

411984

Int. Cl. C07C/A61K



411984

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

PIERREL S.p.A., de nacionalidad italiana, residente en Vía Turati, 30, 20121 MILAN (Italia) por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ISOPRENOIDES ACICLICOS QUE CON TIENEN NITROGENO".

-----  
Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos isoprenoides acíclicos que contienen nitrógeno y que están provistos de una notable actividad farmacodinámica.

5. Los compuestos de la presente invención revelan una

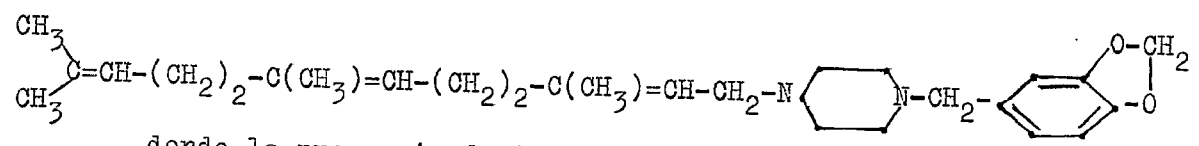
27 1975

-2- 411984

baja toxicidad y una notable actividad como inhibidores de la secreción gástrica. También su acción contra las úlceras es muy buena.

10 Además, revelan también una acción espasmolítica del tipo de la papaverina y una actividad analgésica y anti-flogística.

15 También hay que advertir que estos productos revelan una acción inhibidora de la secreción y contra las úlceras con ausencia de propiedades anti-colinérgicas, resultando por tanto muy interesantes desde el punto de vista terapéutico. Los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula siguiente:



20 donde la presencia de tres dobles enlaces carbono-carbono permite la existencia de isómeros geométricos con las siguientes posibilidades:

- a) la sola configuración trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> ;
- b) la sola configuración cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> ;
- c) una mezcla de los dos isómeros geométricos de trieno mencionados;
- d) la sola configuración cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> ;
- e) la sola configuración trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> ;
- f) una mezcla de los dos isómeros geométricos de trieno mencionados;

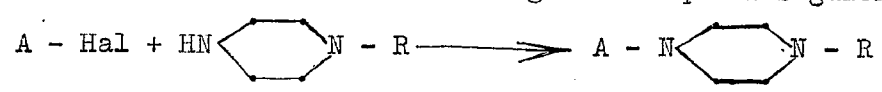
30

g) una mezcla de los cuatro isómeros geométricos de trieno mencionados.

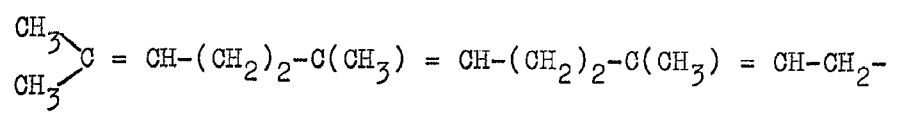
35 Los compuestos de la presente invención (el solo isómero o la mezcla de varios isómeros, como se ha explicado anteriormente) pueden obtenerse en forma de bases libres o en forma de sales ácidas de adición no tóxicas de los mismos farmacológicamente aceptables.

40 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados empleando varios procesos y métodos ya conocidos en la especialidad, algunos de los cuales pueden ser resumidos como sigue:

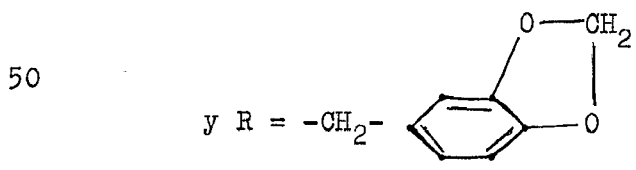
1).- Se hace reaccionar un adecuado haluro isoprenoide acíclico con una piperacina monosustituída según el esquema siguiente:



45 donde el grupo



está indicado convencionalmente como A



siendo Hal = Halógeno.

