

20 JUL. '78

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

(11)

(21)

(22)

NUMERO

465.939

FECHA DE PRESENTACION

13-1-78

(10) A1



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 1539/77	14-1-77	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA META-TRIFLUORO METILFENILPIPERAZINA".

(71) SOLICITANTE (ES)

METABIO-JOULLIE (File: 10012/5)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Zone d'Emploi, 23-25 avenue Morane-Saulnier, Meudon, Hauts-de-Seine, Francia.

(72) INVENTOR (ES)

Maurice JOULLIE, Gabriel MAILLARD, Lucien LAKAH, Christian Jean Marie WAROLIN y Yves Robert Alain PASCAL.

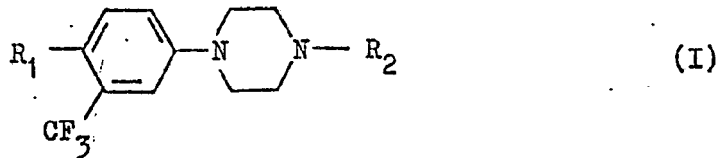
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.789)

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de meta-trifluorometilfenilpiperazina.

Los compuestos responden a la fórmula:



10 en la que:

R_1 representa un átomo de hidrógeno o de flúor, y

R_2 representa un radical alcohilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo o cicloalcoholalcohilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, llevando cada uno de estos radicales uno o dos grupos hidroxilo o un grupo oxo y, en su caso, también una agrupación meta-trifluorometilfenil-4-piperazino ó (trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazino, con la condición de que R_2 no represente un radical monohidroxialcohilo cuando

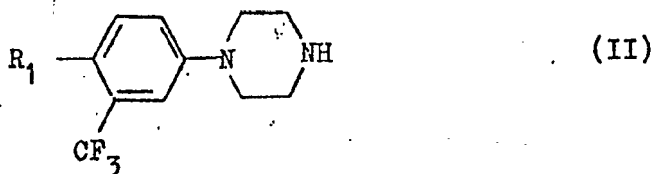
15 R_1 es un átomo de hidrógeno,

20 así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

La invención comprende más particularmente los compuestos que responden a la fórmula (I) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical dihidroxi-2,3-propilo, hidroxil-2-ciclohexilo, oxo-2-ciclohexilmetilo, (meta-trifluorometilfenil-4-piperazino)-3-hidroxil-2-propilo, oxo-2-ciclopentilmetilo, hidroxil-2-ciclohexilmetilo, (meta-trifluorometilfenil-4-piperazino)-3-oxo-2-propilo, o bien oxo-2-cicloheptilmetilo, ó R_1 representa un átomo

1 mo de flúor y R_2 representa un grupo hidroxil-2-etilo, oxo-
 -2-ciclohexilmetilo, Δ (trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-
 -piperazino Δ -3-hidroxi-2-propilo ó dihidroxil-2,3-propilo,
 5 así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente
 aceptables.

Los compuestos de la invención se pueden preparar
 por reacción de un compuesto que responde a la fórmula:



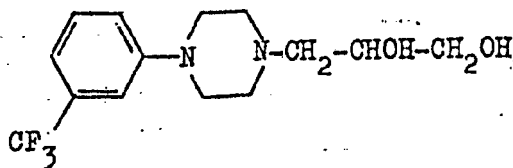
en la que R_1 es un átomo de hidrógeno o de flúor, con un
 derivado halogenado y/o epoxidado del radical R_2 antes de-
 finido, o también con un derivado R_2H y formaldehido cuando
 15 R_2 comprende un grupo oxo, reacción que puede estar segui-
 da por una oxidación o una reducción efectuada de manera
 habitual.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos y es-
 tán disponibles en el comercio. La N-m-trifluorometilfenil-
 20 piperazina ($R_1 = H$) ha sido descrita en la patente de Gran
 Bretaña nº 948.767, y la N-(trifluorometil-3-fluoro-4-fe-
 nil)-piperazina en la patente de los EE.UU. de América nº
 3.637.705.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

