

PATENTE DE INVENCION

FLC 178/178A (P.C.5390/5390A)

406374

406374



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(3-TRIFLUOR-METIL-FENIL)-4-(CICLICAS-AMIDO-ALQUILICAS)-PIPERAZINAS.

=====

Solicitante PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en
Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, Colon, Panamá.

=====

Int. Cl.: C07D//A61K

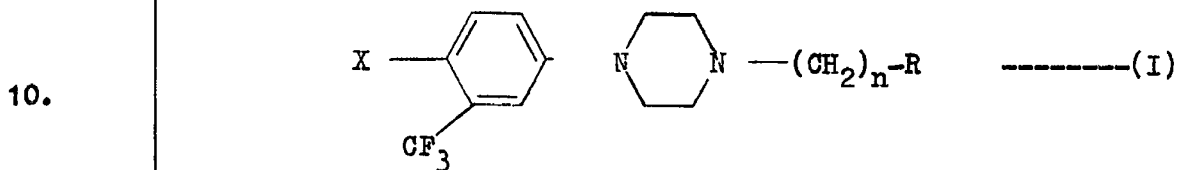
El invento se refiere a un procedimiento para preparar compuestos que tienen propiedades anorécticas y se refiere de un modo particular a la preparación de una clase de nuevas 1-(3-trifluor-metil-fenil)-4-(cíclicas-amido-alquílicas)-piperazinas y productos intermedios para

5.



- la preparación de tales compuestos, que tienen propiedades anorécticas con buena duración de acción y muy poca o ninguna actividad en el sistema nervioso central o cardiovascular, y tienen poca tendencia hacia el desarrollo de tolerancia a la droga. Los compuestos son, por lo tanto, particularmente útiles para combatir la tendencia a la obesidad reduciendo el apetito en los seres humanos.

Los compuestos que tienen propiedades anorécticas son compuestos de la fórmula general:



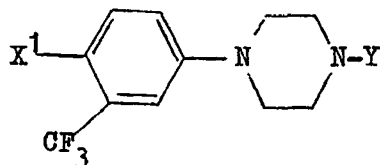
15. donde R representa un grupo succinimido, glutarimido, 2,4-dioxo-1(6 3)-imidazolidinilo ó 2,4-dioxo-1(6 3)-hexahidropiridinilo, sustituyéndose los dos últimos grupos en el átomo de nitrógeno imine con un grupo metilo o etilo; X representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo; y n es 2 ó 3; y las sales de adición de ácido no tóxicas de dichos compuestos.

20. Las sales de adición de ácido no tóxicas de los compuestos del invento se pueden preparar a partir de ácidos que forman sales de adición que contienen aniones no tóxicos, tales como sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidrioduro, sulfato y disulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

25. El procedimiento para preparar los compuestos anorécticos, y sus compuestos intermedios, es un proceso de elaboración según el cual, un compuesto de la fórmula:

406374

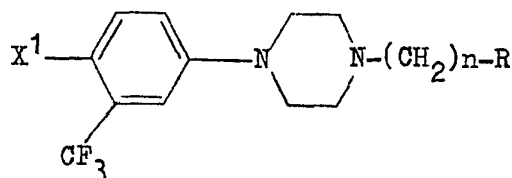
- 3 -



----- (II)

(donde X^1 es un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo nitro e Y es bien un átomo de hidrógeno o un grupo ω -amino-alquilo de la fórmula $-(CH_2)_nNH_2$ en la que n es 2 ó 3), se hace reaccionar con bien un compuesto de la fórmula $Z-(CH_2)_n-R$ (donde Z es un átomo de halógeno o un grupo tosi-loxi, n es 2 ó 3 y R tiene el significado arriba indicado) o anhídrido succínico o glutárico, respectivamente, y un compuesto de la fórmula:

10.



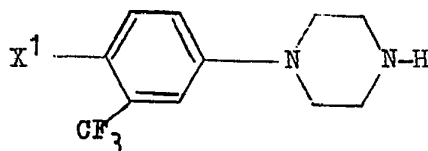
----- (IA)

se recupera como producto.