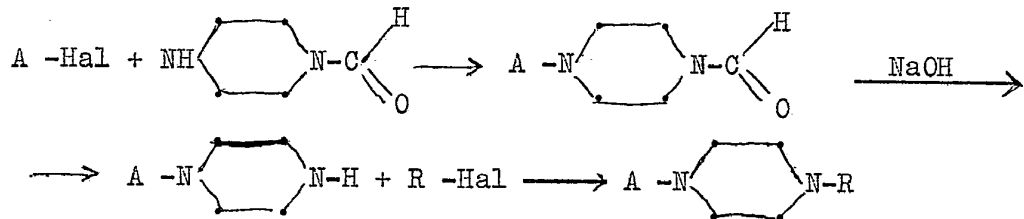
2).- Se hace reaccionar un adecuado haluro isoprenoide acíclico con carboxaldehido de piperacina y, previa hidrólisis alcalina, se hace reaccionar la piperacina isoprenoide 1-acíclica

55



ca resultante con un adecuado R-haluro, donde R tiene el significado indicado anteriormente, según el siguiente esquema:

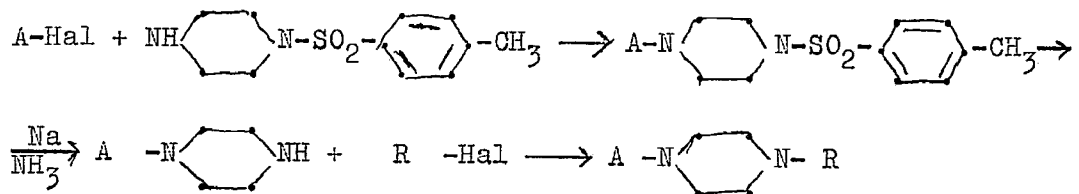
60



65

3).- Se hace reaccionar un adecuado haluro isoprenoide acíclico con p-tosilpiperacina y se hace reaccionar la sulfonamida resultante con Na en amoniaco líquido para obtener una amina secundaria que, por tratamiento con un R-haluro (R tiene el significado indicado anteriormente), proporciona el producto deseado según el esquema siguiente:

70



Los productos de la presente invención revelan como se ha dicho anteriormente - una notable e interesante actividad farmacológica, como resulta de la siguiente descripción, en la que significan :

75

- i.p. = por vía intraperitoneal,
- i.d. = por vía intraduodenal,
- i.v. = por vía intravenosa,
- p.o. = por vía oral,

80

- L.D.<sub>50</sub> = dosis letal 50
- E.D.<sub>50</sub> = dosis eficaz 50



Se ha comprobado que la toxicidad aguda de los productos ensayados, para ratones machos, es muy baja y tal que no impide los experimentos clínicos. Los valores L.D.<sub>50</sub> aproximados están indicados en la Tabla.

85 La investigación del comportamiento no reveló sin-  
tomatología particular alguna con bajas dosis, mientras que con dosis muy altas, o con dosis que causaban la muerte de los animales, los productos ensayados provocaban ligeras con-  
vulsiones.

90 Con respecto a los efectos sobre los órganos aisla-  
dos (segmentos del fleon de conejillos de Indias), ninguno de los productos ensayados posee una notable acción antagonis-  
ta ni a la acetilcolina ni a la histamina. De hecho, una acción inhibidora fue puesta en evidencia sólo con concentracio-  
nes cuando menos 100 veces superiores a las adecuadas para obtener una E.D.<sub>50</sub> aproximada con las sustancias de control (sulfato de atropina 0,006  $\gamma$ /ml; difenhidramina 0,007  $\gamma$ /ml.).

95 Por el contrario, los productos revelaron una acción espasmolítica del tipo de la papaverina, que inhibía el espas-  
mo inducido con BaCl<sub>2</sub>.

100 En este caso, las concentraciones que resultaron ac-  
tivas están en el mismo campo comprobado para el antagonista específico (papaverina 1-10  $\gamma$ /ml.).

105 Administrados a gatos narcotizados con cloralosa (80 mg/kg. i.v. b.w.), incluso en dosis elevadas (100 mg/kg.



110 i.d.b.w.), ninguno de los productos ensayados provocó varia  
ciones notables en la presión sanguínea ni en la respiración.  
Los productos ensayados revelaron una notable actividad inhi  
bidora de la secreción gástrica en el ensayo de Shay de 4 ho  
ras, realizado en ratas.

