



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	447899		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			13 MAYO 1976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		75-14804	13 de Mayo de 1.975		FRANCIA

37	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		

63	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS 1,4-DISUSTITUIDOS DE LA PIPERAZINA.
	21 ABR. 1977
	CONCEDIDA

71	SOLICITANTE (ES)
	LABORATOIRES SAUBA., y RONCALES, S.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	260 à 266 Rue de Ronsny 93104 MONTREUIL-PARIS (FRANCIA).. y Tenor Fleta 5 ZARAGOZA 8 (ESPAÑA)

72	INVENTOR (ES)
	ANDRE BUZAS Dr. Jean Marié Melon Dr.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados 1,4-disustituídos de la piperazina, útiles en terapéutica humana y veterinaria.

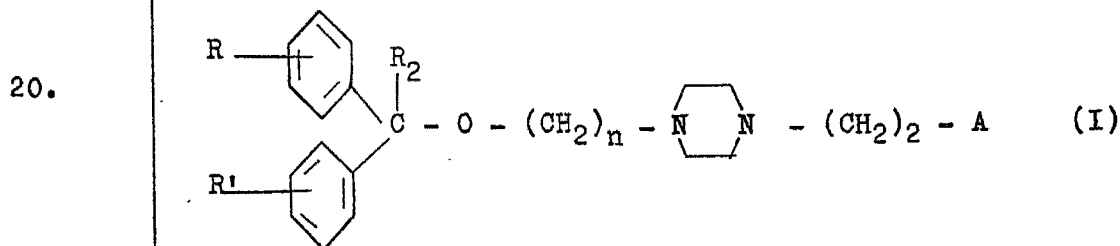
5. Se conocen ya por la técnica anterior derivados 1,4-disustituídos de la piperazina en los cuales en uno de los átomos de nitrógeno de la piperazina se ha sustituido el hidrógeno por el grupo benzhidrilo o benzhidriloxietilo, mientras que en el segundo átomo de nitrógeno está sustituido bien por un grupo alquilo o bien por un grupo eteróxido de fórmula:



en la que R representa un radical alquilo.

Estos derivados son conocidos como poseedores de propiedades antihistaminicas, anticolinergicas, espasmolíticas o sedantes.

15. El objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar nuevos derivados de la piperazina 1,4-disustituídos, que presentan especialmente una gran actividad psicoestimulante, y que responden a la fórmula general:



25. en la cual R y R' significan, independientemente, un grupo amino, amida, alquilo, alcoxi, nitro, halógeno, azufre, trifluorometilo, sulfuro o un átomo de hidrógeno; R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es un número entero igual a 2, 3 ó 4; y A es un grupo que lleva una función orgánica trivalente.

30.


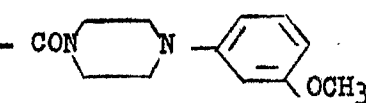
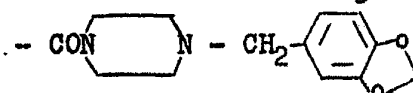
Algunos derivados de este grupo presentan igualmente una gran actividad espasmolítica de tipo papaverínico.

La función orgánica trivalente del grupo A de los derivados obtenidos conforme a la invención, puede ser una función ácida, éster, nitrilo o amida. Preferentemente este grupo A se elige entre los siguientes:


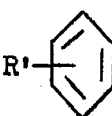
5.

- COOH y sus sales alcalinas,
- COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇, COOC₄H₉, COOC₆H₁₃,
- CONH₂,

10.

-  (carboxi-morfolino)
-  (1-carboxi-4-metoxifenil-piperazina)
-  (1-carboxi-4-piperonil-piperazina)

15.

Con preferencia, igualmente, los grupos R- y R'-, son elegidos entre los siguientes:

20.

- 3,4-metileno-dioxi-fenilo,
- 3,4,5-trimetoxifenilo,
- 2,4-dimetoxifenilo,
- 2-metoxi-4-amino-5-clorofenilo.

25.

Se indica a continuación la nomenclatura de algunos derivados preferidos obtenidos por el procedimiento de la invención:

30.

- 1-(carboxietil)-4(2p-fluorbenzhidriloetil)-piperazina
- 1-(carboxietil)-4-(2,o-metoxibenzhidriloetil)-piperazina
- 1-(hexiloxicarboniletal)-4/Z-(4,4'-difluorbenzhidriloxi)-etil/Z-piperazina
- 1-(etoxicarboniletal)-4-(p-fluorbenzhidriloetil)-piperazina

zina

1-(propionitril)-4-(2-benzhidriloxietil)-piperazina

1-(morfonilcarboniletíl)-4-(2-benzhidriloxietil)-piperazi-
na

5.