Los compuestos anoréticos y compuestos intermedios se pueden preparar de diversos modos dentro del amplio alcance de este procedimiento, o sea:

15.

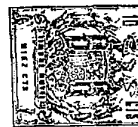
(1) Una 1-aryl-piperazina de la fórmula:



----- (IIA)

se hace reaccionar con un haluro alquílico ω -R-sustituido de la fórmula: $hal-(CH_2)_n-R$, donde hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, calentando en disolvente orgánico inerte seco, v.g. dimetilfor-

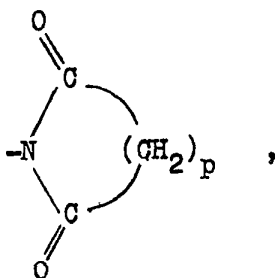
20.



mamida seca, en presencia de una base, v.g., carbonato potásico. Cuando el haluro alquílico W-R-sustituído es el cloro o el bromo, la presencia de un ioduro de metal alcalino, v.g., ioduro potásico, resulta conveniente.

5. El producto se puede aislar como la base libre añadiendo agua a la mezcla de reacción enfriada, extrayendo con un disolvente orgánico apropiado, v.g., éter dietílico y evaporando la solución orgánica previamente lavada, in vacuo, hasta sequedad o, como variante, evaporando la mezcla de reacción in vacuo hasta sequedad, extrayendo con un disolvente orgánico apropiado, v.g., éter dietílico, eliminando el residuo sin disolver de la solución por filtración, lavando el filtrado con agua y evaporando la solución orgánica in vacuo hasta sequedad. La purificación del producto crudo se puede efectuar entonces de la forma usual por recristalización en un disolvente apropiado, v.g., éter de petróleo, para obtener la base libre, o formando la sal de adición de ácido, v.g., el hidrocloreuro, por adición del ácido apropiado en un disolvente apropiado, v.g. éter dietílico, a una solución de la base cruda, v.g., en éter dietílico, y recogiendo por filtración y recristalización el precipitado en un disolvente apropiado, v.g., metanol, para producir la sal de adición de ácido pura.
- 10.
- 15.
- 20.

25. (2) Para preparar compuestos y productos intermedios en los que R de la fórmula (IA) representa un grupo succinimido o glutarimido, v.g., un grupo de la estructura:



406374



5. cuya presencia se puede detectar examinando el espectro de absorción de infrarrojos del producto de reacción crudo, en cuyo caso se puede convertir en el producto deseado de la fórmula (IV) calentando en anhídrido acético hirviente, después de lo cual el disolvente se elimina por evaporación in vacuo y el residuo se purifica como anteriormente.

10. El compuesto de la fórmula (III) que se emplea como materia prima en el Método (2) donde X^1 representa un átomo de hidrógeno y n es 2, se describe en la Primera Adición No. 93.884 a la Patente francesa 1.537.901. Dicho compuesto particular y otros de la fórmula (III) donde X^1 y n tienen los significados definidos anteriormente se pueden preparar por el método descrito en la presente Memoria o por métodos análogos, haciendo reaccionar la 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina sustituida en nitro- o halo- apropiada o sin sustituir, con cloroacetnitrilo y reduciendo el producto.

15. Como variante, se puede hacer reaccionar la 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina o su derivado de sustitución en nitro- o halo-, con cloroacetamida o β -cloropropionamida, en condiciones de reflujo en un disolvente orgánico inerte de reacción, v.g., etanol y en presencia de una base, v.g., trietilamina, y reducirse el producto aislado a la 1-aryl-4-(ω -aminoalquil)piperazina de la fórmula (III) mediante el empleo, por ejemplo, de dihidro-di[2-metoxietoxi]aluminato sódico en solución de benceno.

20. Como tercera variante, la 1-aryl-piperazina apropiada se puede hacer reaccionar con ω -bromo-etilamina o -propilamina como su sal de hidrobromuro en condiciones de reflujo en un disolvente orgánico inerte de reacción, v.g., etanol y en presencia de una base, v.g., bicarbonato sódico, y aislarse

25.

30.



el producto de la fórmula (III) de la mezcla de reacción.