25 Ejemplo 1

Δ (m-trifluorometilfenil)-4-piperazino Δ -3-propanodiol-1,2

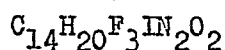


30

Se disuelven 13,5 g (58,6mmoles) de m-trifluoro-

1 metilfenilpiperazina en una mezcla de 67,5 ml de butanol y
 7,5 ml de cloro-3-propanodiol-1,2 (90,5 mmoles). Se añaden
 10,6 g de carbonato sódico en polvo fino, y se calienta a
 5 reflujo durante 16 h agitando. Se enfría y se filtra la
 solución, y luego se aclara el residuo con propanol calien-
 te y se evapora la solución. Se recoge el residuo con éter
 y una solución al 10% de carbonato sódico. Se decanta, se
 10 aclara con agua, y se evapora. Se obtiene un aceite cuyos
 espectros IR, de RMN y de masas son compatibles con la es-
 tructura propuesta.

Se prepara el yodhidrato añadiendo ácido yodhídri-
 co concentrado a una solución de la base al 10% en isopro-
 panol. Se filtra, se recristaliza en isopropanol. Se obtie-
 nen 13,9 g (rendimiento 55%) de cristales blancos. F = 156-
 15 -157°C (LJ 1142).

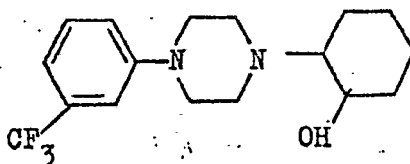


Calculado, %: C 38,9 H 4,66 N 6,48 I 29,4

Encontrado, %: C 38,6 H 4,77 N 6,40 I 29,6

Ejemplo 2

/(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino/2-ciclohexanol



25 Se calienta durante 4 horas a 145°C una mezcla de
 14 g (60 mmoles) de m-trifluorometilfenilpiperazina y 5,88
 g (6 ml, 60 mmoles) de óxido de ciclohexano. Se enfría y se
 cromatografía sobre 200 g de sílice. Se eluye sucesivamen-
 te con cloruro de metileno, luego con cloroformo, progresi-
 vamente enriquecido en metanol.

30 Se separan 7,9 g (rendimiento 40%) de aceite, cu-

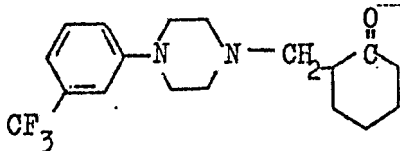
1 yos espectros IR, de RMN y de masas con compatibles con la estructura propuesta. Se pone en solución la base en acetona, y se añade poco a poco ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene el diclorhidrato. F = 225-229°C (LJ 1143).

5 $C_{17}H_{25}Cl_2F_3N_2O$
 Calculado, %: C 50,88 H 6,2 N 6,98 Cl 17,66
 Encontrado, %: C 50,98 H 6,43 N 7,06 Cl 17,53

Ejemplo 3

/(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino/7-metil-2-ciclohexanona

10



15

Se introducen 12,8 g (55,6 mmoles) de bromhidrato de m-trifluorometilfenilpiperazina en 68 ml de etanol. Se añaden 2,0 g (66 mmoles) de paraformaldehído y 4,8 g (5,1 ml, 49 mmoles) de ciclohexanona, con agitación, y luego 0,025 ml de ácido bromhídrico concentrado al 48%, y luego se lleva a reflujo. Los cristales se disuelven poco a poco. Se calienta durante 8 h y se deja enfriar. Se filtran los cristales obtenidos, se recristalizan en isopropanol y se obtienen 14,1 g (rendimiento 70%) de bromhidrato. F = 175-176°C (LJ 1144).

20

$C_{18}H_{24}BrF_3N_2O$
 Calculado, %: C 51,22 H 6,19 N 6,65 Br 18,88
 Encontrado, %: 51,25 6,10 6,67 18,97

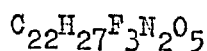
25

Por neutralización mediante carbonato sódico al 10% en agua, en presencia de benceno, se obtiene la base libre en solución. Se seca y se evapora. Los espectros IR, de RMN y de masas son compatibles con la estructura propuesta.

