



COFE//AGIK

414340

PATENTE DE INVENCION

Ref. 9254/38.

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA N-  
(m-TRIFLUORMETILTIO-FENIL)-PIPERAZINA.

=====

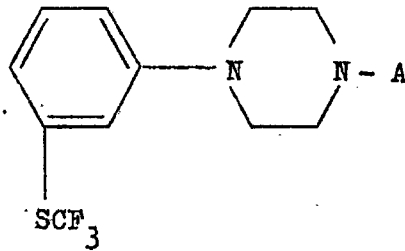
*Solicitante:* SYNTHELABO, entidad francesa, residente en  
1 avenue de Villars, París, Francia.

=====

La presente invención tiene por objeto un  
procedimiento de preparación de nuevos derivados de  
la piperazina, que responden a la fórmula general:



414340



(I)

en la que A representa:

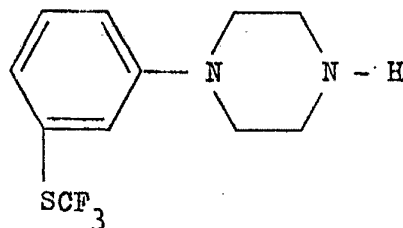
10 . ó bien un agrupamiento  $-(CH_2)_n-COOR$ , siendo n un número entero al menos igual a 1 y a lo sumo igual a 6 y R' un radical alquilo de cadena recta ó ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

15 . ó bien un agrupamiento  $-CH_2-(CH_2)_n-R_1$  en el que n tiene el mismo significado que anteriormente y  $R_1$  representa ó bien una función nitrilo, ó bien una función carboxílica, así como:

- por una parte las sales de adición que forman las aminas (I) con todo ácido mineral ú orgánico farmacéuticamente aceptable,

20 - por otra parte, en el caso en que  $R_1$  sea una función carboxílica, las sales no tóxicas que forman los compuestos (I) con las bases minerales tales como la sosa, por ejemplo, ó con las bases orgánicas como las aminas.

25 Según el procedimiento de la invención, se hacen reaccionar la N-(m-trifluormetiltio-fenil)-piperazina de fórmula (II):



(II)



414340

con un acrilato de fórmula general (III):



5 en la que T representa ó bien un agrupamiento -CN, ó bien un agrupamiento -COOR en el que R tiene el mismo significado que en la fórmula general (I).

10 Esta reacción puede ser efectuada ó bien sin disolvente intermedio ó bien en un disolvente orgánico tal como un alcohol ó un hidrocarburo aromático y preferentemente en presencia de una cantidad catalítica de un agente de condensación tal como el hidróxido de benciltrimetilamonio. Se opera esta condensación ó bien en frío, ó bien calentando la mezcla reaccional a una temperatura moderada, por ejemplo  
15 80° C.

Se obtienen las sales de los compuestos (I) de la invención por cualesquiera procedimientos conocidos de preparación de las sales.

20 Los compuestos (I) y sus sales poseen interesantes propiedades farmacológicas que les confieren un interés terapéutico. En especial están dotados de propiedades anorexígenas y ansiolíticas. A título de ejemplo, se indican a continuación algunas propiedades farmacológicas del compuesto (I) cuya forma de preparación se describe en el ejemplo 2. Este  
25 compuesto, designado a continuación por "compuesto (Ia)", ha sido estudiado comparativamente a dos sustancias de referencia:

30 . la N-m-trifluormetilfenilpiperazina (compuesto R1), conocida por sus propiedades anorexígenas y ansiolíticas,



# 414340

. la N-m-trifluormetiltiofenilpiperazina (compuesto R2), conocida por sus propiedades anorexígenas.

Para realizar este estudio, se han puesto en práctica los ensayos siguientes, siendo administrados los compuestos por vía oral:

5

- 1) búsqueda de los efectos anorexígenos en la rata llevada a cubrir sus necesidades alimenticias en un espacio de tiempo de 5 horas por 24 horas;
- 2) actividad motriz del ratón durante la hora que sigue a la administración del compuesto estudiado;
- 3) ensayo de la batalla eléctrica (Tedeschi R. E. el col., J. Pharmacol., 1959, 125, p. 28 - 34);
- 4) potencialización del sueño al barbital (175 mg/kg, i.p.).

