

28



342500

342500

PATENTE DE INVENCION

5

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), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERONIL-PIPERACINA "

=====

Memoria descriptiva

10

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

**POOR
QUALITY**

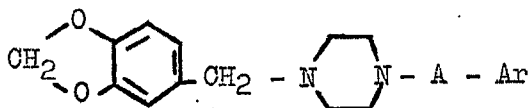
342500

28 JUN



- 2 -

La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de los nuevos derivados de la piperonil-piperacina de fórmula general



5 en la cual A representa una cadena alifática hidrocarbonada recta o ramificada conteniendo una función cetona o una función alcohol secundario tal como:
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CO}-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, y Ar re-
 10 presenta un radical fenilo, tolilo, xililo, o fluorofenilo, así como de sus sales de adición, fisiologicamente compatibles, con los ácidos minerales u orgánicos.

Los derivados objeto de la invención, son obtenidos haciendo reaccionar la piperonil-piperacina sobre un cloruro de arcoilalcoilo, de fórmula $\text{Ar}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$, o sobre
 15 una propiofenona, de fórmula $\text{Ar}-\text{CO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$, en que Ar toma los valores arriba definidos. En el caso de la propiofenona se agrega paraformaldehído y se opera en presencia de ácido clorhídrico. Los derivados carbonilos pueden seguidamente ser sometidos a reducción por el hidruro de litio-aluminio en medio aterizado para obtener los derivados hidroxilados correspondientes.

20

Las sales de adición están formadas con los ácidos minerales - como por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, metano-sulfónico, sulfúrico y fosfórico - u orgánicos - como por ejemplo los ácidos acético, propiónico, maléico, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico y benzoico.

25



Los nuevos derivados según la invención, y sus sales de adición, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes y pueden ser empleados, a este título, como medicamentos con los soportes farmacéuticos apropiados.

5

En el curso de ensayos farmacológicos y clínicos, se ha encontrado principalmente que estos productos ejercen una fuerte acción neuroléptica, vasodilatadora, adrenolítica y antiemética.

10

La toxicidad aguda ha sido estudiada en los ratones, y la DL_{50} calculada por el método de Litchfield y Wilcoxon. Administrada por vía intraperitoneal, la dosis letal 50 se sitúa entre 75,5 y 184 mg/kg para los diferentes derivados estudiados.

15

La toxicidad subcrónica de la piperonil-1 ((p-fluoro fenil-1' oxo-1' butil)-4') -4 piperacina ha sido igualmente estudiada en el ratón.

20

Cuatro grupos de 16 ratones han recibido durante dos meses, cada día, por tubo, 2,5, 5, 10 y 20 mg/kg del producto respectivamente. La mitad de los animales de cada grupo se sacrificó al final del tratamiento, la otra mitad un mes más tarde. Los órganos de los animales sacrificados fueron recogidos y sometidos a examen histológico. No se comprobó ninguna modificación patológica de toxicidad.

25

Estudiando la acción de los nuevos derivados sobre el sistema nervioso central, se ha comprobado que reducen, a las dosis de 5 a 20 mg/kg I.P., notablemente la actividad espontánea del ratón, colocado en una jaula temblorosa. Con la misma dosis, inhiben de 24 a 98% los reflejos condicionados en la rata. Esta inhibición es comparable a la obtenida por la clorpromacina. Algunos de estos derivados son capaces de prote-

30



ger al ratón contra los temblores provocados por la inyec-
ción I.P. de 25 mg/kg de tremorina, pero es necesario em-
plear dosis más elevadas - 30 a 40 mg/kg - para obtener la
protección de los animales contra las convulsiones provoca-
das por el electrochoque y por el pentetrazol, y no se ob-
servan efectos antagónicos a las convulsiones estrícnicas
y nicotínicas.

El narcotismo barbitúrico está altamente potencia-
lizado por los nuevos derivados. Así, por ejemplo, la pipe-
ronil-1 { (p-fluoro fenil-1' oxo-1' butil)-4' } -4 piperacina
inyectada por vía I.P. en dosis de 10 mg/kg prolonga el
sueño provocado por la inyección de 20 mg/kg de pentiobar-
bital - que es de 1 minuto 29 segundos en los testigos no
tratados (tiempo de recuperación del reflejo de reposición)
- a 38 minutos 11 segundos en término medio.

Se ha podido igualmente observar con 5 mg/kg I.P. del
mismo derivado, una protección de los ratones agrupados con-
tra la toxicidad de la anfetamina; 20% solamente de los ani-
males sucumbieron a la inyección de 25 mg/kg de anfetamina,
contra 60% en los testigos.

