



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

444998

ES	(11) NOMBRE	AI
	(21)	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

(10) PRESENTACION (81) NUMERO	(23) FECHA 27 de mayo de 1.975	(53) PAIS Japón
(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar derivados de piperazina.		
(7) SOLICITANTE (S) KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD., entidad japonesa.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 5, Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón.		
(72) INVENTOR (ES) Isotomu Irikura		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO		

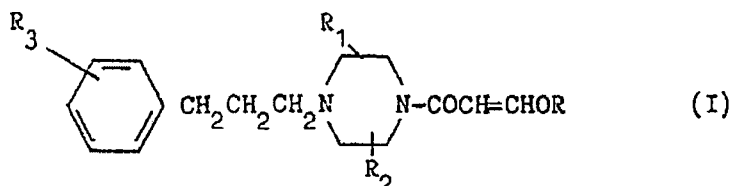
CONCEDIDA
19 ENE. 1977

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de derivados de piperazina, que son útiles como anestésicos, y en particular para preparar nuevos derivados de 1-(3-fenilpropil)-4-(beta -

5

alcoxiacriloil)piperazina y sus sales de adición de ácido.

De un modo más específico, la presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general:



10

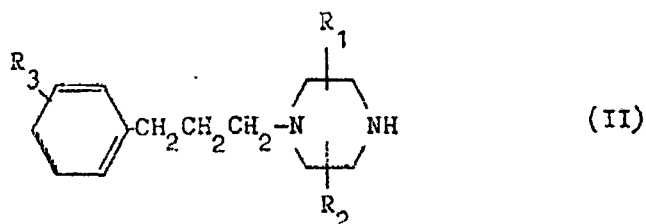
en la que R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (representando frecuentemente R_1 y R_2 el mismo grupo alquilo, pero no representan un átomo de hidrógeno al mismo tiempo), R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R representa un grupo alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido.

15

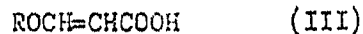
El término "grupo alquilo inferior" comprende grupos de cadena recta y ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo.

20

El procedimiento de la presente invención, para preparar los compuestos de fórmula general 1, se caracteriza porque comprende hacer reaccionar un derivado de piperazina de fórmula general II



en la que R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente, con un derivado de ácido acrílico de fórmula general (III):



en la que R se define como anteriormente.

5 Para el procedimiento de esta invención, el cloruro de ácido constituye el compuesto más eficaz entre los derivados de ácido beta-alcoxiacrílico. Como disolventes, adecuados para la reacción, se pueden mencionar benceno, tolueno, cloroformo, diclorometano, éter dietílico. Como agentes
10 deshidrohalogenantes se pueden mencionar trietilamina, piridina, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, si bien la reacción procede también en ausencia del agente deshidrohalogenante. La reacción se puede llevar a cabo a diversas temperaturas y con preferencia se
15 efectúa a 0-50°C.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante la reacción con ácidos minerales u orgánicos no tóxicos.

20 Debido a que los compuestos de fórmula general I tienen más de un átomo de carbono asimétrico, los mismos contienen, en consecuencia, isómeros ópticos. En adición, los compuestos de fórmula general I contienen todos los estereoisómeros que se derivan de la combinación de dos átomos de carbono asimétricos.

25 Los compuestos obtenidos mediante esta invención son útiles como productos anestésicos en general. El compuesto del ejemplo 1 (KA-100), muestra, por ejemplo, un buen efecto anestésico en ratones, ratas y conejos. En la siguiente tabla, se resume la comparación entre la dosis
30 anestésica al 50 % y la dosis letal al 50 % en ratones y ratas.

Animales	Drogas	AD ₅₀ * (mg/kg, i.v.)	LD ₅₀ ** (mg/kg, i.v.)	LD ₅₀ /AD ₅₀
Ratón	KA-100	7,6	37,3	4,9
Ratón	Tiopental-Na	20,9	90,9	4,3
Rata	KA-100	4,8	60,25	12,6
Rata	Tiopental-Na	10,7	80,3	7,5

*: dosis anestésica al 50 %; **: dosis letal al 50 %.