1-(piperonilpiperazinocarboniletíl)-4-(2-benzhidriloxietil)-
piperazina.

10.

La invención incluye dentro de su alcance igualmente a las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los derivados obtenidos conforme a la invención y, en particular, los clorhidratos, los oxalatos, los maleatos y los trimetanosulfonatos de estos derivados.

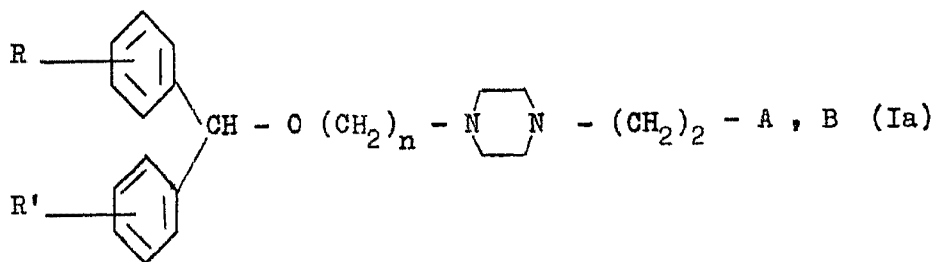
15.

En el cuadro I detallado a continuación, se ha establecido la lista de algunos derivados obtenidos conforme a la invención que responden a la fórmula I. El punto de fusión instantáneo (PF inst) ha sido indicado para cada uno de los derivados.

CUADRO I

Derivados de fórmula general I:

20.



25.

en la que R, R', n, y A, se definen como anteriormente y B representa el ácido farmacéuticamente aceptable asociado al derivado.

CUATRO I

	derivados nº	A	R	R'	n	B	PF inst.
5.	1	COONa	H	H	2		260°C
	2	COOH	H	pF	2	2C ₄ H ₄ O ₄	175°C
	3	COOH	H	m CF ₃	2	2C ₄ H ₄ O ₄	178°C
	4	COOH	H	o OCH ₃	2	2C ₄ H ₄ O ₄	175°C
	5	COOH	H	p Cl	2	2C ₄ H ₄ O ₄	174°C
10.	6	COOH	H	p CH ₃	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180°C
	7	COOH	H	3,4,5OCH ₃	2	2C ₄ H ₄ O ₄	168°C
	8	COOH	pF	pF	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180°C
	9	COOC ₂ H ₅	H	H	2	HCl	200°C
	10	COOC ₂ H ₅	H	o Cl	2	2 HCl	180°C
15.	11	COOC ₂ H ₅	H	p Cl	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180°C
	12	COOC ₂ H ₅	H	p CH ₃	2	2C ₄ H ₄ O ₄	178°C
	13	COOC ₂ H ₅	H	p NO ₂	2	2 HCl	180°C
	14	COOC ₂ H ₅	pF	p F	2	2 HCl	190°C
	15	COOC ₂ H ₅	pF	p CH ₃	2	2 HCl	190°C
20.	16	COOC ₄ H ₉	pF	p F	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180°C
	17	COOC ₆ H ₁₃	pF	p F	2	2C ₄ H ₄ O ₄	174°C
	18	COOC ₂ H ₅	H	H	3	2 HCl	220°C
	19	COOC ₂ H ₅	H	p F	3	2 HCl	200°C
	20	CN	H	H	2	2 HCl	160°C
25.	21	CONH ₂	H	H	2	2 HCl	180°C

Las letras o, p y m de este cuadro designan, respectivamente, las posiciones orto, para y meta del radical fenilo.

30. 10.

- xietil)-piperazina (12,6 g) en benceno, se añaden 0,05 moles de acrilato de etilo. Se calienta durante 2 horas a reflujo. Se extrae el disolvente y el acrilato en exceso. Se toma el aceite restante con 50 ml. de metanol y 12 ml. de sosa 4N.
5. Se calienta a reflujo de alcohol durante dos horas. Se neutraliza con 12 ml de HCl 4N. Se evapora el metanol, se recupera con 100 ml de cloroformo y se lava dos veces con 50 ml de agua. Se seca y se extraen los disolventes. Se obtienen 14,8 g de producto con un rendimiento del 95%. Se disuelve después el aminoácido así obtenido en el mínimo de metanol al calor y se añade una solución caliente de 9,3 g de ácido maleico (0,8 moles) en metanol. El dimaleato precipita y es recristalizado en metanol. Se obtienen 17 g del producto que tiene un punto de fusión de 175°C.
- 10.