En la Tabla se indica la E.D.<sub>50</sub> aproximada por vía  
i.d.

115 Además, los productos revelaron importantes propie  
dades contra las úlceras en las distintas condiciones de ex-  
perimentación, en ratas, con dosis comprendidas entre 50 y  
200 mg/kg. i.p. (úlceras de reserpina, úlcera de inmoviliza-  
ción, úlcera por fenilbutazona y ensayo ulcerógeno de Shay).

120 Los productos revelaron también acciones analgési-  
cas y antiflogísticas y las dosis activas resultaron ser de  
50 a 200 mg/kg. p.o.

Con respecto a la actividad anticolinérgica, di-  
chos productos resultaron ser completamente inactivos hasta  
dosis de 200 mg/kg. i.p. en el ensayo de oxotremorina en el  
ratón, así como en el ensayo de cromodacriorrea en la rata.

125 En los mismos ensayos y en las mismas condiciones  
experimentales, el sulfato de atropina resultó ser altamente  
activo ya en dosis de 0,5 - 1 mg/kg. i.p. b.w.

130 Además, durante las investigaciones se utilizaron  
otros ensayos farmacológicos clásicos, pero sobre ellos no  
se informa porque no se obtuvieron resultados concluyentes.

De la Tabla, resulta que los productos que revelan

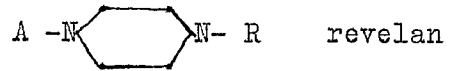
411984



-7-

la más alta toxicidad son la 2,2'-bipiridina y sulfato de atropina, mientras que los productos según la presente invención (indicados como

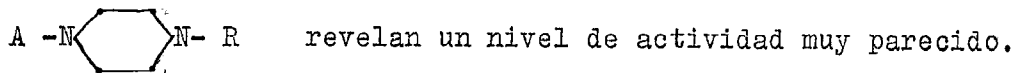
135



una toxicidad muy baja administrados por vía oral.

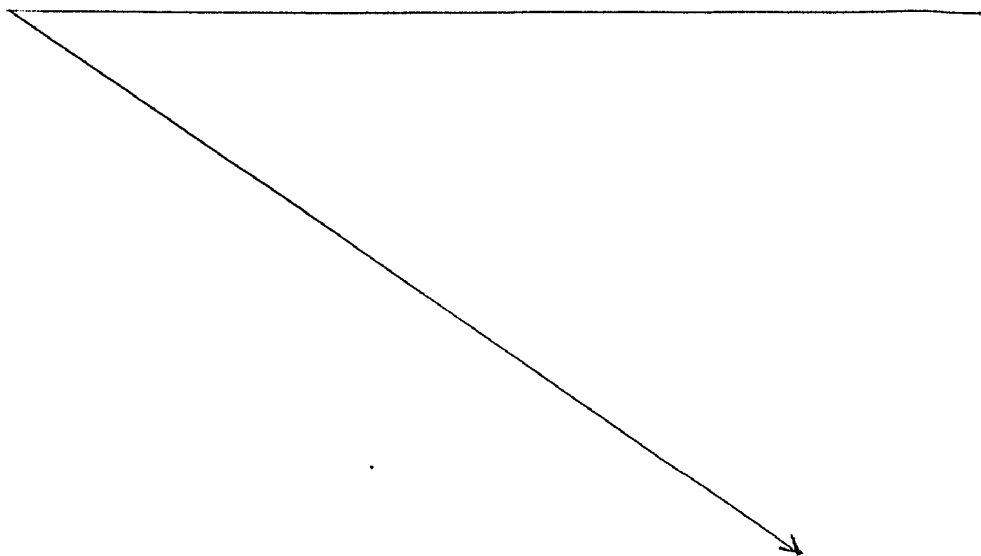
Por el contrario, el producto más activo es el sulfato de atropina, mientras que la 2,2'-bipiridina y la


140




Sin embargo, es sabido que el sulfato de atropina, en la dosis activa, muestra claros efectos indeseados de tipo anticolinérgico (midriasis, etc.). La acción de los productos según la presente invención queda prácticamente invariada tanto cuando se administran los productos puros como cuando se administran sus sales ácidas de adición no tóxicas farmacológicamente aceptables.

