

434433 -4 MAR. 1975

P.- 59.540

Hill-Lafferty  
Case 1- Spain

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de SMITHKLINE CORPORATION

entidad norteamericana

con domicilio en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,  
Pensilvania 19101, Estados Unidos de  
América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE  
 $\beta$ -NAFTILMETIL-PIPERAZINILO"

(Clase Internacional C07D)

Esta invención se refiere a nuevos derivados de  $\beta$ -naftilmetil-piperazinilo que tienen una actividad farmacodinámica valiosa. Más específicamente, los compuestos de esta invención poseen actividad anti-Parkinsonismo.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico caracterizado por hipocinesia, acinesia, temblores y rigidez de los miembros. Se cree que el Parkinsonismo es ocasionado por un desequilibrio de los sistemas bioquímicos del cerebro entre los caminos neurales dopaminérgicos y colinérgicos. En los pacientes que padecen Parkinsonismo, se observa un empobrecimiento de dopamina en el cerebro que es el resultado de la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra estriada.

Con anterioridad a la presente invención, se ha acusado una gran necesidad de compuestos y composiciones que produzcan actividad anti-Parkinsonismo sin presentar efectos secundarios limitantes. Es bien sabido que la L-dopa, una fuente potencial de dopamina cerebral, posee utilidad clínica en el tratamiento del Parkinsonismo. La L-dopa es un precursor de la dopamina y se descarboxila en el cerebro para formar dopamina, elevando de este modo los niveles de dopamina en los pacientes que presentan deficiencia en

ésta. Sin embargo, la L-dopa no puede considerarse como un compuesto ideal en el tratamiento del Parkinsonismo debido en parte a sus efectos secundarios limitantes, tales como, por ejemplo, náuseas, vómitos y anorexia.

5 Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar compuestos semejantes a los dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que no poseen los efectos secundarios limitantes de la L-dopa.

10 Se ha demostrado que los compuestos de esta invención poseen actividad anti-Parkinsonismo sin los efectos secundarios correspondientes, empleando un procedimiento de ensayo farmacológico en animales patrón modificado publicado por Ungerstedt y otros, en Brain Research 24, 1970, 485-493. Este ensayo describe una rotación inducida por drogas en ratas que tienen lesiones unilaterales extensas en la sustancia negra. De modo resumido, el ensayo comprende el registro cuantitativo del comportamiento rotacional  
15 en las ratas después de la producción de lesiones en el sistema de la dopamina de la sustancia negra estriada por la 6-hidroxi-dopamina. Una lesión unilateral del cerebro en la sustancia negra del lado izquierdo hace que el receptor de la dopamina en el núcleo caudado izquierdo se vuelva hipersensible como consecuencia  
20  
25

5           cia de la degeneración resultante de los cuerpos de las células negras. Estas lesiones destruyen la fuente de la dopamina neurotransmisora en el núcleo caudado, pero dejan intactos los cuerpos de las células caudadas y sus receptores de dopamina. La activación de estos receptores por drogas que producen rotación contralateral, con respecto al lado lesionado del cerebro, se utiliza como una medida de la actividad dopaminérgica central de la droga.

10                            Aquellos compuestos que se sabe son clínicamente eficaces para la represión del Parkinsonismo, tales como, por ejemplo, la L-dopa y la apomorfina, son eficaces también en el modelo de rotación de las ratas. Estos compuestos activan directamente los receptores de la dopamina y ocasionan la rotación contralateral de la rata lesionada.