5. (3) Los compuestos y productos intermedios, donde X^1 de la fórmula (IA) representa un sustituyente halógeno o nitro, se preparan a partir de compuestos de la fórmula (IA) donde X^1 representa un átomo de hidrógeno por halogenación aromática nuclear o nitración apropiadas empleando técnicas bien conocidas en la profesión.

10. (4) Para preparar compuestos donde X^1 de la fórmula (IA) representa un átomo de cloro o bromo, se nitrosa un compuesto de la fórmula (IA) donde X^1 representa un átomo de hidrógeno de forma que el grupo nitroso se incorpora en la 4ª posición del grupo 3-trifluorometilfenil, el grupo nitroso se reduce a un grupo amino y el compuesto sustituido por amino se somete a diazotización seguido de la reacción de Sandmeyer, empleando cloruro o bromuro cuproso, respectivamente, para
15. obtener el producto final sustituido por cloro- o bromo-. La reacción de nitración ⁰⁵⁻⁶⁻²⁷ se realiza apropiadamente añadiendo lentamente una solución acuosa de nitrito sódico a una solución del compuesto inicial como una sal, v.g., el hidrocioruro en
20. ácido clorhídrico concentrado con agitación vigorosa, manteniéndose baja la temperatura inicial de la mezcla, v.g., a unos -5°C . Generalmente se formará una suspensión espesa y su sólido se puede recoger por filtración y emplearse directamente en la etapa siguiente.

25. La reducción del compuesto 4-nitroso-3-trifluorometilfenilo al compuesto 4-amino-sustituido se efectúa apropiadamente calentando con estaño y ácido clorhídrico diluido en condiciones de reflujo durante varias horas, aunque se pueden emplear otros métodos de reducción, v.g., empleando hierro
30. o zinc con ácido clorhídrico o acético, cloruro de zinc o ti-



- tanio con ácido clorhídrico, e hidrogenación en presencia de catalizadores tales como el catalizador de níquel de Raney, platino u óxido de platino, a la temperatura del ambiente y presión atmosférica o presiones algo más altas. El producto
5. se aísla separando sedimento de la mezcla de reacción enfriada, basificando la solución, v.g., añadiendo solución acuosa de hidróxido sódico, y extrayendo el producto en un disolvente orgánico, v.g., éter dietílico, y evaporando finalmente la solución in vacuo hasta la sequedad. La purificación del producto
10. se puede efectuar por recristalización, si así se desea, o bien se puede utilizar el producto crudo directamente en la etapa siguiente.

- La diazotación se realiza convenientemente añadiendo lentamente una solución acuosa de nitruro sódico en partes a
15. una solución enfriada del compuesto amino en ácido clorhídrico o sulfúrico hasta que se ha establecido, v.g., por prueba directa con papel indicador de almidón-ioduro, que hay presente ácido nitroso en exceso. La solución resultante del cloruro o sulfato diazónicos, respectivamente, se pueden emplear entonces como tales en la reacción siguiente de Sandmeyer.
- 20.

- Para la preparación del compuesto de cloro por el procedimiento de Sandmeyer, se añade una solución de un equivalente de cloruro cuproso en ácido clorhídrico a la solución de reacción de diazotación glacial, habiéndose realizado la
25. diazotación en este caso utilizando ácido clorhídrico. El compuesto escasamente soluble que se separa se descompone templando la mezcla, desprendiéndose de este modo nitrógeno, y después el producto se aísla apropiadamente por dilución de la solución con agua, extracción en un disolvente orgánico
30. apropiado, v.g., éter dietílico, evaporación de la solución

406374

- 9 -

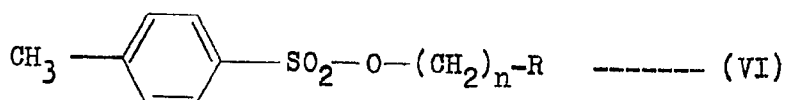


5. orgánica in vacuo hasta sequedad y recristalización del residuo sólido hasta la pureza. Discrecionalmente se puede preparar una sal de adición de ácido deseada empleando técnicas tradicionales. El compuesto de bromo se puede preparar por un procedimiento similar, pero comenzando con solución de reacción de diazotación con ácido sulfúrico y una solución del bromuro cuproso en ácido bromhídrico.

