



ESPAÑA

19 ES

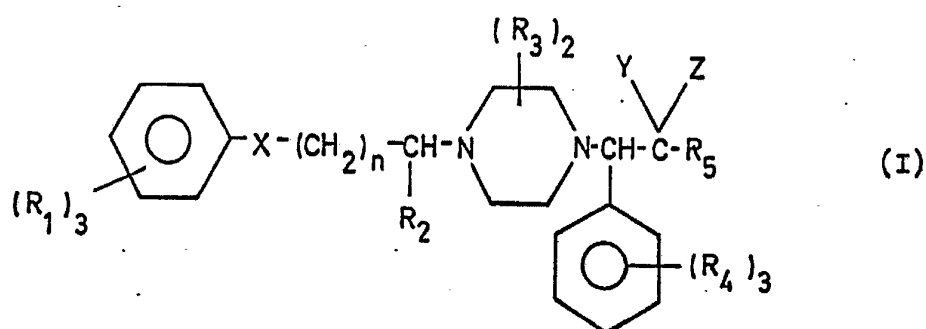
11	NUMERO	10	A 1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		
	6 abril 1977		

PATENTE DE INVENCION

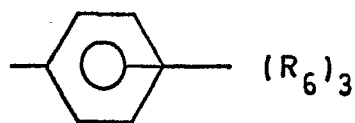
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
14112/76	7 abril 1976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERACINA".		
71 SOLICITANTE (S)		
SERDEX - SOCIETE D'ETUDES, DE RECHERCHES, DE DIFFUSION ET D'EXPLOITATION		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
92800 Puteaux (Francia), Tour Beau, 20 Rue Jean-Jaurès		
72 INVENTOR (ES)		
D. Bernard FALCONNET y D. Henri PINHAS		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Don Ignacio PONTI GRAU		

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina.

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención presentan la fórmula general:

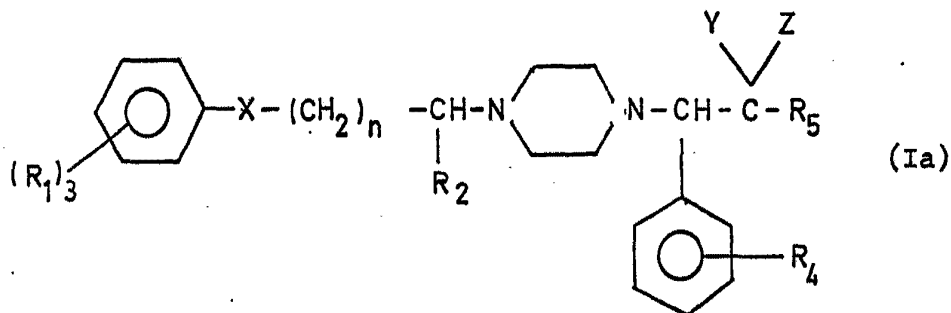


- 5 en la cual, los sustituyentes  $R_1$  representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un radical alquilo en  $C_1$  a  $C_6$ , un radical hidroxialquilo en  $C_1$  a  $C_6$ , un radical alcoxi en  $C_1$  a  $C_6$ , un radical alquil (en  $C_1-C_6$ ) carbonilo o
- 10 un radical cicloalquil (en  $C_3-C_7$ ) carbonilo, o bien dos de estos sustituyentes forman, con el núcleo bencénico al que están fijados, otro núcleo bencénico;  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en  $C_1-C_6$ ; los sustituyentes  $R_3$  representan, independientemente el uno del otro,
- 15 un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en  $C_1-C_6$ ; los sustituyentes  $R_4$  representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un radical alquilo en  $C_1-C_6$  o un radical alcoxi en  $C_1-C_6$ ;  $R_5$  representa un radical alquilo en  $C_1$
- 20 a  $C_6$  o un radical de fórmula:



en la cual:  $R_6$  tiene una significación idéntica a la indicada para  $R_1$ ; X representa un átomo de oxígeno o de azufre; n es un número entero de 1 a 3; Z es un átomo de hidrógeno, e Y es un radical hidroxilo, alcoxi en  $C_1$  a  $C_6$ , o bien Y y Z, tomados conjuntamente, representan un átomo de oxígeno, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Una clase ventajosa de compuestos de la fórmula I es la de los compuestos de fórmula Ia:

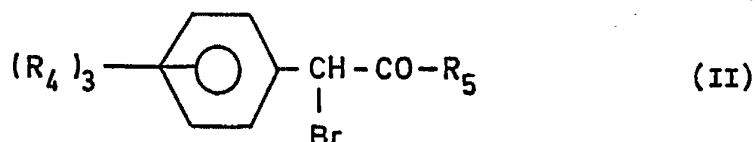


10 en la cual: los substituyentes  $R_1$  representan, independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo en  $C_1$  a  $C_6$ ; un radical hidroxialquilo en  $C_1$  a  $C_6$ , un radical alcoxi en  $C_1$  a  $C_6$ , un radical alquil (en  $C_1-C_6$ ) carbonilo, o bien dos de estos substituyentes forman, con el núcleo bencénico al que están fijados, un núcleo bencénico;  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en  $C_1-C_6$ ;  $R_4$  representa un