30

Fumarato (LJ 1151). F = 145°C

1



Calculado, %: C 57,89 H 5,96 N 6,14

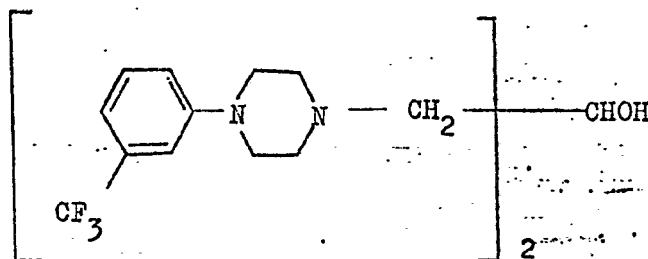
Encontrado, %: 57,67 5,87 5,98

Ejemplo 4

5

bis-/(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino/-1,3-propanol-2

10

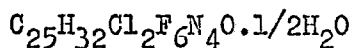


15

Se introducen 64 g de m-trifluorometilfenilpiperazina (0,28 moles) en un matraz de fondo redondo calentado en baño de aceite. Se añaden con agitación 7,5 ml (0,096 moles) de epiclorhidrina y se calienta progresivamente en una hora hasta 120°C. Durante las seis horas siguientes se eleva progresivamente la temperatura en 10°C por hora, hasta que la temperatura del baño de aceite alcanza 180°C. Se calienta aún 4 h a esta temperatura, y se deja enfriar. Se recoge en cloroformo y sosa normal, se lava con agua, se seca y se evapora. Se disuelve el producto bruto en etanol y se añade ácido clorhídrico concentrado hasta pH ácido. Se precipita el clorhidrato por adición de ácido. Se filtra, se recristaliza en una mezcla de 1/3 de etanol y 2/3 de agua en volumen. Se obtienen 46,5 g de clorhidrato hemihidratado. F = 240-245°C (LJ 1145).

20

25



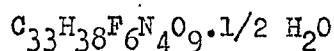
Calculado, %: C 49,43 H 5,63 N 9,22 Cl 11,67

Encontrado, %: 49,70 5,81 9,24 11,64

30

Se pone el clorhidrato en suspensión en cloroformo,

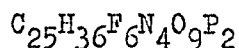
1 y se añade poco a poco sosa normal con fuerte agitación.
 Cuando se ha disuelto todo se aclara con agua saturada de
 cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene un aceite
 cuyos espectros IR, de RMN y de masas son compatibles con
 5 la estructura propuesta. Se prepara el fumarato hemihidra-
 tado en propanol (LJ 1152).



Calculado, %: C 52,31 H 5,15 N 7,39

Encontrado, %: 52,23 5,29 7,35

10 Se prepara el difosfato en etanol, se recristaliza
 en etanol. F = 190-192°C (LJ 1154).

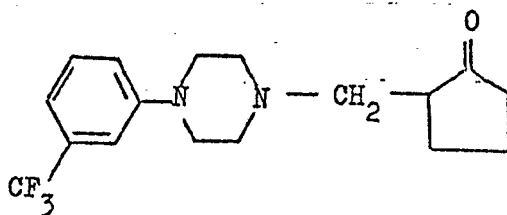


Calculado, %: C 42,14 H 5,09 N 7,86 P 8,69

Encontrado, %: 42,02 5,21 7,99 9,10

15 Ejemplo 5

/(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino7-metil-2-ciclopentano-
na



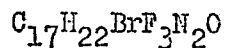
20

25

Se disuelven 12,8 g (55,6 mmoles) de bromhidrato
 de m-trifluorometilfenilpiperazina, 2,0 g (66 mmoles) de
 paraformaldehído y 4,10 g (49 mmoles) de ciclopentanona en
 68 ml de etanol. Se añaden 0,025 ml de ácido bromhídrico
 concentrado al 48%, y se calienta 16 h a reflujo. Tras en-
 friamiento se filtran los cristales que se han formado, y
 se recristalizan en isopropanol. Se obtienen 12,9 g (rendi-
 miento 65%) de bromhidrato. F = 180-185°C (LJ 1160).

