

344952

PATENTE DE INVENCION

344952



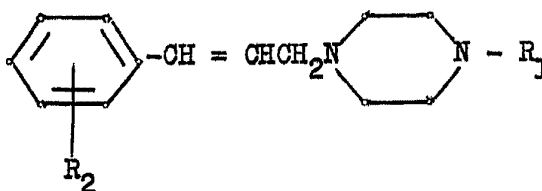
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de cinamilpiperazines"

Solicitante: KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA,
entidad japonesa, residente en
5, 2-chome, Kanda, Surugadai,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japón.

La presente invención se relaciona con un
procedimiento de preparación de nuevos compuestos
representados por la fórmula general:



344952



-2-

en la que R_1 representa un radical acilo (independientemente de que sea de un compuesto alifático o aromático) y R_2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o un radical carbonilo inferior.

5.

Los compuestos de la presente invención son muy útiles como analgésicos, así como antiflogísticos, debido a su acción antiserotonina.

10.

Las actividades analgésicas de algunos ejemplos representativos entre los compuestos investigados, fueron determinadas.

15.

Se calculó una dosis efectiva en un 50% (ED_{50}) en ratones a partir de las dosis orales que se necesitan para causar insensibilidad a los estímulos dolorosos aplicados a las raíces de las colas de aquellos mediante una presión de 100 mm de Hg. Se determinó el 50% de la dosis letal (LD_{50}) en ratones a partir de una dosis que causa la muerte en un 50% de estos animales en 24 horas después de la administración oral de las drogas.

20.

La relación entre LD_{50} y ED_{50} representa un nivel de seguridad.

Los resultados se muestran en la tabla 1.

344952

-3-



T A B L A I

Estructura del compuesto ensayado	ED ₅₀ analgésico (100 mm Hg)	LD ₅₀	Nivel de seguridad (LD ₅₀ /ED ₅₀)
<chem>CCOC(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	> 200mg/kg	> 1000mg/kg	-
<chem>CCOC(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	28.9mg/kg	715mg/kg	24.7
<chem>CCOC(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	38.5mg/kg	882mg/kg	22.7
<chem>CCOC(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	117.0mg/kg	790mg/kg	6.7
<chem>CCCCCCCCCCCC(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	> 200mg/kg	-	-
<chem>CCCCCCCCCCC(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	> 200mg/kg	-	-
<chem>CN(C)C(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	79.5mg/kg	693mg/kg	8.7
<chem>CCOC(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(cc1)Cl</chem>	57.7mg/kg	1500mg/kg	27
<chem>CN(C)C(=O)N(CCC)C=Cc1ccc(Cl)cc1Cl</chem> Aminopirina (aminofenazona)	165	1120	6.8

344952



-4-

Además, al ser un analgésico de no tolerancia, la sustancia de la presente invención, resulta también de gran importancia en este aspecto.

5. La presente invención se describirá más detalladamente con referencia al dibujo, que muestra el cambio temporal en el efecto analgésico observado para las sustancias de la invención y en referencias comparativas.

10. La figura 1 ilustra el resultado del examen de la presencia de tolerancia, que se obtuvo con ratones continuamente dosificados con hidrocloreuro de 1-cinamil-4-n-butirilpiperazina y observando el cambio en el efecto analgésico detectado mediante el método de estímulos presionadores (ordenada: umbral de dolor, mm Hg de presión; abscisa: el número de días).
15. En este examen, se usó como droga de control hidrocloreuro de morfina, curva a, empleándose como animales de ensayo ratones ICR, de los cuales cada grupo constaba de 10 animales. Dosificándose cada droga de ensayo una
20. vez al día, la droga de la invención, curva b, fué oralmente dosificada en una cantidad de 100 mg/kg en cada dosificación, mientras que el hidrocloreuro de morfina fué inyectado subcutáneamente a razón de 4 mg/kg. Se examinó el efecto analgésico aplicando el método
25. de estímulos presionadores a la raíz de la cola del animal al cabo de 30 minutos de la aplicación de la dosificación.

30. La figura 2 es un gráfico que muestra los efectos de la administración repetida de hidrocloreuro de morfina e hidrocloreuro de 1-cinamil-4-butiril-

344952



-5-

- piperazina y de la administración cruzada de estas drogas y Levallorphan sobre el peso corporal de ratas blancas. Como claramente se ve en este gráfico, el grupo tratado con morfina muestra dependencia física o propensión, pero cuando se interrumpe la administración el grupo muestra una notable disminución en el peso corporal un día después de la interrupción y una clara propensión, en tanto que los compuestos de la presente invención no muestran estos efectos y se consideran totalmente inhabituadores.
- 5.
- 10.