15                            La actividad rotacional se define como la aptitud de un compuesto para producir 500 rotaciones contralaterales durante un período de dos horas después de la administración del mismo, usualmente por vía intraperitoneal. Se obtiene la dosis correspondiente a 500 rotaciones contralaterales en dos horas, y se hace referencia a la misma como

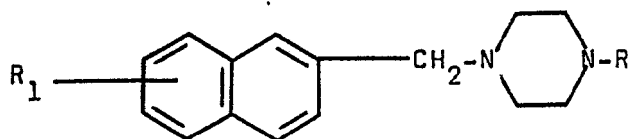
RD<sub>500</sub>

25                            Un compuesto preferido de esta in-

vención es la 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)-piperazina, que produce una  $RD_{500}$  de 8 mg/kg en comparación con 22,6 mg/kg para la L-dopa cuando se ensaya conforme al método de ensayo de Ungerstedt modificado anterior.

Los compuestos de esta invención se representan por la fórmula estructural general siguiente:

Fórmula 1



en la que:

R representa fenilo, C-piridilo ó C-pirimidinilo;

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, alcoholo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, recto o de cadena ramificada, hidroxilo, alcoxi inferior de 1 a 5 átomos de carbono, o halógeno.

Los compuestos farmacodinámicamente activos de esta invención tienen la estructura básica de la Fórmula 1. No obstante, resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden incorporarse sustituyentes nucleares bien conocidos en los anillos de fenilo, piridilo o pirimidinilo. Tales sustituyentes pueden ser, por ejemplo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o halógeno. Estos compuestos sustituidos se utilizan al igual que los compuestos de procedencia.

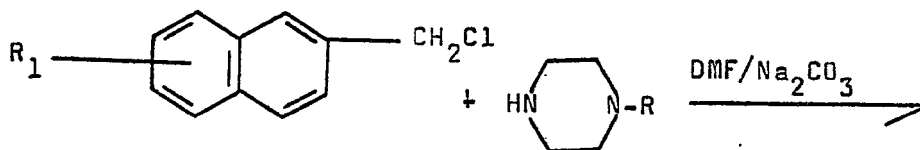
10

Compuestos ventajosos de esta invención se representan por la fórmula estructural anterior en la que R representa C-piridilo ó C-pirimidinilo y R<sub>1</sub> representa hidrógeno.

15

Los compuestos de la Fórmula 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento de síntesis siguiente:

20



25

en donde R y R<sub>1</sub> son como se ha definido arriba.

El método se lleva a cabo utilizando materiales de partida fácilmente asequibles y proporciona rendimientos excelentes del producto final. Cuando no se dispone de ciertos compuestos deseados para empleo como materiales de partida, aquéllos se pueden preparar por métodos descritos en la bibliografía y bien conocidos en la técnica para la preparación de compuestos análogos como se describe en los ejemplos. Así pues, como se indica arriba, se hace reaccionar un clorometilnaftaleno sustituido con el derivado de piperazínilo apropiado en presencia de un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, dimetilformamida y un agente de fijación de ácido tal como carbonato de sodio o de potasio, y se calienta para dar el compuesto deseado. Alternativamente, la piperazina no sustituida puede hacerse reaccionar con  $\beta$ -clorometilnaftaleno para formar  $\beta$ -(naftilmetil)piperazina, la cual a su vez, puede hacerse reaccionar con el resto R adecuadamente reactivo.

La invención incluye también sales de adición no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de las bases arriba definidas formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales se preparan con facilidad por métodos conocidos en la técnica. La base

se hace reaccionar con la cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico en un disolvente miscible con el agua, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento, o con un exceso del ácido en un disolvente no miscible con el agua, tal como éter etílico o cloroformo, separándose directamente la sal deseada. Como ejemplos de tales sales orgánicas se pueden citar aquéllas que se forman con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benzenosulfónico y teofilin-acético, así como las sales formadas con las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-cloroteofilina y 8-bromoteofilina. Como ejemplos de tales sales inorgánicas se pueden citar las que se forman con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Estas sales se pueden preparar también por el método clásico de doble descomposición de sales apropiadas que es bien conocido en la técnica.

