

344693



T. 1968

344693

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

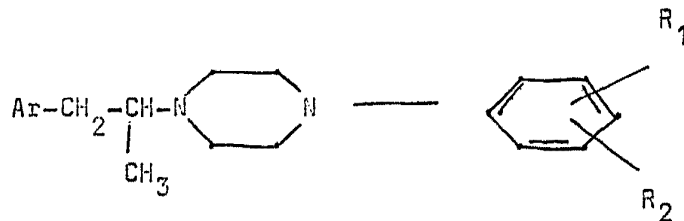
a favor de:

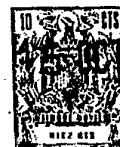
C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERAZINA".

Memoria descriptiva

Este invento se refiere a la producción de nuevos derivados de piperazina racémicos u ópticamente activos de fórmula general

5





1968

- 2 -

344693

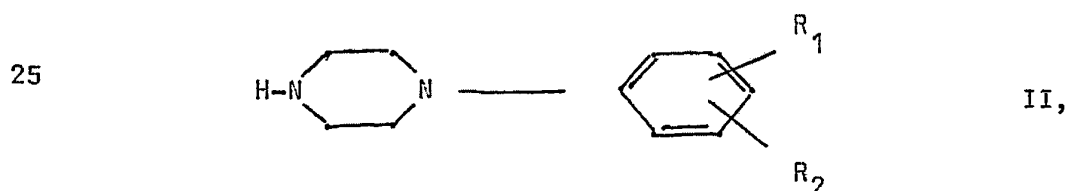
En esta fórmula representan:

10 Ar un grupo aromático con dos anillos condensados, de los cuales el anillo no unido al resto de la molécula puede ser un anillo isocíclico o heterocíclico saturado o un anillo aromático, con preferencia el grupo 3,4-metileno dioxifenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, naftilo, 1,4-benzodioxanilo o cromanilo, y

15 R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, hidrógeno, halógeno, un grupo amino, acilamino, ciano (= - C≡N) o trifluorometilo o un grupo alcohol, alcoxi, alquilcarbonilo o alcoholtilio, con 1 a 4 átomos de carbono.

20 Los nuevos compuestos pueden ser producidos de la manera siguiente:

Introducción de un grupo 1-arylpropilo(2) (en el cual la parte arilo está estructurada como se indica en la fórmula I) en un compuesto de piperazina de fórmula general



30 donde R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados, según métodos usuales, preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto electrofilo de 1-arylpropilo(2) especialmente con un cloruro o un bromuro de 1-arylpropilo(2) o con un éster de ácido alcohol- o aril-sulfónico



344693

35 del correspondiente 1-aril-propanol(2) en presencia de un agente fijador de ácido, o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con una 1-arilpropanona(2) en presencia de hidrógeno catalíticamente activado.

40 Los compuestos de partida del procedimiento según la invención son ya conocidos en parte. Los compuestos que no son conocidos todavía pueden producirse fácilmente de acuerdo con los métodos descritos en los textos químicos usuales, por ejemplo, de acuerdo con procedimientos adecuados tomados del texto de Houben-Weyl, primera y segunda ediciones.

45 Los compuestos de fórmula general II, por ejemplo, pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en J.Am.Chem.Soc.76, pág. 1853 (1954) y J. med.Chem. 8 pág. 332 (1965). Los compuestos electrófilos de 1-arilpropilo(2) pueden obtenerse por esterificación de los 1-arilpropanoles (2) (véase ejemplo 1) al paso que las 1-aril propanonas(2) pueden obtenerse de acuerdo con Org.Synth.Coll. volumen IV, 50 pág. 573.

55 Los compuestos de fórmula general I poseen en el grupo $-CH(CH_3)$ un átomo de carbono asimétrico y, por tanto, pueden estar presentes en forma de racematos o de antípodos ópticamente activos. Los antípodos ópticamente activos pueden obtenerse partiendo, en el caso de los procedimientos 1 a 4, bien de un material inicial que sea ópticamente activo y que contenga ya el grupo $-CH(CH_3)$ o convirtiendo los



344693

racematos que pueden obtenerse según los procedimientos 1 a
4 por medio de ácidos auxiliares ópticamente activos, por
60 ejemplo, el ácido dibenzoil-D-tartárico o el ácido bromocan
fosulfónico, en las sales diastereoisómeras y separando es-
tas últimas por precipitación fraccionada o cristalización
fraccionada.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden
65 convertirse, por reacción con ácidos adecuados, en sus sales
por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de la ma-
nera usual. Ácidos adecuados para este fin son, por ejemplo,
el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico, el metanosul-
fónico, el silícico o el tartárico.

