



24

P.- 47.157

146/71

(H.º 32)

388564

388564

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY C.E.R.M.

~~agencia de patentes~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en Riom (Puy-de-Dôme), Francia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIPE
RAZINAS SUSTITUIDAS"

Prioridad: Francia, 2 de Marzo de 1970, Nº 70.07383.

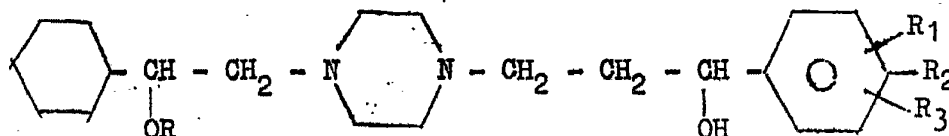
388564



P.- 47.157
Dr. 146/71 (H.32)

El presente invento concierne de un modo general a un procedimiento para la obtención de derivados de piperazinas sustituidas. Más particularmente, tiene como objeto un derivado de amino-alcohol y sus sales por adición con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. El invento concierne igualmente a las aplicaciones de dicho amino-alcohol a título de medicamento, en particular en calidad de agente antitusivo.

En la patente francesa número 7.304 M ya se han descrito compuestos de fórmula general:



en la cual R es un radical alcohilo lineal o ramificado y R₁, R₂ y R₃, idénticos o diferentes, representan especialmente hidrógeno, o un radical alcohilo, alcoxi o alquenoxi.

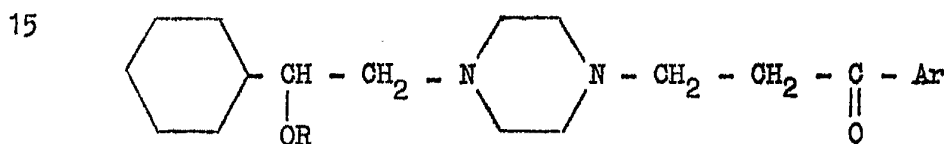
Estos compuestos están dotados de propiedades broncoespasmolíticas. Pueden ser preparados por un procedimiento de tres etapas que está descrito en la patente antedicha. En una primera etapa, se prepara bromuro de (2-fenil-2-alcoxi)-etilo por alcoxibromura-

388564



ción de astireno mediante hipobromito de ter-butilo en el seno del alcohol que corresponde a R; en una segunda etapa, se prepara 1-(2-fenil-2-alcoxi)-etil-piperazina, por acción de piperazina sobre el producto de la etapa 1; en una tercera etapa se realiza una reacción de Mannich entre el producto de la etapa 2, formaldehído y acetofenona que lleva los sustituyentes que corresponden a R₁, R₂ y R₃; y finalmente en una cuarta etapa se realiza una reducción del producto de la etapa 3 por medio de borohidruro de sodio.

La patente francesa 5.390 M describe igualmente compuestos que responden en particular a la fórmula:



en la cual R es un radical alcohilo inferior y Ar representa un radical aromático, en particular el radical fenilo.

Estos compuestos están dotados de propiedades antitusivas. Para obtenerlos, se hace reaccionar una 1-(2-fenil-2-alcoxi)-etil-piperazina con una cetona y formol (reacción de Mannich) o con 4-vinil-piri-

388564

19



dina, según el significado de R en la fórmula prece-
dente. Se obtiene la 1-(2-fenil-2-alcoxi)-etil-pipora-
zina de partida por acción de piperazina sobre bromu-
ro de 2-fenil-2-alcoxi-etilo, obtenido a su vez por
5 reacción de vinilbenceno con el alcohol R'OH corres-
pondiente, en presencia de hipobromito de ter-butilo.

El invento concierne a un procedimiento
para la obtención de nuevos derivados de piperazinas
sustituídas, caracterizado porque se hace reaccionar
10 al menos un epóxido con una piperazina sustituida.

De una manera general, el procedimiento
se puede llevar a cabo en un medio disolvente y a una
temperatura moderadamente elevada. Se utilizan por
ejemplo etanol y temperaturas inferiores a 100°C. Se
15 pueden emplear óxidos de alcoholeno sustituidos, aisla-
damente o en combinación. Usualmente, son convenientes
cantidades sensiblemente equimolares de los reactivos.