Los compuestos nuevos de esta invención se pueden administrar por las vías oral o parenteral en formas unitarias de dosificación convencio-

nales tales como tabletas, cápsulas, inyectables o similares por incorporación de la dosis apropiada de un compuesto de la Fórmula I con vehículos de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada. Los derivados de  $\beta$ -naftilmetil-piperazinilo sustituido estarán presentes en una cantidad tal que produzca actividad anti-Parkinsonismo. Preferiblemente, las formas de dosificación unitarias contendrán los compuestos de la Fórmula 1 en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, ventajosamente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 50 mg. Lo más ventajoso es administrar dosis diarias iguales de una a cuatro veces al día para proporcionar un régimen de dosificación diario comprendido entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 400 mg.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Como ejemplos de vehículos sólidos se pueden citar lactosa, tierra alba, talco, sacarosa, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico, y análogos. Como ejemplos de vehículos líquidos se pueden citar jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y análogos. De modo similar, el vehículo como diluyente puede incluir cualquier material retardador bien conocido en la técnica tal

como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

5 Se puede emplear una gran diversidad de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede convertirse en tabletas, puede introducirse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de bolitas o en forma de un trocisco o una pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se utiliza un  
10 vehículo líquido, la preparación se encontrará en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda, un líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida acuosa.

15 Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de compuestos específicos que tienen actividad anti-Parkinsonismo. Sin embargo, esto no debe interpretarse como una limitación de la invención, ya que otras variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.  
20

#### EJEMPLO 1

25 A una mezcla que contiene 5,0 g de  $\beta$ -clorometilnaftaleno, 3,0 g de carbonato de so-

5           dio y 30 ml de dimetilformamida se añaden 4,6 g de pi-  
rimidinilpiperazina. La mezcla se agita y se calienta  
en un baño de vapor de agua durante aproximadamente  
dos horas. La mezcla se enfría a continuación, se fil-  
tra y se concentra el filtrado a un volumen pequeño a  
vacío. El residuo se lava con agua y se cristaliza en  
etanol para dar 1( $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-pirimidinil)pi-  
perazina que tiene un punto de fusión de 109-110°C.

10           Una solución etérea de la base li-  
bre se trata con cloruro de hidrógeno para dar la sal  
clorhidrato.

#### EJEMPLO 2

15           Una mezcla que contiene 7,0 g de  
 $\beta$ -clorometilnaftaleno, 6,56 g de 2-piridilpiperazina  
y 4,4 g de carbonato de sodio en 40 ml de dimetilforma-  
mida se agita en un baño de vapor de agua durante 90  
minutos. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado  
20           se agita con agua de hielo. El precipitado se filtra y  
se recristaliza en alcohol isobutílico para dar 1-( $\beta$ -naf-  
tilmetil)-4-(2-piridil)piperazina, que tiene un punto  
de fusión de 124-126°C.

25           Una solución en acetona de la base  
libre se hace reaccionar con ácido succínico para dar

la sal de succinato.

### EJEMPLO 3

5 Una mezcla de 10,0 g de  $\beta$ -cloro-  
metilnaftaleno, 6,0 g de carbonato de sodio y 9,0 g  
de fenilpiperazina en 60 ml de dimetilformamida se agi-  
ta bajo nitrógeno en un baño de vapor de agua durante  
10 cinco horas. La mezcla de reacción se enfría a conti-  
nuación y se filtra. El filtrado se concentra y se  
agita con agua de hielo. El precipitado formado se se-  
para por filtración, se disuelve en alcohol isobutíli-  
co y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar  
la sal clorhidrato de 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(fenil)pipe-  
15 razina, que tiene un punto de fusión de 226-228°C.

### EJEMPLO 4

20 Empleando el procedimiento reseña-  
do arriba y utilizando 10,9 g de 1-(4-metoxifenil)pipe-  
razina como material de partida en lugar de fenilpiper-  
zina, se produce la 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(4-metoxife-  
nil)piperazina, que tiene un punto de fusión de 117-  
25 118°C.