10

Los resultados son recogidos en el cuadro siguiente que menciona además los DL 50 (y sus límites de seguridad 95 %) de los compuestos estudiados, determinados por vía intravenosa y por vía oral.

15

	R1	R2	Ia
20 Anorexia, DE 50 (mg/kg)	25	15	11
Actividad motriz, 5 mg/kg .....	- 45 %	0	0
Batalla eléctrica, DE 50 (mg/kg) .....	15	15	8
25 Potencialización del sueño al hexobarbital .	++++	++++	++++
DL 50 (mg/kg)			
. vía intravenosa ....	80 (74-86)	90 (80-100)	180 (169-191)
. per os .....	200(180-220)	210(184-239)	335(307-366)

30



414340

Estos cuadros muestran que el compuesto Ia posee un índice terapéutico mejorado con respecto a los compuestos R1 y R2, ya que es, en el conjunto, mas activo que ellos y que su toxicidad es menor.

5 Los compuestos (I) y sus sales, y en especial el compuesto Ia, son utilizados como medicamentos anorexígenos y ansiolíticos. Están indicados en especial en el tratamiento de las obesidades que como se sabe se acompañan frecuentemente de angustia. Pueden ser utilizados como principio activo de todas las composiciones farmacéuticas en asociación con todos los excipientes apropiados para la administración de las citadas composiciones principalmente por vía oral.

10 Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos (I) y sus sales son terapéutica y farmacéuticamente compatibles.

15 Para la administración por vía oral, se utilizan todas las formas farmacéuticas sólidas apropiadas a esta vía (comprimidos, grageas, píldoras, etc.), pudiendo variar la toma unitaria según el compuesto elegido entre 1 y 50 mg., y la dosis cotidiana entre 1 y 150 mg.

20 Los compuestos siguientes ilustran la presente invención pero no presentan ningún carácter limitativo en cuanto a su alcance general.

25 EJEMPLO 1

N-((3 -ciano-etil) N'-(m-trifluorometiltiofenil)piperazina.

30 En un matraz de 50 ml. provisto de un agitador y de un refrigerante a reflujo, se introducen 10,8 g. (0,047 moles/g.) de m-trifluorometiltiofenil piperazina y 4,9 g. (0,094 moles/g.) de nitrilo acrílico. Refrigerando y agitan-



- 6 -

414340

do, se añaden 0,1 ml. de una solución de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40 % en alcohol metílico. Se abandona la mezcla durante dos días a la temperatura ambiente y después se la calienta dos horas a 80° C. Se deja enfriar, se recupera la masa reaccional por 100 ml. de éter anhidro, se filtra un insoluble y después se eliminan los disolventes al baño María bajo vacío. Se rectifica el residuo. Se recogen así 11 g. (rendimiento = 88 %) de N-( $\beta$ -cianoetil) N'-(m-trifluormetiltiofenil)piperazina en forma de un líquido viscoso amarillo claro que pasa a 198 - 200 $\frac{2}{3}$  mm  $n_D^{23}$  = 1,5378.

Análisis: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S (315)

Calculado %: C 53,32 H 5,11

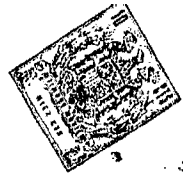
Tr. % : 53,23 5,02

#### EJEMPLO 2

Clorhidrato de la N-( $\beta$ -carbometoxi-etil) N'-(m-trifluormetiltiofenil)piperazina.

En un matraz de 50 ml. provisto de un agitador y de un refrigerante a reflujo, se introducen 7 g. (0,0267 moles/g.) de m-trifluormetiltiofenil piperazina y 2,55 g. (0,0295 moles/g.) de acrilato de metilo recientemente destilado. La temperatura se eleva ligeramente. Se deja enfriar y se añaden, agitando, 0,1 ml. de una solución de hidróxido de benciltrimetilamonio al 40 % en alcohol metílico.