- En ordenadas se ha señalado el peso corporal y en abscisas el tiempo en días; en abscisas y en 1 se ha señalado la administración de AP-237 (hidrocloruro de 1-cinamil-4-butiril-piperazina), 50 mg/kg (por vía oral) con una frecuencia de dos veces al día; a su vez, en abscisas y en 2, 3, 4 y 5 se ha señalado la administración de hidrocloruro de morfina (subcutánea) a razón de 20, 40, 60 y 80 mg/kg respectivamente, con una frecuencia, igualmente, de dos veces al día. Con el número 6 se señalan los días en los que no se realiza administración. Las flechas verticales indican los días en los que realiza el ensayo cruzado.
- 15.
- 20.

Las curvas tienen los significados siguientes.

- Curva a.- Grupo de control.
25. Curva b.- Se inyectó hidrocloruro de morfina (subcutáneamente) dos veces al día y se inyectó salina en lugar de morfina cuando se llevó a cabo el ensayo cruzado.
- Curva c.- Se inyectó hidrocloruro de morfina (subcutáneamente) dos veces al día y se inyectó Levallorphan
- 30.



(subcutáneamente), 10 mg/kg, en lugar de morfina, cuando se llevó a cabo el ensayo cruzado.

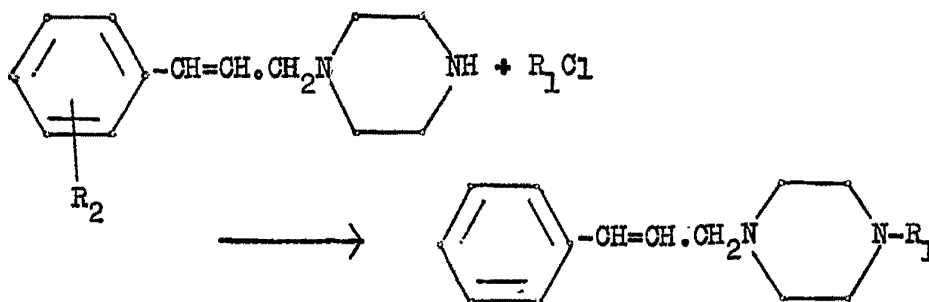
5. Curva d.- Se inyectó hidrocioruro de morfina (subcutáneamente) dos veces al día y se administró AP-237 (por vía oral), 50 mg/kg, en lugar de morfina, cuando se efectuó el ensayo cruzado.

Curva e.- Se administró AP-237 (por vía oral) dos veces al día y se inyectó salina en lugar de AP-237, cuando se realizó el ensayo cruzado.

10. Curva f.- Se administró AP-237 (por vía oral) dos veces al día y se inyectó Levallorphan (subcutáneamente), 10 mg/kg, en lugar de AP-237, cuando se efectuó el ensayo cruzado.

15. Curva g.- Se administró AP-237 (por vía oral) dos veces al día y se inyectó hidrocioruro de morfina (subcutáneamente), 40 mg/kg, en lugar de AP-237, cuando se realizó el ensayo cruzado.

20. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



344952



-7-

12 SEP 40

en el que R_1 y R_2 tienen el mismo significado anteriormente expuesto.

Además, el haluro de acilo (R_1Cl) del anterior esquema puede sustituirse por un derivado reactivo tal como un anhídrido y un éster del correspondiente ácido.

5.

Seguidamente se ofrecerán algunos ejemplos de determinadas versiones.

Ejemplo 1 -

10.

Hidrocioruro de 1-cinamil-4-propionil-piperazina.

Se añade con agitación una solución de cloruro de propionilo (4,9 g) en cloroformo a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (10,7 g) y bicarbonato sódico (4,5 g) en cloroformo (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa durante cierto tiempo la agitación. La solución resultante es luego lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada bajo presión reducida, para dar un jarabe que se destila bajo presión reducida, para producir 1-cinamil-4-propionil-piperazina como líquido viscoso incoloro que tiene un punto de ebullición de 196 a 201°C (0,5 mm Hg).

15.

20.

25.

30.

Este líquido se disuelve en 100 ml de benceno seco y se introduce cloruro de hidrógeno seco en la solución para dar un precipitado cristalino. El producto se recoge por filtración y se recristaliza en etanol-éter para dar hidrocioruro de 1-cinamil-4-propionil-piperazina, en forma de agujas incoloras, con punto de fusión de 184 a 187°C. El rendimiento es

344952



-8-

de 11,5 g (73,8%).

