = 125° C. (desc.)

-y la 3-cloro-butiroil-4-piridil-amidoxima
p.f. = 130° C.

B Preparación del 3-(2-tienil)-5-(3-cloro)-propil-1,2,4-oxadiazol.

Se calientan con reflujo 0,15 mol del producto obtenido anteriormente en 100 ml de tolueno en un balón provisto de un decantador Dean-Strarck y de un refrigerador de reflujo. Una vez concluida la reacción lo que se aprecia por la cantidad de agua recogida, se evapora el tolueno y se destila el residuo bajo vacío.

$$E_2 = 144^\circ \text{C.} \quad n_D^{22^\circ} = 1,5670$$

Se ciclizan de manera análoga:

-la 3-clorobutiroil-2-furil-amidoxima,

-7-336777



- la 3-clorobutiroil-2-furil-amidoxima,
- la 3-clorobutiroil-3-piridil-amidoxima,
- la 3-clorobutiroil-4-piridil-amidoxima,

155 para obtener los 1,2,4-oxadiazoles correspondientes, que son productos no destilables y utilizados en bruto para la reacción de condensación con las piperacinas.

C - Preparación del diclorhidrato de 3-(2-tienil)-5- β -4-(4flúo)-fenil/piperacina/-propil-1,2,4-oxadiazol.

160 Se calientan con reflujo, durante 10 horas, 0,1 mol del producto obtenido anteriormente, 0,1 mol de 4-(4-flúo)-fenil piperacina, 0,11 mol de CO_2HNa en 150 ml de n-butanol. Se filtra y se elimina el disolvente bajo vacío. Se obtiene un residuo que cristaliza.

Se recristaliza dos veces en metanol. P.F. = 67° C.

165 N% calculado: 15,08

N% hallado: 15,00

El diclorhidrato es preparado de manera habitual en etanol absoluto + HCl gas seco.

Se recristaliza en etanol. P.F. = 170° C.

170 HCl calculado: 15,9

HCl hallado : 18,85

Por el mismo proceso, se obtienen todas las piperacinas según la invención. Se prepararán los diclorhidratos por adición de etanol saturado en HCl.

175 En la Tabla I adjunta, se indican los significados de los sustituyentes R_1 , R_2 y n para varias docenas de compuestos según la invención, así como los puntos de fusión de dichos compuestos en forma de base y de clorhidrato.

180 Como se verá más adelante, estos compuestos son muy interesantes desde el punto de vista farmacológico.

Los compuestos así definidos y preparados poseen una actividad anti-inflamatoria y analgésica muy interesante, que ha



sido valorada mediante ensayos clásicos, es decir:

180 a) Toxicidad aguda: DL 50 per os en el ratón- método de BEHRENS Y KERBER (Arch. EXP. Path. Pharm. 177, 379, 1935). -
Resultados expresados en mg/kg.

b) Analgesia:

185 1. Estímulo térmico: métodos de EDDY y LEIMOACH (J. -- Pharm. Exp. Ther. 107, 385, 1953) y de CHEN (Science, 113, 631 1951). Resultados expresados en mg/kg (DE 50).

2. Estímulo químico: métodos de KOSTER (Fed, Proc. 18 412, 1959) y de WITKIN (J. Pharm. Exp. Ther, 133. 400. 1961)-
Resultados (DE 50) expresados en mg/kg.

190 c) Actividad anti-inflamatoria: método de WILHELMI y DOMEN JOZ (Arz. Forsch. 1, 151, 1951).

Los resultados indicados son los valores planimétricos ob-
tenidos utilizando dosis iguales al 1/10 de la DL 50.

d) Efectos generales: se investigan con la dosis de 5mg/kg
i.v. en el perro narcotizado:

195 X = estudio de la cardiomodulación provocada por la excita-
ción del extremo periférico del nervio neumo-gástrico.

A = estudio de la hipertensión adrenalínica.

NA = estudio de la tensión noradrenalínica.

(Valores expresados en porcentajes de reducción).

