

SECCION TECNICA
COMISION I. P. C.
C-07 A-61
D B

P.- 42.511

370784

E. 2553
MS/RV/YB

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad / de nacionalidad francesa

con domicilio en 32 rue Henri-Regnault, Courbevoie, (Altos del Sena), Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA N-(γ -FENILPROPI) PIPERAZINA"

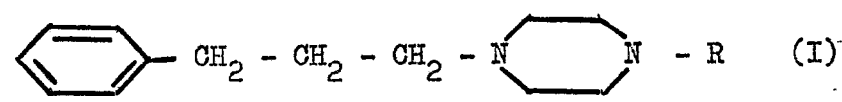
(Clase Internacional CO7d)

3.9.69.



El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la N-(gamma-fenilpropil)piperazina.

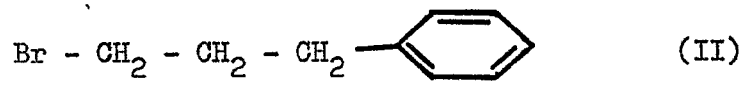
Los nuevos derivados de la N-(gamma-fenilpropil)piperazina responden a la fórmula general I siguiente:



en la cual R representa una cadena que comprende 1 a 6 átomos de carbono y está escogida entre las siguientes:

- alcóxicarbonilalcoholo
- cianoalcoholo
- acilo o acilalcoholo
- hidroxialcoholo sustituido por un núcleo fenilo que a su vez puede estar sustituido por un grupo alcoxi.

El procedimiento según el invento consiste en hacer reaccionar el bromo-1-fenil-3-propano de fórmula (II)



con una piperazina monosustituída de fórmula (III)



en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

30
3.9.69.



Se trabaja en un disolvente apropiado tal como acetona o benceno, y el ácido bromhídrico liberado por la reacción es fijado por un carbonato alcalino.

Las preparaciones siguientes están dadas a título de ejemplos no limitativos para ilustrar el invento.

5

Ejemplo 1

N-(gamma-fenilpropil)-N'(etoxicarbonilmetil)-piperazina

En 300 ml de acetona se disuelven 52 g de N-(etoxicarbonilmetil)-piperazina y se añaden, bajo agitación, 32 g de carbonato de sodio. Se introducen progresivamente 60 g de bromo-1-fenil-3-propano y se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, se elimina la acetona por destilación, se recoge con agua y se extrae con acetato de etilo. Después de concentrar la fase orgánica, se obtiene un residuo que se purifica por destilación. Punto de ebullición bajo 0,01 mm de Hg = 163 - 166°C. Rendimiento: 71%.

10

15

Análisis elemental

		C	H	N
20	Calculado	70,31	9,02	9,65
	Encontrado	70,36	8,82	9,88

Tratando la base obtenida anteriormente con ácido maleico en solución acetónica, se obtiene la sal correspondiente. Punto de fusión: 105°C.

25

Ejemplo 2

N-(gamma-fenilpropil)-N'-(cianometil)-piperazina.

La N-(gamma-fenilpropil)-N'-(cianometil)-piperazina se obtiene a partir de la N-(cianometil)piperazina según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Punto de ebullición bajo 0,05 mm de Hg = 158-162°C. Rendimiento:

30

3.9.69.



63%.

Análisis elemental:

	C	H	N	
5	Calculado	74,03	8,70	17,27
	Encontrado	74,12	8,69	17,55

Tratando la base antes mencionada con ácido maleico, se obtiene el maleato correspondiente. Punto de fusión: 135°C.

Ejemplo 3

10 N-(gamma-fenilpropil)-N'-(propionil)-piperazina.

La N-(gamma-fenilpropil)-N'-(propionil)-piperazina se obtiene a partir de la N-(propionil)piperazina según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Punto de ebullición bajo 0,02 mm de Hg: 150-155°C. Rendimiento:

15 61%.

Ejemplo 4

Diclorhidrato de N-(gamma-fenilpropil)-N'-[para-metoxifenil)-2-hidroxi-2-propil-1]-piperazina.