30

1



Calculado, %: C 50,13 H 5,44 N 6,87

Encontrado, %: 50,54 5,68 6,92

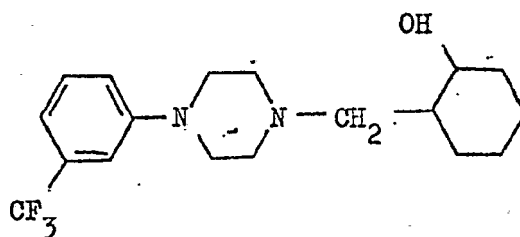
5

La base, liberada con sosa 0,1N, se somete a extracción con benceno. Tras secado y evaporación del disolvente, los espectros IR, de RMN y de masas están de acuerdo con la estructura propuesta.

Ejemplo 6

[(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino]-metil-2-ciclohexanol

10



15

Se disuelven 11,0 g de [(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino]-metil-2-ciclohexanona (32 mmoles), obtenida según el ejemplo 1, en etanol, y se enfría. Se añaden poco a poco, agitando, 10 g de borohidruro sódico por pequeñas cantidades. La evolución de la reacción se sigue sobre capa delgada de sílice⁺. Cuando se ha transformado todo, se añade acetona, luego agua y por último sosa normal. Se extrae con éter, se lava con agua saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene un aceite del que se prepara el fumarato, en mezcla isopropanol-agua.

25

Se obtienen 9,3 g de producto (rendimiento 63%).

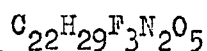
F = 156-158°C (lit 1161).

⁺Nota: Se efectúan las cromatografías sobre capa delgada en placa de sílice fluorescente Merck, eluyendo con cloroformo que contiene 10% de metanol en volumen. Se revela por pulverización de reactivo de Dragendorff.

30

120178

1



Calculado, %: C 57,63 H 6,37 N 6,11

Encontrado, %: 57,70 6,45 6,00

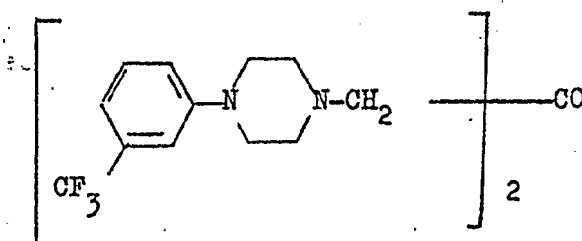
5

Por neutralización del fumarato se obtiene la base libre, cuyos espectros IR, de masas y de RMN están de acuerdo con la estructura propuesta.

Ejemplo 7

bis-(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino-1,3-propanona-2

10



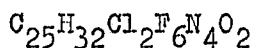
15

Se disuelven 13,2 g (25,5 mmoles) de bis-(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino-1,3-propanol-2, obtenido según el ejemplo 4, en 132 ml de sulfóxido de dimetilo anhidro (DMSO), y se añaden 15,76 g de dicitclohexilcarbodiimida (76,5 mmoles) y luego 56 mmoles de ácido fosfórico anhidro, cristalizado. Se deja durante 48 h a temperatura ambiente, se añaden 1,8 ml de agua, se agita durante 2 h y se filtra. Se aclara con éter, se lava 3 veces con una solución de bicarbonato sódico saturado. Se seca, se evapora, se cromatografía sobre sílice, eluyendo con cloruro de metileno y luego con cloroformo progresivamente enriquecido en metanol. Los espectros IR, de RMN y de masas de la base obtenida están de acuerdo con la estructura propuesta.

25

Se prepara el clorhidrato hidratado en éter, añadiendo éter clorhídrico. Se obtienen 6,17 g (rendimiento 40%). $T = 260-265^{\circ}C$ (LJ 1163).

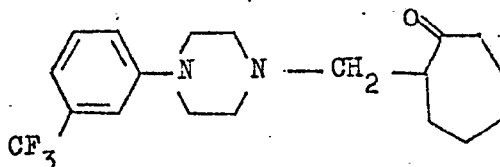
30



1 Calculado, %: C 49,59 H 5,32 N 9,25 Cl 11,71
 Encontrado, %: 49,20 5,60 9,20 11,19

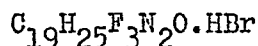
Ejemplo 8

5 [(m-trifluorometilfenil)-4-piperazino]-metil-2-ciclohepta-
nona



10 Se calienta a reflujo una mezcla de 12,8 g (0,041 moles) de bromhidrato de m-trifluorometilfenilpiperazina, 5,47 g (0,04 moles) de cicloheptanona, 2,0 g (0,066 moles) de paraformaldehído y 0,1 ml de ácido bromhídrico concentrado, durante 12 horas, en 68 ml de etanol. Se deja enfriar,
 15 se filtra y se recristaliza en isopropanol.