70 Los compuestos de fórmula general I o, respectiva-
mente, sus sales por adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables poseen valiosas propiedades terapéuticas, en especial
depressoras del sistema nervioso central, con una toxicidad
muy baja y, por tanto, son adecuados para su administración
75 a los seres humanos en calidad de sedantes, neurolepticos o
tranquilizantes. De manera sorprendente, han demostrado ser
considerablemente superiores a compuestos similares conocidos
por la DAS nº 1.189.553. Aquellos compuestos en los que R₁
representa hidrógeno y R₂ representa un grupo alquil con 1 a
80 4 átomos de carbono especialmente la N- $\overline{1}$ -(3,4-metilenodioxi-
fenil)-propil(2) $\overline{7}$ -N'-(o-metilfenil)-piperazina y N- $\overline{1}$ -(3,4-
metilenodioxifenil)-propil(2) $\overline{7}$ -N'-(metil-fenil piperazina
N- $\overline{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\overline{7}$ -N'-(o-etilfenil)-



344693

85 piperazina y la N-[β -(beta-naftil)-propil(2)]-N'-(o-etilfenil)-
piperazina así como la N-[5-indanil)-propil(2)]-N'-(o-etil-
fenil)-piperazina han demostrado ser a este respecto especial-
mente valiosos.

90 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden
combinarse también con otros compuestos farmacodinámicamen-
te activos, por ejemplo, con hipnóticos, neurolécticos, espas-
molíticos, antiflogísticos, o con depresores del sistema ner-
vioso central de otra constitución.

95 El tratamiento farmacéutico de los compuestos de
acuerdo con el invento para obtener las formas usuales de
administración, como soluciones, amulsiones, tabletas, pí-
ldoras recubiertas o formas de administración con efecto pro-
longado, puede realizarse de manera conocida, usando los
excipientes, vehículos, desintegrantes, aglutinantes, recu-
brimientos, lubricantes, aromatizantes, y edulcorantes usua-
les agentes para obtener el efecto prolongado o solubilizan-
tes. La dosis individual para la administración oral o, res-
pectivamente, parenteral, asciende a 15-200 mg., preferible-
mente 25-80 mg. de acuerdo con la sustancia elegida.

100 Los siguientes ejemplos ilustran el invento pero
sin limitarlo:

105 A) ejemplos de producción

Ejemplo 1

Producción de N-[1-(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)]-N'-(o-etilfenil)-piperazina

107 g. de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-propanona(2)



344693

110 se reducen en alcohol con 14,2 g. de NaBH_4 al correspondiente propanol(2) (p. de eb.¹⁴ 153-156 \AA) y éste se convierte en el toxilato con sulfocloruro de tolueno en piridina. P. de f. 58 \AA .

115 70 g. del toxilato (0,21 moles) en 350 ml. de anisol se hierven a reflujo con 80 g. (0,42 moles) de O-etilfenilpiperazina durante 4 horas. Después de expulsar el anisol por destilación, la mezcla de reacción recibe la adición de 700 ml de agua. Los cristales son filtrados con succión, mezclados con amoníaco, la base libre es aislada con éter y
120 convertida en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso para formar el monoclorhidrato.

Después de recristalizar desde metanol, la sustancia tiene un p. de f. de 277 \AA .

Ejemplo 2

125 Producción de N/1-(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)7-N'-(o,o'-dimetilfenil)-piperazina

33,8 g. (0,1 moles) de éster de ácido p-toluenosulfónico de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-propanol(2) (p. de f. 58 \AA) se hacen reaccionar en 170 ml. de anisol con o,o'-dimetilfenil-piperazina (0,2 moles) por ebullición a reflujo.
130 Después de eliminar el anisol, se añade agua y ácido clorhídrico concentrado y, luego, éter. La sal precipitada es filtrada con succión, purificada pasando por la base según se describe en el ejemplo 1 y se prepara el clorhidrato en alcohol. P. de f. 240-250 \AA (metanol).

135



344693

Ejemplo 3

Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-metoxifenil)-piperazina

140 El compuesto se produce de la manera descrita en los ejemplos 1 y 2; p. de f. de la base, 98 ° (desde isopropanol); p. de f. del monoclórhidrato, 247 ° .

Ejemplo 4

Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-butoxifenil)-piperazina

145 Se hace reaccionar 1-(3,4-metilenodioxifenil)-propanol(2) en piridina con sulfocloruro de metano y el éster de ácido metanosulfónico que se forma (0,05 moles) se hierve a reflujo con o-butoxifenilpiperazina (0,1 moles) en 100 ml. de tolueno hasta que termina la reacción. El N- $\sqrt{1}$ -
150 (3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-butoxifenil)-piperazina, 2 HCl que se origina se aísla (p. de f. 213-216). Agitándolo con agua, se convierte en el monoclórhidrato (p. de f. 227-228 ° en acetonitrilo).