200 e) Acción sobre el sistema nervioso central: se investiga
mediante el estudio de la motilidad espontánea utilizando do-
sis iguales al 1/10 de la DL 50.

Los resultados son expresados en la siguiente manera:

- 205 ++++ Disminución del 75 al 100 %,
- +++ Disminución del 50 al 75 %,
- ++ Disminución del 25 al 50 %,
- + Disminución del 1 al 25 %,

O Inactivo.

210 Todos éstos resultados, recogidos para los 35, componen-
tes de la Tabla I, están recogidos en la adjunta Tabla II.



336777⁻⁹⁻
 TABLA I


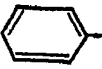
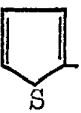
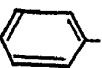
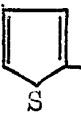
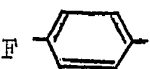
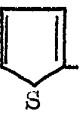
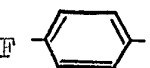
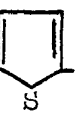
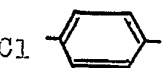
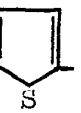
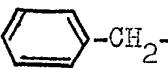
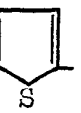
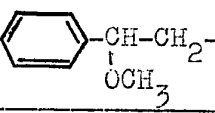
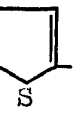
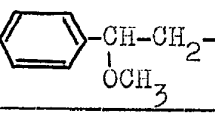
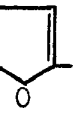
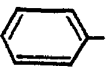
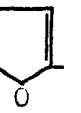
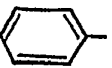
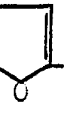

EJEMPLOS DE DERIVADOS SEGUN LA INVENCIÓN.

Com- pues- to. No	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión - de la ba- se (°C).	Punto de fu- sión del Di- clorhidrato (°C).
1			3	-	148
2			3	67	160
3			3	72	168
4			2	112	172
5			3	81	172
6			1	-	158
7			3	-	166
8			3	-	182
9			2	10±	161



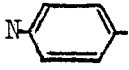
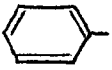
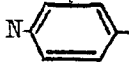
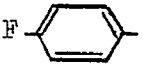
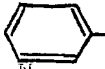
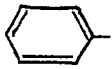

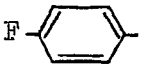
10			1	-	153
11			2	103	162
12			3	-	165
13			2	118	170
14			2	112	161
15			3	-	169
16			3	87	167
17			1	-	194
18			2	-	172
19			1	-	176
20			1	-	161

