

604305

P.- 39.998

AA 2411 Spa/ih

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA

entidad / de nacionalidad sueca

con domicilio en Södertälje, Suecia

por: "UN METODO PARA LA INHIBICION DE LA ENZIMA DOPAMINA-
 β -HIDROXILASA" (Clase Internacional CO7d A61k)

7.12.68.

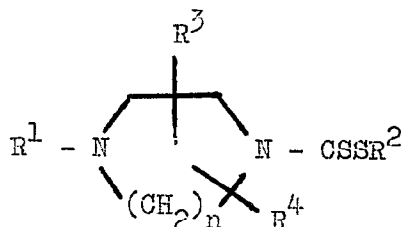


La presente invención se refiere a un método para inhibir la enzima dopamina- β -hidroxilasa, compuestos que poseen tal efecto, un método para la fabricación de tales compuestos y preparaciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto por medio del cual se produce una inhibición de la hidroxilación de la dopamina [β -(3,4-dihidroxi-fenil)etilamina] a noradrenalina [$1-\alpha$ -(aminometil)-3,4-dihidroxi-alcohol bencílico] y se obtiene un efecto psicoterapéutico.

Se conoce previamente que el disulfuro de tetraetiltiuram y su metabolito ditiocarbamato de dietilo y el compuesto estructuralmente semejante ditiocarbamato de feniletilo son inhibidores de la dopamina- β -hidroxilasa.

Se ha encontrado ahora de un modo totalmente inesperado que es posible obtener una actividad inhibidora de la enzima considerablemente mayor de la alcanzada por medio de los compuestos previamente conocidos, por medio del método propuesto de acuerdo con la presente invención, que se caracteriza por el hecho de que se administra a seres vivientes, con inclusión de los seres humanos, una cantidad activa de un compuesto de la fórmula general



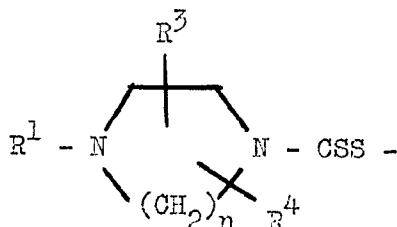
en la que n significa cualquiera de los números 2 ó 3, R^1 un grupo alcohilo recto o ramificado, saturado o insatura-

30
7.12.68.



do, que tiene como máximo 6 átomos de carbono, R^3 y R^4 se eligen del grupo constituido por hidrógeno y metilo y R^2 significa hidrógeno, sodio u otro catión no-tóxico o el grupo

5

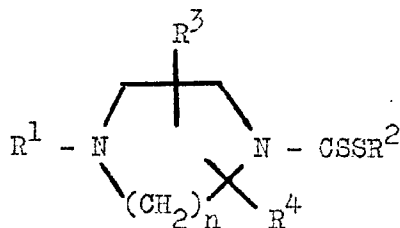


10

donde n, R^1 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que en lo que antecede.

La presente invención se refiere en particular a nuevos compuestos que se caracterizan por la fórmula general

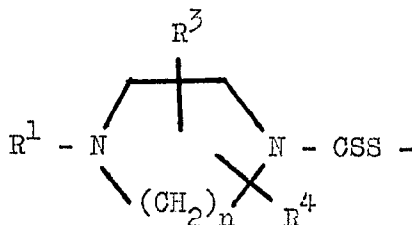
15



20

donde n significa cualquiera de los números 2 y 3, R^1 significa un grupo alcohilo recto o ramificado, saturado o insaturado, que tiene como máximo 6 átomos de carbono, R^3 y R^4 se eligen del grupo que comprende hidrógeno y metilo y R^2 significa hidrógeno, sodio u otro catión no-tóxico o el grupo

25



30

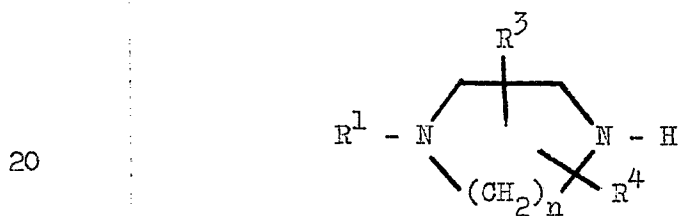
7.12.68.



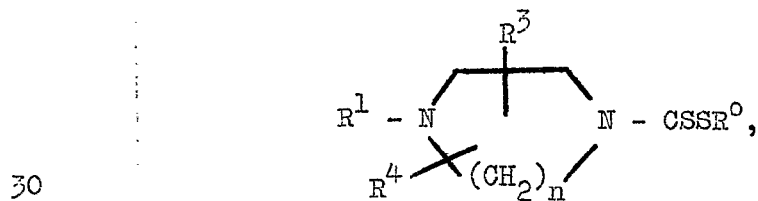
donde n, R¹, R³ y R⁴ tienen los mismos significados que en lo que antecede, y en los casos en que n=2, R² sodio y R¹ un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, amilo o isopropilo al menos uno de entre R³ y R⁴ debe un grupo me
 5 tilo, o en los casos en que n=2, R² hidrógeno y R¹ un grupo metilo o etilo, al menos uno de entre R³ y R⁴ debe un grupo metilo.

La expresión alcoholilo significa en relación con esto grupos alcoholilo primarios, secundarios, y terciarios que poseen cadenas rectas así como cadenas ramificadas, siendo el número de átomos de carbono como se indica en lo que antecede. El grupo alcoholilo se elige preferible
 10 mente de entre los grupos metilo, etilo, n-propilo, amilo, isopropilo ó butilo secundario, o semejantes.

Estos nuevos compuestos se fabrican de tal modo que un compuesto de la fórmula general



se hace reaccionar con disulfuro de carbono aisladamente o en presencia de un compuesto de la fórmula R⁰Z, en el que R⁰ denota sodio u otro catión no-tóxico y Z denota un
 25 anión tal como, por ejemplo, OH⁻, CO₃²⁻ y similares para la formación de un compuesto de la fórmula general

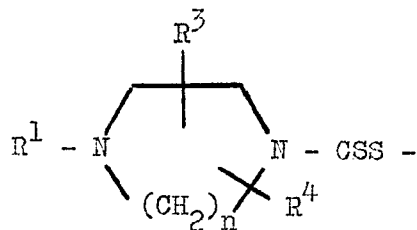


7.12.68.



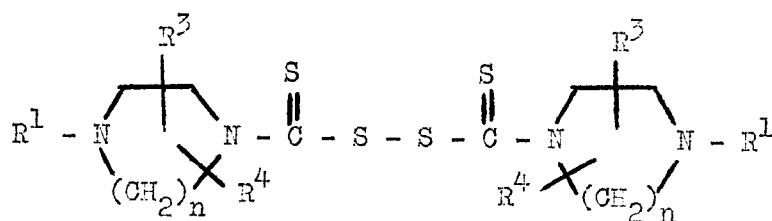
el cual, después de ello, si se desean compuestos en los que R² hidrógeno, se hace reaccionar con un ácido, o si se desean compuestos en los que R² el grupo

5



se oxida para la formación de un compuesto de la fórmula general

10

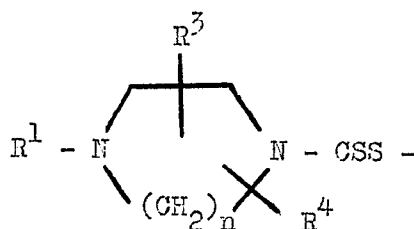


15

donde n, R¹, R³ y R⁴ tienen los mismos significados indicados anteriormente.