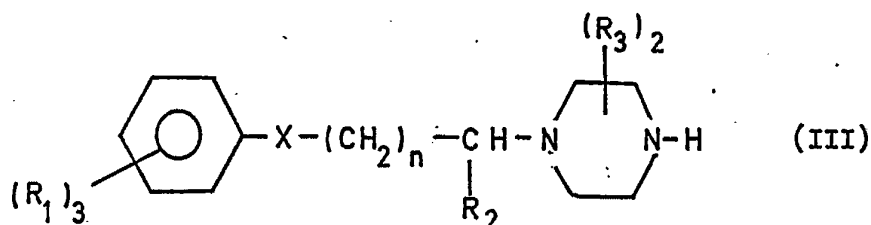
átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo o un radical alcoxí en  $C_1-C_6$ ;  $R_5$  representa un radical alquilo en  $C_1$  a  $C_6$  o un radical fenilo; X representa un átomo de oxígeno o de azufre; n es un número entero de 1 a 3; Z es hidrógeno, e Y es un radical hidroxí, alcoxí en  $C_1$  a  $C_6$  o alcaniloxi en  $C_1$  a  $C_6$ , o bien Y y Z, tomados conjuntamente, representan un átomo de oxígeno, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición pueden ser, especialmente, las formadas con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, fumárico, láctico y cítrico.

Según la invención, para preparar los compuestos de fórmula I se hace reaccionar una cetona alfa-bromada de fórmula:



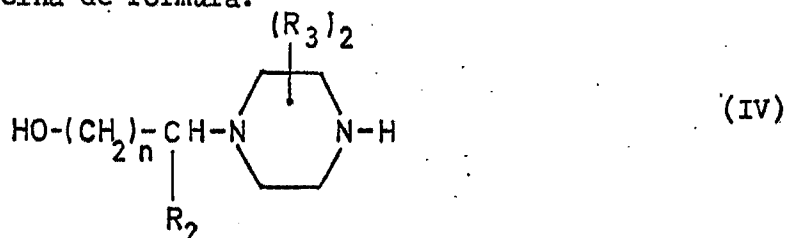
en la cual  $R_4$  y  $R_5$  tienen las significaciones indicadas antes, con un derivado de piperacina de fórmula:



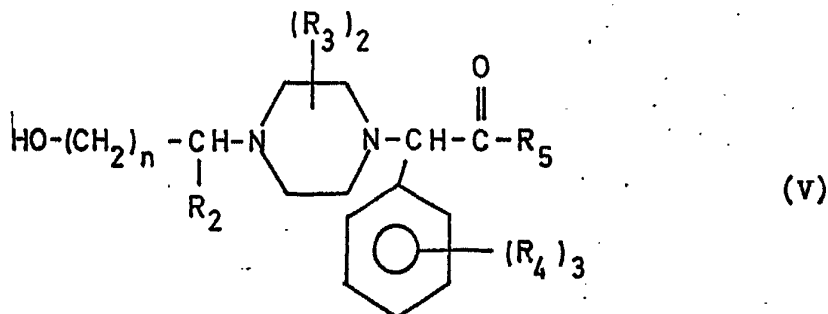
en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y n tienen las significaciones indicadas antes, obteniendo así un compuesto de fórmula I en la que Y y Z representan, conjuntamente, un átomo de oxígeno,

y, si se desea, se reduce el compuesto cetónico obtenido de esta manera en el alcohol correspondiente, es decir, en el compuesto correspondiente de fórmula I, en la cual Z es un átomo de hidrógeno e Y un radical hidroxilo, y, si se desea, se transforma el alcohol así obtenido en el éter alquílico o el éster correspondiente.

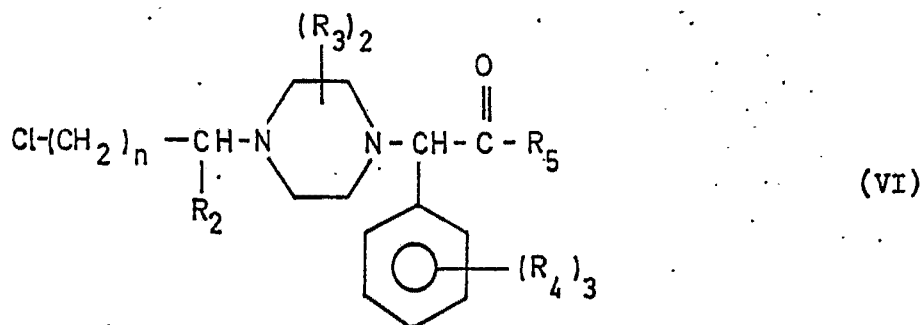
Para preparar los compuestos de fórmula I donde X es oxígeno o azufre se puede, en una variante, hacer reaccionar la cetona alfa-bromada de fórmula II con un derivado de piperacina de fórmula:



en la cual  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $n$  tienen las significaciones dadas antes, obteniendo de esta manera un compuesto de fórmula:



luego se hace reaccionar el compuesto de fórmula V con cloruro de tionilo, obteniendo así un compuesto de fórmula:



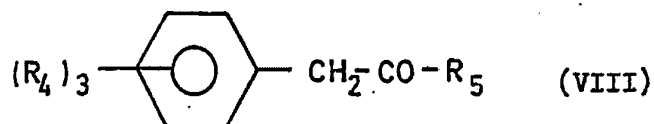
y se hace reaccionar en presencia de una base el compuesto de fórmula VI con un fenol o un tiofenol de fórmula:



obteniendo así un compuesto de fórmula I, donde X es oxígeno o azufre, e Y y Z representan, conjuntamente, oxígeno.

5 Luego se puede transformar el compuesto obtenido en los otros compuestos de fórmula I según el método descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula II utilizados como producto de partida pueden ser obtenidos de manera clásica, por acción del bromo sobre un compuesto de fórmula:



Los compuestos de fórmula III pueden ser obtenidos de manera clásica por la acción de un derivado de fórmula:



Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de fórmula I.

EJEMPLO 1

a) Preparación de la bromo-1 fenil-1 acetona.

