

F.E. 28-11-75

424318

29 MAR



P.- 57.065

PC oas 103

424318

Int. Cl.:	C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

sociedad anónima francesa

con domicilio en 16 rue Kléber, 92130 ISSY-les-MOULINEAUX,
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA"

(Clase Internacional C07d)

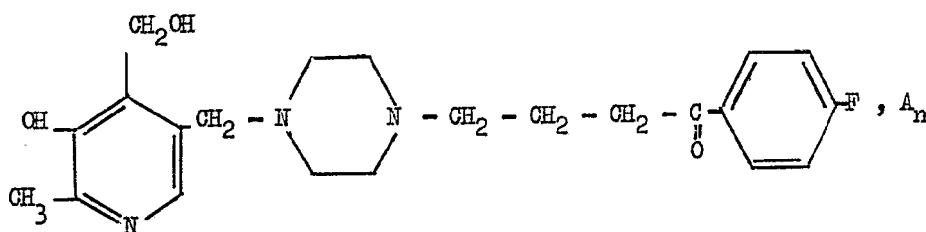
424318

29 MAR



Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperazina. Los nuevos derivados de acuerdo con este invento son las sales de 4-[(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil)-5-piridil-N-metil-N'-piperazinil]-para-fluoro-butirofenona con ácidos terapéuticamente aceptables.

Su fórmula es:



en donde: A es el ácido seleccionado y

n es un número entero que adopta los valores 1, 2, 3 o 4.

15 Ácidos usualmente seleccionados son, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, acético, cualquiera de los cloroacéticos, benzoico, maleico etc.

El invento será ilustrado mediante el ejemplo de la sal de ácido maleico.

20 La fórmula empírica de este derivado es $C_{34}H_{40}O_{15}N_3F$ y su peso molecular es de 749,7. El derivado es un polvo de color amarillo-beige que funde a 127/130°C, es soluble en agua a la temperatura ambiente, soluble en etanol y octanol moderadamente calientes, e insoluble en cloroformo. Manifiesta interesantes propiedades hipotensoras y adrenolíticas, con una marcada acción α -bloqueadora aso

25

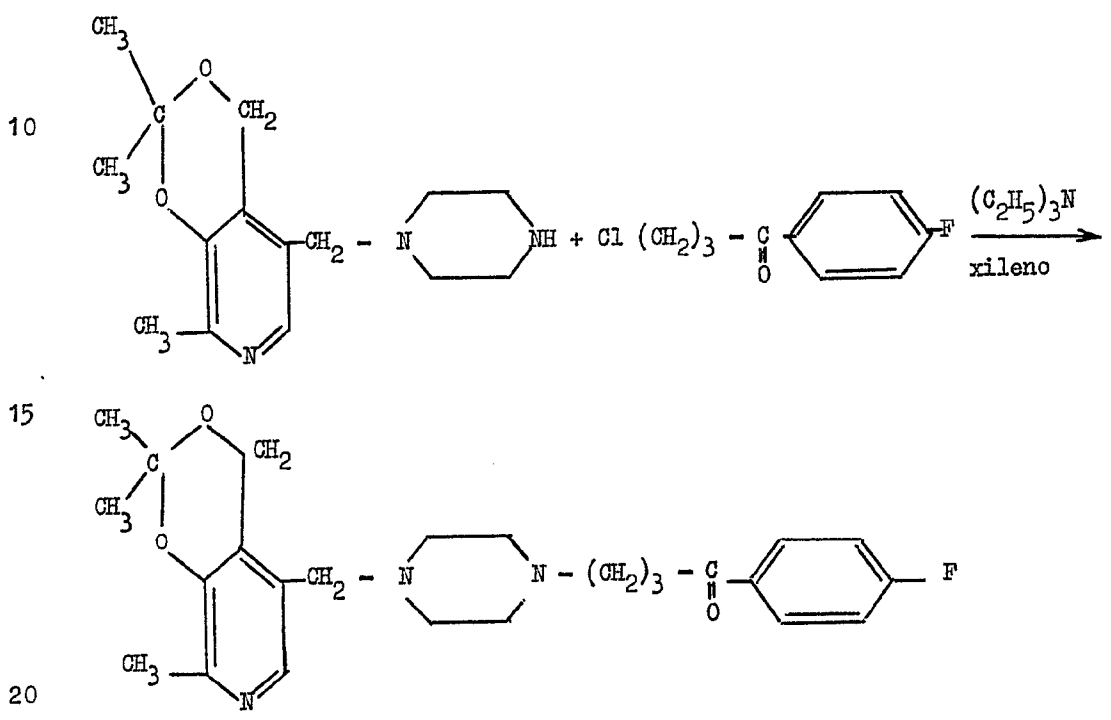
29



424318

ciada con una acción hipotensora comparable e incluso superior a la de la reserpina.