20 En 500 ml de acetona se disuelven 48 g de N-[para-metoxifenil)-2-hidroxi-2-propil-1]piperazina y se añade carbonato de sodio anhidro. Se introducen entonces 40 g de bromo-1-fenil-3-propano en solución en 100 ml de acetona. Se calienta la mezcla a reflujo durante 15 horas. Se concentra por destilación y se recoge con agua y 25 con ácido clorhídrico. La solución acuosa es extraída con éter y después es neutralizada con sosa. El producto orgánico salificado es extraído con éter. La solución etérea es tratada con ácido clorhídrico gaseoso y el diclorhidrato formado es filtrado con succión, secado y recristalizado en etanol de 96%. Punto de fusión: 194°C. Rendimiento:

30
3.9.69.



65%.

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado	62,58	7,76	6,35
5 Encontrado	62,38	7,96	6,40

Ejemplo 5

Diclorhidrato de N-(gamma-fenilpropil)-N'-(hidroxi-2-fenil-2-propil-1)piperazina.

10 El diclorhidrato de N-(gamma-fenilpropil)-N'-(hidroxi-2-fenil-2-propil-1)-piperazina se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 4, a partir de la N-(hidroxi-2-fenil-2-propil-1)-piperazina. Punto de fusión: 215°C. Rendimiento: 71%.

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado	64,22	7,84	6,81
15 Encontrado	64,41	7,70	6,83

20 Los compuestos según el invento han sido ensayados en el animal con vistas a la investigación de su actividad terapéutica.

Han mostrado, en particular:

25 1.- Propiedades hipotensoras, puestas en evidencia en el perro y en el gato, después de administración intravenosa y a partir de una dosis igual a 1/20 de la DL 50 del ratón.

Los resultados obtenidos con dos de los compuestos de fórmula (I) están expresados en la tabla siguiente:

3.9.69.

9 SEP



TABLA I

R	Sal	Dosis con la cual se produce la hipotensión
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	2H Cl	5mg/kg/IV
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	2H Cl	3,5mg/kg/IV. (hipotensión prolongada)

2.- Propiedades vasodilatadoras al nivel periférico, puestas en evidencia en el conejo y en el perro después de administración en una arteria, de la cual se estudia el caudal por medio de un rotámetro de Shipley y Wilson.

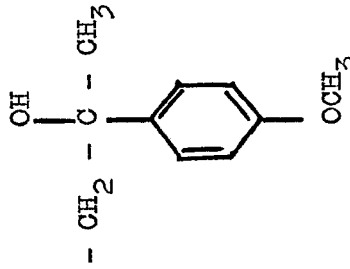
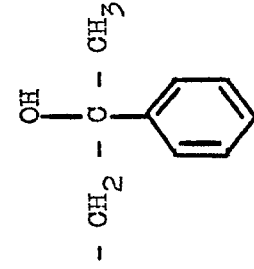
5

Los resultados obtenidos con dos compuestos de fórmula (I) están especificados en la tabla II siguiente:

3.9.69.



TABLA II

R	Sal	Dosis administrada	Aumento del caudal fe- moral
	2 HCl	125 mg/kg	100 %
	2 HCl	150 mg/kg	100 %

3.9.69.



3.- Propiedades adrenolíticas que se manifiestan por una inhibición de las variaciones de la presión arterial a continuación de inyección de adrenalina en el gato, y de las contracciones de la vesícula seminal aislada de la rata por afusión de adrenalina.

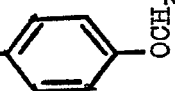

A título de ejemplo, la inversión de la hipotensión adrenalínica se produce con 5 mg/kg/I.V. para el maleato de N-(gamma-fenilpropil)N'-(etoxicarbonilmetil) piperazina.

En lo que concierne al antagonismo ejercido por los compuestos de fórmula (I) con relación a la adrenalina sobre la vesícula seminal aislada de rata, los resultados obtenidos con tres de los citados compuestos están expresados en la tabla III siguiente, con relación a la actividad de la yohimbina.

3.9.69.

3.9.69.

TABLA III

R	Sal	Actividad
$-\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{OC}_2\text{H}_5$	maleato	1/4 de yohimbina
$-\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)$ 	2 HCl	1/5 de yohimbina
$-\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{C}_6\text{H}_5$ 	2 HCl	1/4 de yohimbina





9 SEP 1969

4.- Propiedades espasmolíticas puestas en evidencia sobre el duodeno aislado de la rata expuesto a los efectos contractivos del cloruro de bario, siendo esta actividad del tipo papaverínico.