Ejemplo 5

155 Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(m-trifluorometilfenil)-piperazina

160 Se produce este compuesto de manera análoga al ejemplo precedente usando m-trifluorometilfenil-piperazina. El p. de f. del diclorhidrato es de 198-200 ° y el p. de f. del monoclórhidrato es de 213 ° .



344693

Ejemplo 6

Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)7-N'-(o-metil-fenil)-piperazina

25,8 g. del éster de ácido metano sulfónico de 1-
165 (3,4-metilenodioxifenil)-propanol (preparado como se ha des-
crito en el ejemplo 4) se hace reaccionar, análogamente al
ejemplo 4, con 25,8 g. de o-metilfenilpiperazina. El monóclor
hidrato de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)7-N'-(o-me
tilfenil)-piperazina que se origina tiene un p. de f. de 285^o
170 (en alcohol).

Ejemplo 7

Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)7-N'-(p-metilfenil)-piperazina

Se produce el compuesto anterior de manera análoga
175 a la dicha en el ejemplo 4 o en 6 respectivamente usando p-
metilfenilpiperazina como base. Se obtiene N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metileno
dioxifenil)-propil(2)7-N'-(p-metilfenil)-piperazina. El p. de
f. de la base es de 92 a 93^o y el p. de f. del monoclórhidra-
to es de 253^o (en alcohol).

180 Ejemplo 8

Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)7-N'-
fenil-piperazina

Se hace reaccionar el éster del ácido metanosulfó-
nico del 1-(3,4-metilenodioxifenil)-propanol con N-fenilpipé
185 razina, de manera análoga a la del ejemplo 4. Se obtiene N-

15 OCT 1968



344693

$\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-fenil-piperazina como monoclórhidrato. (P. de f. 224-225 e en acetonitrilo).

Ejemplo 9

190 Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(p-acetil-fenil)-piperazina

Este compuesto se produce de manera análoga a la del ejemplo 6 usando p-acetilfenilpiperazina como base (p. de f. 95 e). Se obtiene N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(p-acetilfenil)-piperazina. El p. de f. de la base 195 es de 95 e y el p. de f. del monoclórhidrato es de 236 e (en alcohol).

Ejemplo 10

200 Producción de N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-clorofenil)-piperazina

De manera análoga al ejemplo 6, 26 g de éster metanosulfónico de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-propanol(2) se hacen reaccionar con 26 g de o-clorofenil piperazina. El monoclórhidrato de la N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-clorofenil)-piperazina así obtenido tiene un p. de f. de 205 242 e (en etanol).

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

210 N- $\sqrt{1}$ -(5-indanil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-etilfenil)-piperazina, p. de f. (HCl) 276 e C.
N- $\sqrt{1}$ -(beta-naftil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-etilfenil)-piperazina, p. de f. (HCl) 256 e C.



344693

N-[1-(1,4-benzodioxanil-6-)-propil(2)]-N'-(o-etilfenil)-piperazina, p. de f. (HCl) 2902 C.

215 N-[1-(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)]-N'-(o-aminofenil)-piperazina, p. de f. (2HCl) 3022 C.

N-[1-(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)]-N'-(o-acetamidofenil)-piperazina, p. de f. (HCl) 2642 C.

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo 1 (tabletas)

220	N-[1-(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)]-N'-(o-metilfenil)-piperazina	30 g.
	Lactosa	70 g.
	Fécula de maíz	93 g.
	Fosfato de calcio secundario	47 g.
225	Almidón soluble	3 g.
	Estearato de magnesio	3 g.
	Acido silicico coloidal	4 g.
		<hr/>
		250 g.

230 Preparación: El ingrediente activo es mezclado con parte de los excipientes, amasado a fondo con una solución acuosa del almidón soluble y granulado a través de un tamiz en la manera usual. El granulado se mezcla con los productos auxiliares restantes y se comprime para formar 1000 tabletas de 250 mg. de peso cada una.

235 Ejemplo 2 (píldoras recubiertas)



344693

	N- $\sqrt{1}$ -(5-indanil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-(o-etil-fenil)-piperazina	40 g.
	Lactosa	50 g.
	Fécula de maiz	80 g.
240	Fosfato de calcio secundario	50 g.
	Estearato de magnesio	.3 g.
	Almidón soluble	3 g.
	Acido silícico coloidal	4 g.
		<hr/>
		250 g.
245	Preparación: El ingrediente activo es mezclado con parte de los excipientes, amasado con una solución acuosa del almidón soluble y granulado como de costumbre. El granulado es mezclado con los excipientes restantes y comprimido para formar 1000 núcleos de grajea de 230 mg. de peso cada uno. Los núcleos son recubiertos con ayuda de talco, azúcar y goma arábiga, de la manera usual.	
250	<u>Ejemplo 3</u> (tabletas)	
	N- $\sqrt{1}$ -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ -N'-o-etilfenilpiperazina	35 g.
255	butilbromuro de (-)-N-escopolamonio	25 g.
	Lactosa	164 g.
	Fécula de maiz	194 g.
	Acido silícico coloidal	14 g.
	Polivinil pirrolidona	6 g.
260	Estearato de magnesio	2 g.
	Almidón soluble	10 g.
		<hr/>
		450 g.