El antedicho derivado puede ser preparado, de acuerdo con este invento, haciendo reaccionar en xileno, 3,4-isopropilidencil-5-piperazinil-piridoxina y 4-cloro-para-fluoro-butirofona en la presencia de trietilamina, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



El compuesto así obtenido es hecho reaccionar con ácido maleico, lo cual conduce en primer término a la rotura del puente de isopropilideno y en segundo término a la formación de una sal



424318

con 3 moles de ácido maleico por cada mol del derivado de piridoxina.

La preparación es ilustrada como sigue:

EJEMPLO:

5 En un reactor de 10 litros equipado con medios de agitación, medios de refrigeración y de calentamiento, se vertieron 530 g (1,85 moles) de 3,4-isopropilidenil-5-piperazinil-piridoxina, 480 g (2,4 moles) de 4-cloro-para-fluoro-butirofenona, 240 g (2,4 moles) de trietilamina y 5 litros de xileno anhidro. Después de agitar se había producido una completa disolución de los ingredientes en el xileno y la mezcla fue puesta a reflujo durante 15 horas, tiempo durante el cual la mezcla viró a color pardo y se formó un precipitado. Este precipitado fue separado, filtrado, secado, lavado y tratado con 5 litros de una solución al 90% de éter de petróleo en éter dietílico, que después de secar dió 550 g de un producto.

15 Luego, este producto fue recristalizado en isopropanol. Rendimiento: 460 g de un producto que funde a 114°C hasta 115°C, que es 3,4-isopropilidenil-piridoxin-5-il-4-piperazin-1-il-para-fluoro-4-butirofenona.

20 Después, este producto fue tratado con ácido maleico en el mismo reactor de 10 litros que arriba se utilizó. En este reactor se vertieron 6 litros de agua destilada que contenía 2% de etanol, 400 g (3,4 moles) de ácido maleico y 300 g (0,68 mo-

39 mm.
424318



les) del derivado de isopropilideno obtenido en la etapa anterior. La mezcla fue puesta a reflujo durante 30 minutos y luego evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue tratado con alcohol etílico y recristalizado en 3 litros de alcohol etílico puro.

Rendimiento: 420 g de un producto amarillo-beige que funde a 127-130°C cuyo análisis corresponde a la fórmula $C_{34}H_{40}O_{15}N_3F$. La 3,4-isopropilidenil-5-piperazinil-piridoxina se obtuvo por la reacción de monocarboxietil-piperazina con 3,4-isopropilidenil-5-cloro-piridoxina en dimetilformamida anhidra y en la presencia de carbonato de potasio. La 3,4-isopropilidenil-5-cloro-piridoxina se obtuvo por cloración con SO_2Cl_2 de la 3,4-isopropiliden-piridoxina, la cual se obtuvo tal como se describe en la patente española número 387.410 anterior.

La actividad anti-hipertensora de uno de los compuestos del invento, tal como el descrito en el ejemplo antes mencionado, que en lo que sigue se denomina "compuesto de ensayo" o "PxPIFB-M", ha sido ensayada en ratas hipertensivas renales (Goldblatt) y metacorticoides (DOCA), en comparación con los preparados patrón de guanetidina y α -metildopa. Se ha realizado una investigación complementaria con ratas normalmente hipertensivas de la especie Okamoto. Para la investigación principal se utilizaron ratas albino macho (especie CFY) obtenidas de Carworth Europe. Gránulos de implantación de desoxicorticosteron-acetato (DOCA) se obtuvieron de Organon Laboratories Ltd. El sulfato de guane-

424318



tidina (tabletas de Ismeline, CIBA), α -metildopa (tabletas de Aldomet, MSD) citadas en lo que sigue como metildopa.

MÉTODOS.

Preparación de ratas hipertensivas de Goldblatt.