Para fabricar compuestos de la fórmula general anterior y en los casos en que R² el grupo

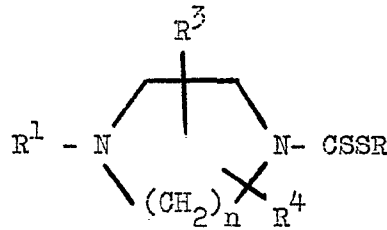
20



25

se parte preferiblemente de la sal soluble en agua de la fórmula general

7.12.68.



5

donde R un metal, preferiblemente un metal alcalino, por ejemplo, sodio, o un grupo de amoníaco sustituido o no-sustituido y se oxida el mismo por medio de un agente oxidante tal como un halógeno, peróxido de hidrógeno, hipoclorito, nitrito, ferricianuro, o persulfato.

10

En la práctica clínica, los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral, por vía rectal o por medio de una inyección en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente activa de, como mínimo, uno de los compuestos incorporado en un vehículo farmacéuticamente aceptable y que puede comprender un diluyente sólido, semi-sólido o líquido, o una cápsula. Estas preparaciones contienen normalmente entre 0,1 y 95% en peso del compuesto activo, por ejemplo, entre 0,5 y 20% en peso para preparaciones destinadas a inyecciones y entre 2 y 50% en peso para preparaciones destinadas a administración oral.

15

20

Para producir preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención, en forma de unidades de dosificación para administración oral, un tal compuesto se puede mezclar con un vehículo pulverulento sólido, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, fécula como fécula de patata, fécula de maíz, amilopectina, polvo de laminaria o un polvo de pulpa de frutos cítricos, derivados de celulosa, o gelatina, y puede in-

25

30
7.12.68.



cluir también un lubricante tal como estearato de calcio o de magnesio o una cera Carbowax u otra cera de polietilén-glicol, y comprimirse luego para formar tabletas. Cuando se requieren tabletas recubiertas, los núcleos se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y/o dióxido de titanio. Alternativamente, las tabletas se pueden recubrir con una laca disuelta en un disolvente orgánico volátil o en una mezcla de disolventes orgánicos.

5 Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos, por ejemplo, para distinción entre tabletas que contengan cantidades diferentes del compuesto activo. Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas de forma de perla) constituidas por gelatina y por ejemplo glicerina, y cápsulas cerradas similares, la sustancia activa se puede mezclar con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con vehículos pulverulentos sólidos tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, féculas (por ejemplo, fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. Las unidades de dosificación para administración por vía rectal pueden comprender supositorios que contienen el compuesto activo en mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas de gelatina que contienen el compuesto activo en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina.

10

15

20

25

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden encontrarse en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen desde aproximadamente 2 a 20% en peso del compuesto activo, azúcar y una

30
7.12.68.



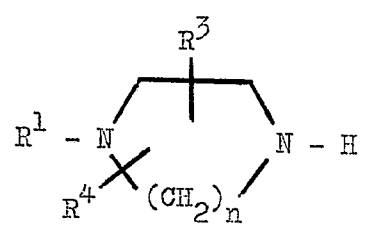
mezcla de etanol, agua y glicerina, propilenglicol y, además, agentes mejoradores de sabor, sacarina y/o carboximetil celulosa como agente espesador.

5 Para administración parenteral por medio de inyección, las preparaciones de acuerdo con la invención comprenden preferiblemente una solución acuosa del compuesto activo preferentemente en una concentración de 0,5-10% en peso, y además un agente estabilizador y/o un agente amortiguador. Por razones de conveniencia, podría ser deseable encerrar en ampollas las unidades de dosificación de la solución.

10 La cuantía de la dosis para un paciente depende por una parte del compuesto o compuestos activos utilizados, de la vía de administración y del efecto terapéutico deseado. Generalmente, la dosis varía desde 0,5 miligramos hasta aproximadamente 7 miligramos por kilo del peso del cuerpo en una dosis por una sola vez y por vía oral.

Compuestos de la fórmula general

20



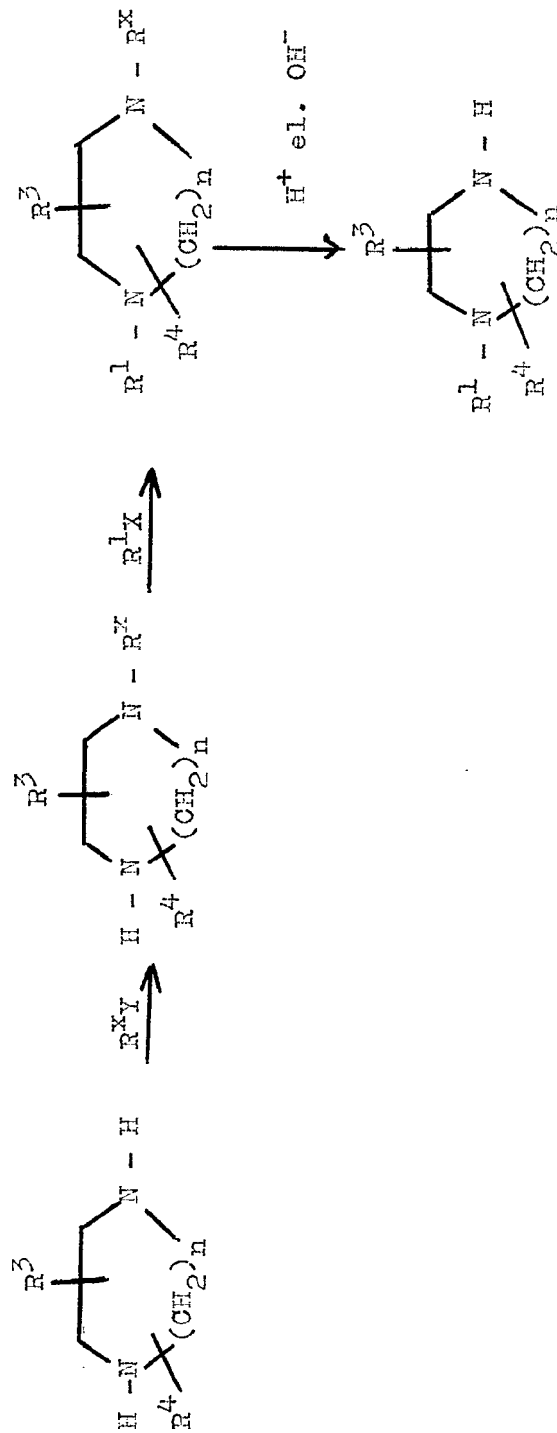
25 donde n, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados explicados anteriormente, pueden fabricarse por un gran número de métodos distintos.

En los casos en que R³ y R⁴ son hidrógeno o un grupo metilo en posición 2- y/o 6- ó 7- respectivamente en relación con R¹, podría seguirse preferiblemente el si-

30
7.12.68.

7.12.68.

