



20
418020

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: New Case 1752-Spain.

Int. Cl.²: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

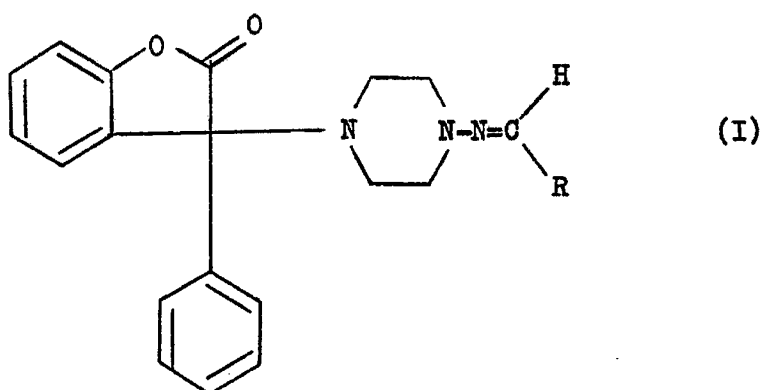
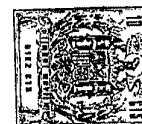
Procedimiento para preparar 1-arilidenamino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazinas.

=====

Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE. UU. de A.

=====

La presente invención se refiere a 1-arilidenamino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazinas. Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos nuevos de la fórmula estructural general



en la que R es un radical fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, piridilo o metilpiridilo.

5. Equivalente a los compuestos de la fórmula (I) a efectos de esta invención son las sales de adición de ácido, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas sales se derivan de una serie de ácidos inorgánicos y orgánicos fuertes, por ejemplo, los ácidos sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico,
10. glucónico y afines.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse convenientemente poniendo en contacto 1-amino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril) piperazina con un compuesto de la fórmula

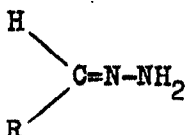


15. en la que R es como anteriormente se ha definido y $>C=Z$ es un radical carbonilo o un radical equivalente al mismo para reacción con una hidrazina para formar la hidrazona del mismo.

Aunque los aldehidos (es decir, los compuestos de fór-

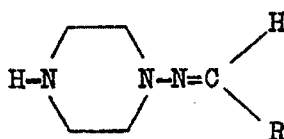


mula (II) en la que >C=Z es carbonilo) son generalmente los ma-
teriales de partida preferidos para utilizar en esta reacción,
son también útiles los derivados de adición de los compuestos
de carbonilo abarcados en la fórmula (II). Por ejemplo, pue-
den utilizarse los compuestos acetales (es decir, compuestos
5. en los que >C=Z es C(O-alquilo)_2) y dialcanoatos (es decir,
compuestos en los que >C=Z es C(O-CO-alquilo)_2). Es también
posible utilizar los derivados imino e hidrazo de los compues-
tos carbonilos abarcados en la fórmula (II) que son capaces
10. de reaccionar con una hidrazina para formar la hidrazona co-
rrespondiente, por ejemplo.



El proceso descrito anteriormente se lleva a cabo con-
venientemente en un disolvente inerte. Entre los disolventes
útiles para esta finalidad se incluyen los medios acídicos
15. acuosos, por ejemplo, el ácido acético acuoso; el agua, los
alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo el etanol, el
2-propanol y el 2-butanol; los hidrocarburos aromáticos tales
como el benceno, el xileno y el tolueno; y diversas mezclas
de los mismos. En algunos casos, puede utilizarse como disol-
20. vente un exceso del reactante carbonilo de la fórmula (II).
El tiempo y la temperatura no son factores críticos para rea-
lizar esta reacción.

Una alternativa para preparar los compuestos de la
fórmula (I) consiste en poner en contacto una 3-halo-3-fenil-
25. 2-benzofuranona, en la que el sustituyente halo es bromo o
cloro, con una 1-arilidenaminopiperazina de fórmula



en la que R es como se define anteriormente. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente no-protónico que tiene baja polaridad, como por ejemplo el benceno, el tolueno o el xileno. Los tiempos y temperaturas de reacción no son críticos.