Análisis calculado para $C_{16}H_{23}N_2OCl$: C 65,18; H 7,86;
N, 9,50

hallado: C, 64,73; H 7,78; N 9,33%

5.

Ejemplo 2 -

Hidrocloreuro de 1-cinamil-4-n-butirilpiperazina.

Se añade a gotas una solución de cloruro n-butí-
rilico (3,4 g) en cloroformo a una mezcla de 1-cinamil-
piperazina (6,5 g) y bicarbonato sódico (2,7 g) en clo-
roformo (100 ml). Se deja reposar la mezcla a tempera-

10.

tura ambiente durante varias horas, mientras se agita.
La solución clorofórmica se lava con agua, se seca so-
bre sulfato sódico anhidro y se obtiene un aceite par-
do mediante la concentración de la solución bajo pre-

15.

sión reducida. El producto oleoso es destilado bajo
una corriente de nitrógeno, para dar 1-cinamil-4-n-
butirilpiperazina, con punto de ebullición de 203-207°C
(0,6 mm Hg).

20.

Este líquido se disuelve en 100 ml de bence-
no seco y se introduce cloruro de hidrógeno seco en
la solución para dar un precipitado cristalino. Median-
te recristalización del producto en acetonitrilo-éter,
se obtienen 7,1 g de agujas incoloras, que tienen un
punto de fusión de 202-204°C. Producción, 72%.

25.

Análisis calculado para $C_{17}H_{25}N_2OCl$: C 66,10; H 8,15; N 9,07

hallado: C 65,80; H 8,10; N 9,15%

Ejemplo 3 -

Hidrocloreuro de 1-cinamil-4-acetilpiperazina.

Se añade con agitación una solución de cloruro
de acetilo (3,1 g) en cloroformo a una mezcla de 1-cin-

30.

344952



12 SEP 1961

-9-

- amilpiperazina (7,1 g) y bicarbonato sódico (3,4 g) en cloroformo (100 ml). Al completarse la adición, se continúa durante un rato la agitación. La solución resultante se lava a continuación con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra bajo presión reducida, para dar un jarabe que se destila bajo presión reducida, produciendo 1-cinamil-4-acetilpiperazina en forma de líquido viscoso incoloro, que tiene un punto de ebullición de 182-185°C (0,6 mm Hg).
5. Este líquido se disuelve en 100 ml de benceno seco y se introduce cloruro de hidrógeno seco en la solución, para dar un precipitado cristalino. El producto se recoge por filtración y se recristaliza en acetonitrilo-éter, produciendo hidrocioruro de 1-cinamil-4-acetilpiperazina en forma de agujas incoloras, de un punto de fusión de 205-206°C. El rendimiento es de 6,3 g (64,1%).
10. Análisis calculado para $C_{15}H_{21}ON_2Cl$: C 64,16; H 7,54; N 9,98
hallado: C 64,04; H 7,71; N 9,92%
15. Ejemplo 4 -
Hidrocioruro de 1-cinamil-4-isobutirilpiperazina.
20. Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro de isobutirilo (4,0 g) en benceno a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (7,7 g) y bicarbonato sódico (3,5 g) en benceno (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa durante un rato la agitación. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y se recristaliza el precipitado en acetoni-
25. 30.



12 SEP 1961

trilo. Se obtienen 6,7 g (67,3% de rendimiento) de cristales en escamas incoloros, de un punto de fusión de 214-217°C.

Análisis calculado para $C_{17}H_{25}N_2OCl$: C 66,11; H 8,16; N 9,07

5.

hallado:

C 65,89; H 8,04; N 9,06%

Ejemplo 5 -

Hidrocioruro de 1-cinamil-4-n-valerilpiperazina.

Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro de n-valerilo (3,6 g) en benceno a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (5,1 g) y bicarbonato sódico (2,5 g) en benceno (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa durante un rato la agitación. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y se recristaliza el precipitado en acetoni-

10.

15.

trilo. Se obtienen 5,4 g (67,0% de rendimiento) de cristales en escamas incoloros, de un punto de fusión de 209-212°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{27}ON_2Cl$: C 66,95; H 8,43; N 8,68

20.

hallado:

C 66,43; H 8,21; N 8,76%

Ejemplo 6 -

Hidrocioruro de 1-cinamil-4-n-hexanoilpiperazina.

Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro de n-hexanoilo (5,4 g) en benceno a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (7,1 g) y bicarbonato sódico (3,4 g) en benceno (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa durante un rato la agitación. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y

25.

30.

344952



-11-

se recristaliza el precipitado en acetonitrilo. Se obtienen 8,4 g (71,2% de rendimiento) de cristales en escamas incoloros, de un punto de fusión de 198 a 200°C.

5. Análisis calculado para $C_{19}H_{29}ON_2Cl$: C 67,73; H 8,68; N 8,38
hallado: C 67,64; H 8,61; N 8,38%

Ejemplo 7 -

Hidrocloruro de 1-cinamil-4-heptanilpiperazina.

10. Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro de heptanilo (6,0 g) en benceno a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (7,1 g) y bicarbonato sódico (3,4 g) en benceno (100 ml.). Una vez completada la adición, se continúa durante un rato la agitación. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca.
15. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y se recristaliza el precipitado en acetonitrilo. Se obtienen 9,3 g (75,9% de rendimiento) de cristales prismáticos incoloros, de un punto de fusión de 195-198°C.

20. Análisis calculado para $C_{20}H_{31}ON_2Cl$: C 68,45; H 8,90; N 7,98
hallado: C 68,09; H 8,62; N 8,08%

Ejemplo 8 -

Hidrocloruro de 1-(2-clorocinamil)-4-n-butirilpiperazina.

25. Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro n-butírico (2,5 g) en benceno a una mezcla de 1-(2-clorocinamil)-piperazina (5,1 g; punto de ebullición, 170-180°C, 7 mm Hg) y bicarbonato sódico (2,0 g) en benceno (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa durante un rato la agitación. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca.
- 30.

344952

-12-



- Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y se recristaliza el precipitado en acetonitrilo. Se obtienen 5,2 g (70,6% de rendimiento) de cristales prismáticos incoloros con un punto de fusión de 193-195°C.
5. Análisis calculado para $C_{17}H_{24}ON_2Cl$: C 59,48; H 7,05; N 8,16
hallado: C 59,07; H 6,88; N 8,08%

Ejemplo 9 -

Hidrocioruro de 1-cinamil-4-isovalerilpiperazina.

- Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro de isovalerilo (4,8 g) en benceno a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (7,1 g) y bicarbonato sódico (3,4 g) en benceno (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa la agitación durante un rato. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca.
- 10.
15. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y el precipitado es recristalizado en acetonitrilo. Se obtienen 7,0 g (61,9% de rendimiento) de cristales en laminillas incoloras, de un punto de fusión de 221-223°C.
20. Análisis calculado para $C_{18}H_{27}ON_2Cl$: C 66,95; H 8,43; N 8,68
hallado: C 66,70; H 8,42; N 8,79%

Ejemplo 10 -

Hidrocioruro de 1-cinamil-4-pivaloilpiperazina.

- Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro de pivaloil (4,8 g) en benceno a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (7,1 g) y bicarbonato sódico (3,4 g) en benceno (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa durante un rato la agitación. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y el precipitado se recristaliza en acetonitrilo. Se obtie-
- 25.
- 30.

344952



SEP 1961

-13-

nen 8,2 g (72,6% de rendimiento) de polvo blanco de un punto de fusión de 252-254°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{27}NO_2Cl$: C 66,9; H 8,43; N 8,68
hallado: C 66,68; H 8,37; N 8,52%

5.

Ejemplo 11 -

Hidrocloreto de 1-(3-clorocinamil)-4-n-butirilpiperazina.

10. Se añade a gotas y con enfriamiento una solución de cloruro de n-butirilo (3,4 g) en benceno a una mezcla de 1-(3-clorocinamil)piperazina (punto de ebullición, 183-184,0°C, 4 mm Hg) (5,0 g) y bicarbonato sódico (2,7 g) en benceno (100 ml). Una vez completada la adición, se continúa la agitación durante un rato.

15. La solución bencénica se lava con agua y luego se seca. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a la solución y se recristaliza el precipitado en acetonitrilo. Se obtienen 5,8 g (80,2% de rendimiento) de cristales aciculares incoloros, de un punto de fusión de 202-204°C.

20. Análisis calculado para $C_{17}H_{24}NO_2Cl$: C 59,48; H 7,05; N 8,16
hallado: C 59,07; H 6,85; N 8,17%

Ejemplo 12 -

Hidrocloreto de 1-cinamil-4-benzoilpiperazina.

