



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUM. 447900	(12) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 13 MAYO 1976	

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES (31) NUMERO 75-14804	(32) FECHA 13 de mayo 1975	(33) PAIS Francia
---	-------------------------------	----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la obtención de derivados 1,4-disustituidos de la piperazina.

CONCEDIDA

(71) SOLICITANTE (ES)

Laboratoires SAUBA
RONCALES, S.A.

21 FEB. 1977

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 260 à 266 Rue de Rosny 93104 MONTREUIL-PARIS (Francia)
Tenor Fleta 5 ZARAGOZA 8 (ESPAÑA)

(72) INVENTOR (ES)

ANDRE BUZAS Dr.
Jean Marié Melon Dr.

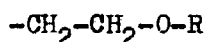
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

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

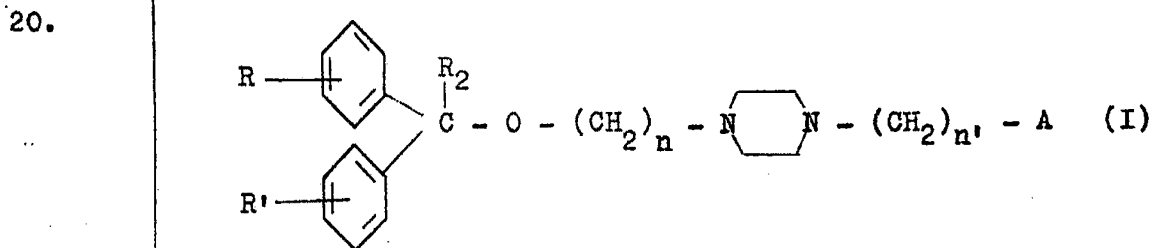
5. Se conocen ya por la técnica anterior derivados 1,4-disustituidos de la piperazina en los cuales en uno de los átomos de nitrógeno de la piperazina se ha sustituido el hidrógeno por el grupo benzhidrilo o benzhidriloxietilo, mientras que en el segundo átomo de nitrógeno está sustituido también por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



en la que R representa un radical alquilo.

15. Estos derivados son conocidos como poseedores de propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas, espasmolíticas o sedantes.

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



en la cual R y R' significan, independientemente, un grupo amino, amida, alquilo, alcoxi, nitro, halógeno, azufre, trifluormetilo, sulfuro o un átomo de hidrógeno; R₂ es un
30. átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es un

número entero igual a 2,3 ó 4; n' es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4; y A es un grupo que lleva una función orgánica trivalente.

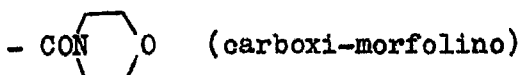
Algunos derivados de este grupo presentan igualmente una gran actividad espasmolítica de tipo papaverínico.

5.

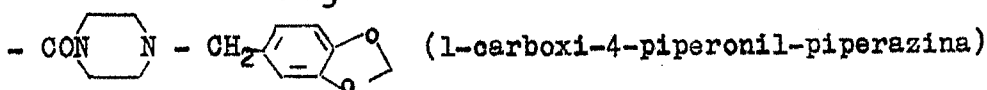
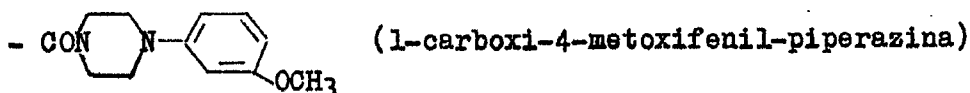
La función orgánica trivalente del grupo A de los derivados obtenidos conforme a la invención, puede ser una función ácida, éster, nitrilo o amida. Preferentemente este grupo A se elige entre los siguientes:

10.



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



15.



20.

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

3,4-metileno-dioxi-fenilo,

3,4,5-trimetoxifenilo,

2,4-dimetoxifenilo,

25.

2-metoxi-4-amino-5-clorofenilo.

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

1-(carboxietil)-4-(2p-fluorbenzhidriloetil)-piperazina,

30.

1-(metoxicarbonilbutil)-4/2-(4,4'-difluorbenzhidriloetil)-etil-

piperazina

1-(carboxietil(-5-(2,0-metoxibenzhidriloxietil)-piperazina

1-(hexiloxicarbonietil)-4- $\sqrt{2}$ -(4,4'-difluorbenzhidriloxi)-e-
til)-piperazina

5. 1-(etoxicarbonietil)-4 (p-fluorbenzhidriloxipropil)-piperazina

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

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

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

10.