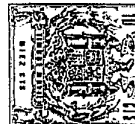
10. (5) Los compuestos donde X^1 de la fórmula (IA) representa un átomo de cloro o bromo se pueden preparar también a partir de compuestos intermedios de la misma fórmula donde X^1 es un grupo nitro, por reducción del grupo nitro a un grupo amino en condiciones similares a las descritas para la reducción del grupo nitroso a un grupo amino en el Método (4), seguido de diazotación y la reacción de Sandmeyer para efectuar la conversión del grupo amino a un sustituyente 4-cloro ó 4-bromo, según se describe también en el Método (4). Los productos intermedios donde X^1 es un grupo nitro se preparan también por el método siguiente:

20. Un compuesto de la fórmula (IA) donde X^1 representa un átomo de hidrógeno se nitra con una mezcla de nitración que comprende ácidos nítrico o sulfúrico concentrados, y el compuesto 4-nitro-3-trifluorometilfenil se separa si fuera necesario de otros derivados nitrados, v.g., por cristalización fraccional.

25. (6) Como variante del Método (1) descrito anteriormente, el haluro alquílico ω -R-sustituido, $\text{hal}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}$, se puede reemplazar por el tosilato del alcohol ω -R-sustituido, de la fórmula:



406374



y éste se puede hacer reaccionar con una 1-aril-piperazina de la fórmula (IIA) en condiciones similares.

La preparación del compuesto de la fórmula (IIA) donde X^1 es hidrógeno, y los compuestos de la fórmula (IIA) donde X^1 es halógeno, que se emplean como materias primas para los métodos (1) y (6), se describe en la Patente Británica No. 948.767 (Patente de Los EE.UU. 3.170.926) y en la Patente de los EE.UU. 3.637.705, respectivamente.

5. La preparación de compuestos según el presente invento se describe en los ejemplos que siguen donde todas las temperaturas se dan en $^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 1

10. Se añadió 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (11,5 g) a una mezcla de cloruro de 2-succinimidoetilo (8,1 g), carbonato potásico anhidro (7,0 g) y yoduro potásico (2,0 g) en dimetilformamida seca (50 cc). La mezcla se calentó entonces a 100°C y se mantuvo a dicha temperatura durante 24 horas, después de lo cual se enfrió y se vertió en agua (250 cc). La solución acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 cc) y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se evaporaron in vacuo para obtener un aceite pardo que se cristalizó después. La recrystalización en éter de petróleo a $80-100^{\circ}\text{C}$ proporcionó un producto cristalino más limpio a partir del cual se preparó la sal de hidrocioruro por adición de solución de cloruro de hidrógeno etéreo a una solución etérea de la base libre, recogién dose el precipitado resultante por filtración. La sal se recrystalizó en una mezcla de metanol y 2-butanona para dar 9,1 g de hidrocioruro de 1-(2-succinimidoetil)-4-(3-trifluorometilfenil)-piperazina como cristales blancos; p.f. $239-241^{\circ}\text{C}$.

15.

20.

25.

30.

406374

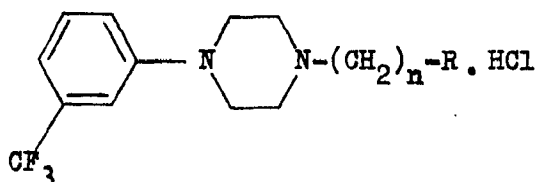
- 11 -

Análisis:

Hallado: O, 51,9; H, 5,5; N, 10,7 %

Exigido para $C_{17}H_{20}F_3N_3O_2 \cdot HCl$: O, 52,1; H, 5,4; N, 10,7 %EJEMPLOS II y III

5. Por métodos similares a los del ejemplo I, los compuestos ilustrados en la tabla expuesta a continuación se prepararon a partir de 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina y el cloruro ω -cíclico-amido-alquílico apropiado.



10.