La acción espasmolítica ha sido puesta en evidencia
sobre el duodeno aislado de la rata, por el antagonismo ejer-
cido frente a los espasmos provocados por el cloruro de Bario.
La concentración que ejerce el 50% de inhibición de espasmos
se halla en la proximidad de la correspondiente a la papa-
verina para ciertos derivados.

Administrados en dosis de 1,5 a 5 mg/kg "per os",
los nuevos derivados inhiben los vómitos provocados por
0,1 mg/kg de apomorfina en el perro.

Se puede comprobar igualmente una acción anti-hiper-



5

tensiva de los derivados según la invención. Con una dosis de 2 a 8 mg/kg P.O. en la rata hipertensa, la presión arterial baja de 20 a 35 mm Hg durante 4 a 24 horas . Aplicado por vía intra-venosa en el perro en dosis de 40 γ /kg/min. durante 10 minutos , se observa un aumento de caudal femoral , a pesar de la reducción de la presión arterial, del rendimiento y de la actividad cardiaca.

10

La acción adrenolítica se puso en evidencia sobre las vesículas seminales de la rata. Se ha observado que ciertos derivados ejercen una acción adrenolítica de 50 a 65% con concentraciones de 10^{-6} - 10^{-8} , amenudo nítamente superior a la del (piperidil-1 metil)-2 benzodioxana-1,4 (piperoxan).

15

Las propiedades arriba descritas y la ausencia de toxicidad , permiten la utilización de los derivados objeto de la invención, en terapéutica humana, en el tratamiento principalmente de la hipertensión, perturbaciones circulatorias, digestivas y nerviosas.

20

La administración, a los enfermos, de los nuevos derivados puede efectuarse bajo diferentes formas farmacéuticas, como por ejemplo, comprimidos, grageas, gélulas, supositorios y soluciones bebibles o inyectables. Puedo asociarseles con diversos vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos como, por ejemplo, el agua destilada, glucosa, lactosa, talco, goma arábica, estearato de magnesio, etilcelulosa, etc.

25

Las dosis utilizadas pueden variar de 10 a 100 mg en administración oral, rectal o parenteral.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo ilustran la invención.

30

Todas las partes están expresadas al peso y los puntos de fusión están determinados mediante platina candente de



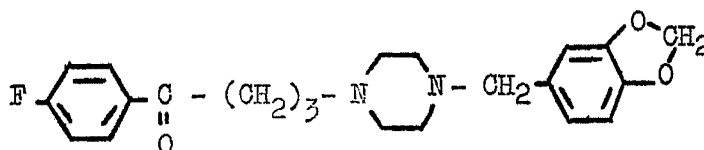
Klofer bajo microscopio.

342500

EJEMPLO 1.

Piperonil-1 [(p-fluoro fenil-1' oxo-1' butil)-4']-4
piperacina

5



40 partes del cloro-4 p-fluoro butirofenona
 y 88 partes de piperonil-1 piperacina en soluci' n en 400
 partes de xileno anhidro se refluyen bajo agitaci' n durante doce
 horas. Tras enfriamiento, el clorhidrato de piperonil-1 piper-
 racina se orea, se lava por dos veces con 30 partes de xileno
 y el filtrado se hace secar bajo vacio.

10

El residuo se repone por 200 partes de 'cido ac'etico
 glacial, y a la soluci' n obtenida se agregan 60 partes de 'stera
 clorhidrico 4,7 N. El clorhidrato que ha precipitado se vuelve
 a disolver en caliente por la adici' n de 170 partes de 'cido
 ac'etico. Se obtienen 54 partes de diclorhidrato de piperonil-1
 [(p-fluoro fenil-1' oxo-1' butil)-4']-4 piperacina P.F.
 223-230°C (descomp.)

15

20

Los productos siguientes se obtienen siguiendo un pro-
 cedimiento id'entico:
 a) piperonil-1 [(m,p-dimetil fenil-1' oxo-1' butil)-4']-4 pi-
 peracina, cuyo diclorhidrato funde a 230-235°C ('cido ac'etico),
 a partir de cloro-4 m,p-dimetil butirofenona y de piperonil-1
 piperacina.
 b) piperonil-1 [(fenil-1' oxo-1' butil)-4']-4 piperacina, cuyo
 diclorhidrato funde a 202-203°C ('cido ac'etico), a partir de
 cloro-4 butirofenona y de piperonil-1 piperacina.