La invención incluye dentro de su alcance igual 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.

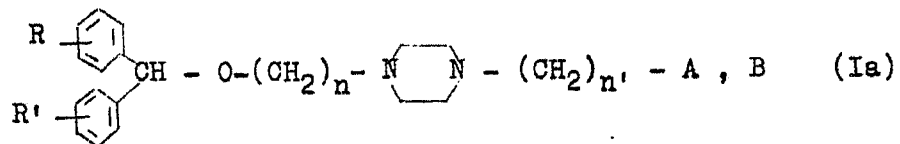
En el cuadro I, detallado a continuación, se ha establecido la lista de algunos derivados obtenidos conforme a la invención que responden a la fórmula I. El punto de fusión instantáneo (PF inst) ha sido indicado para cada uno de los derivados.

20.

CUADRO I

Derivados de fórmula general I:

25.

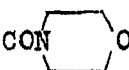

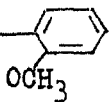


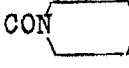



en la que R, R', n, n' y A se definen como anteriormente y B representa el ácido farmacéuticamente aceptable asociado al derivado.

30.

derivados nº	A	R	R'	n	n'	B	PF inst.
1	COONa	H	H	2	1		234º C
2	COONa	H	H	2	2		260º C
3	COOH	H	H	2	3	HCl	116º C
4	COOH	H	pF	2	1	2C ₄ H ₄ O ₄	148º C
5	COOH	H	pF	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	175º C
6	COOH	H	m CF ₃	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	178º C
7	COOH	H	o OCH ₃	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	175º C
8	COOH	H	p Cl	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	174º C
9	COOH	H	p CH ₃	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180º C
10	COOH	H	3,4,5OCH ₃	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	168º C
11	COOH	pF	pF	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180º C
12	COOH	H	pF	2	3	2C ₄ H ₄ O ₄	170º C
13	COOH	H	p F	2	4	2C ₄ H ₄ O ₄	176º C
14	COOCH ₃	pF	p F	2	4	2 HCl	200º C
15	COOC ₂ H ₅	pF	p F	2	1	2 HCl	160º C
16	COOC ₂ H ₅	H	H	2	2	HCl	200º C
17	COOC ₂ H ₅	H	o Cl	2	2	2 HCl	180º C
18	COOC ₂ H ₅	H	p Cl	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180º C
19	COOC ₂ H ₅	H	p CH ₃	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	178º C
20	COOC ₂ H ₅	H	p NO ₂	2	2	2 HCl	180º C
21	COOC ₂ H ₅	pF	p F	2	2	2 HCl	190º C
22	COOC ₂ H ₅	pF	p CH ₃	2	2	2 HCl	190º C
23	COOC ₂ H ₅	pF	p F	2	3	2 HCl	-
24	COOC ₂ H ₅	H	p F	2	3	2 HCl	-
25	COOC ₄ H ₉	pF	p F	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	180º C
26	COOC ₆ H ₁₃	pF	p F	2	2	2C ₄ H ₄ O ₄	174º C
27	COOC ₂ H ₅	H	H	3	2	2 HCl	220º C
28	COOC ₂ H ₅	H	p F	3	2	2 HCl	200º C
29	CN	H	H	2	2	2 HCl	160º C

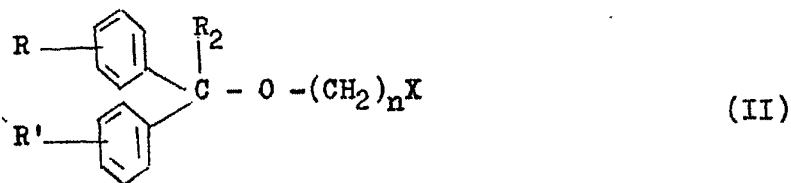
CUADRO I (continuación)

30	CONH ₂	H	H	2	2	2 HCl	180°C
31	CON 	H	H	2	1	2C ₄ H ₄ O ₄	205°C
32	CON  - 	H	H	2	1	2CH ₃ SO ₃ H	-
33	CON  - CH ₂ - 	H	H	2	1	3C ₄ H ₄ O ₄	190°C
34	CON  - CH ₂ - 	pF	pF	2	1	3C ₄ H ₄ O ₄	150°C

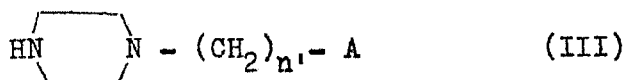
Las letras o, p y m de este cuadro designan, respectivamente, las posiciones orto, para y meta del radical fenilo.