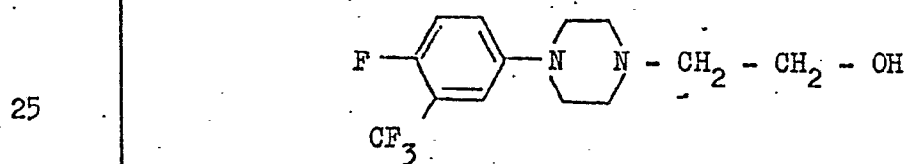
Se obtienen 9,47 g (rendimiento 53%) de producto (bromhidrato). F = 197°C (LJ 1176).



20 Calculado, %: C 52,42 H 6,02 N 6,43 Br 18,36 Base 81,4
 Encontrado, %: 52,36 6,16 6,35 18,65 80,6

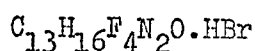
Ejemplo 9

[(trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazino]-2-etanol



30 Se calientan a reflujo 10 g (0,04 moles) de (trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazina y 7 g (0,056 moles) de bromo-2-etanol, durante 4 h, en 60 ml de n-butanol. Se deja enfriar, se filtra y luego se cristaliza en etanol.

1 Se obtienen 9,15 g (rendimiento 61%) de cristales blancos (bromhidrato). F (desc.) = 248-249°C (LJ 1195).



Calculado, %: C 41,84 H 4,59 N 7,51 Br 21,41 Base 78,3

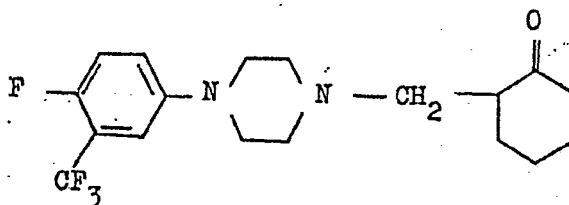
Acido 21,7

5 Encontrado, %: 41,69 4,58 7,42 21,66 Base 79,7

Acido 22,1.

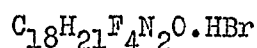
Ejemplo 10

10 /((trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazino)-metil-2-
-ciclohexanona



15 Se calientan 10,5 g (0,032 moles) de (trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazina, 5 ml (4,74 g: 0,048 moles) de ciclohexanona, 1,6 g (0,053 moles) de paraformaldehído y 0,05 ml de ácido bromhídrico concentrado, durante 14 horas, a reflujo en 53 ml de etanol. Tras enfriamiento se evapora el disolvente y se recristaliza en isopropanol.

20 Se obtienen 4,6 g (rendimiento 33%) de producto (bromhidrato). F = 190°C (LJ 1196).

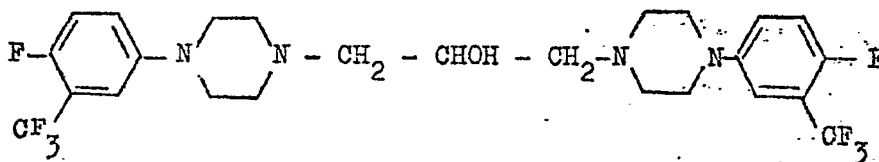


25 Calculado, %: C 49,33 H 5,06 N 6,39

Encontrado, %: 49,21 5,22 6,37

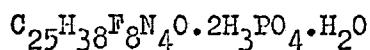
Ejemplo 11

30 bis-((trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazino)-1,3-
-propanol-2



Se agita una mezcla de 10 g de (trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazina (0,04 moles) y de 1,56 ml (1,84 g: 0,02 moles) de epiclorhidrina durante dos horas, a temperatura ambiente. Se añaden 2,8 g (0,02 moles) de carbonato potásico, y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h 30. Se filtra, se aclara con propanol, se evapora la solución orgánica. Luego se somete el residuo a extracción con éter, y se lava con una solución de sosa 0,1N, y luego con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico. Se evapora para obtener la base bruta, y luego se disuelve esta en etanol de 90° y se añaden 2 equivalentes de ácido fosfórico cristalizado. Se filtran los cristales tras enfriamiento en nevera, y se recristaliza en etanol de 90°.