25



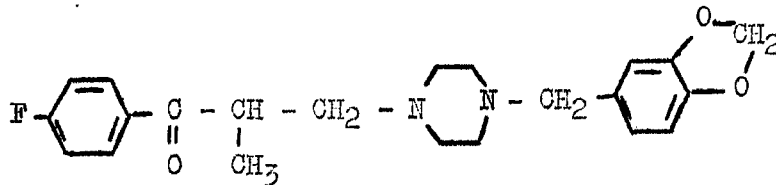
c) piperonil-1 [(p-metil fenil-1' oxo-1' butil)-4']-4 piperacina, cuyo diclorhidrato funde a 225-230° C (ácido acético), a partir de cloro-4 p-metil butiروفenona y de piperonil-1 piperacina.

EJEMPLO 2

5

Piperonil-1 [(p-fluoro fenil-1' oxo-1' metil-2' propil)-3']-4 piperacina

10



15

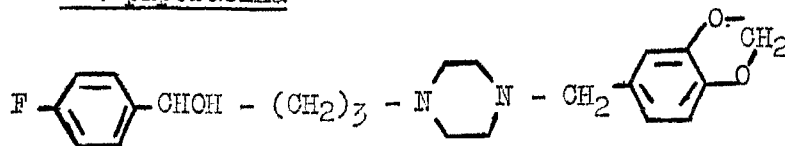
13,2 partes de piperonil piperacina, 11 partes de p-fluoro propiofenona, 15,7 partes de ácido clorhídrico (d:1,19) 60 partes de metanol, 6 partes de agua y 3,6 partes de paraformaldehido se refluyen durante 6 horas bajo agitación. 1,8 partes de paraformaldehido se agregan entonces y la mezcla reactiva se lleva a reflujo 6 horas más. Después de dejarlo reposar una noche, se obtiene 6 partes de sal, la cual, tras recristalización en 400 partes de etanol absoluto, da 4,6 partes de diclorhidrato de piperonil-1 [(p-fluoro fenil-1' oxo-1' metil-2' propil)-3']-4 piperacina que funde a 224-228° C.

20

EJEMPLO 3

Piperonil-1 [(p-fluoro fenil-1' hidroxi-1' butil)-4']-4 piperacina

25



30

9 partes de piperonil-1 [(p-fluoro fenil-1' oxo-1' butil)-4']-4 piperacina en solución en 300 partes de éter anhidro se agregan en 30 minutos a 2,5 partes de hidruro de litio-aluminio y 100 partes de éter anhidro agitados mecánicamente. Des-



pues de un reflujo de 2 horas, se hidroliza, filtra y seca el filtrado.

5 El residuo se repone por 200 partes de metanol anhidro y se agregan 7 partes de éter clorhídrico 5 N. El diclorhidrato que ha precipitado se disuelve de nuevo a ebullición, agregándose a este efecto 200 partes de metanol. Tras enfriamiento y oreado, se obtienen 4 partes de diclorhidrato de piperonil-1 [(p-fluoro fenil-1' hidroxil-1' butil)-4]-4 piperacina, F.F. 232-238° C.

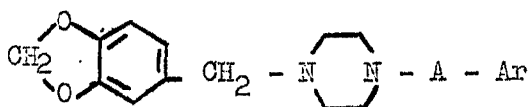
10

NOTA DE REIVINDICACIONES

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

15

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de los nuevos derivados de la piperonil-piperacina, de fórmula general



en la cual:

20

- A representa una cadena alifática hidrocarbonada recta o ramificada que contiene una función cetona o una función alcohol secundario de fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CO}-$, ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, y

25

- Ar representa un radical fenilo, toliilo, xililo o fluorofenilo; así como de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, caracterizado en que se hace reaccionar la piperonil-1 piperacina sobre una propiofenona de fórmula $\text{Ar}-\text{CO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$, en la cual Ar tiene los significados

30



precedentemente definidos, en presencia de paraformaldehido
y de ácido clorhídrico, o sobre un cloruro de arcilalcoilo de
fórmula $Ar-CO-(CH_2)_5-Cl$, en la cual Ar tiene los significa-
dos precedentemente definidos, ^{en} que se reducen, en su caso,
5 por el hidruro de litio-aluminio en medio aterizado, los de-
rivados carbonilo, con vista a obtener los derivados hidroxila-
dos correspondientes.

SEGUNDA.- " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS NUEVOS DERIVA-
DOS DE LA PIPERONEN-PIPERACINA "

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

Madrid, 28 Junio 1967

P.A. de Science Union et Cie.

15

Sté Française de Recherche Médica-
cale

Victor Gil Vega