Los derivados conforme a la invención, son igualmente identificables por su espectro infra-rojo y por resonancia magnética nuclear.

Según el procedimiento conforme a la invención, para preparar los derivados del fórmula I, se hace reaccionar, en un disolvente orgánico, al calor y en presencia de un aceptador de hidrácido, el benzhidriloxi- ω -haloalquilo de fórmula:



con la piperazina mono-sustituida de fórmula:



en las cuales R, R', R₂, n, n' y A se definen como anteriormente, y X es un átomo de halógeno.

El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, tolueno y el aceptador de hidrácido, trietilamina.

A continuación se dá un ejemplo no limitativo de preparación de los derivados conforme a la invención:

5.

Ejemplo 1

Preparación del dimaleato de 1-(carboxietil)-4-(2-o-metoxibenzhidriloxietil)-piperazina. (derivado nº 7).

10.

A una solución en 100 ml de tolueno de 0,05 moles de o-metoxibenzhidriloxi-2-cloroetilo, preparado, por ejemplo, según el método descrito en Organic y Synthesis 33, 11, se añaden 0,05 moles de trietilamina y 0,05 moles de 1-(etoxicarboniletal)-piperazina. Se calienta durante 8 horas a reflujo, después se elimina el tolueno y se extrae con 200 ml. de benceno. Se lava la solución bencénica dos veces con 20 ml de una solución de 15 ml de ácido acético en 250 ml de agua. Se seca y se evapora a vacío. Se obtienen 31 g de éster, el cual se trata con metanol y ácido maléico para precipitar el dimaleato que es recristalizado en metanol. El producto obtenido tiene un punto de fusión de 175°C.

15.

20.

Ejemplo 2

Preparación del dimaleato de 1-(carboxietil)-4-(2-p-fluorbenzhidriloxietil)-piperazina (derivado nº 5).

25.

Se procede como en el ejemplo 1, haciendo reaccionar p-fluorbenzhidriloxi-2-cloroetilo con 1-(etoxicarboniletal)-piperazina, en cantidades estequiométricas, en presencia de un aceptor de hidrácido y transformando el producto obtenido en el dimaleato. El producto resultante tiene un punto de fusión de 175°C.

30.

Ejemplo 3

Preparación del diclorhidrato de 1-(etoxicarboniletal)-4-[2-(4,4'-difluorbenzhidriloxi)etil]-piperazina (deri-

vado nº 21).

5. Se procede como en el ejemplo 1, haciendo reaccionar 4,4'-difluorbenzohidroxilo-2-cloroetilo con 1-(etoxicarboniletil)-piperazina y transformando el producto obtenido en el diclorhidrato. El producto resultante tiene un punto de fusión de 190°C.
- Como anteriormente se ha indicado los compuestos obtenidos según la invención, así como sus sales, especialmente clorhidratos y maleatos, tienen utilidad en terapéutica humana y veterinaria.
10. Los derivados, obtenidos conforme a la invención, presentan esencialmente una actividad psicoestimulante que está asociada, en algunos de ellos, a una actividad espasmolítica de tipo papaverínico.
- Toxicidad aguda y actividades psicoestimulante y espasmolítica
15. En el cuadro II, a continuación, figuran los resultados de las pruebas farmacológicas efectuadas sobre los derivados 1 a 34 correspondientes a los indicados en el cuadro I precitado.
- La toxicidad aguda ha sido estudiada por determinación de la DL 50 en ratón, siendo los derivados administrados per os.
20. 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).
25. 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).
- 30.