Ejemplo	R	n	p.f. °C	Análisis (%) (Teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
II		3	233-52	51,1 (51,1)	5,5 5,9	10,0 9,9
III		2	195- 2002	52,7 (53,0)	5,9 5,7	9,7 10,3

EJEMPLO IV

Se añadió 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)piperazina (5,0 g) a una mezcla de cloruro de 2-succinimidoetílico (3,9 g), carbonato potásico anhidro (2,65 g) y ioduro potásico (0,75 g) en dimetilformamida seca (50 cc) y la mezcla se calentó a 100°C,

15.

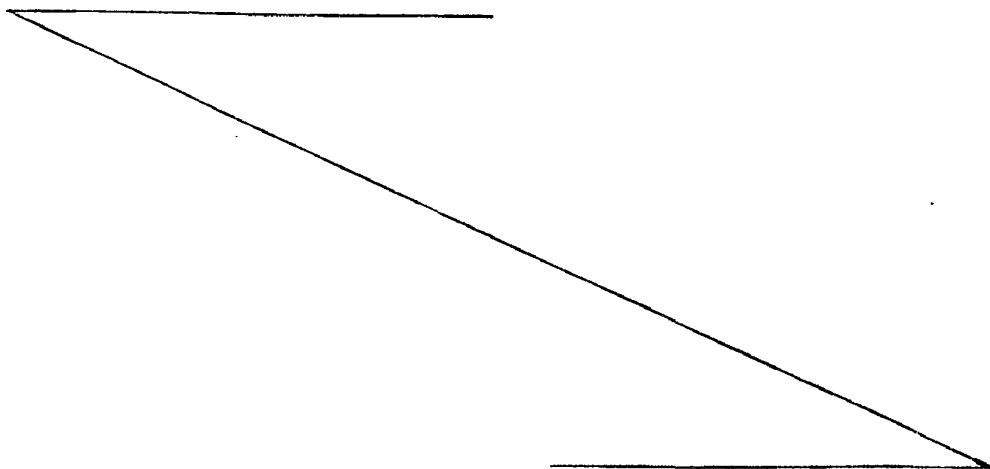


- a cuya temperatura se mantuvo durante 19 horas. La solución se enfrió después, se vertió en agua (250 cc) y la solución acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 cc); las capas orgánicas se combinaron después, se lavaron luego con agua y se evaporaron in vacuo para obtener un aceite que se cristalizó ulteriormente. La recristalización en éter de petróleo a 80-100°C proporcionó cristales de color amarillo pálido a partir de los cuales se preparó la sal de hidrocioruro añadiendo solución de cloruro de hidrógeno etérea a una solución etérea de la base libre, recogién dose el precipitado resultante por filtración. La sal se recristalizó en una mezcla de metanol y 2-butanona para dar 1,8 g de hidrocioruro de 1-(4-cloro-3-trifluormetilfenil)-4-(2-succinimidoetil)piperazina puro:
p.f. 256-7°C.

15. Análisis: C, 48,1; H, 4,7; N, 9,7 %
Exigido para $C_{17}H_{19}ClF_3N_3O_2 \cdot HCl$: C, 47,9; H, 4,7; N, 9,8 %

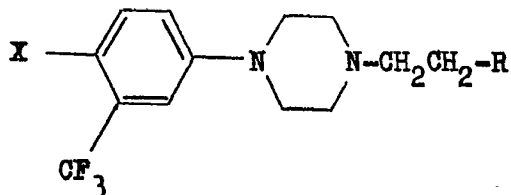
EJEMPLOS V y VI

20. Por métodos similares a los descritos en el ejemplo I, se prepararon los compuestos ilustrados en la tabla expuesta a continuación, a partir de 1-(4-halo-3-trifluormetilfenil)piperazina y el cloruro ω -cíclico-amido-alquílico.



406374

- 13 -



Ejemplo	X	R	p.f. °C y forma de base libre/sal	Análisis % (Teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
V	Cl		227-8 ^a (dihidrocloreuro)	42,5 (42,75)	4,6 (4,64)	12,0 (11,7)
VI	Br		122-3 ^a (base libre)	47,02 (47,00)	4,39 (4,37)	10,14 (9,67)

EJEMPLO VII

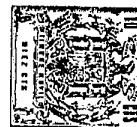
5. A una solución agitada de 1-(2-aminoetil)-4-(3-trifluorometilfenil)-piperazina (2,73 g) en ácido acético acuoso al 50 % (50 cc) a la temperatura ambiente, se añadió una solución de bromo, gota a gota, (1,75 g) en ácido acético acuoso al 50 % (15 cc). En un periodo de 5 minutos a partir del punto en que se hubo terminado de añadir el bromo, la solución se había vuelto incolora de su color rojo inicial.
- 10.