15. Ejemplo 2

Preparación del dimaleato de 1-(m-hexiloxycarboniletíl)-4/2-(4,4'-difluorbenzhidríloxi)-etil/7-piperazina. (derivado nº 17).

20. Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1, utilizando acrilato de hexilo en lugar de acrilato de etilo, sin saponificación del éster. El producto obtenido tiene un punto de fusión de 174°C. El rendimiento es del 83 %.

Ejemplo 3

25. Preparación del diclorhidrato de 1-(propionitril)-4-(2-benzhidríloxi)etil)-piperazina. (derivado nº 20).

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1, utilizando acrilonitrilo en lugar de acrilato de etilo. El producto obtenido tiene un punto de fusión de 160°C. El rendimiento es del 92 %.

Ejemplo 4

Preparación del diclorhidrato de 1-(etoxicarbonil-
etil)-4-(3-p-fluorbenzhidriloxipropil)-piperazina. (deriva-
do nº 19).

5. Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1,
utilizando 1-(3-p-fluorbenzhidriloxipropil)-piperazina, sin
saponificación del éster. El producto obtenido tiene un punto
de fusión de 200°C. El rendimiento es del 87%.

Ejemplo 5

10. Preparación del diclorhidrato de 1-(etoxicarbonil-
etil)-4-[2-(4,4'-difluorbenzhidriloxi)etil]-piperazina
(derivado nº 14).

15. Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1,
haciendo reaccionar 1-[2-(4,4'-difluorbenzhidriloxi)etil]-pi-
perazina con acrilato de etilo sin saponificación del éster
y transformando el producto resultante en el diclorhidrato.
El producto obtenido tiene un punto de fusión de 190°C.

20. Como anteriormente se ha indicado los compuestos
obtenidos según la invención, así como sus sales, especial-
mente clorhidratos y maleatos, tienen utilidad en terapéuti-
ca humana y veterinaria.

25. Los derivados obtenidos, conforme a la invención,
presentan esencialmente una actividad psicoestimulante que
está asociada, en algunos de ellos, a una actividad espasmo-
lítica de tipo papaverínico.

Toxicidad aguda y actividades psicoestimulante y espasmolí-
tica

30. En el cuadro II, a continuación, figuran los re-
sultados de las pruebas farmacológicas efectuadas sobre los
derivados 1 a 21 correspondientes a los indicados en el cua-

dro I precitado.

La toxicidad aguda ha sido estudiada por determinación de la DL 50 en ratón, siendo los derivados administrados per os.

5. La actividad psicoestimulante ha sido estudiada por determinación de la dosis que aumenta el 50 % (DE 50) la reacción de exploración del ratón (actimetría), según el método descrito por BOISSIER J.R. y SIMON P. (Arc. Int/Farmacodyn 1965, 212 - 221 - 158).

10. La actividad espasmolítica papaverínica ha sido medida "in vitro" por la relación de concentración : Principio activo / concentración de clorhidrato de papaverina, capaz de reducir un 50 % las concentraciones del duodeno en las ratas, inducidas por el cloruro de bario, según el método de POMARET J.C., SERGANT - ODY M., PURRIAS y HUGUET G. (Thérapie, 1969, 24 109-143).

CUADRO II

Derivado Nº	DL 50 (mg/kg) per os	Actividad psicoes- timulante DE 50 (mg/kg) per os	Actividad espas- molítica (clorhi- drato de papaveri- na = 1)	
20.	1	2250	80	0
	2	800	22	0
	3	1200	200	0
	4	1400	> 400	0
	5	1000	30	0
	6	1400	100	0
25.	7	>1600	> 400	0
	8	700	30	0,1
	9	2000	100	1,5
	10	1600	> 200	1,5
	11	1400	30	1
	12	> 1600	> 400	1,5
30.	13	> 1600	> 400	5,5

14	750	30	8,5
15	> 1600	35	5,5
16	500	40	0,5
17	800	200	1
18	800	50	3,5
19	800	< 100	6,3
20	300	40	1
21	1000	80	0,1

10. En el cuadro III están indicados, a título de ejemplos, algunas propiedades farmacológicas de los derivados nº 1, 2, 9 y 14 que presentan la menor relación DE 50/DL 50 y están desprovistos de acción secundaria sobre el sistema cardiovascular del perro, por administración intravenosa.