5 A título de ejemplo, la actividad del diclorhidrato de N-(gamma-fenilpropil)-N'-(hidroxi-2-fenil-2-propil-1)piperazina es igual a la de la papaverina.

10 5.- Propiedades diuréticas puestas en evidencia en la rata y que se traducen por un notable aumento de la eliminación urinaria del agua y de los iones cloro y sodio, sin variación importante de la eliminación del potasio.

15 A título de ejemplo, la administración por vía oral de 50 mg/kg de diclorhidrato de N-(gamma-fenilpropil)-N'-(para-metoxifenil-2-hidroxi-2-propil-1)piperazina duplica la eliminación del agua, de los iones Cl⁻ y Na⁺

20 Tal como se desprende de los resultados que acaban de ser expresados y de la Tabla IV siguiente, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficientemente grande para permitir la utilización de los compuestos en terapéutica.

3.9.69.

3.9.69.

TABLA IV

R	Sal	DL 50 en ratón	
		I. V.	Per-oral
$-\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5$	maleato	85 mg/kg	
$-\text{CH}_2 - \overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$	2 H Cl	46 mg/kg	260 mg/kg
$-\text{CH}_2 - \overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{C}_6\text{H}_5$	2 H Cl	38 mg/kg	265 mg/kg



9 SEP. 1968



Los compuestos de fórmula (I) serán utilizados para tratar las afecciones cardio-vasculares con hipotensión, las perturbaciones de la circulación periférica, las arteritis, los espasmos digestivos (espasmos del esófago, espasmos gastro-intestinales), los espasmos viscerales (cólicos hepáticos y nefríticos, espasmos uterinos), los edemas y los síndromes de retención hidrosodada.

Serán administrados bajo forma de comprimidos y de supositorios que contienen de 1 a 100 mg de principio activo, de ampollas inyectables que contienen de 1 a 50 mg de principio activo, o de gotas que contienen de 0,1 a 5% de principio activo.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 4 de Septiembre de 1.968, bajo el número 41965 (prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

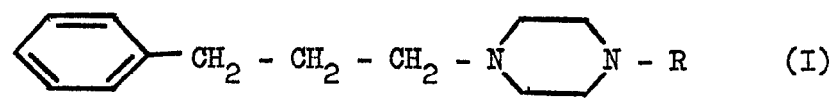
REIVINDICACIONES

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:

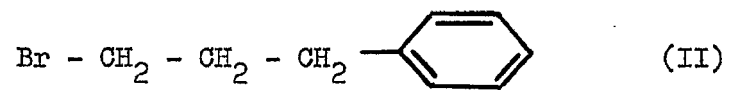
1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la N-(gamma-fenilpropil)piperazina, de fórmula general (I) siguiente:

3.9.69.

9 SEP 1969



5 en la cual R representa una cadena que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y escogida entre las siguientes: alcoxi, carbonilalcohilo, cianoalcohilo, acilo o acilalcohilo, hidroxialcohilo sustituido por un núcleo fenilo que puede estar a su vez sustituido por un grupo alcoxi, que consiste en hacer reaccionar el bromo-1 fenil-3 propano de fórmula (II):



con una piperazina monosustituída de fórmula (III):



10 en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar, como piperazina de fórmula (III), la N-(etoxicarbonilmetil) piperazina.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar, como piperazina de fórmula (III), la N-(cianometil) piperazina.

19 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar, como piperazina de fórmula (III), la N-(propionil) piperazina.

3.9.69.

9 SEP. 1969



5.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar, como piperazina de fórmula (III), la N-[(para-metoxifenil)-2-hidroxi-2-propil-1] piperazina.

5

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar, como piperazina de fórmula (III), la N-(fenil-2-hidroxi-2-propil-1) piperazina.

7.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA N-(γ -FENILPROPIL) PIPERAZINA.

10

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

9 SEP 1969

Madrid,

P. A.

Alberto de Ezaburu
Por Foda.

G.D.S.
3.9.69.