145



Valores comparativos de la toxicidad aguda y de la actividad gástrica antiseecretoria (ensayo de Shay) de compuestos de la invención A --R, sulfato de atropina y 2,2'-bipiridina

150

Compuestos	Toxicidad aguda en ratones LD <sub>50</sub> (mg./kg.)		Inhibición de la secreción gástrica en las ratas	
	i.p.	p.o.	ED <sub>50</sub> (mg./kg. i.d.)	Producción de ácido libre ED <sub>50</sub> (mg./kg. i.d.)
1) A -  -R				
a) trans C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> , trans C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	300		14	9
b) cis C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> , trans C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	600		26	15
c) mezcla de a) + (b)	400	2000	20	14
d) cis C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> , cis C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	500		26	15
e) trans C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> , cis C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	250		10	6
f) mezcla de d) + e)	350	2000	20	13
g) mezcla de a)+ b)+ d) + e)	400	2000	16	9
2) Sulfato de atropina	200	800	2,5 - 5	2,5
3) 2,2'-bipiridina	250	330	10	10

155

160

165

411984

27



411984

27



-9-

Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran los productos y los procedimientos de la presente invención.

Ejemplo 1

N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina

170 (Mezcla de cuatro isómeros)

Se añadió a gotas, a 0° C., a una solución agitada de 45mmoles de piperonilpiperacina en 60 ml de benceno, que contenía 5 g de trietilamina, una solución de 45mmoles de 1-bromo-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno (obtenido de farne  
175 sol sintético, que se encuentra en el comercio y que contiene cuatro isómeros) en 10 ml de benceno.

Se agitó la mezcla durante dos horas y luego se separó por filtración el bromuro de trietilamonio precipitado.

180 La solución de benceno fue lavada primero con agua, luego con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y por fin secada (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

185 La eliminación de benceno bajo presión reducida produjo un residuo oleoso que fue disuelto en acetona y tratado a 5-8° C. con un ligero exceso de solución de HCl al 37 %. Se filtró el clorhidrato precipitado y se lavó con acetona y con etanol absoluto. La base correspondiente fue purificada en una columna de gel de sílice y se comprobó la pureza de todas las fracciones por cromatografía en capa delgada y cromatografía gas-líquido.

190 La cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice indicó tres puntos en el sistema disolvente acetato de et

411984 27



-10-

10-éter de petróleo 1 : 1.

La cromatografía gas-líquido mostró tres puntas que indicaban la presencia de cuatro posibles isómeros.

195 El producto puro era un aceite incoloro: el NMR que reveló las siguientes señales en  $\delta$  :

1.55 - 1.80 (m, 12H,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ), 1.95 - 2.20 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ),  
 2.48 (s, 8H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.00 (d, 2H,  $J=7\text{cps}$ ,  $\text{N-CH}_2\text{-C=}$ ),  
 3.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-arom}$ ), 4.90 - 5.50 (m, 3H,  $\text{CH=C}$ ),  
 5.91 (s, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ), 6.75 - 6.90 (3H, arom).

200 Ejemplo 2

$\text{N}^1\text{-formil-}\text{N}^4\text{-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina.}$

(Mezcla de cuatro isómeros)

205 Se procedió como en el Ejemplo 1 con 45 mmoles de formilpiperacina en lugar de piperonilpiperacina. El residuo aceitoso obtenido por evaporación de la solución de benceno fue cromatografiado en columna de gel de sílice (elución con cloroformo-metanol) para obtener la base pura. El NMR reveló las siguientes señales en  $\delta$  :

210 1.55 - 1.85 (m, 12H,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ), 1.95 - 2.20 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ), 2.30 -  
 2.60 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ), 3.00 (d, 2H,  $J=\text{cps}$ ,  $\text{N-CH}_2\text{-C=}$ ), 3.26 -  
 3.70 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ), 4.95 - 5.45 (m, 3H,  $\text{CH=C}$ ), 8.00 (s,  
 1H,  $\text{C}\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ).