Guiente esquema de reacción: -

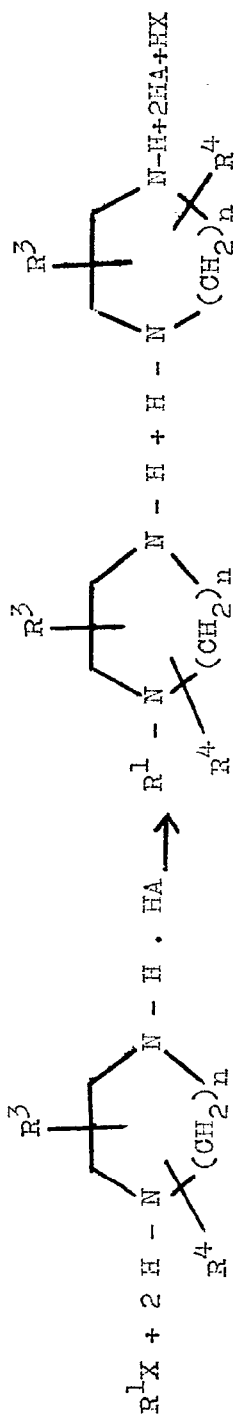




donde R^X un grupo protector tal como por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo, bencilo, tritilo, acilo, nitroso o sulfonilo (compárese con los ejemplos 1, 2, 7, 8 y 10 en lo que sigue).

5 Cuando R^3 y R^4 hidrógeno, es aconsejable partir de la hemisal de la diamina anterior, y la reacción será entonces como sigue:

7.12.68.



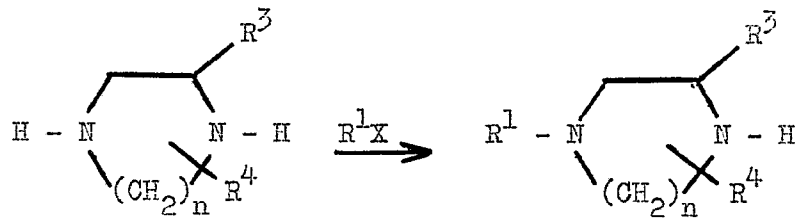
7.12.68.



donde HA un ácido inorgánico así como uno orgánico.

Cuando como mínimo uno de entre R^3 y R^4 un grupo metilo en posición 3- ó 5- con respecto a R^1 , la reacción sigue preferiblemente el siguiente esquema:-

5

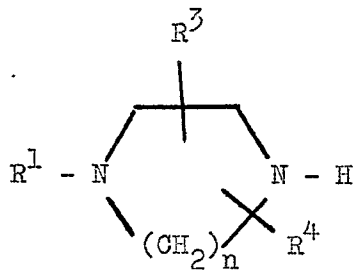


10

(compárese con los ejemplos 3, 4, 5, y 6 en lo que sigue).

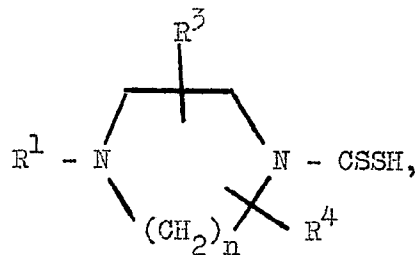
En la reacción entre la amina

15



y disulfuro de carbono en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, éter, se obtiene el ácido libre.

20



25

El ácido libre indicado arriba, que está presente como una sal interna

7.12.68.



La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos, sin que en ningún modo se restrinja a dichos ejemplos.

Ejemplo 1

5 85 gramos (0,05 moles) de 2-metilpiperazina se disolvieron en 700 mililitros de agua y se agregó después una pequeña cantidad de naranja de metilo como indicador. Se acidificó la solución por medio de ácido clorhídrico concentrado hasta franco cambio de color al naranja,
10 y luego se neutralizó el exceso de ácido por medio de una solución saturada de acetato sódico hasta que se obtuvo un cambio de color al amarillo. Se añadieron entonces 78 mililitros (1 mol) de éster metílico del ácido clorofórmico, gota a gota, bajo agitación cuidadosa, y ajustándose el
15 pH por medio de una solución saturada de acetato sódico. La solución así obtenida se extrajo por medio de éter y la fase acuosa se saturó en frío con carbonato potásico y luego se extrajo la base por medio de éter, que se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el éter y se destiló el residuo, obteniéndose entonces 95,5 gramos de
20 1-carbometoxi-3-metilpiperazina a 105-107°C/10 milímetros de Hg.

Se calculó que el peso equivalente es 158, y por medio de análisis se encontró un valor de 160.

25 30,4 gramos (0,192 moles) del producto obtenido se calentaron a reflujo con agitación durante 17 horas con 15,6 mililitros (0,195 moles) de yoduro de etilo y 27,6 gramos (0,2 moles) de carbonato potásico en 350 mililitros de alcohol absoluto. El yoduro potásico formado y la cantidad que queda de carbonato potásico se separaron
30
7.12.68.



por filtración y se lavaron con etanol absoluto. Se evaporó el filtrado bajo vacío y se disolvió el residuo en éter, extrayéndose por succión la cantidad que queda de sales y evaporándose el éter. Se destiló el residuo, y se obtuvieron 30 gramos de 4-etil-1-carbometoxi-3-metilpiperazina a 110-111°C/10 milímetros de Hg.

Se calentaron a reflujo 30 gramos del producto en 150 mililitros de ácido clorhídrico concentrado durante tres días, eliminándose después el exceso de ácido clorhídrico por ebullición. Al residuo, clorhidrato de 4-etil-3-metilpiperazina, se añadieron 150 mililitros de una solución al 30% de hidróxido sódico y luego se saturó la solución con hidróxido sódico sólido. La fase de amina se disolvió en éter y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el éter, y se obtuvieron finalmente 15,3 gramos de 1-etil-2-metilpiperazina cruda.

A una solución enfriada con hielo de 10 mililitros de disulfuro de carbono en 150 mililitros de éter, se añadieron gota a gota 15,3 gramos de 1-etil-2-metilpiperazina cruda en 100 mililitros de éter, con agitación.

Se agitó la mezcla durante 30 minutos y luego se separó por filtración y se lavó por medio de éter el precipitado formado, que estaba constituido por ácido 4-etil-3-metil-1-piperazinaditiocarboxílico crudo. El punto de fusión fue 165-167°C (sublim.). El rendimiento fue de 18,1 gramos. El producto se recristalizó en agua. El punto de fusión fue 175-176°C (sublim.). El rendimiento fue de 4,3 gramos.

7.12.68.



Análisis en %

	C	H	N	S
Calculado	47,02	7,89	13,71	31,38
Encontrado	46,7	7,84	13,8	31,4

5 Ejemplo 2

34,4 gramos (0,2 moles) de 1-carbetoxi-3-metilpiperazina, que se obtuvo análogamente a la 1-carbometoxi-3-metilpiperazina de acuerdo con el ejemplo 1, 17,3 mililitros (0,2 moles) de bromuro de alilo, 28 gramos (0,2 moles) de carbonato potásico y 5 gramos de yoduro potásico en 300 mililitros de etanol se calentaron a reflujo bajo agitación durante 24 horas. Se separaron por filtración las sales y se lavaron por medio de etanol, evaporándose luego el filtrado bajo vacío. El residuo se disolvió en éter y las sales residuales se separaron por succión. Se evaporó el éter y se destiló el residuo, obteniéndose 30,8 gramos de 4-alil-1-carbetoxi-3-metilpiperazina a 132-134°C/10 milímetros de Hg.