Se abandona esta mezcla durante dos días a la temperatura ambiente, se añaden 60 ml. de alcohol isopropílico hirviente y se acidifica por 2,3 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se evaporan los disolventes al baño María bajo vacío y se recupera el residuo dos veces sucesivamente con 50 ml. de benceno que se expulsa cada vez para eliminar el agua por azeotropía. Se recupera finalmente el residuo por



50 ml. de alcohol isopropílico, se filtra en caliente y se abandona el filtrado durante algunas horas en la nevera. Se escurre el precipitado y se le seca en el vacío sobre anhídrido fosfórico.

5 Se recogen así, 8,2 g. (rendimiento = 80 %) de clorhidrato de N-( $\beta$ -carbometoxi-etil) N'-(m-trifluorometiltio fenil) piperazina en forma de un compuesto cristalizado blanco, soluble en el agua. P.F. = 180° C.

Análisis  $C_{15}H_{20}F_3ClN_2O_2S$  (385)

10	Calcul. %:	C 46,82	H 5,24	F 14,81	Cl 9,21	N 7,28
	Tr. %:	46,88	5,28	14,63	9,17	7,30

N O T A

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente

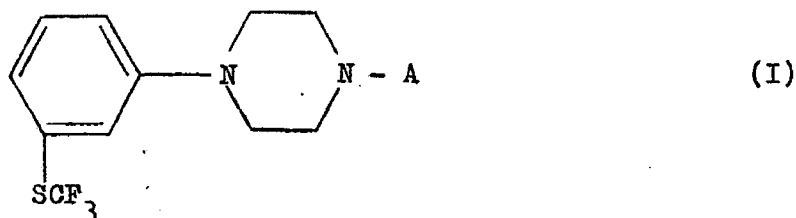
20 presentada en Francia con el No. 72 15642 de fecha 3 de Mayo de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

25 PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA N-(m-TRIFLUOROMETILTIO-FENIL)-PIPERAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de la N-(m-trifluorometiltio-fenil)-piperazina de fórmula (I):



414340

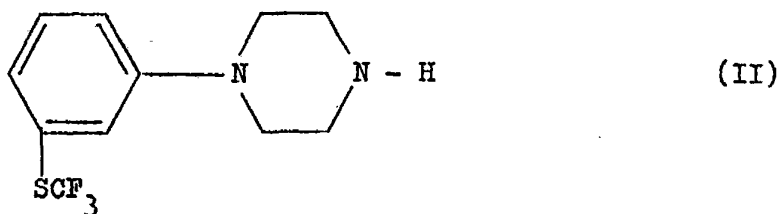


en la que A representa:

10 . ó bien un agrupamiento  $-(CH_2)_n-COOR$ , siendo n un número entero al menos igual a 1 y a lo sumo igual a 6 y R un radical alquilo de cadena recta ó ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

15 . ó bien un agrupamiento  $-CH_2-(CH_2)_n-R_1$  en el que n tiene el mismo significado que anteriormente y  $R_1$  representa ó bien una función nitrilo ó bien una función carboxílica,

20 así como de las sales de adición que forman las aminas (I) con todo ácido mineral ú orgánico farmacéuticamente aceptable y, en el caso en que  $R_1$  sea una función carboxílica, las sales no tóxicas que forman los compuestos (I) con las bases minerales ó con las bases orgánicas como las aminas; caracterizado porque se hace reaccionar la N-(m-trifluormetil-tiofenil)-piperazina de fórmula (II):



con un compuesto acrílico de fórmula (III):





414340

en la que T representa ó bien un grupo -CN, ó bien un grupo -COOR en el que R tiene el mismo significado anteriormente indicado.

5                   2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar los compuestos (II) y (III) ya sea en un disolvente intermedio ó bien en un disolvente orgánico tal y como un alcohol ó un hidrocarburo aromático y preferentemente en presencia de una cantidad catalítica de un agente de condensación tal y como el hidróxido de benciltrimetilamonio, ya sea en frío, ó bien calentando la mezcla reaccional a una temperatura moderada, por ejemplo 80° C.

10                   3ª.- Procedimiento de preparación de derivados de la N-(m-trifluormetilfenil)-piperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15                   Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 29 AGO. 1975

SYNTHELABO.

L. GOMEZ ACEBS Y MOJES

p. p. Firmado: L. García Fernández