5

En los conejos, el compuesto KA-100 causa anestesia a dosis superiores a 10 mg/kg (i.v.), siendo los tiempos de inconsciencia, a dosis de 20 y 30 mg/kg, de 20 minutos y más de 20 minutos, respectivamente.

10

El tiopental sódico causa una anestesia retardada de 13 minutos después de la inyección de 20 mg/kg y de 30 minutos después de la inyección de 30 mg/kg. La recuperación de los conejos del estado atáxico en el periodo post-anestésico, es mucho más rápida después del tratamiento con KA-100 en comparación con el tiopental sódico, si bien las potencias farmacológicas de ambas drogas son prácticamente iguales. Cuando se anestesian conejos con más de 20 mg/kg de KA-100, los animales pierden el reflejo de retirada contra estímulos nociceptivos (pinchazo de las pezuñas de las patas traseras mediante un forceps o pequeña incisión del abdomen) y contra la extensión de las patas traseras. Estos resultados sugieren que el compuesto KA-100 tiene actividad anti-nociceptiva y relajante muscular. Por otra parte, el tiopental sódico no causa efectos anti-nociceptivos, induciendo rigidez muscular a las mismas dosis que el compuesto KA-100 en conejos.

15

20

25

El maleato de KA-100 es soluble en agua a un pH casi fisiológico (pH 6) y no perturba los vasos sanguíneos.

El KA-100 es un nuevo agente anestésico general, de utilidad, con efectos analgésicos y relajantes musculares deseables, siendo diferente de los anestésicos generales intravenosos utilizados ampliamente.

5 En los siguientes ejemplos, se describe la preparación de dichos compuestos, según el procedimiento de la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que los ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos del procedimiento descrito en ésta invención.

10 EJEMPLO 1

 Sintésis de maleato de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetil-4-(beta-etoxiacriloil)piperazina.

 A una solución de 56 g de trans-1-(3-fenilpropil)-2,5-dimetil-piperazina en un litro de benceno, se
15 añade gota a gota 37 g de cloruro de beta-etoxiacriloilo y la mezcla de reacción se agira a temperatura ambiente durante 30 minutos, añadiéndose entonces una solución acuosa de carbonato potásico. Después de agitar durante 30 minutos, se separa la capa de benceno, se lava con agua, se seca y se concentra para dar un producto oleoso. Se añade una solución en
20 acetato de etilo del producto oleoso a una solución de 14,6 g de ácido maleico en acetato de etilo, separándose gradualmente cristales que se recristalizan en acetato de etilo para dar 92 g (rendimiento 86 %) de agujas incoloras, punto de
25 fusión 110-112°C.

Análisis,

Calculado para $C_{24}H_{34}N_2O_6$: C, 64,55; H, 7,68; N, 6,27

Encontrado : C, 64,63; H, 7,78; N, 6,12.

30 EJEMPLO 2

 Sintesis de trans-1-(3-fenilpropil)-2,3-dime-

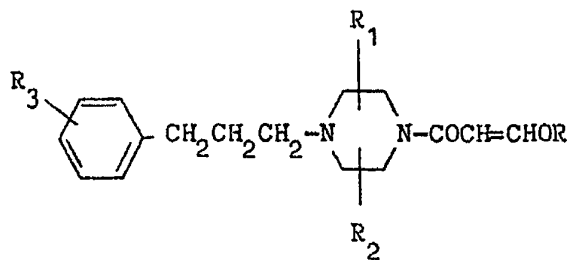
til-4-(beta-etoxiacriloil)piperazina.

5 A una solución de 2,3 g de trans-1-(3-fenil-propil)-2,3-dimetil-piperazina en 100 ml de benceno, se añade gota a gota 2 g de cloruro de beta-etoxiacriloil y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, añadiéndose entonces una solución acuosa de carbonato potásico. Después de agitar durante 30 minutos, se separa la capa de benceno, se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna para dar 3 g (rendimiento 90 %) de producto oleoso.

10 Análisis,

Calculado para $C_{20}H_{30}N_2O_2$: C, 72,69; H, 9,15; N, 8,48
Encontrado : C, 72,43, H, 9,38; N, 8,26.