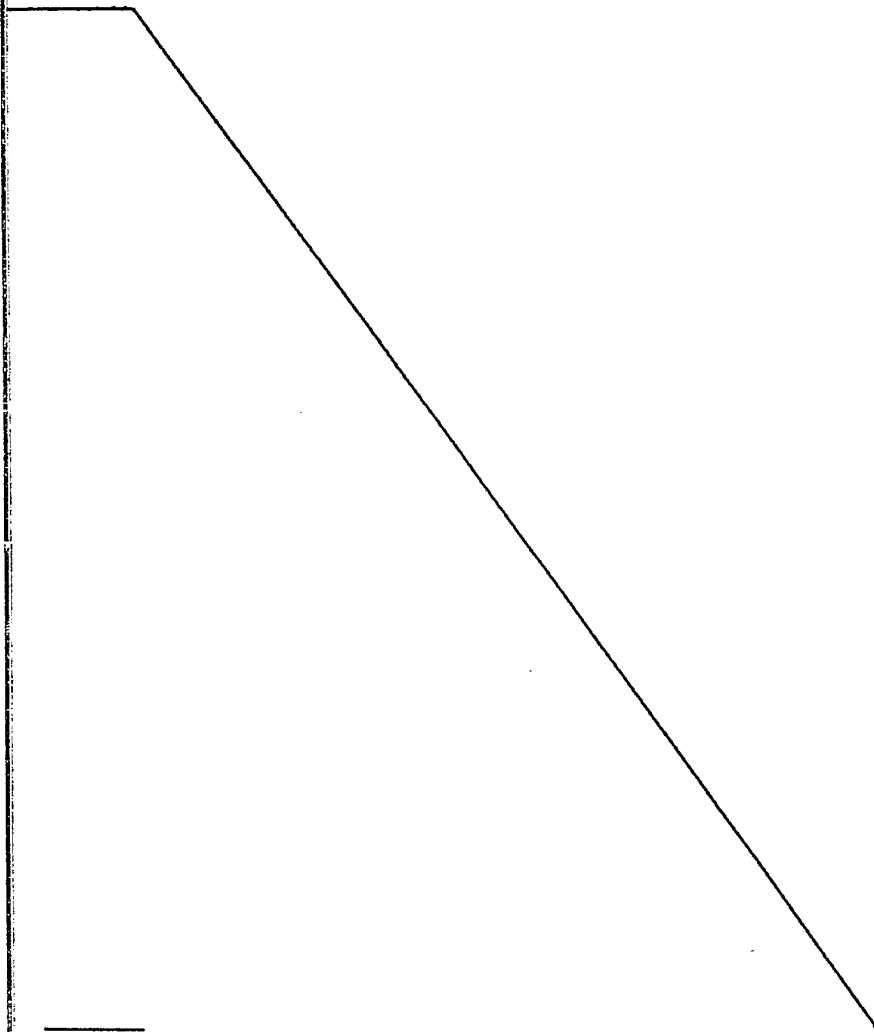


21			2		168
22			3	60	182
23			2		175
24			3	67	170
25			3	86	180
26			3	líquido	195
27			1		174
28			3		186
29			1	98	148
30			3		170
31			1	115	157

336777



32			3		Triclorhidrato 175
33			3		Triclorhidrato 183
34			3	76	Triclorhidrato 188
35			3	82	Triclorhidrato 189





T A B L A I I

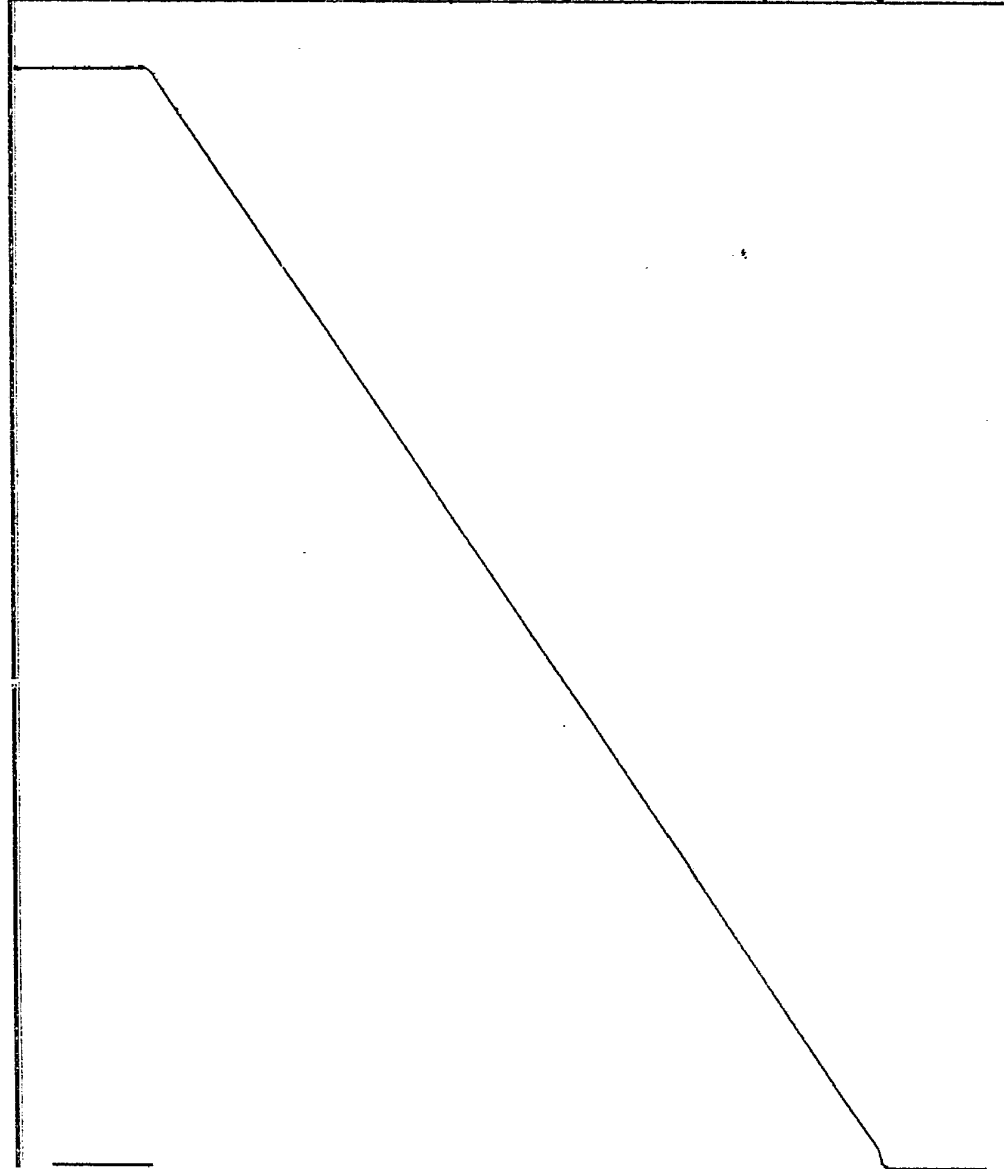
EFECTOS FARMACODINAMICOS DE LOS DERIVADOS DE LA TABLA I.