5

Este método es similar al descrito por Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F. & Summerville, W.W. (1934), J. Exp. Med., 59, 347-379.

10

Se utilizaron ratas macho de la especie Carworth CFY (120-140 g). En condiciones estériles, y utilizando anestesia con éter, se efectuó una incisión costolumbar y se retrajo el riñón izquierdo hacia al abdomen. El pedículo renal fue expuesto y la arteria fue diseccionada limpiamente. Una pinza de plata fue colocada alrededor de la arteria, cerca de la aorta abdominal. El riñón derecho fué retirado mediante una segunda incisión. La pared corporal fue suturada con catgut y la piel fue cerrada con autopinzas. Cada rata recibió administradas 30.000 UI de penicilina procaína G por la vía intramuscular. La hipertensión se desarrolló lentamente durante un período de 6 a 9 semanas.

15

20

Preparación de ratas hipertensivas DOGA

Este método es similar al descrito por Green, D. M., Saunders, F. J., Wahlgren, N. & Craig, R. L. (1952); Am. J. Physiol., 170, 94-106.

25

424318



Se utilizaron ratas macho de la especie Carworth
CFY (90-120 g). En condiciones estériles, y utilizando anestesia con éter, se efectuó una incisión sobre el lado izquierdo de la pared abdominal de la rata y se retiró el riñón izquierdo. Se implantó por vía subcutánea un gránulo de 50 mg de DOGA. La pared corporal fue suturada con catgut y la piel fue cerrada con autopinzas. Cada rata recibió administradas 30.000 U.I. de penicilina procaina G por la vía intramuscular.

El agua potable fue reemplazada por 0,8 % de cloruro sódico y 0,1 % de cloruro potásico en agua corriente. La hipertensión se desarrolló lentamente durante un período de 5 a 8 semanas.

Esquema experimental.

Las ratas fueron privadas de alimento pero no de agua durante 18 horas antes de un experimento. La presión sanguínea de cada rata fue registrada antes y a las 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración de la droga. Los compuestos fueron suspendidos en 1% de carboximetilcelulosa y administrados con un volumen de dosis de 10 ml/kg. Se utilizaron grupos de 8 animales.

La presión sanguínea fue medida indirectamente a partir de la arteria caudal mediante una modificación del método descrito por

Ben-Ziv, G., Weinman J. & Sulman, F.G. (1964) ;

Aroh. int. Pharmacodyn, 149, 527 - 535.



424318

RESULTADOS

5 La presión sanguínea media para cada grupo antes y a las 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración de la droga se muestra en la Tabla 1. El porcentaje de cambio de presión media desde el valor previo a la dosis se muestra también en la Tabla 1.

10 Las presiones sanguíneas sistólica y diastólica medias de grupo antes y en diversos momentos después de la administración de la droga se muestran en la Tabla 2 para ratas Goldblatt, y en la Tabla 3 para ratas DOGA.

La investigación complementaria con ratas hipertensivas OKAMOTO se realizó por la misma técnica que anteriormente, con la única dosis de 25 mg/kg para los compuestos patrón y los compuestos de ensayo.

15 De un examen de los datos se pueden efectuar los siguientes comentarios.

20 1. Los dos compuestos patrón, metildopa y guanetidina, y el compuesto de ensayo PxPIFB-M redujeron todos ellos significativamente la presión sanguínea de ratas hipertensivas Goldblatt, DOGA y OKAMOTO.

2. El metildopa tenía aproximadamente la misma actividad hipertensiva en ratas Goldblatt y ratas DOGA y el mejor.

25 3. PxPIFB-M parece ser el más activo con ratas OKAMOTO.



424318

TOXICIDAD.

La toxicidad con ratones manifestó un valor de 1,0 g por vía peroral y de 0,5 g por vía intraperitoneal.

PRESENTACION.

5 Puede utilizarse cualquier forma apropiada y, por ejemplo, se obtienen tabletas de la siguiente preparación (en partes en peso).

	PxPIFB-M	50
	Almidón	40
10	Celulosa microcristalina	31,5
	Acido silfícico	2,5
	Estearato de magnesio	<u>1</u>
		100

15 Las tabletas eran de 100 mg (frangibles) y contenían 50 mg de producto activo. Las dosis normales a utilizar diariamente en la terapia humana se encuentran entre 25 y 500 mg y de modo más general entre 50 y 250 mg.