20 Se calculó que el peso equivalente es 212,3, y por análisis se encontró un valor de 214.

30,8 gramos del producto se calentaron a reflujo en 150 mililitros de ácido clorhídrico concentrado durante tres días. Se evaporó el ácido clorhídrico en el vacío y se añadieron al residuo 150 mililitros de una solución al 30% de hidróxido sódico, saturándose luego la solución por medio de hidróxido sódico sólido. Se disolvió la fase de amina en éter, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, evaporándose después de ello el éter y destilándose se el residuo, con lo que se obtuvieron 14,5 gramos de 1-alil-2-metilpiperazina a 78-80°C/15 milímetros de Hg.

30
7.12.68.



Un análisis dio el peso equivalente de 74 en relación con el peso calculado de 70,12.

14,5 gramos (0,104 moles) del producto se disolvieron en 52 mililitros de hidróxido sódico 2N y luego se añadieron 6,3 mililitros (0,104 moles) de disulfuro de carbono. Se evaporó la mezcla en el vacío después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recristalizó el residuo en etanol-éter, y así se obtuvieron 15,9 gramos de 4-alil-4-metil-1-piperazinaditiocarboxilato sódico dihidratado con un punto de fusión de 91-94°C.

Análisis en %

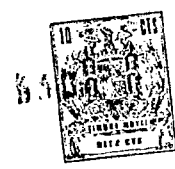
	C	H	N	S
Calculado	39,4	6,98	10,21	23,37
Encontrado	38,8	7,00	10,3	23,4

Ejemplo 3

50 gramos (0,5 moles) de 2-metilpiperazina, 100 mililitros (1,05 moles) de bromuro de isopropilo, 70 gramos (0,5 moles) de carbonato potásico y 20 gramos de yoduro potásico en 350 mililitros de etanol absoluto se calentaron a reflujo bajo agitación hasta que cesó la formación de dióxido de carbono, lo que tuvo lugar al cabo de dos días. Se separaron las sales por filtración y se lavaron con etanol. Se evaporó el filtrado bajo vacío y se disolvió el residuo en éter; después se eliminaron por filtración las sales que quedaban y se evaporó el éter. El residuo se destiló, y se obtuvieron así finalmente 30,8 gramos de 1-isopropil-3-metilpiperazina a 66-69°C/10 milímetros de Hg.

Se calculó que el peso equivalente es 71,13, determinándose por análisis un valor de 72.

30
7.12.68.



30,8 gramos del producto precedente se hicieron reaccionar bajo intensa agitación con 14 mililitros de disulfuro de carbono en 110 mililitros de hidróxido sódico 2N. Se añadió agua a la solución hasta un volumen total de 800 mililitros y seguidamente se ajustó la concentración de iones hidrógeno hasta un valor de pH de 6 mediante adición, gota a gota, de ácido acético con agitación intensa y enfriamiento en hielo. Después de 30 minutos se separó por succión el precipitado formado, que estaba constituido por ácido 4-isopropil-2-metil-1-piperazina-1-carboxílico, y se lavó con agua, etanol y éter. Se encontró que su punto de fusión era 125-128°C. El rendimiento fue de 20,6 gramos.

El producto se disolvió en 800 mililitros de hidróxido sódico diluido y se precipitó de nuevo por medio de ácido acético. El punto de fusión fue de 128-130°C. El rendimiento fue de 8,5 gramos.

		<u>Análisis en %</u>			
		C	H	N	S
20	Calculado	49,50	8,31	12,83	29,36
	Encontrado	48,6	8,49	13,0	29,7

Ejemplo 4

Una mezcla de 50 gramos (0,5 moles) de 2-metilpiperazina, 60 mililitros de 2-bromobutano, 70 gramos (0,5 moles) de carbonato potásico, 5 gramos de yoduro potásico, y 350 mililitros de metil etil cetona se calentó a reflujo bajo agitación durante 12 horas. El bromuro potásico formado y las cantidades que quedan de carbonato potásico y yoduro potásico se separaron por filtración y se lavaron con etanol, evaporándose seguidamente el filtrado.

30
7.12.68.



do en el vacío y disolviéndose en éter el residuo. La cantidad que queda de sales se separó por aspiración y se evaporó el éter. Se destiló el residuo, y se obtuvieron 24,5 gramos de 1-sec-butyl-3-metilpiperazina a 77-79°C/10 milímetros de Hg.

Se calculó que el peso equivalente es 78,14, y el encontrado por análisis arrojó un valor de 81.

24,5 gramos del producto se hicieron reaccionar con 10 mililitros de disulfuro de carbono en presencia de 85 mililitros de hidróxido sódico 2N. Se agregó agua a la solución hasta un volumen total de 300 mililitros y entonces se acidificó la solución por adición de ácido acético hasta un valor de pH de 6. El precipitado, que estaba constituido por ácido 4-sec-butyl-2-metil-1-piperazinaditiocarboxílico, se separó por aspiración y se lavó con agua helada, etanol y éter. El punto de fusión fue de 82-85°C. El rendimiento fue de 26,5 gramos.

Después de una reprecipitación con ácido acético a partir de 400 mililitros de hidróxido sódico, se obtuvieron 11,9 gramos con un punto de fusión de 85-87°C.

Análisis en %

	C	H	N	S
Calculado	51,68	8,67	12,06	27,59
Encontrado	51,5	8,64	12,1	27,1

Ejemplo 5

19,7 gramos de 1-allyl-3-metilpiperazina, que se obtuvo análogamente a la 1-sec-butyl-3-metilpiperazina conforme al Ejemplo 4 y destilaba a 71-75°C/10 milímetros de Hg, se hicieron reaccionar con 8,5 mililitros de disulfuro de carbono en presencia de 69 mililitros de hidróxido

30
7.12.68.



sódico 2N. Se diluyó la solución hasta un volumen de 500 mililitros por adición de agua y se precipitó la sal interna mediante ácido acético a un valor de pH de 7, separándose después por succión. El producto, que estaba constituido por ácido 4-alil-2-metil-1-piperazinaditiocarboxílico, fundía a 85-87°C y tenía un peso de 15,5 gramos. Se reprecipitó el ácido 4-alil-2-metil-1-piperazinaditiocarboxílico a partir de 700 mililitros de hidróxido sódico diluido mediante ácido acético. El punto de fusión fue de 88-89°C. El rendimiento fue de 2,2 gramos.

Análisis en %

	C	H	N	S
Calculado	49,96	7,45	12,95	29,64
Encontrado	50,3	7,24	12,9	29,8

15 Ejemplo 6

17,0 gramos de 1-isopropil-3,5-dimetilpiperazina con un peso equivalente calculado de 78,14 y un valor encontrado de 81, que tenía un punto de ebullición de 65-66°C/10 mm de Hg, y preparada como la 1-isopropil-3-metil-piperazina de acuerdo con el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar con 6,6 mililitros de disulfuro de carbono en 54,5 mililitros de hidróxido sódico 2N. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se recristalizó a partir de ligroína-etanol. El punto de fusión fue 135-138°C. El rendimiento fue de 17,5 gramos.