Com- pues- to. No	Toxici- dad agu- da.	Analgesia		Acc. antiin- flama- toria.	EFECTOS GENERALES			ACC/ S/S.N.C
		Stim. calor	Stim. quim.		X	A	NA	
1	2500	110	150	328	-	inhib	inhib	++
2	1500	50	40	485	-	80	80	+++
3	2000	80	50	262	-	65	50	
>4	3000	I	-	172	-	60	50	++
>5	3000	140	175	365	-	-	-	0
6	3000	I	I	131	-	20	20	
>7	3000	-	200	286	26	15	-	
8	500	60	20	245	-	40	35	0
>9	3000	I	I	103	-	46	22	
10	1500	130	625	250	-	-	-	
>11	3000	425	110	160	-	inhib	50	
>12	3000	75	50	359	-	invers.	60	++
>13	3000	I	-	137	-	60	50	
>14	3000	-	I	-	-	76	50	
15	2000		90	474	-	85	70	+++
>16	3000	31	100	359	-	inv.	70	+++
>17	2500	100	110	-	-	-	-	
18	600	I	I	71	34	65	40	
>19	3000	125	875	253	-	-	-	+++
>20	3000	210	-	71	-	23	11	
21	1600	250	700	153	25	inv.	30	+++
>22	3000	150	175	240	-	85	62	+
>23	2000	-	30	203				
24	2000	120	30	367		70	42	+++
>25	2000	100	175	174	28	30		
26	415	-	I	I	-	80	80	+

336777



27	2000				40	40	-	++++
28	1000	425	200		-	30	-	+
29	2500	-	-	137	78	-	-	++
30	1300	-	80	279	-	83	60	
31	1000	-	-					
32	1500	-	25					+++
33	1000	375	15					++++
34	1500	100	40	392	-	79	43	++++
35	400	50	375	-	28	52	27	

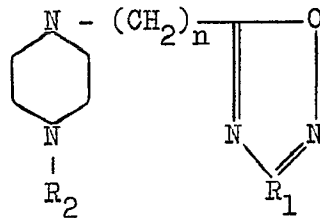




N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente monaguesca nº 608, de fecha 16 de Febrero de 1.966, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

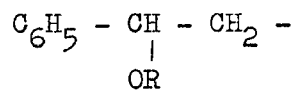
1ª.- "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos químicos, utilizables especialmente, como medicamentos anti-inflamatorios y analgésicos", caracterizado por estar representado por la fórmula:



donde:

15 R₁ representa un grupo elegido entre el fenilo, el 4 flúo fenilo, el trimetoxifenilo, el flurilo, el tienilo, el 3-piridilo y el 4-piridilo.