20

25

24.3.74



5

10

15

20

25

24.3.74

Tabla 1.

Las presiones sanguíneas medias de cada grupo tomadas antes y a las 2, 4, 8 y 24 horas después de administración de la droga, y el cambio porcentual de la presión sanguínea media desde el valor previo a la administración de la droga (0 horas)

Modelo de hipertensión	Compuesto	Dosis oral mg/kg	Presión sanguínea media (mm de Hg) en el momento					% de cambio en la presión sanguínea media a partir de las 0 horas.										
			0 h	2 h	4 h	8 h	24 h	2 h	4 h	8 h	24 h							
Goldblatt	1% de GMG (testigo)		252	253	239	245	247											
	Metildopa	200	189	138	121	118	186											
	Metildopa	67	236	182	171	176	238											
	Guanetidina	25	200	178	173	183	187											
	Guanetidina	8,3	241	239	230	226	235											
	PxPIFB-M	25	204	172	159	172	185											
PxPIFB-M	8,3	256	237	232	231	251												
DOCA	1% de GMG (testigo)		229	220	206	216	219											
	Metildopa	200	217	152	139	110	191											
	Metildopa	67	227	228	161	142	223											
	Metildopa	25	208	194	203	203	204											
	Guanetidina	25	237	172	174	159	213											
	Guanetidina	8,3	243	217	217	202	228											
PxPIFB-M	25	220	196	188	160	217												
PxPIFB-M	8,3	216	214	208	203	212												

La presión sanguínea media es tomada como la presión sanguínea diastólica más 2/3 de la diferencia entre las presiones sanguíneas diastólica y sistólica.

424318



25 20 15 10 5

TABLA 2

Presión sanguínea sistólica y diastólica media de grupo de ratas hipertensivas de Goldblatt antes y a las 2, 4, 8 y 24 horas después de administración de la droga.

Compuesto	Dosis rel mg/kg	Presión sanguínea sistólica y diastólica (mm de Hg) ± error típico											
		0 horas		2 horas		4 horas		8 horas		24 horas			
		Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica		
1. % de CMG (testigo)		262 +13,0	231 +10,9	262 +19,1	235 +16,8	251 +11,4	215 +9,9	258 +14,8	218 +14,6	259 +12,1	223 +12,3		
Metildopa	200	200 +11,3	166 +11,7	145** +6,8	124** +6,0	129*** +12,3	106*** +10,3	128*** +13,8	99*** +12,3	194 +16,7	170 +14,0		
Metildopa	67	246 +16,0	215 +15,5	192* +22,9	161* +21,3	181** +25,8	152* +23,6	188** +20,4	153* +17,9	254 +22,1	206 +20,8		
Guanetidina	25	212 +10,1	177 +8,8	187 +10,4	160 +8,9	184*** +8,0	152*** +6,9	196*** +12,1	158* +10,1	200 +11,8	162 +9,8		
Guanetidina	8,3	255 +19,6	213 +14,7	254 +17,4	209 +13,5	244 +15,3	202 +14,0	243 +14,8	191 +13,8	247 +18,5	212 +15,3		
PrPIFB-M	25	214 +12,8	185 +12,3	182 +20,5	151 +15,2	167*** +11,7	142*** +10,0	183 +13,2	150*** +10,9	196 +12,8	164 +11,0		
PrPIFB-M	8,3	271 +27,0	227 +23,0	247 +22,9	217 +19,9	246*** +27,7	203*** +23,7	247*** +27,2	200* +22,9	266 +25,1	221 +22,8		

Importancia de la diferencia desde el valor antes de la dosis ("ensayo t" apareado).
 * P < 0,05
 ** P < 0,01
 *** P < 0,001



TABLA 3

Presión sanguínea sistólica y diastólica media de grupo de ratas hipertensivas DOGA antes y a las 2, 4, 8 y 24 horas después de administración de la droga.