El producto se disolvió en etanol y se añadió seguidamente éter de petróleo en cantidad tal que se produjo una ligera precipitación. Se dejó en reposo la mezcla a alrededor de 0°C durante una noche y se separó entonces por filtración el precipitado formado (aproximadamente 0,5

30
7.12.68.



gramos de contaminantes con un punto de fusión de 250°C). El producto, que estaba constituido por 4-isopropil-2,6-dimetil-1-piperazinditiocarboxilato sódico con 1,5 moléculas de agua de cristalización, se precipitó finalmente por medio de éter a partir de las aguas madres. El punto de fusión fue 136-138°C. El rendimiento fue de 2,1 gramos.

5

Análisis en %

10

	C	H	N	S
Calculado	42,68	7,88	9,99	22,79
Encontrado	42,8	7,87	10,1	22,9

Ejemplo 7

62,5 gramos (0,362 moles) de 1-carbetoxi-3-metilpiperazina, 68 mililitros (0,4 moles) de bromuro de isopropilo, 51 gramos de carbonato potásico, 10 gramos de yoduro potásico en 300 mililitros de metil-etil-cetona se calentaron a reflujo con agitación durante 4 días. Se separaron las sales por filtración y se lavaron por medio de etanol, y seguidamente se evaporó el filtrado al vacío y la sal que queda se precipitó por medio de éter. Se evaporó el éter y se destiló el residuo, obteniéndose 52,3 gramos de 4-isopropil-1-carbetoxi-3-metilpiperazina a 131 - 133°C/10 milímetros de Hg. Se encontró que el peso equivalente era 218, pero el valor calculado era 214,3.

15

20

25

52,3 gramos del producto obtenido arriba se calentaron a reflujo con 250 mililitros de ácido clorhídrico concentrado durante tres días y posteriormente se evaporó la solución al vacío. Se añadieron al residuo 150 mililitros de hidróxido sódico al 30%. La fase de amina se disolvió en éter y se secó sobre sulfato sódico. Se evaporó el éter y se destiló el residuo, obteniéndose 24,6

30
7.12.68.



gramos de 1-isopropil-2-metilpiperazina a 70-71°C/10 milímetros de Hg.

24,6 gramos del producto se hicieron reaccionar con 11 mililitros de disulfuro de carbono en presencia de 87 mililitros de hidróxido sódico 2N. Se evaporó la solución al vacío, y el producto, que estaba constituido por 4-isopropil-3-metil-1-piperazinditiocarboxilato sódico dihidratado, se recrystalizó a partir de etanol-éter isopropílico. El punto de fusión fue 133-135°C. El rendimiento fue de 10,5 gramos.

Análisis en % (producto sin purificar)

	C	H	N	S
Calculado	39,11	7,66	10,13	23,20
Encontrado	41,6	7,85	10,5	23,6

Ejemplo 8

82,4 gramos de 4-amil-1-carboxi-3-metilpiperazina que tiene un punto de ebullición de 117-120°C/15 milímetros de Hg, que se obtuvo análogamente a la 4-alil-1-carboxi-3-metilpiperazina de acuerdo con el Ejemplo 2, se calentaron a reflujo en 380 mililitros de ácido clorhídrico concentrado durante tres días y posteriormente se evaporó la solución al vacío. Se añadieron 300 mililitros de solución de hidróxido sódico al 30% y la fase de amina formada se disolvió en éter y se secó después sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el éter, y se destiló el residuo, obteniéndose así 42,4 gramos de 1-amil-2-metilpiperazina a 99-100°C/10 milímetros de Hg.

42,4 gramos del producto anterior se hicieron reaccionar con 15 mililitros de disulfuro de carbono en 124 mililitros de hidróxido sódico 2N. Se evaporó la solu-

30
7.12.68.



ción al vacío y se recristalizó el residuo dos veces a partir de acetato de etilo. El producto, que estaba constituido por 4-amil-3-metil-1-piperazinditiocarboxilato sódico, se disolvió en 500 mililitros de agua y se precipitó el ácido 4-amil-3-metil-1-piperazinditiocarboxílico mediante adición de ácido acético a un valor de pH de 7. El punto de fusión fue 112-114°C. El rendimiento fue de 15,5 gramos.

	<u>Análisis en %</u>				
10	C	H	N	S	
	Calculado	53,61	9,00	11,37	26,02
	Encontrado	53,5	9,05	11,3	25,9

Ejemplo 9

21,6 gramos de 4-metil-1-piperazinditiocarboxilato sódico se disolvieron en 25 mililitros de hidróxido sódico 5N y 50 mililitros de agua. Mientras se enfrió mediante adición de hielo y agitación, se añadió gota a gota una solución de 14,5 gramos de persulfato amónico en 50 mililitros de agua. Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó por medio de agua y se secó con aire. El precipitado, que estaba constituido por el disulfuro de bis-(4-metil-1-piperazinditiocarbonilo) tenía un punto de fusión de 142-143°C y dio un peso de 12,5 gramos.

	<u>Análisis en %</u>				
25	C	H	N	S	
	Calculado	41,11	6,33	15,98	36,58
	Encontrado	41,2	6,36	16,1	36,7

Ejemplo 10

57 gramos (0,5 moles) de 2,6-dimetilpiperazina y una pequeña cantidad de anaranjado de metilo como in
30
7.12.68.



dicador se disolvieron en 150 mililitros de agua y se aña
dió luego ácido clorhídrico concentrado en tal cantidad
que se produjo un cambio de color al naranja. El exceso
de ácido clorhídrico se neutralizó por medio de acetato
5 sódico. Se añadió entonces éster etílico del ácido cloro-
fórmico, gota a gota, con agitación, en una cantidad de
53 mililitros (0,55 moles) con una adición dosificada de
acetato sódico para ajustar el valor del pH. La solución
obtenida se acidificó por medio de ácido clorhídrico con-
10 centrado y se extrajo por medio de éter. La fase acuosa se
neutralizó por medio de hidróxido sódico al 30% y se satu-
ró por medio de carbonato potásico. La fase de amina forma-
da se disolvió en éter y la fase acuosa se extrajo con
éter y luego se secaron las fases etéreas reunidas sobre
15 sulfato sódico anhidro, y se destilaron, obteniéndose
58,0 gramos de 1-carbetoxi-3,5-dimetilpiperazina a 85 -
87°C/1 milímetro de Hg.

58,0 gramos (0,31 moles) del producto anterior
se añadieron a una mezcla de 30 mililitros de ácido fórmico
20 del 100%, 28 mililitros de formaldehído al 35% y 4 mi-
lilitros de agua, con agitación y enfriando por medio de
hielo. Se dejó en reposo la solución durante 15 horas a
130°C y luego se acidificó por medio de ácido clorhídrico
concentrado y se evaporó al vacío.

25 El residuo, que estaba constituido por clorhi-
drato de 1-carbetoxi-3,4,5-trimetilpiperazina, se calentó
a reflujo en 200 mililitros de ácido clorhídrico concen-
trado durante tres días y luego se evaporó la solución al
vacío. Se añadieron entonces 250 mililitros de hidróxido
30 sódico al 30% y la fase de amina formada se disolvió en

7.12.68.