#### EJEMPLO 5

Utilizando análogamente los procedimientos anteriores, con empleo de 9,8 g de 1-(3-clorofenil)piperazina como material de partida, se  
5 obtiene 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(m-clorofenil)piperazina, que tiene un punto de fusión de 114-115°C.

#### EJEMPLO 6

10 Una solución de 2,0 g de 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(4-metoxifenil)piperazina tal como se ha preparado en el Ejemplo 4, en 100 ml de bromuro de hidrógeno caliente al 48%, se calienta a reflujo durante dos horas. La solución se enfría a continuación y se filtra. El precipitado recogido se recristaliza  
15 luego en alcohol isobutílico para dar la sal dibromhidrato de 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(4-hidroxifenil)piperazina que tiene un punto de fusión de 225-227°C.

20

#### EJEMPLO 7

Una solución de 20,0 g de  $\beta$ -clorometilnaftaleno, 17,9 g de diclorhidrato de piperazina y 22,0 g de piperazina hexahidratada en 55 ml de  
-  
25

metanol se calienta a reflujo durante dos horas. La solución se enfría luego y se filtra, y se concentra el filtrado. El sólido resultante se recoge en agua y se trata con hidróxido de sodio al 10%. La solución básica se extrae con cloroformo y las fracciones se combinan, se lavan con agua y se secan. El material aceitoso se destila para dar  $\beta$ -(naftilmetil)-piperazina.

Una mezcla de 4,5 g de  $\beta$ -(naftilmetil)piperazina, 2,6 g de 2-cloro-3-hidroxi-piridina y 2,8 g de carbonato de sodio en 50 ml de dimetilformamida se agita en un baño de vapor de agua durante cuatro horas. La mezcla se enfría y se filtra. El filtrado se agita con agua de hielo y el precipitado formado se filtra, se disuelve en alcohol isobutílico y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para formar la sal clorhidrato de 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazina.

#### EJEMPLO 8

A una mezcla de 4,50 g de 1-( $\beta$ -naftilmetil)piperazina (como la preparada en el Ejemplo 7) y 2,5 g de 2-cloro-5-hidroxi-pirimidina en 30 ml de dimetilformamida se añaden 2,0 g de bicarbonato de sodio y la mezcla se calienta a reflujo durante seis

horas. La mezcla se enfría y se filtra, y el filtrado se concentra a un volumen pequeño a vacío. El concentrado se diluye con 100 ml de agua y el material insoluble se lava con agua y hexano para dar 1-( $\beta$ -naf-  
5 tilmetil)-4-(5-hidroxi-2-pirimidinil)piperazina.

#### EJEMPLO 9

A una suspensión de 2,7 g de hidru-  
10 ró de aluminio y litio en 75 ml de éter seco se añade gota a gota una solución que contiene 5,5 g de ácido 6-metil-2-naftoico en 75 ml de éter seco. La mezcla se calienta a reflujo durante tres horas, se enfría, y se trata con solución de hidróxido de sodio  
15 al 10%. A continuación se filtra la mezcla y se seca para dar 6-metil-2-naftalen-metanol.

Se disuelven 20,3 g de 6-metil-2-  
-naftalen-metanol en 100 ml de benceno seco y se añaden a esta solución 30 ml de cloruro de tionilo. La  
20 solución se agita durante aproximadamente una hora y se concentra para dar 2-clorometil-6-metilnaftaleno.

Una mezcla de 11,0 g de 2-cloro-  
metil-6-metilnaftaleno, 7,0 g de carbonato de sodio y 10,0 g de 2-piridilpiperazina en 75 ml de dimetil-  
25 formamida se agita durante seis horas. La mezcla de

reacción se enfría, se filtra y se concentra el filtrado. El precipitado se lava luego con agua y se cristaliza en etanol para dar 1-(6-metil- $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)piperazina.