Se continuó agitando a la temperatura ambiente durante media hora más y después se dejó reposar la solución durante una semana.

La solución se evaporó in vacuo para eliminar el di-

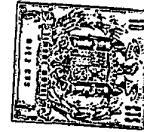


- solvente y el producto crudo se alcalinizó añadiendo solución acuosa de hidróxido sódico acuoso, extrayéndose el todo con éter dietílico varias veces. Los extractos etéreos se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron in vacuo hasta conseguir un aceite (aproximadamente 3,5 g).
5. Empleando una técnica tradicional, se preparó la sal de hidrocloreuro del producto a partir del aceite, y se cristalizó en etanol para dar 2,0 g de 1-(2-aminoetil)-4-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)piperazina; p.f. 226-8°C con descomposición.
10. Análisis:
 Hallado C, 34,02; H, 4,52; N, 9,00 %
 Exigido para $C_{13}H_{17}BrF_3N_3 \cdot 3HCl$: C, 33,83; H, 4,37; N, 9,10 %
 Una mezcla del producto de amina de la etapa anterior (3,3 g, base libre, aislado de la sal de hidrocloreuro por basificación) y anhídrido succínico (0,94 g) se calentó por medio de un baño de aceite a 190°C y después se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Durante el calentamiento, se observó desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción oleosa se oscureció. El producto crudo se cristalizó una vez en etanol absoluto para dar dos "cosechas" (0,9 y 0,4 g) de producto cristalino; p.f. 123-123,5°C en la primera "cosecha".
15. Un punto de fusión mezclado de 123,5-124°C se observó en la mezcla de este producto (primera "cosecha") con el producto del ejemplo VI y la comparación de los espectros infrarrojos estableció su identidad con el producto del Ejemplo VI.
20. Se ha descubierto que los compuestos del invento son agentes anoréticos potentes con ventajas sobre los compuestos actualmente en uso.
25. Esto se ha demostrado en pruebas donde su efecto ano-
- 30.



5. réctico se ha medido con ratas. En una de dichas pruebas el apetito de patatas peladas de un grupo de ratas en ayunas durante 18 horas antes de la administración por vía oral de 10 mg/kg del compuesto de la prueba (como base libre) dejando que se acercaran después a las patatas al cabo de media hora, medido después de transcurridos periodos de 2 horas y de 5 horas a partir del momento de presentarlas su dieta, se comparó con el apetito de un segundo grupo de ratas testigo que se habían sometido a las mismas restricciones dietéticas pero a las que solamente se había administrado el vehículo empleado para el compuesto de la prueba, normalmente agua destilada.
10. El primer grupo mostró una apetencia considerablemente reducida hacia la patata si se compara con el segundo grupo (testigo) al cabo de 2 horas, cuya situación no se invirtió durante las 3 horas finales. El resultado de las 2 horas demostró la presencia de actividad anoréctica del compuesto experimental particular administrado, mientras que el resultado de las 5 horas demostró la duración de la actividad. En una segunda prueba, similar, se administraron varias dosis para calcular la que produjera la reducción de toma de alimento en un 50 % comparado con la de los testigos en 2 horas (ED_{50} 2 horas) y la que produjera este efecto en 5 horas (ED_{50} 5 horas). Una comparación entre los valores ED_{50} en 2 y 5 horas, como en la primera selección descrita, dió una indicación de la duración de la acción del compuesto experimental.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Para poder demostrar la ausencia o presencia de estímulo o acción sedante sobre el sistema nervioso central, se administró a las ratas el compuesto experimental por vía oral 2 horas antes de ser colocadas individualmente en compartimientos de un aparato de registro de actividad y se midió



su actividad locomotriz contando electrónicamente las interrupciones de 2 rayos luminosos estrechos que pasaban entre fuentes de energía y células fotoeléctricas a lo largo del fondo de cada compartimiento durante un periodo de 10 minutos.