Ejemplo 3

3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina

(Mezcla de cuatro isómeros)

215 Se calentó con reflujo durante 20 horas, con 7,5

411984

27



-11-

g de NaOH en 50 ml de agua, una solución de 47,09 mmoles del derivado de N<sup>1</sup>-formilo (véase el Ejemplo 2) en 50 ml. de etanol y luego se evaporó en vacío el etanol.

220 Se lavó con agua un extracto de éter etílico de la mezcla de reacción, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró en aceite, una solución del cual se purificó en columna de gel de sílice.

La estructura fue confirmada por los análisis.

El NMR reveló las siguientes señales en  $\delta$  :

225 1.55 - 1.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub>-C=), 1.95 - 2.20 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-C=),  
2.30 - 2.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 2.42 (s, 1H, N-H),  
2.80 - 3.10 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-N), 4.95 - 5.50 (m, 3H, CH=C).

#### Ejemplo 4

N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina

(Mezcla de cuatro isómeros)

230 El compuesto del título es preparado condensando 45 mmoles de cloruro de piperonilo con 45 mmoles de 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo 5

235 N<sup>1</sup>-tosil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina

(Mezcla de cuatro isómeros)

240 A una solución fría (0<sup>o</sup> C) de 21,6 mmoles de tosil piperacina en 8 ml de etanol absoluto, que contenía 1,2 g. de KOH anhidro, se le añadieron agitando 23,8 mmoles de 1-bromo-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno. Se agitó la mezcla duran

411984



-12-

te 1 hora a temperatura ambiente y se filtró para eliminar KBr.

245 La concentración de la solución produjo un residuo oleoso crudo que se trató con 5% de KOH, se extrajo con dicloruro de metileno, se lavó con agua y se secó ( $K_2CO_3$ ). La evaporación hasta sequedad en vacío produjo un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice, empleando acetato de etiloéter de petróleo como eluentes.

250 Ir (puro) 1345 ( $\nu_{as} SO_2$ ) y 1160  $cm^{-1}$  ( $\nu_s SO_2$ ).

Ejemplo 6

3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina

(Mezcla de cuatro isómeros)

255 Se añadió lentamente una solución de 4,9 mmoles del derivado de tosilo en 10 ml de tolueno a 100 ml de amoniaco líquido y se trató la suspensión resultante con aprox. 250 mg. (10,9 mg.-átomos) de sodio en pequeñas porciones, hasta que un color azul intenso persistió durante 15 minutos. Luego, se añadió 1,0 g de cloruro de amonio en una sola porción y el color azul se desvaneció inmediatamente. Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y luego se añadieron a gotas 100 ml de tolueno dejando evaporar el amoniaco durante 2 horas. Se lavó con agua la solución orgánica, se secó ( $K_2CO_3$ ) y se concentró bajo presión reducida.

265 La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluentes cloroformo-metanol) proporcionó la base pura.

411984



-13-

Para las señales NMR, véase el Ejemplo 3.

Ejemplo 7

N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina  
(cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>).

270 Se añaden 10,5 ml de piridina anhidra a una solución de 100 g (0,45 moles) de trans-nerolidol puro del comercio en 300 ml de éter de petróleo y entonces, agitando y manteniendo la temperatura entre -5 y -10° C., se añade una solución de 53 g (0,2 moles) de PBr<sub>3</sub> en 70 ml de éter de petróleo.

275 Cuando la adición ha concluido, se mantiene la agitación durante 2 horas a -2- 0° C. y luego se lava la solución primero con agua helada, hasta la neutralidad, y luego con solución fría saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

280 Después de sacar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro, se elimina el disolvente y se trata el aceite restante con 100 ml de benceno. La solución así obtenida (1-bromo-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno) es añadida agitando, a 0° C., a una solución de 99 g (0,45 moles) de N-piperonilpiperacina disuelta en 600 ml de benceno que contiene 50 g de trietilamina.

285 Cuando concluye la adición, se mantiene la agitación durante 2 horas, luego se separa por filtración el bromuro trietilamónico precipitado y se lava la solución primero con agua y luego con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y por fin se seca.