éter, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se destiló, obteniéndose así 20,3 gramos de 1,2,6-trimetil piperazina a 174-176°C/760 milímetros de Hg.

5 20,3 gramos (0,158 moles) del producto anterior se hicieron reaccionar con 10 mililitros de disulfuro de carbono en 80 mililitros de hidróxido sódico 2N. Se evaporó la solución en el vacío y el residuo se recristalizó dos veces en etanol-éter. El producto final, que estaba constituido por 3,4,5-trimetil-1-piperazinditiocarb
 10 xilato sódico, fundió a 166-169°C y dio un peso de 12,6 gramos.

		<u>Análisis en %</u>			
		C	H	N	S
	Calculado	42,45	6,68	12,38	28,33
15	Encontrado	42,3	6,99		27,9

Ejemplo 11

A una solución de 5 mililitros de disulfuro de carbono en 75 mililitros de éter seco se añadieron 5 gramos de 1-metilhomopiperazina en 75 mililitros de éter
 20 seco, gota a gota, con enfriamiento en hielo y agitación eficiente. Después de 15 minutos, se separó por aspiración el precipitado obtenido, y seguidamente se lavó con éter. El producto, constituido por el ácido 4-metil-1-homopipe
 25 roazinditiocarboxílico tenía un peso de 6,5 gramos y un punto de fusión de 201-202°C (sublim.).

		<u>Análisis en %</u>			
		C	H	N	S
	Calculado	44,17	7,41	14,72	33,69
	Encontrado	44,0	7,36	14,8	33,6

7.12.68.



Ejemplo 12

30,0 gramos (0,263 moles) de 1-metilhomopiperazina disueltos en 150 mililitros de éter se añadieron, gota a gota, a 25 mililitros de disulfuro de carbono disueltos en 150 mililitros de éter. El precipitado obtenido se separó por aspiración y se lavó con éter. El residuo, 39 gramos de ácido 4-metil-1-homopiperazinditiocarboxílico, tenía un punto de fusión de 200-202°C (sublim.).

38 gramos (0,2 moles) de ácido 4-metil-1-homopiperazinditiocarboxílico se disolvieron en una solución de 10 gramos (0,25 moles) de hidróxido sódico en 200 mililitros de agua, con agitación. Mientras se agitaba y se enfriaba en hielo, se añadió gota a gota una solución de 27,5 gramos (0,12 moles) de persulfato amónico en 75 mililitros de agua. Se continuó luego la agitación durante 30 minutos, después de lo cual el producto semicristalino obtenido se disolvió en benceno y se secó sobre sulfato sódico. Se evaporó el benceno al vacío y el residuo se disolvió en etanol y se hirvió junto con carbón activo durante 30 minutos. La solución se filtró en caliente y el filtrado se evaporó en el vacío. El residuo, que era un aceite de color amarillo claro, se mezcló íntimamente con éter de petróleo, después de lo cual cristalizó fácilmente. El producto, que estaba constituido por el disulfuro de bis-(4-metil-1-homopiperazinditiocarboxílico) se separó por aspiración y se lavó con éter de petróleo, después de lo cual tenía un peso de 27,8 gramos y un punto de fusión de 83-86°C.

Después de la recristalización a partir de éter de petróleo-benceno, se obtuvieron 16,2 gramos del

30
7.12.68.



producto, que tenía un punto de fusión de 85-86°C.

Análisis en %

	C	H	N	S
5	Calculado 44,41	6,92	14,80	33,87
	Encontrado 44,6	6,82	14,5	34,1

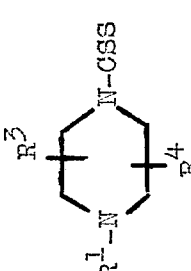
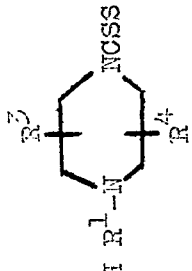
10

Productos obtenidos de una manera análoga a los de los ejemplos anteriores se citarán en la tabla 1 a continuación, dándose su punto de fusión y los valores calculados y encontrados de C, H, N y S en % según análisis.

7.12.68.

7.12.68.

Table 1

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	F.f.90.	Cal. C Enc.	Cal. H Enc.	Cal. N Enc.	Cal. S Enc.
2	CH ₂ =CH-OH-	H	H	H	1759 (Subl.)	47,49 47,0	6,97 7,05	13,84 13,8	31,69 31,7
2	CH ₃ --	H	3-CH ₃ --	H	1709 (Subl.)	44,17 44,0	7,41 7,35	14,72 14,8	33,69 33,5
2	CH ₃ --	H	2-CH ₃ --	5-CH ₃ --	1609-162	47,02 46,7	7,89 7,61	13,71 14,0	31,38 31,3
2	C ₂ H ₅		H	H	113,5-115				
2	(CH ₃) ₂ -CH		H	H	132-133,5	47,25 46,4	7,44 7,12	13,78 14,1	31,53 31,9





Los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen propiedades terapéuticas valiosas, que tienen relación con su inhibición de la enzima dopamina- β -hidroxilasa por la cual se inhibe la hidroxilación de la dopamina a noradrenalina y se obtiene un efecto sedante.

La siguiente tabla 2 muestra la actividad biológica de compuestos de acuerdo con la presente invención sobre ratones. Los compuestos se inyectaron intraperitonealmente en ratones en grupos de seis cada uno, y se determinó el contenido de noradrenalina en el cerebro 2, 4 y 8 horas después de la inyección. Las determinaciones se efectuaron de acuerdo con Bertler y otros, Acta Physiol. Scand. 44, 273 (1953). Los valores indicados en la tabla dan contenidos de noradrenalina en el cerebro en μ de contenidos normales de noradrenalina, que es $0,45 \pm 0,009$ μ g/g, 10 ensayos. Una disminución del contenido de noradrenalina en el cerebro para contenidos normales o ligeramente aumentados de dopamina en el cerebro es entonces una indicación de una inhibición de la dopamina- β -hidroxilasa. A todas las dosis indicadas en la tabla 2, los valores de dopamina en el cerebro son normales.

7.12.68.

7.12.68.

Table 2

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Dosis mg/kg	2 hrs	4 hrs	8 hrs
2	CH ₃ -	H	H	H	75	37, 4 [±] 5, 6	62, 9 [±] 3, 3	72, 0 [±] 3, 7
2	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	75	56, 6	69, 0	83, 2
2	C ₂ H ₅ -	H	H	H	75	42, 7 [±] 4, 3	57, 2 [±] 6, 8	79, 0 [±] 3, 4
2	CH ₃ -	H	3-CH ₃ -	H	75	49, 7	68, 2	89, 9
2	C ₂ H ₅ -	H	3-CH ₃ -	H	75	59, 7	84, 6	80, 2
2	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	Na	H	H	75	55, 1	77, 9	94, 2
2	(CH ₃) ₂ CH-	Na	H	H	75	61, 9	53, 2	68, 3
2	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	Na	H	H	75	58, 9	68, 4	95, 1
2	CH ₃ -	Na	3-CH ₃ -	5-CH ₃ -	75	68, 0	87, 4	109, 3
2	CH ₃ -	H	2-CH ₃ -	5-CH ₃ -	75	58, 2	55, 5	99, 6
2	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	H	3-CH ₃ -	H	75	59, 4	75, 2	87, 7
2	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Na	3-CH ₃ -	H	75	63, 8	73, 9	99, 5
2	(CH ₃) ₂ CH-	H	2-CH ₃ -	H	500	42, 8	61, 0	95, 2
2	(CH ₃) ₂ CH- CH- C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ -	H	150	52, 1	70, 5	85, 3



7.12.68.