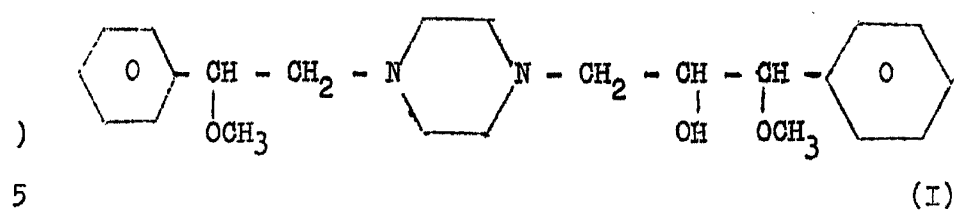
El invento será ilustrado más particular-
mente en lo que sigue con referencia a un compuesto
20 susceptible de obtenerse por tal procedimiento y que
consiste en un amino-alcohol que responde a la fórmula
general (I).

25.

19-2-71

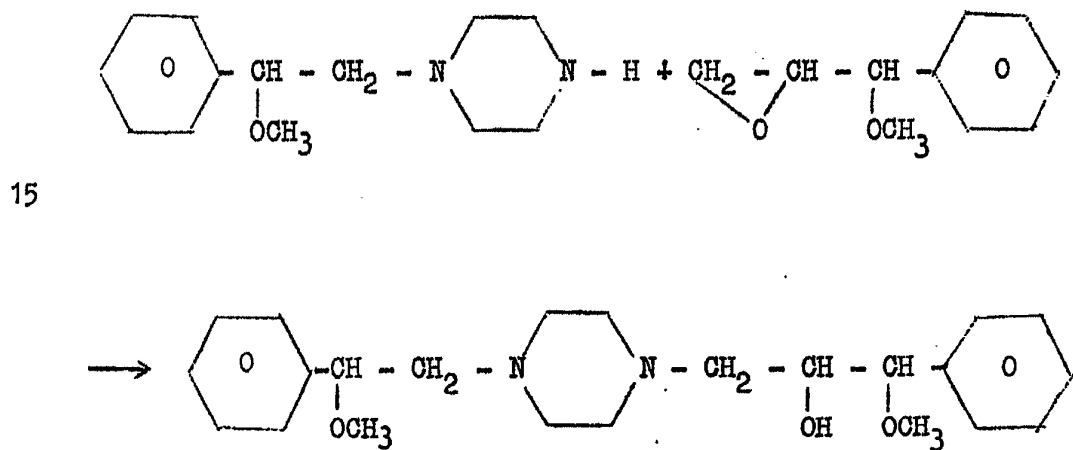


388564



El compuesto (I) se obtiene conforme al
 procedimiento del invento por condensación de 1-(2-fenil-2-metoxi)-etil-piperazina con óxido de 3-fenil-3-metoxi-1,2-propileno según el esquema de reacción siguiente:

10



Para la preparación de la 1-(2-fenil-2-metoxi)-etil-piperazina, se hará referencia ventajosamente al procedimiento descrito en la patente número 7.304 M antedicha, que es introducida en la presente descripción a título de referencia.

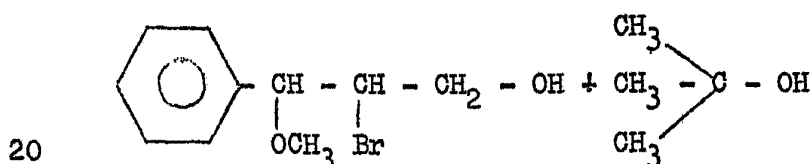
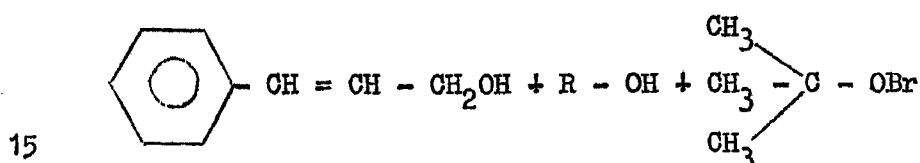
25



1973

Para la preparación del óxido de 3-fenil-3-metoxi-1,2-propileno se puede utilizar el procedimiento objeto de la solicitud de patente francesa número 69 44 218 presentada por la firma solicitante el 19 de diciembre de 1.969 para "procedimiento de síntesis de óxidos de 3-fenil-3-alcoxi-1,2-propileno". Este procedimiento, que se lleva a cabo en dos etapas a partir de alcohol cinámico, puede ser ilustrado por el sistema de reacción siguiente en el caso de la preparación de óxido de 3-fenil-3-metoxi-1,2-propileno:

Primera etapa.



Segunda etapa.