5                   Se añade, a un mol de fenilacetona disuelta en 800 cc de benceno seco, gota a gota, bajo agitación durante 1 hora y a temperatura ambiente, un mol de bromo. El medio, colorado al principio, vira en algunos minutos al amarillo pálido. Terminada la adición se lava la fase orgánica con  
10 agua helada hasta pH neutro, luego se seca sobre sulfato de sodio y, finalmente, se elimina el benceno en baño maría y en vacío. Se obtiene un aceite verde que puede ser destilado. Punto de ebullición: 125°C/0,2 mm Hg.

De hecho, la solución bencénica es utilizada, después de secado, para proseguir la síntesis.

b) Preparación de la (N-beta-hidroxietil piperacino)-1 fenil-1 acetona.

Se añade a una solución de 1 mol de bromo-1 fenil-1 acetona en 800 cc de benceno seco, 1 mol de carbonato de potasio anhidro y 1 mol de N-beta-hidroxietil piperacina. Se  
20 lleva a reflujo bajo agitación durante 20 horas. Después del enfriamiento, la fase bencénica es lavada con agua hasta pH neutro, y luego concentrada en vacío. Se obtiene un aceite marrón que es recogido con cloruro de metileno que se  
25 extrae con agua acidificada mediante HCl. La fase acuosa es concentrada en vacío al baño maría y se obtiene un precipitado que es recogido con etanol hirviente, al que se añade agua hasta la disolución total. Por enfriamiento se obtiene

cristales blancos (diclorhidrato) que, después de escurridos y secados en vacío, funden a 240°C.

c) Preparación de la (N-beta-cloroetil piperacino)-1 fenil-1 acetona.

5                   A un mol de (N-beta-hidroxi etil piperacino)-1 fenil-1 acetona disuelta en 2 litros de cloruro de metileno, se añade a 0°C, gota a gota y bajo agitación, 2 moles de cloruro de tionilo. Terminada la adición se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vierte el medio reac-

10                   cional sobre hielo y se añade 3 moles de sosa. Se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Se seca sobre sulfato de sodio y, después de evaporación del disolvente, se obtiene un aceite viscoso marrón, que es empleado bruto para continuar la síntesis.

15                   d) Preparación de la (N-(fenoxi-2 etil-1) piperacino)-1 fenil-1 acetona.

                  Después de haber disuelto 1 mol de fenol y un mol de sosa en 1,5 litros de agua, se añade 1 mol de (N-beta-cloro etil piperacino)-1 fenil acetona disuelta en 300 cc

20                   de etanol y se lleva a reflujo bajo una violenta agitación, durante 24 horas. Después de enfriar se extrae el medio reaccional con cloruro de metileno, que es lavado dos veces con agua de sosa N/10 y luego con agua hasta pH neutro. Se evapora el disolvente y se obtiene un aceite viscoso que es

25                   recogido con agua clorhídrica y éter etílico. Se lava la fase acuosa dos veces con éter etílico y se concentra la fase acuosa. Se obtiene un precipitado que es recogido con etanol en ebullición, al que se añade agua hasta la disolu-

ción completa. Por enfriamiento se obtiene cristales blancos (diclorhidrato) que, escurridos y secados en vacío, funden a 137-140°C.

5 El espectro de resonancia magnética nuclear (en lo que sigue llamado R.M.N.) del producto obtenido es conforme a la fórmula del producto esperado.

#### EJEMPLO 2

Preparación del  $\gamma$ N-(fenoxi-2 etil-1) piperacino $\gamma$ -1 fenil-1 propanol-2.

10 A un mol de (N-fenoxi-2 etil piperacino)-1 fenil-1 acetona disuelta en 1 litro de metanol anhidro, se añade bajo agitación a 0°C 1 mol de BH<sub>4</sub>K en pequeñas fracciones. Terminada la adición (1 hora) se deja a temperatura ambiente durante 24 horas y bajo agitación. Se elimina el  
15 metanol en vacío al baño maría y se recoge con cloruro de metileno, que es lavado con agua hasta pH neutro. Por concentración se obtiene cristales blancos que funden a 100°C.

R.M.N. : Conforme

20 El producto es disuelto en etanol absoluto al que se añade, agitando, éter clorhídrico hasta pH ácido. Se obtiene cristales blancos (diclorhidrato) que funden a 197-200°C.

R.M.N.: Conforme.

#### EJEMPLO 3

25 a) (metil-2 fenoxi-1)-2 bromo-1 etano.

En 500 ml de agua se añade 1 mol de o-cresol, 1 mol de sosa y 4 moles de dibromo-1,2 etano. Se lleva a reflujo y bajo una violenta agitación durante 24 horas. Des-

pués del enfriamiento se decanta la fase orgánica, que es lavada enseguida con una solución de sosa al 5% y luego con agua hasta pH neutro. Se seca sobre sulfato de sodio y se destila. Punto de ebullición: 120°C/15 mm Hg.

5 b) N/[(metil-2 fenoxi-1)-2 etil-1] piperacina.

En 1000 ml de metil etil cetona se mezcla 1 mol de (metil-2 fenoxi-1)-2 bromo-1 etano, 1 mol de yoduro de sodio y 4 moles de piperacina anhidra. Se lleva a reflujo bajo agitación durante 20 horas. Se elimina el disolvente en vacío. El residuo es recogido con agua y se añade 1 mol de sosa. Se extrae la fase acuosa con éter y se lava la fase orgánica con agua. Se elimina el disolvente y se destila el aceite obtenido. Punto de ebullición: 180°C/15 mm Hg.

15 c) Diclorhidrato de  $\sqrt{N}$  {(metil-2 fenoxi-1)-2 etil-1} piperacino-1 fenil-1 butanona-2.