15 Los nuevos compuestos de los ejemplos 3 a 19, preparados por el método de los ejemplos 1 y 2, se muestran en la siguiente tabla.



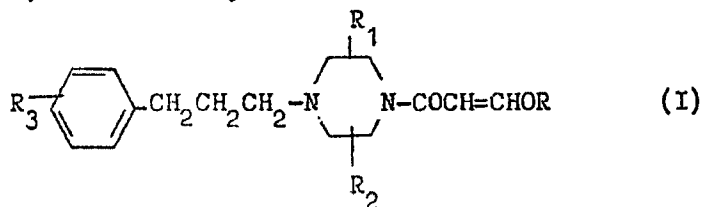
No. de ejem- plo	Sustituyente				Fórmula molecular	P.F. °C	Análisis			Calcul. Encort.
	R ₁	R ₂	R ₃	R			C%	H%	N%	
3*	2-CH ₃	5-CH ₃	m-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₆	118-120	65,19 64,87	7,88 7,96	6,08 6,00	
4*	2-CH ₃	5-CH ₃	p-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₆	126-129	65,19 64,88	7,88 7,96	6,08 5,95	
5	3-CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₆	131-133	63,87 63,89	7,46 7,62	6,48 6,20	
6**	3-CH ₃	5-CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆	155-157	64,55 64,35	7,68 7,83	6,27 5,99	
7	3-C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆	121-123	64,55 64,53	7,68 7,80	6,27 6,12	
8	3-CH ₃	H	p-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆	132-133	64,55 64,51	7,68 7,76	6,27 6,10	
9*	2-CH ₃	5-CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	aceite	72,69 72,50	9,15 9,40	8,48 8,35	
10**	2-CH ₃	3-CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆	155-157	64,55 64,38	7,68 7,68	6,27 6,01	
11**	3-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₃	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₆	168-169	63,87 63,71	7,46 7,58	6,48 6,35	
12*	2-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₃	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₆	133-134	63,87 63,60	7,46 7,60	6,48 6,23	
13*	2-CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	aceite	72,11 71,86	8,92 9,11	8,85 8,59	
14**	3-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₆	133-134	65,20 64,98	7,88 8,00	6,08 5,83	
15**	2-CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₆	90 - 91	65,20 65,19	7,88 8,03	6,08 5,99	
16*	2-CH ₃	5-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₆	87 - 90	62,50 64,90	7,88 7,99	6,08 5,93	
17**	3-CH ₃	5-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O ₆	163-166	65,20 64,96	7,88 8,03	6,08 5,91	
18*	2-CH ₃	3-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₂	aceite	73,21 72,92	9,36 9,61	8,13 8,04	
19**	3-CH ₃	5-CH ₃	H	n-butilo	C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₆	118-119	65,80 65,58	8,07 8,21	5,90 5,77	

*: forma trans, **: forma cis.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

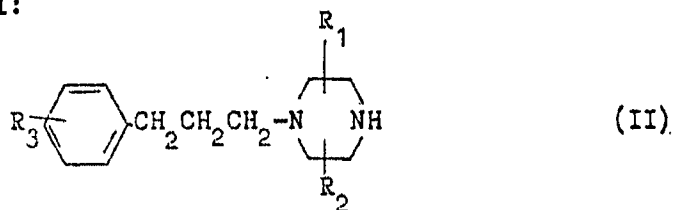
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de piperazina, de fórmula general:

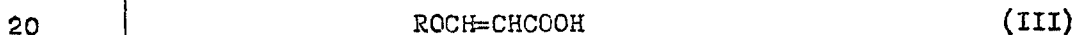


10 en la que R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, ó R_1 y R_2 representan el mismo grupo alquilo pero al mismo tiempo no pueden representar un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R representa un grupo alquilo inferior; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de

15 fórmula general:



en la que R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula general:



en la que R se define como anteriormente, o un derivado funcional del mismo.

2.- Procedimiento para preparar derivados de

piperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

5

Madrid, 9 de Julio de 1978

KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD.

L. GONZALEZ AGUILO Y MOJER
P.º Firmado: L. Costa Fernández