15. Estos compuestos son, desde el punto de vista farmacológico, psicoestimulantes no-anfetamínicos.

15. CUADRO III

Derivado nº	1	2	9	14
Actividad Farmacológica				
<u>Toxicidad de grupo:</u>				
DL 50 ratones agrupados	0,6	0,6	0,8	0,4
DL 50 ratones aislados				
<u>Potencialización de mortalidad al pentretazol en el ratón</u>				
DE 50 (mg/kg) per os	320	160	>400	>100
<u>Acción anticatalepsia en la rata</u>				
D A (mg/kg) per os	200	150	>200	< 80

5.

<u>Antagonismo de la ptosis a la reserpina en el ratón</u> D E 50 (mg/kg) per os	55	100	190	70
<u>Actividad anti-sueño en el ratón</u>	Nula	Nula	Nula	Nula

10.

Para el derivado nº 2, a título de ejemplo, han sido puestas de manifiesto otras dos propiedades farmacológicas:

- Ausencia de acción anorexígena en la rata
- Aumento de la agresividad en el ratón en el test de la batalla eléctrica, en el que la DE 50 es de 6,5 mg/kg, per os.

15.

El derivado nº 2 revela tener una débil toxicidad crónica pues es bien tolerado en el ratón cuando se le administra seis días sobre siete a la dosis cotidiana de 80 mg/kg por vía oral.

20.

En el cuadro IV, a continuación, se ha informado, a título de ejemplo, para el derivado nº 14, cuya actividad espasmolítica sobre el duodeno aislado de la rata es la mayor, las actividades farmacológicas complementarias, tales como acciones antiserotonina, adrenolítica y atropínica. Para el compuesto 14, que se revela dotado de una excelente actividad espasmolítica de tipo papaverínico sobre el conjunto

25.

de los tests, un estudio de la toxicidad crónica efectuado, a título de ejemplo, ha manifestado que la dosis de 40 mg/kg per os, administrada seis días sobre siete, durante seis meses, es perfectamente toleada por la rata.

30.

CUADRO IV

Compuesto nº	
Actividad Farmacológica	14
5.	<u>Acción espasmolítica in vitro sobre aorta del conejo:</u>
10.	<u>Acción espasmolítica in vitro sobre la oreja aislada de conejo:</u> (clorhidrato de papaverina = 1)
15.	<u>Acción espasmolítica in vivo sobre los vasos de la pata del perro:</u> (clorhidrato de papaverina = 1)
20.	<u>Acción anti-serotina in vitro sobre el útero de rata en celo</u> (matisetgida = 1)
25.	<u>Acción adrenolítica in vitro sobre la vesícula seminal de Cobaya:</u> (clorhidrato de yohimbina = 1)
30.	<u>Acción atropónica in vitro sobre el íleon de Cobaya:</u> (sulfato de atropina = 1)
30.	<u>Acción terapéutica:</u> A título de ejemplo, se han efectuado ensayos clínicos sobre los derivados nº 2 y 14.

El derivado nº 2 ha sido administrado en dosis de 30 mg por día, en tres tomas orales de 10 mg., en seis adultos tratados de depresión enurótica, psico-astemia y "surmenage" escolar. Los resultados siguientes han sido obtenidos después de un mes de tratamiento:

5.

Resultados	Depresión Neurotica	Psico-astemia	"Surmenage" escolar
Excelentes	1		2
Buenas	1		1
Nulos		1	
Número de casos	2	1	3

10.

15.

La acción psicoestimulante ha podido ser puesta en evidencia 5 veces de 6. El derivado 14 ha sido administrado en dosis de 15 mg/día, en tres tomas orales de 5 mg., en adultos aquejados de arteritis de los miembros inferiores, esclerosis vascular cerebral, secuelas de hemiplejías y presentando todos un estado deprevisio reaccional, en relación con una mala aceptación de su estado físico.

20.

Los resultados después de un mes de tratamiento han sido los siguientes:

25.

- Arteritis de los miembros inferiores ... 8 casos
 - . Mejoría de la distancia de marcha ... 6 veces
 - , Mejoría del estado psíquico 4 veces
- Esclerosis vascular cerebral 4 casos
 - . Mejoría de la actividad intelectual. 1 vez
 - . Mejoría del estado psíquico 2 veces

30.

- Secuelas de hemiplejías 2 casos
- . Mejoría de los trastornos motores... 0
- . Mejoría del estado psíquico 1 vez

Indicaciones Terapéuticas:

5. Los resultados de los ensayos farmacológicos y clínicos de los derivados, conforme a la invención, permiten señalar particularmente las indicaciones terapéuticas siguientes:

- Las depresiones neuróticas reaccionales, las psico-astenias y el "surmenage" profesional o escolar, la fatiga psicósomática y los desordenes ligados a la insuficiencia vascular y periférica o central (arteritis de miembros inferiores, senescencia.)