A 1 mol de N(metil-2 fenoxi-1)-2 etil piperacina disuelta en 1000 ml de metil etil cetona se añade 2 moles de carbonato de sodio anhidro y 1 mol de bromo-1 fenil-1 butanona-2. Se lleva a reflujo bajo agitación durante 5 horas. Se evapora el disolvente en vacío al baño maría y se recoge el residuo con agua. Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro, y se añade ácido clorhídrico bajo agitación. Por decantación se obtiene una fase aceitosa intermedia entre el cloruro de metileno y el agua clorhídrica. Esta fase aceitosa, después de separación, es recogida con acetona caliente y, por enfriamiento, se obtiene cristales que, después de recristalización en alcohol etílico de 95°, dan

cristales blancos que funden a 187-190°C.

R.M.N.: Conforme.

EJEMPLO 4

5 Diclorhidrato de  $\sqrt{N}$  {(metil-2 fenoxi-1)-2 etil-1} piperaci-  
no7-1 fenil-1 butanol-2.

A 1 mol de  $\sqrt{N}$  {(metil-2 fenoxi-1)-2 etil-1} piperaci-  
cino7-1 fenil-1 butanona-2 disuelta en 1000ml de metanol, se  
añade a pequeñas fracciones y a 0°C, 1 mol de  $BH_4K$ , agitan-  
do. Se deja bajo agitación y a temperatura ambiente durante  
10 24 horas. Se elimina el metanol en vacío al baño maría y se  
recoge el residuo con agua y éter etílico. Se lava la fase  
orgánica con agua hasta pH neutro, se seca sobre sulfato de  
sodio y se evapora el disolvente. Se obtiene un precipitado  
blanco que, recogido con etanol al que se añade éter clorhí-  
15 drico, da cristales blancos que, después de secado, funden  
a 247-250°C.

EJEMPLO 5.

a) Fenoxi-1 propanol-2.

A 1 mol de fenoxi acetona disuelta en 500 ml de  
20 metanol se añade, a pequeñas fracciones y a 0°C, 1 mol de  
 $BH_4K$ . Se deja bajo agitación y a temperatura ambiente duran-  
te 24 horas. Se elimina el metanol al baño maría en vacío y  
se recoge el residuo con agua y con éter. Se lava la fase  
orgánica con agua hasta pH neutro, se seca y se destila el  
25 aceite residual después de haber eliminado el disolvente.  
Punto de ebullición 139°C/20 mm Hg.

b) Metansulfonato de fenoxi-1 propilo-2.

A 1 mol de fenoxi-1 propanol-2 disuelto en 500 ml

de piridina se añade agitando 1 mol de metano sulfocloruro a una velocidad tal que la temperatura del medio reaccional alcanza 40 a 50°C. Cuando la reacción se ha terminado se tapa herméticamente y se deja a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vierte el medio reaccional sobre hielo y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con ácido sulfúrico diluido y luego se lava con agua hasta pH neutro. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene un aceite que se cristaliza. Se recoge con éter bajo agitación y se escurre el precipitado blanco. Punto de fusión: 58°C.

c) N(fenoxi-1 propil-2) piperacina.

En 1000 ml de metil etil cetona se mezcla 1 mol de metansulfonato de fenoxi-1 propilo-2, 4 moles de piperacina anhidra y 2 moles de carbonato de potasio. Se lleva a reflujo bajo agitación durante 45 horas. Se elimina el disolvente en vacío y se recoge el residuo con agua y con éter. Se vuelve a tratar la fase etérea con agua clorhídrica y se evapora la fase acuosa. El aceite obtenido es recogido con un mínimo de agua, se le añade 30 g de sosa y se extrae con éter dos veces. Se elimina el éter y se destila el aceite residual. Punto de ebullición: 104-105°C/0,1 mm Hg.

R.M.N.: Conforme.

d) Diclorhidrato de  $\sqrt{N(fenoxi-1 propil-2) piperacina}$ -1 fenil-1 acetona.

A 1 mol de N(fenoxi-1 propil-2) piperacina disuelta en 1000 ml de metil etil cetona se añade 2 moles de carbonato de potasio seco y 1 mol de bromo-1 fenil-1 acetona.

se lleva a reflujo bajo agitación durante 5 horas. Se evapora el disolvente en vacío y se recoge el residuo con agua que se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Se extrae la fase orgánica con agua clorhídrica, que es concentrada luego en vacío al baño maría. El aceite obtenido es recogido con alcohol etílico de 95° en ebullición y, por enfriamiento, se obtiene cristales blancos. Punto de fusión: 177-180°C.

R.M.N.: Conforme.

10 EJEMPLO 6

Diclorhidrato de  $\sqrt{N}$ (fenoxi-1 propil-2) piperacino-1 fenil-1 propanol-2.

A 1 mol de  $\sqrt{N}$ (fenoxi-1 propil-2) piperacino-1 fenil-1 acetona disuelta en 1000 ml de metanol se añade, a 0°C y en pequeñas fracciones, 1 mol de  $BH_4K$ . Se deja bajo agitación y a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el metanol en vacío y se recoge el residuo con éter y con agua. Se lava el éter con agua hasta pH neutro. Se evapora el éter y el precipitado blanco obtenido es recogido con etanol al que se añade éter clorhídrico. Los cristales blancos obtenidos después de recristalización en etanol funden a 237-240°C.

EJEMPLO 7

a) Fenoxi-3 cloro-1 propano.