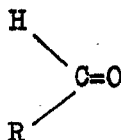
5.

La 1-amino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina empleada como material de partida en el primer proceso anteriormente mencionado, puede obtenerse condensando 3-bromo-3-fenil-2-benzofuranona (preparada por el método de A.Bistrzycki y J.Flatau, Ber., 30 (1897)) con N-nitrosopiperazina, seguido de reducción de la 1-nitroso-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina resultante.

10.

Los materiales de partida de la fórmula (III) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar la 1-aminopiperazina con el aldehído apropiado de la fórmula

15.



en la que R es como anteriormente se ha definido.

Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas y son particularmente útiles como anti-convulsivos. También poseen actividades antagonistas de la bradiquinina, antagonista de la prostaglandina E_2 (PGE₂) y actividades que afectan al sistema nervioso central.

20.



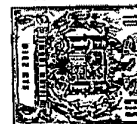
- La actividad anti-convulsiva del presente compuesto es evidente por los resultados obtenidos utilizando un procedimiento standard adaptado del descrito por E.A. Swinyard et al, J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics, 106, 319 (1952). En este procedimiento, se administró intragástricamente a cada uno
5. 10 ratones 50 mg./Kg, de un compuesto de prueba. En un tiempo específico después de la administración del compuesto de prueba (2,5 horas), se aplicó a cada ratón una corriente de 50 miliamperes, a través de electrodos corneales, durante 0,2
10. segundos. Esta corriente es suficiente para provocar un máximo ataque por electrochoque en el 100 % de los animales de control. Un compuesto se clasifica como activo si el componente tónico extensor de la para trasera del modelo de ataque queda abolido en al menos un 20 % de los animales del grupo
15. probado.

- En vista de sus poderosas propiedades farmacológicas, los compuestos de esta invención pueden combinarse con excipientes farmacéuticos y administrarse en una serie de formas farmacéuticas conocidas, para administración oral o parenteral.
- 20.

- Los siguientes ejemplos ilustran aún más la presente invención. En estos ejemplos, las cantidades se indican en partes en peso, a menos que se especifique de otro modo, y las temperaturas se indican en grados centígrados (°C). La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que la existente entre gramos y mililitros.
- 25.

EJEMPLO 1

- Se disolvieron 20 partes de 3-bromo-3-fenil-2-benzofuranona en 26,4 partes de benceno y se añadieron lentamente a
30. 40 partes de N-nitrosopiperazina en 26,4 partes de benceno a



25°C. La mezcla se agitó durante 2,5 horas y a continuación se diluyó con 220 partes de benceno. Las sales precipitadas se retiraron por filtración y el filtrado de benceno se diluyó con 220 partes más de benceno. La solución de benceno se lavó con agua y se secó sobre carbonato potásico anhídrido. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el sólido residual se cristalizó a partir de etanol. De este modo se obtuvo 1-nitroso-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 112 - 117°C.

La 1-nitroso-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina se convirtió en 1-amino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina poniendo en contacto 3,0 partes de la primera con 1,22 partes de zinc en 50 partes en volumen de ácido acético acuoso al 50 % durante 16 horas. Esa mezcla se filtró para eliminar el exceso de zinc y, sin purificación de la hidrazina resultante, se añadió 0,99 partes de benzaldehído a la solución de hidrazina/ácido acético acuoso. La hidrazona precipitada, 1-bencilidenamino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina, se extrajo con 264 partes de benceno. Los extractos de benceno se lavaron posteriormente con ácido acético acuoso al 50 %, agua, carbonato potásico acuoso al 5 % y agua. La solución de benceno se lavó acto seguido sobre carbonato potásico anhídrido. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice. El desarrollo de la columna se inició con una mezcla de 1:1 en volumen de benceno y hexano y la hidrazona deseada se eluyó con benceno al 100 %. La cristalización en éter etílico proporcionó 1-bencilidenamino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina pura con una temperatura de



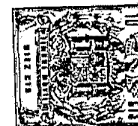
fusión de aproximadamente 140-142°C.