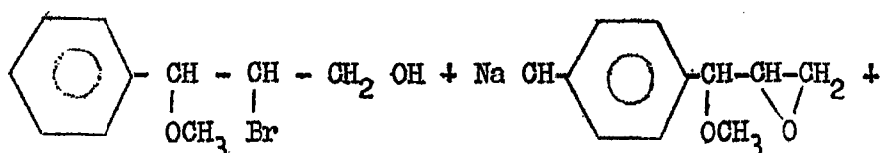
25

19-2-71

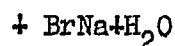
24 FEB 1952



388564



5



El compuesto (I) presenta notables propiedades antitusivas así como una cierta actividad bronco-espasmolítica. Ofrece, además, la ventaja, con relación a los compuestos descritos en la patente número 5.390 M, de proporcionar sales por adición muy estables en solución acuosa. El ejemplo que sigue ilustra la síntesis del compuesto (I).

EJEMPLO.

En un reactor provisto de un agitador mecánico, de un refrigerante de reflujo y de un termómetro, se introducen:

- 20
- 393 g de 1 - [2-fenil-2-metoxi] - etil-piperazina
 - 222 g de óxido de 3-fenil-3-metoxi-propileno, en 750 ml de etanol absoluto.

25 Cuando ha cesado la reacción ligeramente exotérmica (aumento de la temperatura en 20° aproximada

388564



mente), se calienta durante 1,5 horas a 60°C. A continuación, se enfría a 4°C y se deja cristalizar el producto durante aproximadamente 12 horas. El precipitado es filtrado con succión y después recristalizado en 500
5 ml de etanol absoluto.

De este modo se obtienen 420 g del compuesto (I) descrito bajo forma de un polvo cristalino blanco.

Punto de fusión: 83°C.

10 Análisis elemental:

	N%	C%	H%
Calculado:	7,28	71,86	8,39
Encontrado:	7,25	71,51	8,20

Para obtener una sal hidrosoluble, se
15 puede preparar por ejemplo el diclorhidrato añadiendo, a una suspensión de 410 g de producto en 500 ml de etanol absoluto, una solución etanólica de HCl anhidro en cantidad calculada.

Se obtienen, en estas condiciones, 440
20 g de diclorhidrato:

Punto de fusión: 231°C

HCl por el método de CHARPENTIER - VOHL-

LARD:

Cl⁻% calculado: 15,96

25 Cl⁻% encontrado: 15,90

388564



1973

Estudio farmacodinámico relativo al compuesto (I)

1. TOXICIDAD AGUDA

Esta ha sido investigada en el ratón por
5 vía oral.

La DL_{50} calculada según el método de B. BEHRENS y C. KARBBER [Arch. F. Exp. Path. Pharm. 177 : 379 (1935)], ha dado el resultado siguiente:

$DL_{50} = 550 \text{ mg/kg.}$

10 2. ACCION ANTITUSIVA ESTUDIADA EN LA RATA.

a) Método de DOMENJOZ

Un gato es anestesiado con éter y traqueotomizado. Se provocan golpes de tós por estimulación de un nervio laríngeo. Después de administración del
15 producto a estudiar, nuevas estimulaciones permiten evaluar la inhibición obtenida y su duración.

DOMENJOZ R. Arch. Exp. Pathol. V. Pharmacol, 215 : 19 (1952). Los resultados obtenidos por este método están consignados en la Tabla I.

20

25



TABLA I

Dosis y vía de administración	% de máximo de inhibición	Plazo de aparición de la inhibición máxima	Desaparición de la actividad
2 mg/kg I.V.	77 %	6 minutos	28 minutos
5 mg/kg I.D.	21 %	20 minutos	27 minutos
10 mg/kg I.D.	84 %	21 minutos	65 minutos

b) Método de KASE

Los golpes de tos son provocados en el gato anestesiado con pentobarbital por excitación mecánica de la mucosa traqueal. La actividad antitusiva es juzgada igual que en el método de DOMENJOZ.

KASE Y. Japan J. Pharmacol., 1952 (2,7)

KASE Y= Japan J. Pharmacol., 1955 (130).

Los resultados obtenidos por este método están consignados en la Tabla II.



5

TABLA II

Dosis y vía de administración	% de máximo de inhibición	Plazo de aparición de la inhibición máxima	Desaparición de la actividad
10 mg/kg I.D.	52 %	25 minutos	85 minutos
20 mg/kg I.D.	94 %	25 minutos	130 minutos

5

10

3. ACCION ANTIHISTAMINICA "IN VIVO" EN EL COBAYA.

Esta ha sido investigada por el estudio del antagonismo frente a un agente broncoconstrictor: la "histamina".