25 Una mezcla de 1 mol de fenol, 1 mol de sosa y 2 moles de bromo-3 cloro-1 propano en 1000 ml de agua y 250 ml de alcohol etílico, es llevada a reflujo bajo agitación durante 24 horas. Después de enfriamiento se añade 30 g de

sosa al medio reaccional y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Se seca sobre sulfato de sodio, se concentra al baño maría en vacío y se destila el aceite residual. Punto de ebullición:  
5 118-120°C/15 mm Hg.

b) N(fenoxi-3 propil-1) piperacina.

En 1000 ml de metil etil cetona se mezcla 1 mol de fenoxi-3 cloro-1 propano, 1 mol de yoduro de sodio y 4 moles de piperacina anhidra. Se lleva a reflujo bajo agitación  
10 durante 24 horas. Se elimina el disolvente en vacío al baño maría y se vierte el residuo en agua. Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno y se lava con agua dos veces, se elimina el disolvente y se destila el aceite residual. Punto de ebullición: 115°C/0,05 mm Hg.

15 c) Diclorhidrato de  $\overline{N}$ (fenoxi-3 propil-1) piperacino-1 fenil-1 acetona.

En 1000 ml de metil etil cetona se mezcla 1 mol de N(fenoxi-3 propil-1) piperacina, 2 moles de carbonato de potasio seco y 1 mol de bromo-1 fenil-1 acetona. Se lleva a  
20 reflujo bajo agitación durante 5 horas. Se elimina el disolvente y se recoge el residuo con agua que se extrae con cloruro de metileno. Se lava con agua la fase orgánica hasta pH neutro y se extrae con agua clorhídrica. Se lava la fase acuosa con cloruro de metileno y se la concentra en  
25 vacío. Se obtiene un producto sólido que, recristalizado en etanol de 95° da, después de escurrido y secado, unos cristales. Punto de fusión 177-180°C.

R.M.N.: Conforme

EJEMPLO 8

Diclorhidrato de  $\sqrt{N}$ (fenoxi-3 propil-1) piperacino $\sqrt{-1}$  fenil-  
-1 propanol-2.

A 1 mol de  $\sqrt{N}$ (fenoxi-3 propil-1) piperacino $\sqrt{-1}$   
5 fenil-1 acetona disuelta en 500 ml de metanol se añade, a  
0°C y a pequeñas fracciones, 1 mol de  $BH_4K$ . Luego se deja  
bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se  
elimina el disolvente en vacío y se recoge el residuo con a-  
gua y con éter. Se lava la fase orgánica con agua hasta pH  
10 neutro y se evapora el disolvente. El sólido obtenido es  
disuelto en etanol al que se añade éter clorhídrico. El  
precipitado obtenido es recristalizado en etanol. Punto de  
fusión: 177-180°C.

R.M.N.: Conforme.

15 EJEMPLO 9

a) fenil tio-3 cloro-1 propano.

Una mezcla de 1 mol de tiofenol, 1 mol de sosa y  
2 moles de bromo-3 cloro-1 propano en 1000 ml de agua y 250  
ml de etanol, es llevada a reflujo bajo agitación durante  
20 20 horas. Después de enfriamiento se añade 30 g de sosa al  
medio reaccional y luego se extrae con cloruro de metileno.  
Se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Se seca  
sobre sulfato de sodio, se concentra y se destila. Punto de  
ebullición: 165°C/15 mm Hg.

25 R.M.N.: Conforme.

b) N(fenil tio-3 propil-1) piperacina.

En 1000 ml de metil etil cetona se mezcla 1 mol  
de fenil tio-3 cloro-1 propano, 1 mol de yoduro de sodio y

4 moles de piperacina anhidra. Se lleva a reflujo bajo agitación durante 24 horas. Se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el residuo con agua y con éter. Se lava el éter con agua, se seca y luego se concentra. El residuo es destilado en vacío. Punto de ebullición: 140°C/0,05 mm Hg.

R.M.N.: Conforme.

c) Diclorhidrato de  $\sqrt{N}$ (fenil tio-3 propil-1) piperacino $\sqrt{7}$ -1 fenil-1 pentanona-2.

En 1000 ml de metil etil cetona se mezcla 1 mol de N(fenil tio-3propil-1) piperacina, 2 moles de carbonato de potasio seco, y 1 mol de bromo-1 fenil-1 pentanona-2. Se lleva a reflujo bajo agitación durante 5 horas. Se elimina el disolvente y se recoge el residuo con agua, extrayendo con cloruro de metileno. Se lava con agua y después se extrae con agua clorhídrica, que se concentra en vacío. El aceite residual es recristalizado con una mezcla hidroalcohólica que da cristales blancos. Punto de fusión 207-210°C.

#### EJEMPLO 10

Diclorhidrato de  $\sqrt{N}$ (fenil tio-3 propil-1) piperacino $\sqrt{7}$ -1 fenil-1 pentanol-2.

Es obtenido mediante reducción por  $BH_4K$  en las mismas condiciones que en el ejemplo 8, a partir del compuesto del ejemplo 9. Punto de fusión: 252-255°C.

#### EJEMPLO 11

Diclorhidrato del acetato de  $\sqrt{N}$ (fenoxi-2 etil-1) piperacino $\sqrt{7}$ -1 fenil-1 propilo-2.

Se lleva a 80°C durante 1 hora, 1 mol de  $\sqrt{N}$ (fenoxi-2 etil-1) piperacino $\sqrt{7}$ -1 fenil-1 propanol-2 disuelto en

500 ml de anhídrido acético. Luego se evapora en vacío al baño maría y se recoge el residuo con éter al que se añade éter clorhídrico. El precipitado obtenido es recrystalizado en acetona. Punto de fusión: 157-160°C.