5. El resultado promedio de 12 animales se comparó con el de los animales testigos en el mismo periodo de tiempo. Las dosis se variaron para calcular la necesaria para aumentar o reducir en 50 % la actividad locomotriz comparado con el valor obtenido empleando los animales testigos (ED_{50} 2 horas). Los va-

10. lores de ED_{50} (2 horas) se compararon después para determinar la anorexia y actividad locomotriz, tomándose una relación $\frac{ED_{50} \text{ actividad locomotriz}}{ED_{50} \text{ anorexia}}$ (cada 2 horas) superior a 12 para

15. indicar un efecto anoréctico selectivo no asociado con ninguna excitación o depresión del sistema nervioso central por el compuesto experimental. Las ratas demostraron poca tolerancia a la droga cuando los compuestos se administraron en una proporción de 10 mg/kg/día en un periodo de varias semanas en el sentido de que la actividad anoréctica se mantuvo a un alto nivel durante el periodo citado después de una ligera reducción solamente durante la primera semana del tratamiento.

20. Los resultados de dichos experimentos han demostrado que los compuestos que tienen la fórmula (I) donde n es 2 y aquellos de la fórmula (I) donde R representa un grupo succinimido constituyen clases de preferencia de los compuestos.

25. De preferencia particular son aquellos compuestos del invento que reúnen ambas características de la fórmula (I). Entre los mejores compuestos del invento se encuentran 1-(2-succinimidoetil)-4-(3-trifluorometilfenil)-piperazina y 1-(2-succinimidoetil)-4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)piperazina; v.g., los

30.



406374

compuestos de los ejemplos I y IV, respectivamente.

5. Los compuestos del invento se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán mezclados con un vehículo no tóxico o diluyente elegido con relación a la vía de administración y comparables con la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, se pueden administrar por vía oral en forma de tabletas que contengan excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas solas o administradas mezcladas con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contengan
10. agentes aromatizantes o colorantes. Se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular o subcutánea. Para administración parenteral, se emplean preferiblemente en forma de solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo sales o glucosa suficientes para
15. que la solución sea isotónica.

20. Para la administración a seres humanos, con el fin de combatir la tendencia a la obesidad reduciendo el apetito, cabe esperar que las dosis orales de los compuestos del invento estén comprendidas entre 0,01 a 10 mg/kg/día, más probablemente entre 0,1 a 1, en una sola dosis o en dosis divididas. Así, para pacientes adultos normales, que pesen de 50 a 80 kg, las tabletas o cápsulas individuales, para administración una vez al día, o hasta cuatro veces al día, podrían contener de 1 a 200 mg, más probablemente de 5 a 80 mg, de componente activo en un vehículo apropiado. El doctor determinará en cualquier caso la dosis real más apropiada para un paciente y variará con la edad, el peso y reacción de dicho paciente.
- 25.

En el ejemplo expuesto a continuación se indican dosis en cápsulas apropiadas de compuestos del invento.

406374

- 18 -

EJEMPLO VIII

El producto del ejemplo I, hidrocioruro de 1-(2-succinimidoetil)-4-(3-trifluormetilfenil)piperazina se convirtió a la base libre y se prepararon cápsulas de este compuesto empleando los componentes siguientes:

5.	<u>Cápsula (A)</u>	<u>mg/cápsula</u>
	1-(2-succinimidoetil)-4-(3-trifluormetilfenil)-piperazina (base libre, componente activo)	5
	Almidón de maíz	110
	Lactosa	225
10.	Lubricante (9 partes de estearato de magnesio por 1 parte de sulfato de laurilo sódico)	8
	Peso total de los componentes	<u>348</u>
	<u>Cápsula (B)</u>	
15.	1-(2-succinimidoetil)-4-(3-trifluormetilfenil)-piperazina (base libre, componente activo)	20
	Almidón de maíz	110
	Lactosa	250
	Lubricante (9:1 estearato de magnesio:sulfato de laurilo sódico)	8
20.	Peso total de los componentes	<u>388</u>
	<u>Cápsula (C)</u>	
25.	1-(2-succinimidoetil)-4-(3-trifluormetilfenil)-piperazina (base libre, componente activo)	40
	Almidón de maíz	100
	Lactosa	200
	Lubricante (9:1 estearato de magnesio:sulfato de laurilo sódico)	8
30.	Peso total de los componentes	<u>348</u>

En cada caso, el componente activo se mezcló con almidón de maíz, lactosa y la mitad del lubricante (habiéndose



tamizado éste con un tamiz de 60 mallas), y la mezcla se comprimó a un estado granular pasable por un tamiz de 30 mallas.