344693

Preparación: Los ingredientes activos son mezclados con parte de los excipientes, amasados a fondo con una solución acuosa del almidón soluble y granulados de la manera usual.

265 El granulado es mezclado con los excipientes restantes y comprimido para formar 1000 tabletas de 450 mg. de peso cada una.

Ejemplo 4 (supositorio)

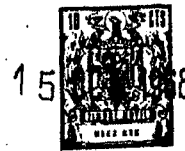
270	N- <u>1</u> -(3,4-metilenodioxifenil)-propil(2)- N'-p-acetilfenilpiperazina	30 g.
	Metamizol	10 g.
	Lecitina	2 g.
	Masa para supositorios (Vitepsol W 45)	1790 g.

275 Preparación: Los ingredientes activos, junto con la Lecitina, se dispersan homogéneamente en la masa fundida para supositorios. La mezcla es colada luego en moldes para supositorios, en los cuales se solidifica. Las cantidades arriba mencionadas bastan para preparar 1000 supositorios de 1832 mg. de peso.

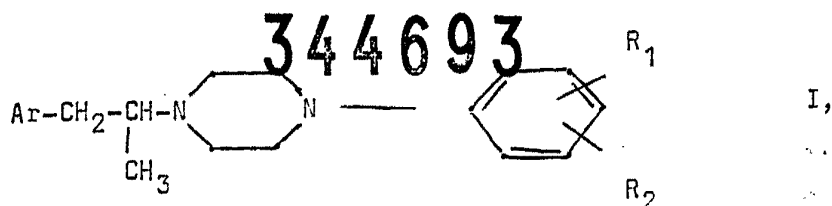
280 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 3 de Septiembre de 1966 con el número B 88 772 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S

285 1). Un procedimiento para la producción de derivados racémicos u ópticamente activos de la piperazina de fórmula general



290

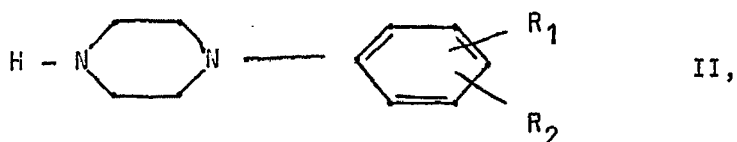


295

300

donde Ar representa un grupo aromático con dos anillos condensados, de los cuales, el anillo que no está unido a la molécula restante, puede ser un anillo isocíclico o heterocíclico saturado o un anillo aromático, con preferencia el grupo 3,4-metilenodioxifenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, naftilo, 1,4-benzodioxanilo o cromanilo, y R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, un grupo amino, acilamino, ciano ($=\text{C}\equiv\text{N}$) o trifluorometilo o un grupo alcohilo, alcoxi, alcoholcarbonilo o alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado por, la introducción de un grupo 1-arylpropilo(2) en un compuesto de fórmula general

305



310

315

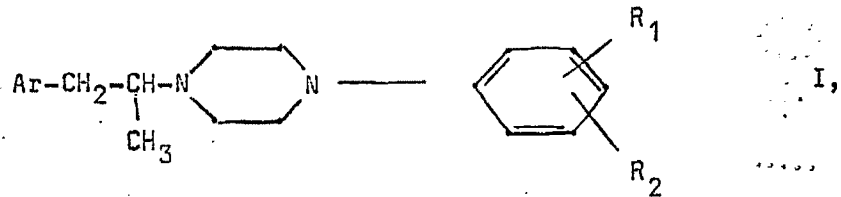
donde R_1 y R_2 tienen los significados antes mencionados, de acuerdo con métodos usuales, con preferencia por la reacción con un compuesto de 1-arylpropilo(2) electrófilo racémico u ópticamente activo, en presencia de un agente fijador de ácido, o por la reacción con una 1-aryl-propanona(2) en presencia de hidrógeno catalíticamente activado (estando la parte arilo del compuesto usado para la reacción estructurada como se ha indicado en la fórmula 1), y conversión de



344693

los compuestos así obtenidos, opcionalmente por reacción con ácidos adecuados, en sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

320 2). Un procedimiento para la producción de compuestos ópticamente activos de fórmula general



325 caracterizado por separar compuestos racémicos de esta fórmula general por medio de ácidos usuales auxiliares, ópticamente activos, en sus antípodas ópticos y convertir los compuestos así obtenidos, opcionalmente, en sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

330 3). "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERAZINA".

Esta Memoria consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 1 de Septiembre de 1967