Se obtienen 4,28 g (rendimiento 28%) de cristales blancos. F = 190°C (difosfato). (LJ 1198).

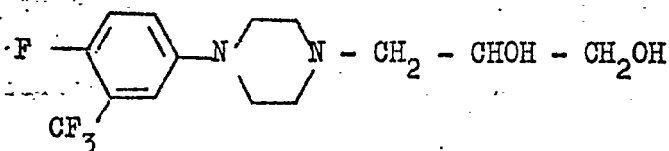


Calculado, %: C 39,17 H 4,73 N 7,30

Encontrado, %: 38,98 4,65 7,25

Ejemplo 12

[(trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazino]-3-propanodiol-1,2

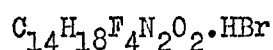


1 Se calienta a reflujo una mezcla de 4,5 g (0,018 moles) de (trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazina y 4,0 g (0,026 moles) de bromopropanodiol-1,3. Se añaden poco a poco 2,8 g (0,02 moles) de carbonato potásico en el curso de la reacción.

5 Tras 11 horas de calentamiento se deja enfriar, se evapora el butanol, se recoge con agua y se extrae con cloroformo. Se obtienen 6,7 g de un aceite rojo que cristaliza. Se cromatografía este aceite sobre sílice, eluyendo con cloroformo que contiene 2% de metanol.

10 Se sigue la separación sobre capas delgadas. Se unen las fracciones que contienen el producto y se evapora. Se obtienen 4,5 g de aceite amarillo. Este aceite se disuelve en isopropanol a ebullición, al que se añade poco a poco 1 ml de ácido bromhídrico concentrado. Por enfriamiento se obtienen cristales que se filtran.

15 Obtenido: 3,45 g (rendimiento 47%) de cristales blancos (bromhidrato). F = 222°C (LJ 1211).



20 Calculado, %: C 41,70 H 4,75 N 6,95
Encontrado, %: 41,76 4,78 6,93

Los compuestos de la invención se han sometido a un estudio farmacológico.

Toxicidad aguda en ratones

25 Los productos se administran a dosis crecientes (en progresión aritmética) a lotes de 5 ratones hembra SWISS, EOPS, NMRI/Han, procedentes de la cría EVIC CEBA y con un peso medio de 22 g.

30 Para la vía intravenosa, los productos se solubilizan en agua destilada; para la vía oral, se ponen en suspen

1 sión en solución de goma arábiga al 10% (volumen adminis-
trado: 0,5 ml/22 g de peso del cuerpo).

Las DL 50 se calculan por el método de KARBBER y
BEHRENS (B.) (Arch.Exp.Path.Pharmakol. 1935, 177, 379-388).

5 Para cada una de las vías de administración se in-
dica igualmente:

- la DL 0 ó dosis máxima tolerada
- la DL 100 ó dosis mínima siempre letal.

10 El número de animales supervivientes en los dife-
rentes lotes se verifica definitivamente 15 días tras la
administración de los productos.

Los resultados se resumen en la tabla nº 1

15

20

25

30

120178

1

5

10

15

20

25

30

120178

TABLA 1

Productos	Dosis en mg/kg								
	Vía intravenosa			Vía oral					
	DL 0	DL 50	DL 100	DL 0	DL 50	DL 100	DL 150	DL 200	DL 250
IJ 1142	225	252	300	750	1125	1500			
IJ 1143	56	59	84	250	625	1000			
IJ 1144	37,5	61	75	1250	1825	2250			
IJ 1145 +	-	-	-	200	580	1000			
IJ 1152 +	25	36	50	125	225	375			
IJ 1154 +	25	37,5	44	50	135	200			
IJ 1160	62,5	74	87,5	500	975	1500			
IJ 1161	50	66	87,5	750	1500	2000			
IJ 1163	12,5	18	22,5	125	180	250			
IJ 1176	-	-	-	1500	1950	2500			
IJ 1195	-	-	-	300	844	1250			
IJ 1196	-	-	-	625	937	1250			

(continua)

1

5

10

15

20

25

30

120178

TABLA 1 (continuación)