El resto del lubricante se mezcló y la mezcla se depositó en cápsulas de gelatina dura de tamaño apropiado.

5.

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren

10.

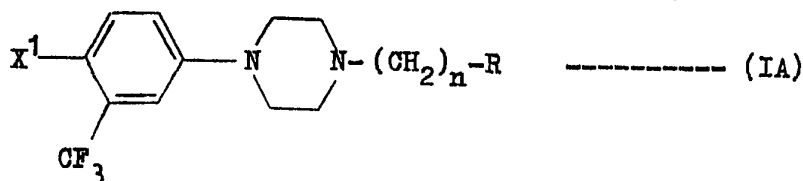
su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Inglaterra con los Nos. y fechas: 41322/71 de 4 de septiembre de 1971 y 20536/72 de 3 de mayo de 1972, acogiéndose por

15.

lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(3-TRIFLUOR-METIL-FENIL)-4-(CICLICAS-AMIDO-ALQUILICAS)-PIPERAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1.- Procedimiento para la obtención de 1-(3-trifluor-metil-fenil)-4-(ciclicas-amido-alquilicas)-piperazinas, de fórmula:



donde R representa un grupo succinimido, glutarimido, 2,4-

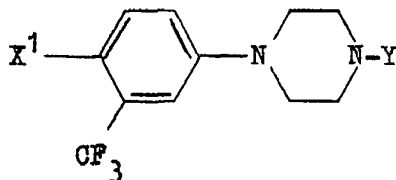
25.

dioxo-1(ó 3)-imidazolidinilo ó 2,4-dioxo-1(ó 3)-hexahidropiridinilo, sustituyéndose los dos últimos grupos en el átomo de nitrógeno imido con un grupo metilo o etilo, X¹ representa

Handwritten signature or initials.



un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo nitro y n es 2 ó 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



(donde X^1 tiene la definición dada anteriormente e Y es bien

5. un átomo de hidrógeno o un grupo ω -amino-alquilo de la fórmula $-(CH_2)_nNH_2$, en la que n es 2 ó 3) se hace reaccionar con bien un compuesto de la fórmula $Z-(CH_2)_n-R$, donde Z es un átomo de halógeno o un grupo tosiloxi, n es 2 ó 3 y R tiene la definición dada anteriormente, o anhídrido succínico o glutárico, respectivamente, y se recupera un compuesto de la fórmula IA como producto.
- 10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X^1 es un átomo de hidrógeno; porque el producto del proceso de elaboración se halogena, y porque se recupera como producto un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es un átomo de fluor, cloro o bromo.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X^1 es un átomo de hidrógeno; porque se nitrosa el producto del proceso de elaboración; porque se reduce el grupo nitroso a un grupo amino, el grupo amino se diazotiza y se trata con cloruro o bromuro cuproso, y porque se recupera como producto un compuesto de la fórmula I en la que X^1 es un átomo de cloro o bromo.

20.

- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X^1 es un grupo nitro; porque el grupo nitro se reduce a un grupo amino; porque el grupo amino se diazota y se trata con cloruro o bromuro cuproso y porque se recupera
- 25.

pe

406374 - 21 -



como producto un compuesto de la fórmula I en la que X¹ es un átomo de cloro o bromo.

5. 5.- Procedimiento para la obtención de 1-(3-tri-fluor-metil-fenil)-4-(ciclicas-amido-alquílicas)-piperazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 SET. 1972

10.

PFIZER CORPORATION.

I. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
p. p. Firmados L. Goeta Fernández
[Handwritten Signature]

[Handwritten mark]