5 R.M.N.: Conforme.

En la tabla siguiente se ha reunido las características de diclorhidratos de compuestos de fórmula I, de los ejemplos 1 a 11, así como las de otros diclorhidratos preparados de manera análoga.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables presentan propiedades vasodilatadoras y pueden ser utilizados en terapéutica, especialmente para la regulación del sistema cardiovascular, particularmente como vasodilatadores periféricos.

15 A continuación se dará resultados de los estudios farmacológicos y toxicológicos que ponen de manifiesto estas propiedades.

#### I - ACCIÓN VASODILADORA.

##### 1.1 Material y método.

20 El ensayo ha sido realizado sobre perro anestesiado con pentobarbital (35 mg/kg/i.v.) puesto bajo respiración artificial y con perfusión de pentobarbital (5 mg/kg/H).

La presión arterial carotídea ha sido registrada por intermedio de una cápsula electromagnética, conectada a la arteria carótida. A partir de esta medida se ha calculado la presión arterial media, la presión sistólica, la presión diastólica y la presión diferencial.

El caudal femoral ha sido registrado a partir de

T A B L E I

EX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	X	Y	Z	n	F <sup>o</sup> C
1	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	137-140 <sup>o</sup>
2	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	197-200 <sup>o</sup>
3	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O		1	187-190 <sup>o</sup>
4	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	247-250 <sup>o</sup>
5	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	177-180 <sup>o</sup>
6	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	237-240 <sup>o</sup>
7	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		2	177-180 <sup>o</sup>
8	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	2	177-180 <sup>o</sup>
9	H	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	S	O		2	207-210 <sup>o</sup>
10	H	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	S	OH	H	2	252-255 <sup>o</sup>
11	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub> COO	H	1	157-160 <sup>o</sup>
12	4-CH <sub>3</sub> O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	192-195 <sup>o</sup>
13	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	O		1	197-200 <sup>o</sup>
14	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	182-185 <sup>o</sup>
15	H	H	H	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	O		1	137-140 <sup>o</sup>
16	H	H	H	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	152-155 <sup>o</sup>
17	3-CH <sub>3</sub> O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	187-190 <sup>o</sup>
18	2-Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	227-230 <sup>o</sup>
19	4-Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	227-230 <sup>o</sup>
20	4-CH <sub>3</sub> CO	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	232-235 <sup>o</sup>
21	3-CH <sub>3</sub> CO	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	207-210 <sup>o</sup>
22	4-Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	237-240 <sup>o</sup>
23	3,4-Benzo	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	227-230 <sup>o</sup>
24	4-CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	217-220 <sup>o</sup>
25	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	O		1	187-190 <sup>o</sup>

EX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	X	Y	Z	n	F <sup>o</sup> C
26	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	267-270 <sup>o</sup>
27	3-CH <sub>3</sub> O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	237-240 <sup>o</sup>
28	3,4-Benzo	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	227-230 <sup>o</sup>
29	2-Cl	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O		O	1	247-250 <sup>o</sup>
30	4-CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	227-230 <sup>o</sup>
31	3-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	197-200 <sup>o</sup>
32	2-Cl	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	262-265 <sup>o</sup>
33	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	O		O	1	247-250 <sup>o</sup>
34	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O		O	1	217-220 <sup>o</sup>
35	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O		O	1	232-235 <sup>o</sup>
36	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O		O	1	237-240 <sup>o</sup>
37	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O		O	1	217-220 <sup>o</sup>
38	H	H	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	O		O	1	177-180 <sup>o</sup>
39	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	247-250 <sup>o</sup>
40	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	247-250 <sup>o</sup>
41	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	242-245 <sup>o</sup>
42	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	257-260 <sup>o</sup>
43	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	267-270 <sup>o</sup>
44	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S		O	1	157-160 <sup>o</sup>
45	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O		O	1	227-230 <sup>o</sup>
46	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	OH	H	1	252-255 <sup>o</sup>
47	H	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	1	267-270 <sup>o</sup>
48	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O		O	1	177-180 <sup>o</sup>
49	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S	OH	H	1	227-230 <sup>o</sup>
50	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O		O	2	237-240 <sup>o</sup>

EX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	X	Y	Z	n	F <sup>o</sup> C
51	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	2	257-260 <sup>o</sup>
52	4-Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S		O	1	227-230 <sup>o</sup>
53	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S		O	1	247-250 <sup>o</sup>
54	4-Cl	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S		O	1	207-210 <sup>o</sup>
55	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S		O	1	177-180 <sup>o</sup>
56	4-Cl	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S		O	1	227-230 <sup>o</sup>
57	H	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S		O	1	197-200 <sup>o</sup>
58	4-Cl	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	OH	H	1	247-250 <sup>o</sup>
59	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S	OH	H	1	242-245 <sup>o</sup>
60	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	OH	H	1	242-245 <sup>o</sup>
61	4-Cl	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	OH	H	1	257-260 <sup>o</sup>
62	4-Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S	OH	H	1	247-250 <sup>o</sup>
63	H	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	OH	H	1	227-230 <sup>o</sup>
64	H	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O		O	1	167-170 <sup>o</sup>
65	H	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	OH	H	1	197-200 <sup>o</sup>
66	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O		O	2	207-210 <sup>o</sup>
67	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O		O	2	222-225 <sup>o</sup>
68	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	OH	H	2	237-240 <sup>o</sup>
69	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	OH	H	2	247-250 <sup>o</sup>
70	H	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O		O	2	217-220 <sup>o</sup>

un captador electromagnético situado alrededor de la arteria femoral. A partir de estos parámetros se ha calculado la resistencia periférica local.

### 1.2 Resultados.

5 Los compuestos de fórmula I han sido administrados por vía venosa a la dosis de 5 mg/kg y a razón de dos ensayos por producto.