15

a) Protección frente al broncoespasmo provocado por un aerosol de histamina.

El broncoespasmo es provocado en el cobaya por un aerosol de histamina (solución al 3 o/oo en una solución de glicorina al 20%).

20

El tiempo de aparición de la crisis aguda de disnea es observado para cada animal. Veinticuatro horas después, los animales son sometidos a una segunda exposición al aerosol, 45 minutos después de tratamiento con la sustancia en estudio, y se anota igualmente el tiempo de aparición de la crisis de disnea.

25

388564

24 FEB



La protección aportada por la sustancia
ensayada se juzga por el aumento de la duración de ex-
posición al aerosol broncoconstrictor. Un aumento de
más de diez minutos con relación al tiempo testigo es
5 considerado como una protección total.

En el caso del compuesto estudiado, se
ha encontrado un valor DE 50 por vía oral de 45 mg/kg.

b) Protección frente al broncoespasmo mor-
Tal provocado por una inyección intravenosa de histami-
10 na.

Los animales testigo son cobayas machos
a los cuales se inyecta, por vía intravenosa, 2,5 mg/kg
de histamina (esta dosis representa cinco veces la do-
sis mortal mínima, que es de 0 a 5 mg/kg).

15 El momento de aparición de las crisis es
anotado, igual que la hora de la muerte.

Los animales tratados reciben el producto
por intubación esofágica, cuarenta y cinco minutos an-
tes de la inyección intravenosa de histamina.

20 Para una dosis del compuesto estudiado de
25 mg/kg por vía oral, están protegidos 4 animales en-
tre 10.

4. ACCION ESPASMOLITICA "IN VITRO" SOBRE
25 ILEON DE COBAYA.

Se retira el ileón de un cobaya muerto

388564

24



por sangría. Un fragmento de 2 a 3 cm de longitud es colocado en una cuba que contiene la solución de Tyrodo mantenida a 30°C y oxigenada.

El ileón es tensado entre el soporte en el fondo de la cuba y la palanca registradora. El registro se efectúa sobre un cilindro recubierto con negro de humo.

Se determina la concentración de producto necesaria para disminuir o abolir la contracción provocada por:

- 2×10^{-5} g/litro de histamina
- 5×10^{-5} g/litro de acetilcolina.
- $1,6 \times 10^{-1}$ g/litro de cloruro de bario.

Quando se ensaya el compuesto (I), se obtienen los valores de DE 50 consignados en la Tabla III siguiente.

TABLA III

AGENTE CONTRACTIVO	DE 50
Acetilcolina	$4,5 \times 10^{-3}$ g/litro
Histamina	$1,1 \times 10^{-2}$ g/litro
Cloruro de bario	$2,3 \times 10^{-3}$ g/litro



Las indicaciones terapéuticas del compuesto (I) se deducen de las consideraciones precedentes. Se ha encontrado que el compuesto (I) y las composiciones que lo contienen, en particular sus sales por adición con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico, están dotados de acciones antitusivas, mucolíticas y eupneisante.

Los medicamentos que contienen, a título de agente activo, el compuesto (I) o al menos una de sus sales por adición de ácido pueden ser administrados:

- por vía oral, bajo forma de comprimidos, cápsulas de gelatina, cápsulas granulados solubles, gotas, jarabos, en dosis de 40 a 100 mg.

- por vía rectal, bajo forma de supositorios o cápsulas rectales, en dosis de 100 a 200 mg., asociados con los excipientes habitualmente utilizados en tales preparados.

20

25

388564

24 F



5

REIVINDICACIONES

10

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de piperazinas sustituidas, caracterizado porque se hace reaccionar al menos un epóxido con una piperazina sustituida.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el epóxido utilizado es óxido de 3-fenil-3-metoxi-1,2-propileno.

20

3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la piperazina utilizada para reaccionar con el epóxido es 1-(2-fenil-2-metoxi)-etil-piperazina.

25

4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el medio de reacción es etanol absoluto.

19-2-71

- 15 -

m/c

388564



5.- Procedimiento para la obtención de derivados de piperazinas sustituidas.

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

5 Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas
a máquina por una sola cara."

Madrid, 24 FEB. 1971

P.A.

Alberto de Mendonça
Por Poder. *Alta*

ME

23-2-71