EJEMPLO 2

5. 4,8 partes de 1-nitroso-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina, preparada como se describe en el ejemplo 1, se redujeron a la hidrazina correspondiente haciendo reaccionar el primer compuesto, durante 5 horas, con 50 partes en volumen de una mezcla de ácido acético acuoso al 50 % conteniendo 3,0 partes de polvo de zinc. La mezcla se filtró para retirar el zinc en exceso y, sin purificación de la hidrazina
10. resultante, se añadieron 1,6 partes de 2-piridincarboxaldehído a la solución hidrazina/ácido acético acuoso. La solución de la reacción se enfrió y se hizo básica con 40 partes en volumen de hidróxido de amonio concentrado y acto seguido se extrajo con 174 partes de tolueno. Los extractos de tolueno se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhídrido. El disolvente se retiró por evaporación a presión
15. reducida y la base cruda se cromatografió sobre sílice. El producto se eluyó con una mezcla de 1:9 en volumen de acetato etílico y benceno. La recristalización en éter etílico
20. produjo 4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)-1-(2-piridil-metilenamino)piperazina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 125°C.

EJEMPLO 3

25. 10 partes de 1-nitroso-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)-piperazina, preparada como se describió en el ejemplo 1, se redujeron a la hidrazina correspondiente haciendo reaccionar la primera durante 5 horas, con 60 partes en volumen de una mezcla de ácido acético acuoso al 50 % conteniendo 7,0 partes de polvo de zinc. La mezcla se filtró para eliminar el exceso de zinc y, sin purificación de la hidrazina resultante, se
- 30.



- añadieron 3,4 partes de 4-piridincarboxaldehído a la solución hidrazina/ácido acético acuoso. La solución de la reacción se enfrió y se hizo básica con 120 partes en volumen de hidróxido de amonio concentrado y a continuación se extrajo
5. con 218 partes de tolueno. Los extractos de tolueno se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhídrido. El aceite resultante, que era 4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)-1-(4-piridilmetilenamino)piperazina, se extrajo en éter etílico.
10. La adición de 3,7 partes de ácido maléico en 50 partes en volumen de una mezcla de 1:1 en volumen de éter e isopropanol dió como resultado la precipitación de maleato de 4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)-1-(4-piridilmetilenamino)piperazina con temperatura de fusión de aproximadamente 130-132°C.

EJEMPLO 4

15. 5,9 partes de 1-nitroso-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina, preparada como se describió en el ejemplo 1, se redujeron a la hidrazina correspondiente haciendo reaccionar la primera, durante 5 horas, con 50 partes en volumen de una mezcla de ácido acético acuoso al 50 % conteniendo 4,0 partes
20. de polvo de zinc. La mezcla se filtró para eliminar el exceso de zinc y, sin purificación de la hidrazina resultante, se añadieron 2,8 partes de 3,4-metilendioxibenzaldehído a la solución hidrazina/ácido acético acuoso. La solución de ácido acético acuoso se extrajo con tolueno y los extractos
25. de tolueno se combinaron y se lavaron sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso al 5 % y agua. Acto seguido, se secaron los extractos de tolueno sobre carbonato potásico anhídrido y se retiró el tolueno por evaporación a presión reducida. El aceite residual fué cromatografiado sobre gel
30. de sílice. El desarrollo de la columna se inició con una mez



5. cla de 6:4 en volumen de benceno y hexano y el producto se eluyó con una solución al 2 % en volumen de acetato etílico en benceno. De esta forma se obtuvo 1-(3,4-metilendioxibenzilidenamino)-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 133-140°C.

EJEMPLO 5

10. 4,8 partes de 1-nitroso-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina, preparada como se describió en el ejemplo 1, se redujeron a la hidrazina correspondiente haciendo reaccionar la primera, durante 5 horas, con 50 partes en volumen de una mezcla de ácido acético acuoso al 50 % conteniendo 3,0 partes de polvo de zinc. La mezcla de reacción se filtró para retirar el exceso de zinc, y, sin purificación de la hidrazina resultante, se añadieron 1,6 partes de 6-metil-2-piridincarboxaldehído a la solución hidrazina/ácido acético acuoso. La solución de reacción se enfrió y se hizo básica con 40 partes en volumen de hidróxido de amonio concentrado, y acto seguido se extrajo con 174 partes de tolueno. Los extractos de tolueno se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidrido. El aceite resultante se extrajo en éter etílico y se precipitó como hidrocioruro, añadiendo 2 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. La eliminación del éter produjo hidrocioruro de 1-(6-metil-2-piridilmetilenamino)-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina.