Todos ellos han mostrado, con mayor o menor intensidad y duración de la acción, una actividad vasodilatadora periférica.

Entre estos compuestos, los de los ejemplos 1, 2 y 4 se han revelado como particularmente interesantes. A continuación se dará resultados más detallados sobre estos compuestos.

## 15 II - ACCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LOS EJEMPLOS 1, 2 y 4.

### 2.1 Acción periférica.

Los tres compuestos han mostrado una actividad vasodilatadora semejante, relativamente intensa y duradera a la dosis de 2,5 mg/kg.

PRODUCTOS	CAUDAL FEMORAL	RESISTENCIA PERIFÉRICA LOCAL
Ejemplo 4	> 30% 1 hora	↘ 30% a 30'
Ejemplo 1	> 25% 1 hora	↘ 20% a 30'
Ejemplo 2	> 100% inyec. > 15% 30'	↘ 15% a 30'

Se observa una disminución fugaz de la presión arterial en la inyección; la resistencia periférica local

disminuye con un aumento simultáneo del caudal femoral durante al menos 30 minutos.

#### 2.2 Estudio sobre el sistema nervioso autónomo.

Sobre perros anestesiados (pentobarbital, 35 mg/kg/I.V.), biva-  
5 gatomizados y no vagotomizados, se ha estudiado la acción de los compuestos en relación con los efectos tensoriales de la oclusión de las carótidas, de la estimulación del terminal central o periférico del vago, de la acetilcolina, de la noradrenalina, de la adrenalina y la i-  
10 soprenalina.

Los tres compuestos manifiestan una actividad adrenolítica importante, que inhibe en más de 50% los efectos hipertensores de la noradrenalina y la adrenalina.

#### 2.3 Estudio de la actividad espasmolítica.

15 Sobre órgano aislado, se ha estudiado la acción de los compuestos en relación con las contracciones colinérgicas y al Ba Cl<sub>2</sub> sobre duodeno de rata y contracciones histamínicas sobre ileón de cobaya. Los tres compuestos tienen una acción espasmolítica no específica, musculótropa y  
20 neurótropa para dosis comprendidas entre 10<sup>-7</sup> y 10<sup>-6</sup> M.

#### 2.4 Toxicidad aguda.

La toxicidad aguda ha sido estudiada por vía oral en ratas macho Sprague Dawley, puestos en ayunas la víspera del ensayo y repartidos en lotes homogéneos de 10 animales  
25 cada uno.

Los animales reciben una administración única de los productos a ensayar y son guardados en observación durante 14 días.

Las DL<sub>50</sub> son calculadas al cabo de 14 días en el umbral de probabilidad  $p = 0,05$ , según el método de Litchfield y Wilcoxon.

COMPUESTOS	DL <sub>50</sub> mg/kg
Ejemplo 4	700 (600 - 800)
Ejemplo 1	800 (500 - 1 200)
Ejemplo 2	250 (150 - 400)

5 La presente invención tiene, pues, igualmente por objeto composiciones terapéuticas que contienen, a título de principio activo, un compuesto de fórmula I o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, especialmente en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención pueden ser administradas al hombre, especialmente por vía oral o parenteral.

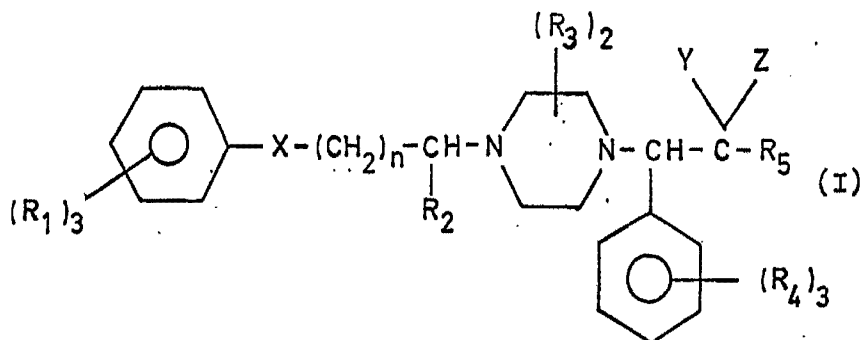
Estas composiciones pueden ser, especialmente, en forma de cápsulas, comprimidos o soluciones inyectables.

15 Estas composiciones pueden contener especialmente de 1 a 60% de principio activo según el modo de administración.

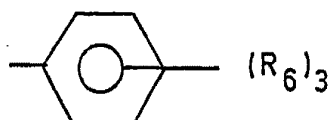
La dosis diaria en el caso del adulto puede ser de 50 a 2000 mg de principio activo.

## R E I V I N D I C A C I O N E S

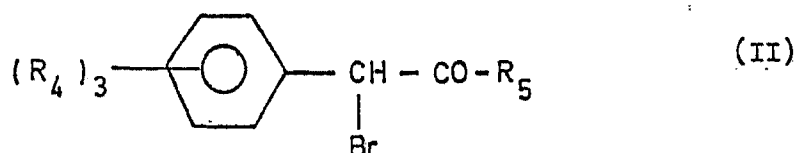
1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, de fórmula general:



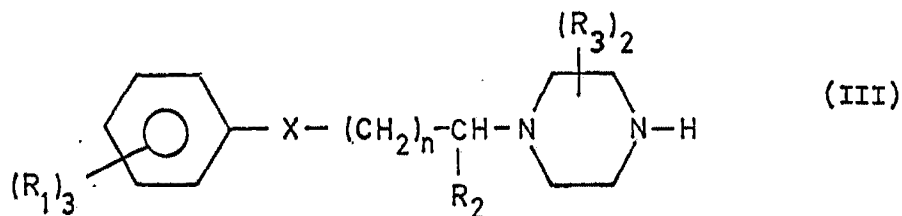
en la cual los substituyentes  $R_1$  representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un radical alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un radical hidroxialquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un radical alcoxi en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un radical alquil (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonilo o un radical cicloalquil (en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) carbonilo, o bien dos de estos substituyentes forman con el núcleo bencénico al que están fijados, otro núcleo bencénico;  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; los substituyentes  $R_3$  representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; los substituyentes  $R_4$  representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un radical alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  $R_5$  representa un radical alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un radical de fórmula:



en la cual  $R_6$  tiene una significación idéntica a la dada para  $R_1$ , X es un átomo de oxígeno o de azufre, n es un número entero de 1 a 3, Z es un átomo de hidrógeno e Y es un radical hidroxilo, alcoxi en  $C_1$  a  $C_6$ , o bien Y y Z, tomados  
 5 juntos, representan, un átomo de oxígeno, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una cetona alfa-bromada, de fórmula :



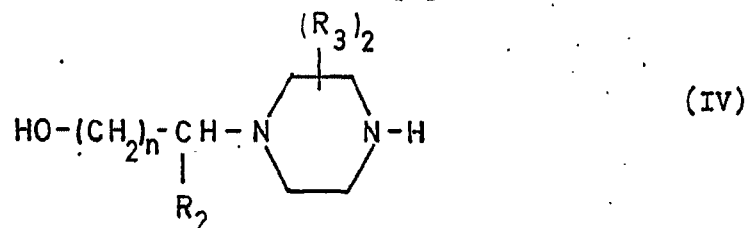
en la cual  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación dada antes, con  
 10 un derivado de piperacina de fórmula:



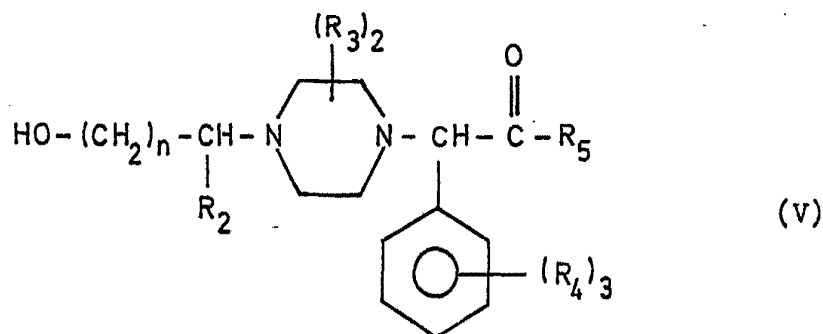
en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y n tienen las significaciones dadas antes, obteniendo así un compuesto de fórmula I en la que Y y Z representan juntos un átomo de oxígeno, y, si se desea, se reduce el compuesto cetónico obtenido de esta manera en  
 15 el alcohol correspondiente, es decir, en el compuesto correspondiente de fórmula I en la que Z es un átomo de hi-

drógeno e Y un radical hidroxilo, y si se desea, se transforma el alcohol así obtenido en el éter alquílico o el éster correspondiente.

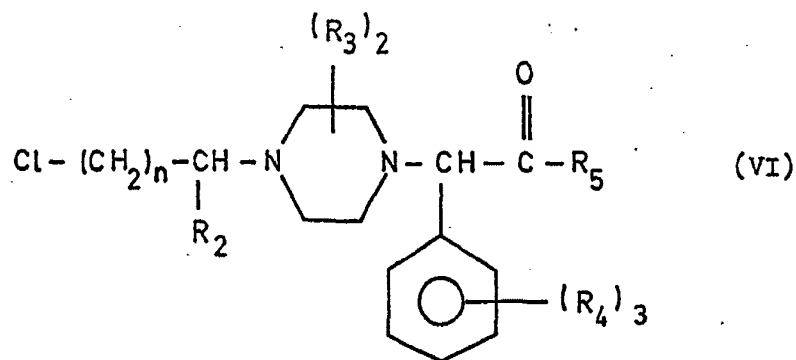
2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, según la reivindicación 1, de fórmula I y en la que X es oxígeno o azufre, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la cetona alfa-bromada de fórmula II con un derivado de piperacina de fórmula:



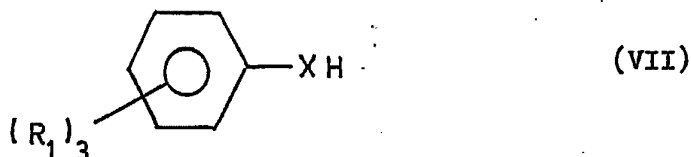
en la que  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $n$  tienen las significaciones dadas antes obteniendo así un compuesto de fórmula:



luego se hace reaccionar el compuesto de fórmula V con cloruro de tionilo, obteniendo así un compuesto de fórmula:



y se hace reaccionar en presencia de una base el compuesto de fórmula (VI) con un fenol o un tiofenol de fórmula:



obteniendo así un compuesto de fórmula I en la que X es oxígeno o azufre, e Y y Z representan juntos oxígeno.

5                   3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción de la cetona alfa-bromada de fórmula II sobre un derivado de piperacina de fórmula III o IV en un disolvente elegido entre  
10 el benceno, un alcohol y una cetona.

                  4. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que se opera a la temperatura de reflujo del disolvente y en presencia de un aceptador de á-  
15 cido.

                  5. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina.

La presente memoria consta de veintiocho hojas.

Barcelona, 6 de abril de 1977

SERDEX - SOCIETE D'ETUDES, DE RE-  
CHERCHES, DE DIFFUSION ET D'EX-  
PLOITATION

p.a.