Productos	Dosis en mg/kg					
	Vía intravenosa			Vía oral		
	DL 0	DL 50	DL 100	DL 0	DL 50	DL 100
IJ 1198	-	-	-	50	225	400
IJ 1211	-	-	-	500	925	1250

* Estos tres productos corresponden a sales diferentes de una misma base:

IJ 1145 diclorhidrato

IJ 1152 difumarato

IJ 1154 difosfato

1

ESTUDIO FARMACOLOGICOI - Acción en el campo del sistema nervioso central
=====A - Métodos y protocolos experimentales

5

1) Acción sobre la actividad motriz espontánea del
ratón

10

30 minutos tras administración oral de los productos estudiados, los ratones (12 por lote) se instalan en las jaulas individuales del armario actimétrico de BOISSIER (BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), Arch.Int.Pharmacodyn. 1965, 158, 212-221) y se desplazan delante de dos células fotoeléctricas situadas según coordenadas rectangulares. Contadores registran los desplazamientos durante 20 minutos. Los resultados se expresan como tanto por ciento de variaciones de la actividad motriz en relación al lote de animales testigo.

15

2) Acción sobre la temperatura central del ratón

20

La temperatura rectal de los ratones (lotes de 10 animales) se mide con ayuda de un termopar ELLAB. Luego se administran por vía oral los productos ensayados, y se toma la temperatura 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas y 6 horas después.

25

3) Acción sobre la narcosis con pentobarbital en ratones

30

30 minutos tras administración de los productos, los ratones (lotes de 10 animales) reciben una inyección de pentobarbital a una dosis (50 mg/kg I.V.) que implica, en animales testigo que no han recibido más que el vehículo de administración (solución de goma arábiga al 10%), un sueño de aproximadamente 30 a 60 minutos. El tiempo de hipnosis de cada ratón se cuenta en minutos desde el momento en que

1 el animal puede ser puesto sin resistencia de espaldas, hasta aquel en que se vuelve a poner espontáneamente sobre las patas.

5 En los lotes tratados y en el lote testigo se calcula la media de los tiempos de sueño, y se expresan los resultados en tantos por ciento de variación respecto al lote testigo.

4) Acción sobre el ensayo de la tracción en ratones (lotes de 10 animales)

10 Este ensayo, descrito por COURVOISIER (S.) (J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 25), aprecia la presencia o ausencia de restablecimiento de un ratón presentado por las patas anteriores a un hilo metálico horizontal. 30 minutos, 1 hora y 2 horas tras administración oral de los productos
15 ensayados, se observa el tanto por ciento de ratones que no pueden agarrarse al hilo con una de sus patas posteriores en menos de 5 segundos.

5) Búsqueda de acción anticonvulsiva respecto al electrochoque en ratones (lotes de 10 animales)

20 30 minutos tras administración de los productos, se busca la protección inducida respecto a crisis tónica (extensión de las patas posteriores) provocada por un estímulo eléctrico transcraneal supramaximal (13 a 16 mA durante 0,1 seg).

25 Los resultados se expresan en tantos por ciento de protección respecto al lote testigo.

6) Acción sobre la toxicidad de grupo de la anfetamina en ratones (lotes de 10 animales)

30 minutos tras administración de los productos estudiados se inyecta bitartrato de anfetamina por vía in-

1 traperitoneal, en dosis de 10 mg/kg (dosis prácticamente 100% mortal) a ratones agrupados de a 10 en cajas de 12 x 18 x 13 cm. Se observa el número de animales supervivientes 24 horas tras la anfetamina.

5 7) Búsqueda de una acción cataleptígena en ratas
(lotes de 5 animales)

Tras administración oral de los productos estudiados, el grado de catalepsia se aprecia cada 30 minutos durante 6 horas, por el ensayo del cruce de patas homolaterales según BOISSIER (J.R.) y SIMON (P.) (Thérapie, 1963, 18, 1257-1277), adoptando la notación siguiente:

0 = el animal no está cataleptico

1 = el animal conserva la posición de un solo lado

2 = el animal conserva la posición de los dos lados.