EJEMPLO 6

25. 20,0 partes de dimaleato de 1-(4-piridilmetilenamino)-piperazina se convirtió en la base libre por la adición lenta de carbonato potásico en exceso a una solución acuosa de la sal, seguido por extracción con cloroformo. El cloroformo se evaporó y la base residual se disolvió en 88 partes de
- 30.



benceno. Se añadió una solución de 7,0 partes de 3-bromo-3-fenil-2-benzofuranona en 44 partes de benceno realizándose la adición poco a poco a la temperatura del ambiente, con agitación. La agitación se continuó durante aproximadamente 16 horas y a continuación se cromatografió el producto sobre sílice. La elución con una mezcla de 1:4 de acetato etílico y benceno y la eliminación del disolvente produjo 4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)-1-(4-piridilmetilnamino)piperazina, que a continuación fué extraída en éter etílico. La adición de ácido maleico y la cristalización del precipitado resultante en una mezcla de éter etílico e isopropanol produjo maleato de 4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)-1-(4-piridilmetilnamino)piperazina, con temperatura de fusión de aproximadamente 125° C.

5. Cuando se repitió el mencionado procedimiento utilizando materiales de partida de piridilo isomérico utilizando materiales de partida de metilpiridilo adecuados, se obtuvieron los productos sustituidos correspondientemente.

- N O T A -

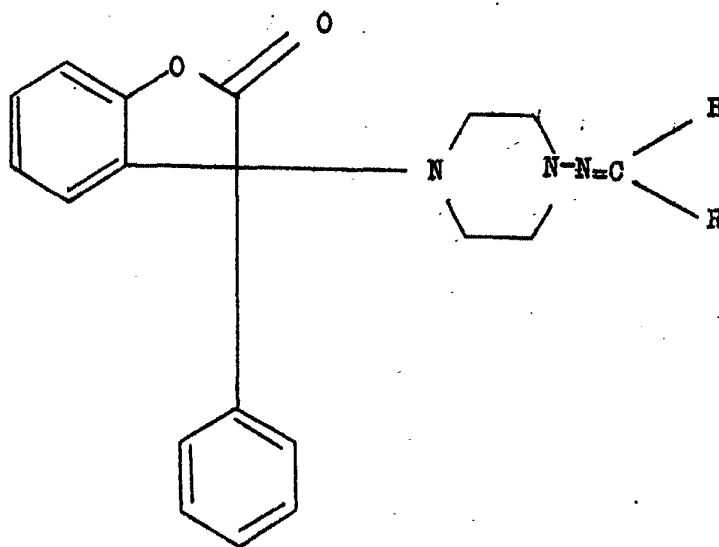
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 21 de agosto de 1972, bajo el número Ser. 282.545, 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: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ARILIDENAMINO-4-(2-OXO-



-3-FENIL-3-BENZOFURIL)PIPERAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para preparar 1-arylidenamino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazinas, de fórmula general:

5

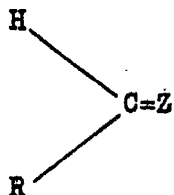


10

15

en el que R es un radical fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, piridilo o metilpiridilo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar 1-amino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina con un compuesto de la fórmula general

20



25

en la que R es como se ha dicho anteriormente y $>C=Z$ es un radical carbonilo o un radical equivalente al mismo para reacción con una hidrazina, para formar la hidrazona del mismo.

30

2a.- Procedimiento para preparar 1-arylidenamino-4-(2-oxo-3-fenil-3-benzofuril)piperazina, tal y como queda sus



tancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 NOV. 1975

G.D. SEARLE & CO.

J. HÓMEZ ACEBO Y MODELA
c/ Francisco La Gaita Fernández