Quadro II

Derivado Nº	DL 50 (mg/kg) per os	Actividad psicoestimulante DE 50 (mg/kg) per os	Actividad espasmolítica (clorhidrato de papaverina = 1)	
5.	1	>1600	400	0
	2	2250	80	0
	3	1500	80	0
	4	1600	60	0
	5	800	22	0
10.	6	1200	200	0
	7	1400	> 400	0
	8	1000	30	0
	9	1400	100	0
	10	>1600	>400	0
15.	11	700	30	0,1
	12	1200	35	0,1
	13	1400	35	0
	14	500	35	3,5
	15	1200	45	6,5
20.	16	2000	40	1,5
	17	1600	100	1,5
	18	1400	>200	1
	19	> 1600	30	1,5
	20	> 1600	> 400	5,5
25.	21	750	>400	8,5
	22	>1600	30	5,5
	23	800	35	13,5
	24	700	50	2,5
	25	500	50	0,5
30.	26	800	200	1

27	800	.50	3,5
28	800	< 100	6,5
29	300	40	1
30	1000	80	0,1
5. 31	800	100	0,5
32	1200	100	2
33	600	25	10,5
34	>1600	160	1,5

10. En el cuadro III están indicados, a título de ejemplos, algunas propiedades farmacológicas de los derivados nº 2, 3, 5, 16 y 21 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.

CUADRO III

Actividad Farmacológica	Derivado nº				
	2	3	5	16	21
<u>Toxicidad de grupo:</u>					
DL 50 ratones agrupados	0,6	1,25	0,6	0,8	0,4
DL 50 ratones aislados					
<u>Potencialización de mortalidad al pentretazol en el ratón</u>	320	>300	1600	>400	>100
DE 50 (mg/kg) per os					

25.

	<u>Acción anticatalepsia en la rata</u>					
	D A (mg/kg) per os	200	150	150	>200	<80
5.	<u>Antagonismo de la ptosis a la reserpina en el ratón</u>					
	D E 50 (mg/kg) per os	55	160	100	190	70
10.	<u>Actividad anti-sueño en el ratón</u>	Nula	Nula	Nula	Nula	Nula

Para el derivado nº 5, 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.

El derivado nº 5 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.

En el cuadro IV, a continuación, se ha informado, a título de ejemplo, para los derivados nº 21, 23 y 33, 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 21, que se revela dotado de una excelente actividad espasmolítica de tipo papeverínico sobre el conjunto 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 tolerada por la rata.

CUADRO IV

	Compuestos nº	21	23	33
5	Actividad Farmacológica			
	<u>Acción espasmolítica in vitro sobre aorta del conejo :</u>	5	3	5
10	<u>Acción espasmolítica in vitro sobre la oreja aislada de conejo :</u> (clorhidrato de papaverina = 1)	1,5	0,3	0,5
	<u>Acción espasmolítica in vivo sobre los vasos de la pata del perro :</u> (clorhidrato de papaverina = 1)	30	2	9
15	<u>Acción anti-serotina in vitro sobre el útero de rata en celo</u> (metisetgida = 1)	0,07	0,015	0,015
	<u>Acción adrenolítica in vitro sobre la vesícula seminal de Cobaya :</u> (clorhidrato de yohimbina = 1)	4	3	6
20	<u>Acción atropónica in vitro sobre el fleón de Cobaya :</u> (sulfato de atropina = 1)	< 0,01	< 0,01	< 0,01
25	<u>Acción terapéutica:</u> A título de ejemplo, se han efectuado ensayos clínicos sobre los derivados nº 5 y 21.			

El derivado nº 5 ha sido administrado en dosis de 30 mg por día, en tres tomas orales de 10 mg., en seis adultos tratados de depresión neurótica, psico-astenia y "surmenage" escolar. Los resultados siguientes han sido obtenidos después de un mes de tratamiento:

5

Resultados	Depresión Neurótica	Psico-astenia	"Surmenage" escolar
Excelentes	1		2
Buenos	1		1
Nulos		1	
Número de casos	2	1	3

10

La acción psicoestimulante ha podido ser puesta en evidencia 5 veces de 6. El derivado 21 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 hemiplejias y presentando todos un estado depresivo reaccional, en relación con una mala aceptación de su estado físico.