R₂ representa un grupo elegido entre el fenilo, el 4-clo-rofenilo, el 2-flúofenilo, el 4-flúofenilo, un grupo fenilal-coxietilo, de fórmula:



(donde R es un grupo alquilo inferior, especialmente el meti-lo, el etilo y el isobutilo), y el bencilo y,

25 n es un número entero elegido del 1 al 3.

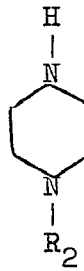
2ª.- "Procedimiento para la preparación de nuevos compues-tos químicos", caracterizado por hacerse reaccionar una pipe-racina sustituida de fórmula:

336777

20

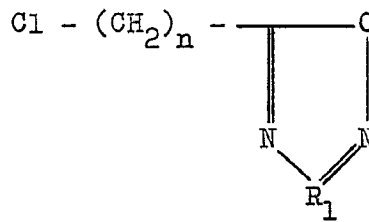


30



35

donde R₂ tiene el significado anterior, con un 1, 2, 4-oxa--
diazol de fórmula:

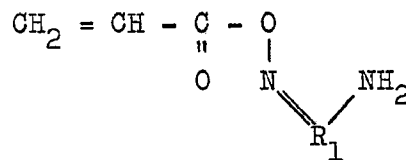


40

donde R₁ y n tienen los significados anteriores.

3a.- "Procedimiento para la preparación de nuevos compues-
tos químicos", según la 1a reivindicación, caracterizado por
el hecho de que, cuando n = 2, se sustituye el 1, 2, 4-oxa--
diazol con la correspondiente acríloil-amidoxima, de fórmula:

45



donde R₁ tiene el significado anterior, que se hace reaccio--
nar con la piperacina elegida, en tolueno en ebullición.

50

4a.- Por último se reivindica el objeto sobre el que ha de
recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se soli-
cita para España y sus Colonias, - - - - -

p o r

55

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUI-
MICOS".



Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 DIC 1967

P.A.,
ANTONIO ARICHA
P.F.

336.777

336777

336777

TABLA I

EJEMPLOS DE DERIVADOS SEGUN LA INVENCION

COMPUESTO Nº	R ₁	R ₂	n	PRIMO DE PUNTO DE FUSION DE LA BASE (°C)	DI-CLORHIDRATO (°C)
1			3	-	148
2		F-	3	67	160
3		F-	3	72	168
4		Cl-	2	112	172
5		Cl-	3	81	172
6			1	-	158
7			3	-	166
8			3	-	182
9	F-		2	101	161
10	F-		1	-	153

11			2	103	162
12			3	-	165
13		F-	2	118	170
14		F-	2	112	161
15		F-	3	-	169
16		F-	3	87	167
17			1	-	194
18			2	-	172
19			1	-	176
20			1	-	161

Madrid, 25/11/1957

P.A.

INVENTOR MAUVERNAY

ROLAND YVES MAUVERNAY












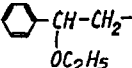

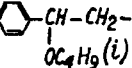

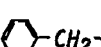



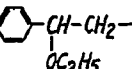
BOBBIER & CO

336.777

336777

TABLA I

EJEMPLOS DE DERIVADOS SEGUN LA INVENCION

COMPUESTO Nº	R ₁	R ₂	n	PUNTO DE FUSION DE LA BASE(°C)	PUNTO DE FUSION DEL DICLORHIDRATO (°C)
1			3	-	148
2			3	67	160
3			3	72	168
4			2	112	172
5			3	81	172
6			1	-	158
7			3	-	166
8			3	-	182
9			2	101	161
10			1	-	153

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

336777



11			2	103	162
12			3	—	165
13			2	118	170
14			2	112	161
15			3	—	169
16			3	87	167
17			1	—	194
18			2	—	172
19			1	—	176
20			1	—	161

Madrid. 25. I. ER 1957

P.A.