25. Se añade, gota a gota, cloruro de benzóilo (5,0 g) a una mezcla de 1-cinamilpiperazina (7,0 g) y bicarbonato sódico (3,3 g) en benceno (100 ml). Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante varias horas, mientras se agita. Se lava la solución bencénica con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se introduce cloruro de hidrógeno seco en la solución, para producir un precipitado cristalino. Re-

30.

34495212



-14-

crystalizando el producto a partir de acetonitrilo, se obtienen 9,5 g de agujas incoloras, que tienen un punto de fusión de 240-242°C. Producción: 78%.

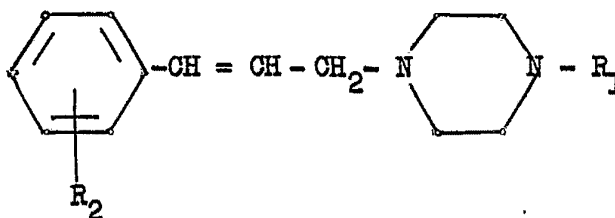
Análisis calculado para $C_{20}H_{23}N_2OCl$: C 70,66; H 6,76; N 8,17%

5. hallado: C 69,95; H 6,87; N 8,29%

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Japón número Sho 42-665 de 28 de diciembre de 1966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CINAMILPIPERAZINAS" caracterizándose por lo siguiente:

20. 1ª - Procedimiento para la preparación de cinamilpiperazinas, de fórmula general:



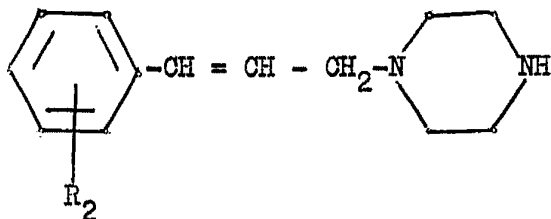
25. en la que R_1 representa un radical acilo y R_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo inferior, un radical alcoxilo inferior o un radical

344952

-15-



carboalcoxi inferior, caracterizado porque se hace reaccionar 1-cinamilpiperazina de fórmula general:



en la que R_2 tiene el significado indicado más arriba, con un derivado reactivo de ácido carboxílico.

5.

2ª - Procedimiento para la preparación de cinemilpiperazinas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 SEP 1967

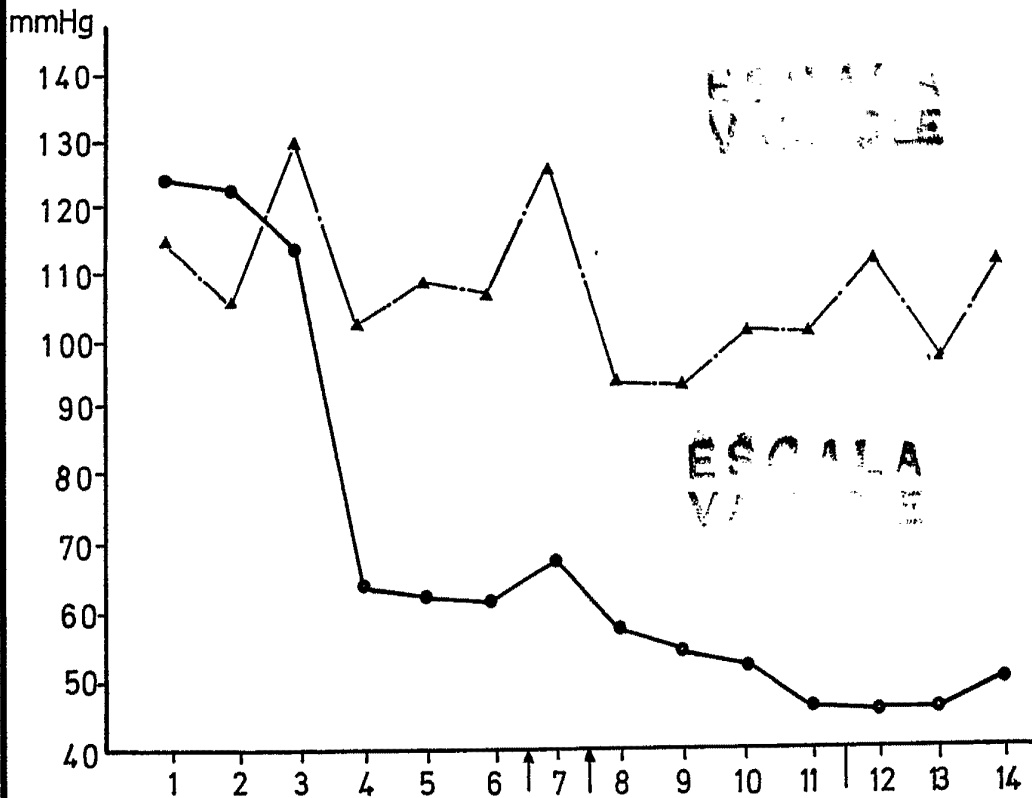
KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA,