290



A continuación, se evapora en vacío el disolvente, se disuelve en acetona el residuo oleoso y se trata con un ligero exceso de HCl acuoso al 37 %, manteniendo la temperatura a menos de +10° C.

295 Se filtra el clorhidrato precipitado, se lava con acetona y con etanol absoluto.

La base correspondiente es la mezcla prevista de los dos isómeros cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

300 La cromatografía de 15 g del producto sobre 3 kg de gel de sílice (columna de 160 x 9,5 cm), usando como eluyente 25 % de benceno en acetato de etilo, se tradujo en una separación completa de los dos isómeros.

305 El primer producto eluido es el isómero puro cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

La cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice produjo un punto en el sistema benceno-acetato de etilo 25 : 75.

310 La cromatografía gas-líquido mostró sólo una punta en OV 17 - 5 % sobre Chromosorb G AW-DMCS 80-100 mallas, 6 m de longitud, 1,6 mm de diámetro de entrada.

Ejemplo 8

N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina  
(trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>)

315 Previa separación del isómero puro cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans



C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> del Ejemplo 7, se obtienen algunas fracciones que contienen la mezcla de isómero. Al final, es eluido el isómero puro trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

320

La cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice reveló una mancha en el sistema benceno-acetato de etilo 25 : 75.

La cromatografía gas-líquido reveló una sola punta.

Ejemplo 9

N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina.

325

(cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>)

Se procede como en el Ejemplo 7 con 0,45 moles de cis-nerolidol (de la mezcla del comercio de cis- y trans-nerolidoles; se ejecutó la separación en columna de gel de sílice impregnada con nitrato de plata al 5% con benceno-acetato de etilo 70 : 30 como eluente). La base obtenida es la mezcla prevista de los dos isómeros cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

330

335

Según la cromatografía como en el Ejemplo 7, el primer producto eluido es el isómero puro cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, como muestra la cromatografía en capa delgada y la cromatografía gas-líquido.

Ejemplo 10

N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina.

(trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>)

340

Previa separación del isómero puro cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, del

411984



-16-

Ejemplo 9, se obtienen algunas fracciones que contienen la mezcla de isómeros. Al final, es eluido el isómero puro trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

345 La cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice reveló una mancha en el sistema benceno-acetato de etilo 25 : 75.

La cromatografía gas-líquido mostró una sola punta.

Ejemplo 11

Preparación de 1000 tabletas cada una de las cuales contiene

350 50 mg de la sustancia activa.

N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina

50 g.

Acido silícico coloidal

150 g.

Almidón

150 g.

Lactosa

40 g.

355 Talco

8 g.

Estearato de magnesio

2 g.

Procedimiento

360 Se disuelve en etanol la sustancia activa y se absorbe la solución resultante con ácido silícico coloidal empleando una mezcladora adecuada.

Se seca la mezcla en estufa, bajo vacío, a 40<sup>o</sup> C.

365 Se añaden almidón, lactosa y la mitad de los lubricantes a la mezcla seca que, previo una esmerada mezcla, es comprimida en pequeñas barras cilíndricas que son granuladas a continuación. Se añade la cantidad restante de lubrican-

411984<sup>27</sup>



tes al granulado obtenido y se comprime luego la mezcla en tabletas de 400 mg, cada una de las cuales contiene 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo 12

370 Preparación de tabletas enterales revestidas

Se emplean los ingredientes y los procedimientos descritos en el Ejemplo 11. Al final, se cubren las tabletas con una película de acetofalato de celulosa.

Ejemplo 13

375 Preparación de 1000 tabletas de cápsulas de gelatina blanda, cada una de las cuales contiene 50 mg de sustancia activa.

- |  |       |
|--|-------|
| N <sup>1</sup> -piperonil-N <sup>4</sup> -3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilpiperacina | 50 g. |
| Aceite vegetal   | 70 g. |

Procedimiento

380 Se mezclan de manera homogénea la sustancia activa y el aceite vegetal, procediendo después a la preparación de cápsulas del tipo Scherer. Cada cápsula contiene 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo 14

385 Cápsulas gastrorresistentes de gelatina blanda.

Se emplean los mismos ingredientes y procedimientos del Ejemplo 13. Al final, se someten las cápsulas a un tratamiento con formalina para obtener la gastrorresistencia.