Compuesto	Dosis oral mg/kg	Presión sanguínea sistólica y diastólica (mm de Hg) ± error típico											
		0 horas		2 horas		4 horas		8 horas		24 horas			
		Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica		
1 % de CMG (tes-tigo)		244 ±13,0	198 ±12,5	236 ±15,7	189 ±10,0	218 ±10,0	183 ±9,4	229 ±9,1	189 ±9,6	229 ±13,3			
Metildopa	200	229 ±19,2	193 ±14,8	169* ±22,1	118** ±24,0	148** ±19,4	120** ±15,8	117*** ±9,4	95*** ±8,2	202 ±10,8			
Metildopa	67	239 ±15,2	202 ±11,4	246 ±17,3	192 ±14,2	174** ±8,3	134*** ±11,2	154** ±10,6	119*** ±12,5	237 ±16,4			
Metildopa	25	220 ±12,4	183 ±12,4	205 ±16,1	172 ±18,0	215 ±15,0	178 ±15,8	216 ±11,2	176 ±12,6	214 ±7,4			
Guanetidina	25	251 ±12,5	209 ±12,2	185** ±19,2	145** ±18,6	185** ±17,7	151** ±15,9	173** ±14,1	130** ±13,7	224 ±15,1			
Guanetidina	8,3	258 ±16,8	212 ±11,3	232* ±13,0	188 ±11,0	232 ±18,6	188 ±16,7	214* ±13,2	179* ±9,7	242 ±9,9			
PxPIFB-M	25	231 ±15,0	198 ±11,3	211 ±12,7	166** ±10,4	203 ±10,6	157** ±6,8	169* ±15,1	142* ±13,4	232 ±13,7			
PxPIFB-M	8,3	228 ±8,9	191 ±7,5	223 ±14,6	196 ±18,2	219 ±9,9	187 ±8,6	216 ±11,4	178 ±11,0	223 ±9,3			

Importancia de la diferencia desde el valor antes de la dosis (ensayo "t" apareado).

* * * P < 0,05
 * * * P < 0,01
 * * * P < 0,001

424318

29/11/74



TABLA 4

Media de presión sanguínea sistólica y de presión sanguínea diastólica (en mm de Hg) antes y después de tratamiento con compuesto.

5

Compuesto	n		Presión sanguínea (horas después de tratamiento)				
			0	1 1/2	3	6	24
α-metildopa 25 mg/kg	6	Sistólica	246	211	193	174	236
		Diastólica	211	179	162	149	207
Guanetidina 25 mg/kg	3	Sistólica	228	170	223	210	251
		Diastólica	192	150	188	182	219
PxPIFB-M 25 mg/kg	6	Sistólica	239	177	167	177	208
		Diastólica	212	155	141	146	169

10

15

TABLA 5

Presión sanguínea media de grupos de ratas Okamoto con el porcentaje de la modificación de presión sanguínea.

20

Compuesto	n		Presión sanguínea (Horas después de tratamiento)				
			0	1 1/2	3	6	24
α-metildopa 25 mg/kg	6	% de modificación de presión sanguínea	234	200	183	166	226
			-14,5	-21,8	-29,1	-3,4	
Guanetidina 25 mg/kg	3	% de modificación de presión sanguínea	216	163	211	201	240
			-24,5	-2,3	-6,9	+11,1	
PxPIFB-M 25 mg/kg	6	% de modificación de la presión sanguínea	230	170	158	167	195
			-26,1	-31,3	-27,4	-15,2	

25

424318

20 MAR 1974



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 28 de Marzo de 1973, bajo el Nº 14815, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

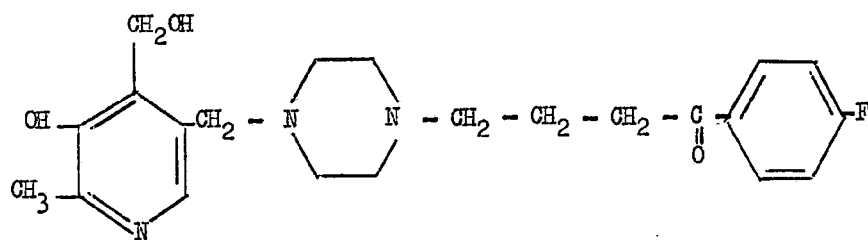
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de piperazina de fórmula:

20



25

que consiste en hacer reaccionar en disolventes apropiados

24.3.74

Res

424318

29 MAR.



3,4-isopropilidenil-5-piperazinil-piridoxina y 4-cloro-para-fluoro-butirofenona.

2^a.- Procedimiento de preparación de derivados de piperazina.

5

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

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

10

Madrid, 29 MAR. 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu

15

20

25

24.3.74

EBL/