Tabla 2 (Continuación)

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Dosis mg/kg	2 hrs	4 hrs	8 hrs
2	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	2-CH ₃ -	H	75	60,1	71,3	94,2
2	(CH ₃) ₂ OH-	Na	2-CH ₃ -	6-CH ₃ -	500	60,9	61,0	82,2
2	(CH ₃) ₂ OH-	Na	3-CH ₃ -	H	75	58,5	72,2	101,3
3	CH ₃ -	H	H	H	75	35,9	37,7	49,9
2	CH ₃ -	R ¹ -N	H	H	25	65,4	82,7	92,7
2	C ₂ H ₅ -	R ¹ -N	H	H	150	57,4	65,9	66,4
2	(CH ₃) ₂ OH-	R ¹ -N	H	H	150	54,1	37,3	65,4
3	OH ₃ -	R ¹ -N	H	H	50	28,5	18,3	29,0





Como puede verse en la tabla 2, se obtuvo una considerable reducción del contenido en noradrenalina por medio de los compuestos propuestos de acuerdo con la invención en relación con el contenido normal de noradrenalina.

5

La toxicidad intraperitoneal de los compuestos de la presente invención sobre ratones albinos se determinó como sigue:

Cada uno de los compuestos ensayados se inyectó intraperitonealmente en un grupo de diez ratones. Los animales se tuvieron en observación durante una semana. Se registró el número de ratones que murieron a cada dosis, y se expresó en porcentaje del número de animales que se inyectaron con dicha dosis. La dosis que produjo la muerte del 50% de los animales (Dosis Letal del 50%) se calculó a partir de un gráfico logarítmico de respuesta a la dosis.

15

La toxicidad intraperitoneal de los compuestos de acuerdo con la presente invención en los que n, R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado indicado se indica en la tabla 3 a continuación.

20

Tabla 3

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Dosis Letal 50%
2	CH ₃ -	H	H	H	250
25	2 CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	> 500
2	C ₂ H ₅ -	H	H	H	400
2	CH ₃ -	H	3-CH ₃ -	H	500
2	C ₂ H ₅ -	H	3-CH ₃ -	H	> 500
2	CH ₃ -(CH ₂) ₂	Na	H	H	500
30	2 (CH ₃) ₂ CH-	Na	H	H	> 500
7.12.68.	2 CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	Na	H	H	250



Tabla 3 (Continuación)

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Dosis Letal 50%
2	CH ₃ -	Na	3-CH ₃ -	5-CH ₃ -	>500
2	CH ₃ -	H	2-CH ₃ -	5-CH ₃ -	500
2	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	H	3-CH ₃ -	H	200
2	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Na	3-CH ₃ -	H	>500
2	(CH ₃) ₂ CH-	H	2-CH ₃ -	H	>500
2	$\begin{array}{l} \text{(CH}_3\text{)} \\ \diagdown \\ \text{CH-} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	2-CH ₃ -	H	450
2	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	2-CH ₃ -	H	>500
2	(CH ₃) ₂ CH-	Na	2-CH ₃ -	6-CH ₃ -	>500
2	(CH ₃) ₂ CH-	Na	3-CH ₃ -	H	>500
3	CH ₃ -	H	H	H	300
2	CH ₃ -	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^1\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \quad \\ \text{N-CSS-} \end{array} \\ \\ \text{R}^4 \end{array}$	H	H	100
2	C ₂ H ₅ -	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^1\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \quad \\ \text{N-CSS-} \end{array} \\ \\ \text{R}^4 \end{array}$	H	H	500
2	(CH ₃) ₂ CH-	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^1\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \quad \\ \text{N-CSS-} \end{array} \\ \\ \text{R}^4 \end{array}$	H	H	500
3	CH ₃ -	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^1\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \quad \\ \text{N-CSS-} \\ \text{(CH}_2\text{)}_n \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array} \end{array}$	H	H	150

7.12.63.

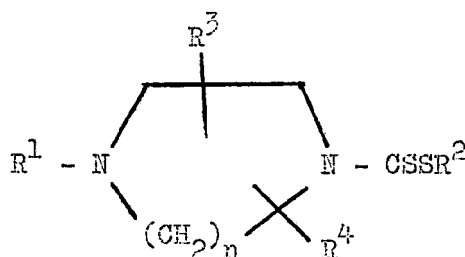


La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suecia, el 14 de Diciembre de 1.967, bajo el número 17.198/67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

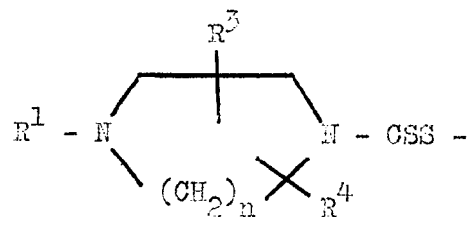
10 1.- Un método para la inhibición de la enzima dopamina- β -hidroxilasa, caracterizado por el hecho de que a seres vivientes, incluyéndose en los mismos seres humanos, se administra una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de la fórmula general



15 donde n representa cualquiera de los números 2 ó 3, R¹ representa un grupo alcohol recto o ramificado, saturado o insaturado que tiene, como máximo, seis átomos de carbono, R³ y R⁴ se eligen del grupo constituido por hidrógeno y metilo, y R² representa hidrógeno, sodio u otro catión no-tóxico o el grupo

19

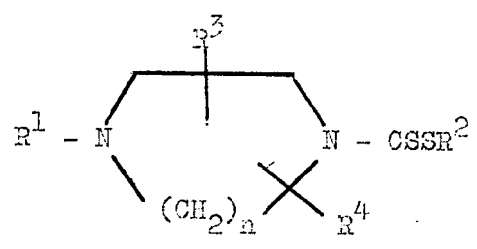
7.12.68.



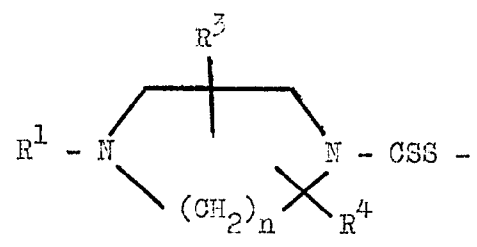
donde n, R¹, R³ y R⁴ tienen los mismos significados anteriores.

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R¹ representa un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, amilo, isopropilo, sec-butilo o alilo.