390 Esta Patente de Invención se corresponde a la depositada en Gran Bretaña con el número 9348/72 y tiene la priori-

411984



-18-

dad de fecha 29 de febrero de 1972, por acogerse a los beneficios del artículo 21 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión de París.

395

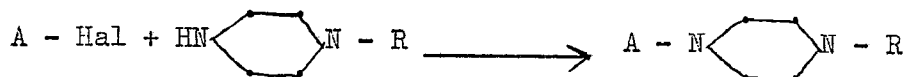
REIVINDICACIONES

400

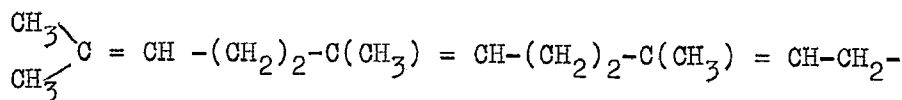
405

1). Procedimiento para la preparación de compuestos isoprenoides acíclicos que contienen nitrógeno, tales como N<sup>1</sup>-piperonil-N<sup>4</sup>-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienil-piperacina en forma de isómeros trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, o cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, o cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, o trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, o en forma de mezcla de isómeros trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, o en forma de mezcla de isómeros cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, o en forma de mezcla de isómeros trans C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> + cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, trans C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> + cis C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y sales ácidas de adición terapéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar un haluro isoprenoide acíclico con una piperacina monosustituida, de acuerdo con el siguiente esquema:

410

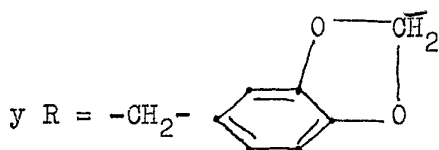


donde el grupo



415

es indicado de forma convencional como A

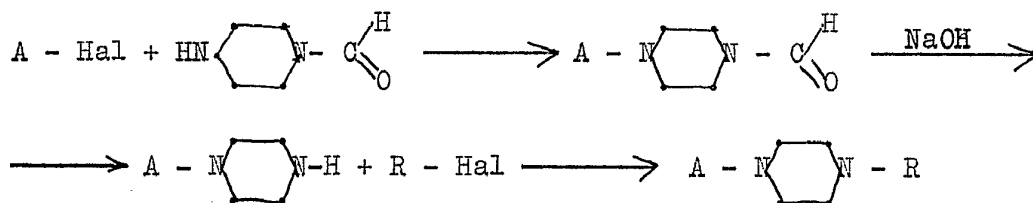


siendo Hal = Halógeno.

420

2). Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1), caracterizado por hacer reaccionar un haluro isoprenoide acíclico con carboxaldehido de piperacina y, después de hidrólisis alcalina, la piperacina isoprenoide l-acíclica resultante reacciona con un R-haluro adecuado, de acuerdo con el siguiente esquema:

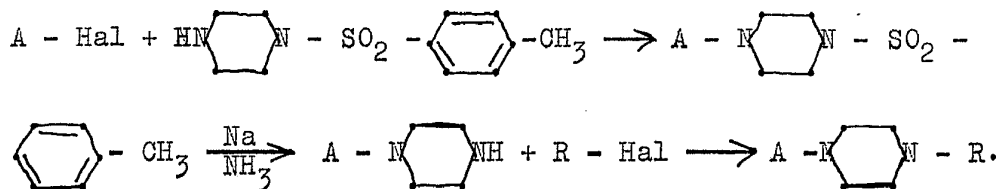
425



430

3). Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1), caracterizado por hacer reaccionar un haluro isoprenoide acíclico con p-tosilpiperacina y se hace reaccionar la sulfonamida resultante con sodio en amoniaco líquido para obtener una amina secundaria que, mediante tratamiento con R-haluro, obtiene el producto deseado, de acuerdo con el siguiente esquema:

435



440

4). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ISOPRE-

411984

27



-20-

NOIDES ACICLICOS QUE CONTIENEN NITROGENO".

Esta Memoria consta de 20 hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 23 de febrero de 1973