ANTONIO ARICHA

P.F.

Firmado. JUAN C. CORDERO

336.777



25.12.77

336777

336777

21			2		168
22		3	60		182
23		2			175
24		3	67		170
25		3	86		180
26		3	liquide		195
27		1			174
28		3			186

29		1	98		148
30		3			170
31		1	115		157
32		3			Trichlorhydrate 175
33		3			Trichlorhydrate 183
34		3	76		Trichlorhydrate 188
35		3	82		Trichlorhydrate 189






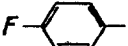

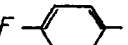

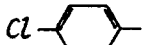

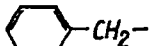

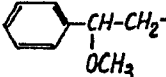

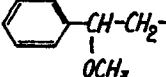
Madrid: 25/12/1977

P.A.

Handwritten signature
YVES MAUVERNAY

336.777

336777






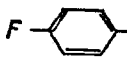



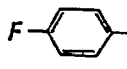



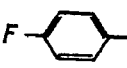
21			2		168
22			3	60	182
23			2		175
24			3	67	170
25			3	86	180
26			3	liquide	195
27			1		174
28			3		186

29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	



25.1.57

336777

29			1	98	148
30			3		170
31			1	115	157
32			3		Trichlorhydrate 175
33			3		Trichlorhydrate 183
34			3	76	Trichlorhydrate 188
35			3	82	Trichlorhydrate 189

Madrid. 25.1.57

P.A

SECRETARIA DE OHA

1957

Manuel Guerrero

MANUEL GUERRERO

336777

336777



TABLA II

EFFECTOS FARMACODINAMICOS DE LOS DERIVADOS DE LA TABLA I

COM- PUES- TO Nº	TOXICIDAD AGUDA	ANALGESIA		ACTIVIDAD ANTI INFLAMATORIA	EFFECTOS GENERALES			ACT. S/S.N.C.
		ESTIMULO TERMICO	ESTIMULO QUIMICO		X	A	NA	
1	2500	110	150	328	-	INHIB.	INHIB.	++
2	1500	50	40	485	-	80	80	+++
3	2000	80	50	262	-	65	50	
4	>3000	i	-	172	-	60	50	++
5	>3000	140	175	365	-	-	-	0
6	3000	i	i	131	-	20	20	
7	>3000	-	200	286	26	15	-	
8	500	60	20	245	-	40	35	0
9	>3000	i	i	103	-	46	22	
10	1500	130	62,5	250	-	-	-	
11	>3000	425	110	160	-	INHIB	50	
12	>3000	75	50	359	-	INVERS.	60	++
13	>3000	i	-	137	-	60	50	
14	>3000	-	i	-	-	76	50	
15	2000	-	90	474	-	85	70	+++
16	>3000	31	100	359	-	INV.	70	+++
17	>2500	100	110	-	-	-	-	
18	600	i	i	71	34	65	40	
19	>3000	125	87,5	253	-	-	-	+++
20	>3000	210	-	71	-	23	11	
21	1600	250	700	153	25	INV.	30	+++
22	>3000	150	175	240	-	85	62	+
23	>2000	-	30	203	-	-	-	
24	2000	120	30	367	-	70	42	+++
25	>2000	100	175	174	28	30	-	
26	415	-	i	i	-	80	80	+
27	2000	-	-	-	40	40	-	++++
28	>1000	425	200	-	-	30	-	+
29	2500	-	-	137	76	-	-	++
30	1300	-	80	279	-	83	60	
31	>1000	-	-	-	-	-	-	
32	1500	-	25	-	-	-	-	+++
33	1000	37,5	15	-	-	-	-	++++
34	1500	100	40	392	-	79	43	++++
35	400	50	37,5	-	28	52	27	

Madrid. 25.12.1967

P.A.

[Handwritten signature]

Firma: JUAN GUERRERO