15

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

20

- Arteritis de los miembros inferiores 8 casos
 - . Mejoría de la distancia de marcha 6 veces
 - . Mejoría del estado psíquico 4 veces

25

- Esclerosis vascular cerebral 4 casos
 - . Mejoría de la actividad intelectual 1 vez
 - . Mejoría del estado psíquico 2 veces

- Secuelas de hemiplejias 2 casos
 - . Mejoría de los transtornos motores 0
 - . Mejoría del estado psíquico 1 vez

Indicaciones Terapéuticas:

30

Los resultados de los ensayos farmacológicos y clíni-

cos de los derivados, conforme a la invención, permiten señalar particularmente las indicaciones terapéuticas siguientes:

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

Posología

10. 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:

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

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

Ejemplo I

25. Cápsulas
- | | |
|---|-------|
| dimaleato de 1-(carboxietil)-4-(2-p-fluorbenzhidril-oxietil)-piperazina (derivado nº 5) | 10 mg |
| excipiente para granulación | C.S. |
- o diclorhidrato de 1-(etoxicarboniletal)-4
30. $\left[\begin{array}{l} 2(4,4'-\text{difluorbenzhidril-oxietil}) \\ \text{zina (derivado nº 21) \end{array} \right]$ 5 mg

excipiente para granulación C.S.

Ejemplo II

Comprimidos

5. derivado nº 5 10 mg
excipiente para compresión (talco, almidon
estearato) C.S.
o derivado nº 21 5 mg
excipiente para compresión C.S.

Ejemplo III

10. Ampollas bebibles
derivado nº 5 15 mg
excipiente aromatizado C.S.P. 10 ml

Ejemplo IV

Ampollas inyectables

15. derivado nº 21 10 mg
suero fisiológico C.S.P. 10 ml

Ejemplo V

Supositorios

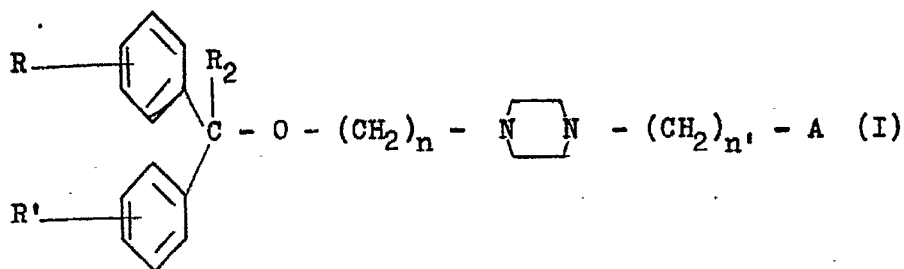
20. derivado nº 5..... 15 mg
glicéridos semi-sintéticos 2,10 g
o derivado nº 21 10 mg
glicéridos semi-sintéticos C.S.P. 2,10 g

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

REIVINDICACIONES

30. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados
1,4-disustituidos de la piperazina, de fórmula general:

5.

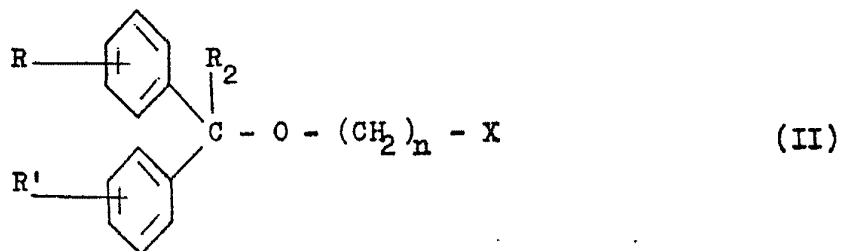


10.

en la que R y R' significan, independientemente, un grupo amido, 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; n' es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4; y A es un grupo que lleva una función orgánica trivalente, en particular una función ácida, éster, nitrilo, amida, carboximorfolino, 1-carboxi-4-metoxifenil-piperazina ó 1-carboxi-4-piperonil-piperazina; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque se hace reaccionar, en un disolvente orgánico, al calor y en presencia de un aceptor de hidrácido, un benzhidriloxi-ω-haloalquilo de fórmula general:

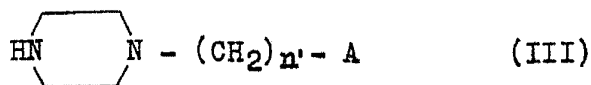
15.

20.



25.

con una piperazina mono-sustituída de fórmula:



en las que R, R', R₂, n, n' y A se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno.

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

5.

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

Madrid, 13 MAYO 1976

10.

LABORATORIOS SAUBA, y

RONCALES, S.A.

A. GOMEZ ACEBO Y RUBEN
D.º p. Firmados L. Costa Fernández