5

#### EJEMPLO 10

De modo análogo, utilizando el procedimiento del Ejemplo 9, se emplearon el ácido 5-metoxi-2-naftoico y el ácido 7-cloro-2-naftoico como materiales de partida en lugar del ácido 6-metil-2-naftoico, para dar, respectivamente, 1-(5-metoxi- $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)piperazina, y (7-cloro- $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)piperazina.

10

15

#### EJEMPLO 11

Una solución de 3,4 g de 1-(5-metoxi- $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)piperazina en 100 ml de bromuro de hidrógeno al 48% se calienta a reflujo durante tres horas. La mezcla se enfría, se concentra y se trata con carbonato de sodio. La mezcla se extrae con cloroformo, y las extracciones clorofórmicas se secan para dar 1-(5-hidroxi- $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)piperazina.

20

25

EJEMPLO 12

	<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/tableta</u>
5	1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)piperazina	25 mg
	Sulfato de calcio dihidratado	100 mg
	Sacarosa	25 mg
	Almidón	15 mg
	Talco	5 mg
10	Acido esteárico	3 mg

15 La sacarosa, el sulfato de calcio y la 1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-piridil)piperazina se mezclan a fondo y se granulan con solución caliente de gelatina al 10%. La masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz normalizado de 1.190 micras de abertura de malla, cayendo directamente sobre bandejas de secado. Los gránulos se secan a 48,9°C y se hacen pasar a través de un tamiz normalizado de 841 micras de abertura de malla. Estos gránulos se mezclan luego con almidón, talco y ácido esteárico, se hacen pasar a través de un tamiz normalizado de 250 micras de abertura de malla, y se comprimen para formar tabletas.

25 Se administra una tableta cuatro

veces al día.

EJEMPLO 13

5	<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/cápsula</u>
	1-( $\beta$ -naftilmetil)-4-(2-pirimidinil)piperazina	50 mg
	Lactosa	200 mg

10 Los ingredientes anteriores se mezclan a fondo y se llenan con ellos cápsulas de gelatina dura del número 2.

Se administra una cápsula dos veces al día.

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de Febrero de 1974, bajo el Nº 440.431, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

5

- REIVINDICACIONES -

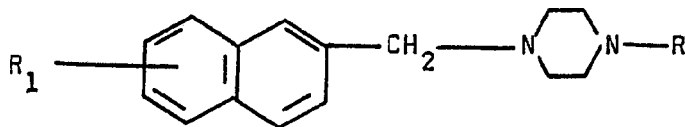
10

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

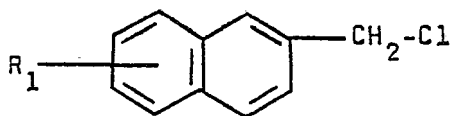
1a.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de  $\beta$ -naftilmetil-piperazinilo de la fórmula:

20

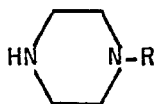


25

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R es fenilo, piridilo o pirimidinilo; y  $R_1$  es hidrógeno, alcohol inferior, halógeno, hidróxilo o alcoxi inferior, que comprende  
5 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que  $R_1$  es como se ha definido arriba, con un com  
puesto de la fórmula:



20 en la que R es como se ha definido arriba.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo  
25 con la reivindicación 2ª, en el que está presente un

agente de fijación de ácido.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que  $R_1$  es hidrógeno.

5 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que R es piridilo.

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5ª, en el que R es 2-piridilo.

10 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que R es pirimidinilo.

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, en el que R es 2-pirimidinilo.

15 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que el disolvente es dimetilformamida y el agente de fijación de ácido es carbonato de sodio.

20 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el producto se trata con un ácido orgánico o inorgánico para dar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

11ª.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de  $\beta$ -naftilmetil-piperazinilo.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especifici

cado.

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

5

Madrid,  
P.A.

~~5~~ MAR. 1975

Oscar de Elzburu  
Por Feder.

10

15

20

25

24.2.75

EAS.-