Posología

15. Los medicamentos que contienen como sustancias activas los derivados conforme a la invención, pueden administrarse bajo forma de cápsulas, comprimidos, ampollas bebibles o inyectables o supositorios, dosificados para el uso a peso medicinal, con un peso de sustancia activa comprendida entre 5 y 25 mg.

La posología preferente es:

- Para los adultos comprendida entre 5 y 40 mg de sustancia activa por día
- Para los niños comprendida entre 0,5 y 10 mg por día.

25. Se indica a continuación unos ejemplos de formulaciones de medicamentos conforme a la invención:

Ejemplo I

Cápsulas

30. dimaleato de 1-(carboxietil)-4-(2-p-fluorbenzohidril-

5. oxietil)-piperazina (derivado nº 2) 10 mg
 excipiente para granulación C.S.
 o diclorhidrato de 1-(etoxicarboniletíl)-4
 [2(4,4'-difluorbenzhdрил-oxietil)-piperazina (derivado nº 14) 5 mg.
 excipiente para granulación C.S.

Ejemplo II

- Comprimidos
10. derivado nº 2..... 10 mg
 excipiente para comprensión (talco, almidón estearato) C.S.
 o derivado nº 14 5 mg
 excipiente para comprensión C.S.

Ejemplo III

15. Ampollas bebibles
 derivado nº 2 15 mg
 excipiente aromatizado C.S.P. 10 ml

Ejemplo IV

20. Ampollas inyectables
 derivado nº 14 10 mg
 suero fisiológico C.S.P. 10 ml

Ejemplo V

25. Supositorios
 derivado nº 2 15 mg
 glicéridos semi-sintéticos 2,10 g
 o derivado nº 14 10 mg
 glicéridos semi-sintéticos C.S.P. 2,10 g

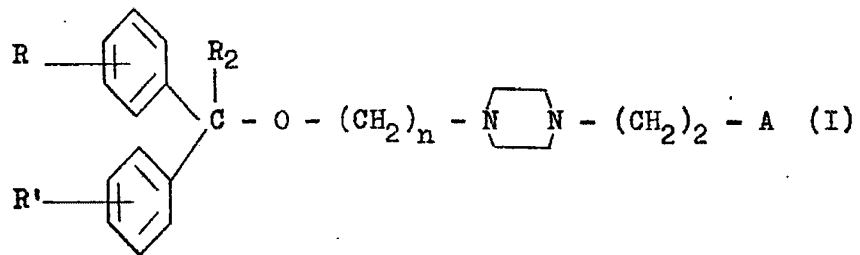
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son

susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

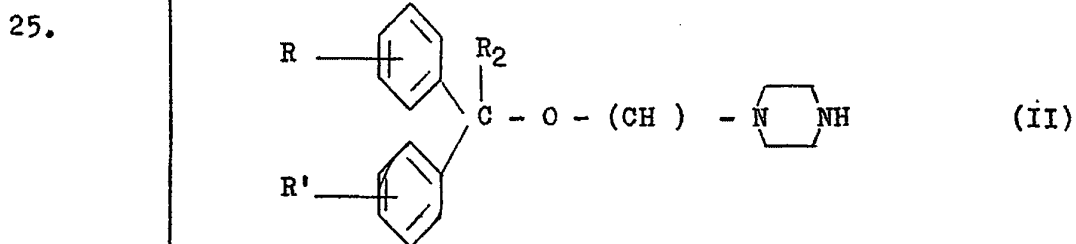
1.- Procedimiento para la obtención de derivados

5. 1,4-disustituídos de la piperazina, de fórmula general:



15. en la cual cada R y R' significan, independientemente, un grupo amino, amida, alquilo, alcoxi, nitro, halógeno, azufre, trifluormetilo, sulfuro o un átomo de hidrógeno; R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es un número entero igual a 2, 3 ó 4; y A es un grupo que lleva una función orgánica trivalente, en particular una función ácida, éster, nitrilo, amida, carboximorfolino, l-carboxi-4-

20. metoxifenil-piperazina ó l-carboxi-4-piperonil-piperazina; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar, en presencia de un disolvente orgánico, directamente al calor, una benzhidriloxialquil-piperazina monosustituída de fórmula:



30. en la que R, R', R₂, n se definen como anteriormente, con

un derivado acrílico de fórmula:



en la que A se definen como anteriormente.

5.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados 1,4-disustituídos de la piperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 13 MAYO 1976

LABORATOIRES SAUBA, y

RONCALES S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ,
p. p. Firmados L. Goeta Forgas