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

344952

12 SEP 1967

FIG. 1



o ——— o . a
▲ ——— ▲ . b

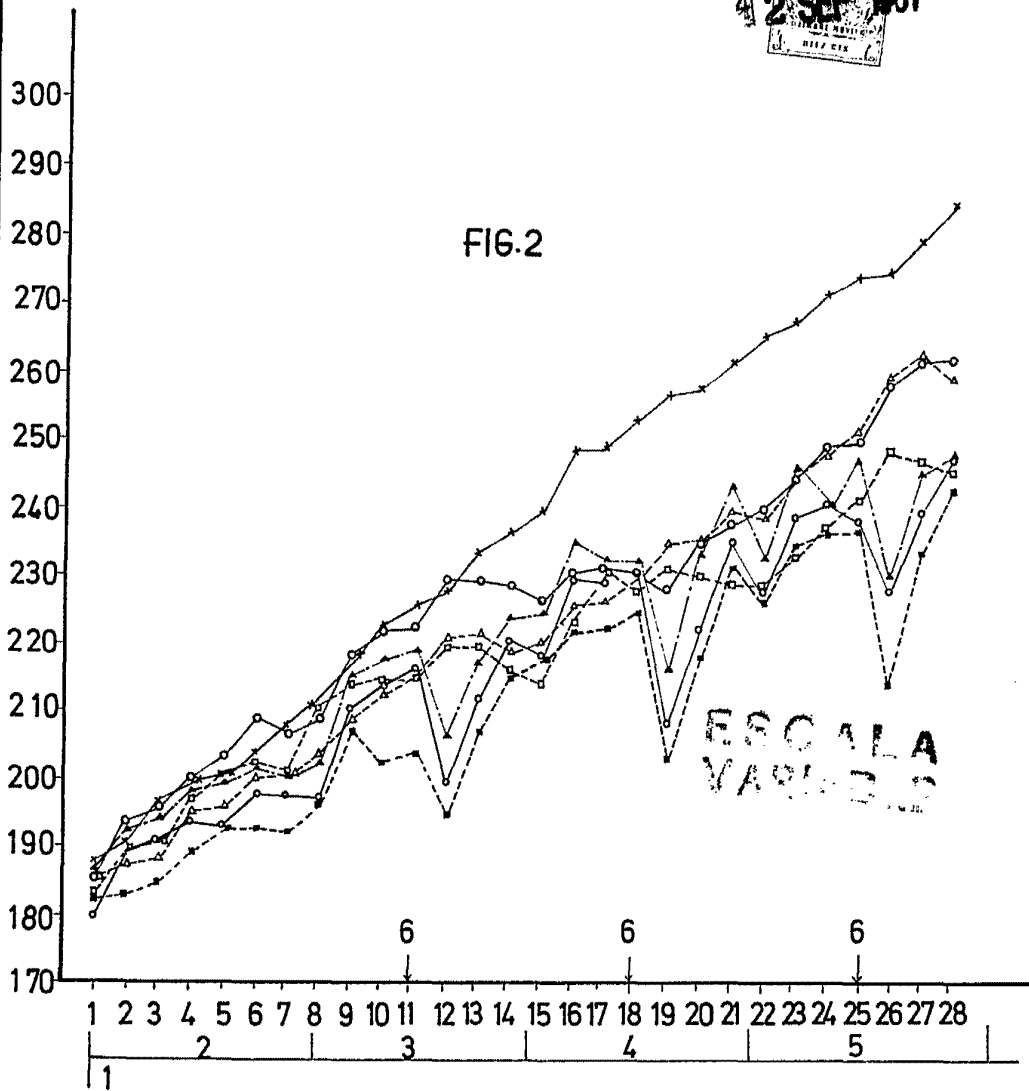
Madrid

12 SEP 1967

L. GÓMEZ ACEBO Y MOJER

Dr. F. Hernández Ruiz

344952



- x — x a
- o — o b
- △ — △ c
- — ■ d
- o — o e
- △ — △ f
- — □ g

12 SEP 1967

MADRID.
 KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
 J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY
 s. p. Firmador F. Hernández Ruiz