3.- Un método para la fabricación de compuestos de la fórmula general



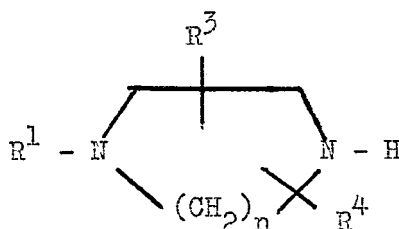
donde n representa cualquiera de los números 2 ó 3, R¹ representa un grupo alcohilo recto o ramificado, saturado o insaturado que tiene, como máximo, seis átomos de carbono, R³ y R⁴ se eligen del grupo que comprende hidrógeno o metilo y R² representa hidrógeno, sodio u otro catión no tóxico o el grupo



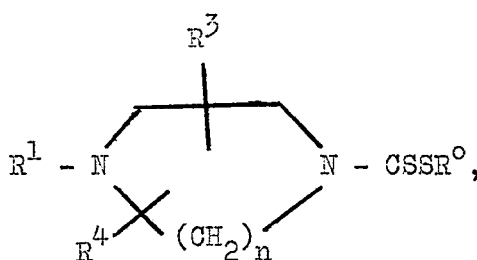
donde n, R¹, R³ y R⁴ tienen los mismos significados indicados.
7.12.68.



dos indicados anteriormente, y en los casos en que $n=2$,
 R^2 representa sodio, y R^1 representa un grupo metilo, eti
lo, n-propilo, n-butilo, amilo, o isopropilo, al menos
uno de entre R^3 y R^4 debe representar un grupo metilo, o
5 en los casos en que $n=2$, R^2 representa hidrógeno, y R^1 re-
presenta un grupo metilo o etilo, al menos uno de entre
 R^3 y R^4 debe representar un grupo metilo; caracterizado
por el hecho de que un compuesto de la fórmula general

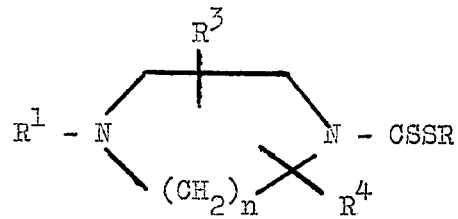


10 se hace reaccionar con disulfuro de carbono solo o en pre-
sencia de un compuesto de la fórmula R^0Z donde R^0 repre-
senta sodio u otro catión no-tóxico y Z representa un
anión tal como por ejemplo OH^- , CO_3^{2-} , y similares, para
la formación de un compuesto de la fórmula general



15 el cual, después de ello, si se desean compuestos en los
que R^2 representa hidrógeno, se hace reaccionar con un
ácido, o si se desean compuestos en los que R^2 representa
el grupo

7.12.68.



5 donde R representa un metal, preferiblemente un metal alcalino tal como sodio o un grupo amonio sustituido o no-sustituido, se oxida por medio de un agente oxidante, que se elige del grupo que comprende halógenos, peróxido de hidrógeno, hipoclorito, nitrito, ferricianuro, o persulfato.

10 5.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado por el hecho de que R¹ representa un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, amilo, isopropilo, sec-butilo, o alilo, y en los casos en que n=2, R² representa sodio y R¹ representa un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, amilo, o isopropilo, al menos uno de entre R³ y R⁴ debe representar un grupo metilo; o en los casos en que n=2, R² representa hidrógeno, y R¹ representa un grupo metilo o etilo, al menos uno de entre R³ y R⁴ debe representar un grupo metilo.

15 6.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que n=2, R¹ representa alilo, y R², R³, y R⁴ representan hidrógeno.

20 7.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que n=2, R¹ representa metilo, R² y R⁴ representan hidrógeno, y R³ representa metilo en la posición 3.

25 8.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que n=2, R¹ representa

7.12.68.



etilo, R^2 y R^4 representan hidrógeno, y R^3 representa metilo en la posición 3.

5 9.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa metilo, R^2 representa sodio, y R^3 y R^4 representan metilo en las posiciones 3 y 5, respectivamente.

10 10.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa metilo, R^2 representa hidrógeno, y R^3 y R^4 representan metilo en las posiciones 2 y 5, respectivamente.

11.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa alilo, R^2 representa sodio, R^4 representa hidrógeno, y R^3 representa metilo en la posición 3.

15 12.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa isopropilo, R^2 y R^4 representan hidrógeno, y R^3 representa metilo en la posición 2.

20 13.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa sec-butilo, R^2 y R^4 representan hidrógeno, y R^3 representa metilo en la posición 2.

25 14.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa alilo, R^2 y R^4 representan hidrógeno, y R^3 representa metilo en la posición 2.

30 15.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa isopropilo, R^2 representa sodio, y R^3 y R^4 representan metilo en las posiciones 2 y 6, respectivamente.

7.12.68.



16.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa isopropilo, R^2 representa sodio, R^4 representa hidrógeno, y R^3 representa metilo en la posición 3.

5

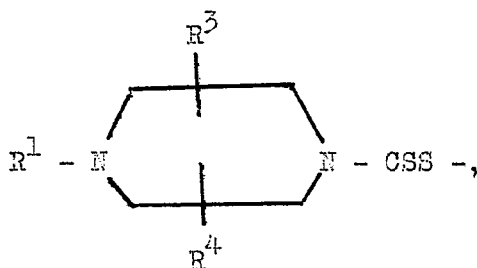
17.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa amilo, R^2 y R^4 representan hidrógeno, y R^3 representa metilo en la posición 3.

10

18.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que $n=3$, R^1 representa metilo, y R^2 , R^3 , y R^4 representan hidrógeno.

15

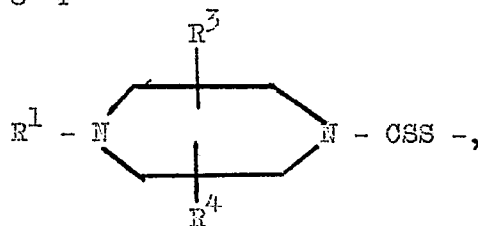
19.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa metilo, R^3 y R^4 representa metilo, R^2 representa el grupo



donde R^1 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en lo anterior.

20

20.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa etilo, R^3 y R^4 representan hidrógeno, y R^2 representa el grupo

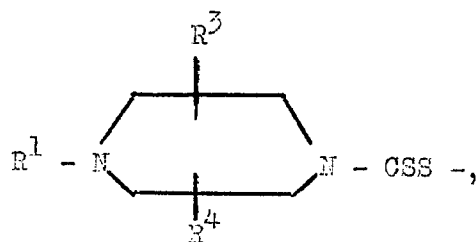


7.12.58.



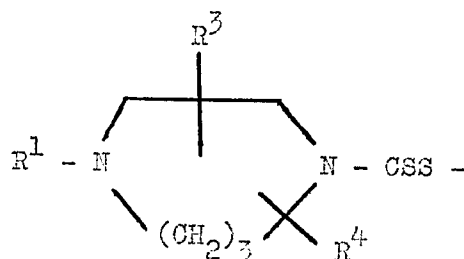
donde R^1 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados indicados anteriormente.

21.- Un método como el reivindicado en las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado por el hecho de que $n=2$, R^1 representa isopropilo, R^3 y R^4 representan hidrógeno, y R^2 representa el grupo



donde R^1 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados indicados anteriormente.

22.- Un método como el reivindicado en las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado por el hecho de que $n=3$, R^1 representa metilo, R^3 y R^4 representan hidrógeno, y R^2 representa el grupo



donde R^1 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados indicados anteriormente.

23.- Un método para la inhibición de la enzima dopamina- β -hidroxilasa.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

7.12.68.



antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

G.D.S.
7.12.68.