15

20

25

30

TABLA No 2

Productos	Dosis en mg/kg oral	Actividad motriz espontánea (% de variación)	Tiempo de hipnosis con Nembutal (% de variación)	Temperatura central (variación en °C)	Ensayo de tracción (% de animales que caen)	Antagonismo al electrochoque (% de protección)	Antagonismo a la toxicidad de grupo de la anfetamina (% de protección)
LJ 1142	112	- 55 %	+ 92 %	- 1°7	100 %	100 %	10 %
LJ 1144	182	- 88 %	+ 212 %	- 3°2	90 %	100 %	65 %
LJ 1145	58	- 56 %	+ 74 %	- 2°1	60 %	87 %	0
LJ 1160	100	- 28 %	+ 207 %	- 0°5	80 %	90 %	90 %
LJ 1161	150	- 68 %	+ 137 %	- 0°6	70 %	90 %	80 %
LJ 1176	200	- 66 %	+ 147 %	- 1°1	40 %	70 %	50 %
LJ 1195	85	- 27 %	+ 319 %	0	80 %	80 %	0
LJ 1196	95	- 61 %	+ 300 %	- 0°9	100 %	90 %	10 %
LJ 1211	100	- 44 %	+ 184 %	- 1°	90 %	10 %	0

120178

1 B - Resultados (Tabla nº 2)

Los diferentes compuestos estudiados disminuyen la actividad motriz y la temperatura central, la agilidad y la coordinación motriz; potencian la narcosis con nembutal, y se oponen a los efectos convulsivos del electrochoque.

Los resultados son reflejo de un efecto sedante, tranquilizador y ansiolítico.

Aunque el LJ 1144, 1160, 1161 y 1176 son antagonistas de la toxicidad de grupo de la amfetamina, la ausencia de efecto cataleptígeno no permite llegar a la conclusión de que hay efecto neuroléptico para estos 4 productos.

10 II - Acción contra la tos
=====1) En cobayas

La técnica utilizada es la de SIECKMANN (W.) (en "Notions Techniques de Pharmacologie générale" (Nociones técnicas de farmacología general), por Michel COLOT, página 75, Masson, Edit., 1972).

Cobayas hembra de un peso medio de 400 g, no anestesiados, se someten al efecto causante de tos de aerosoles de una solución acuosa con 7,5% de ácido cítrico. Los animales se ponen uno a uno en un recinto cilíndrico provisto en sus dos extremos de dos canalizaciones, una que sirve de entrada del aerosol, y otra de salida.

En el tubo de salida se halla una derivación lateral conectada a un captor diferencial de presión gaseosa MERCURY, conectado a un registrador RACIA. Una pinza de tornillo regulable, situada en el tubo de salida aguas abajo de la canalización lateral, permite regular la sensibilidad del sistema, de tal manera que la respiración normal del animal no sea registrada más que muy ligeramente, y que

1 el desplazamiento de aire del recinto provocado por el acceso de tos se inscriba netamente en forma de trazos verticales.

5 Cada cobaya se somete primero a un ensayo testigo durante 5 minutos. Una hora después recibe el producto a estudiar. Se le vuelve a poner de nuevo durante 5 minutos en el recinto 1 hora tras la administración por vía oral del producto.

10 Se cuenta el número de accesos de tos antes y después del producto, y se calculan los tantos por ciento de inhibición.

15 La tabla nº 3 muestra que los productos estudiados poseen una actividad interesante contra la tos. LJ 1144, 1152, 1154, 1161, 1163 y 1176 son tan activos, si no más activos, como la codefina.

2) En gatos

20 Se ha utilizado la técnica clásica de Domenjoz (R.) (Arch. Expert. Path. Pharmacol. 1952, 215, 19-24), que consiste en obtener la tos por estimulación del nervio laríngeo superior.

Gatos según vienen, machos o hembras, de un peso comprendido entre 1,5 y 2,5 kg (experimentación con 10 gatos) son anestesiados con nembutal, en dosis de 30 mg/kg por vía intraperitoneal.

25 En la tráquea se pone una cánula de 3 vías. Dos de las ramas se conectan a un dispositivo de registro de la presión intratraqueal (captor de presión gaseosa MERCURY unido a un polígrafo RACIA). La tercera rama permite eliminar una parte del volumen respiratorio.

30 Se pone una cánula en la vena femoral, con vistas

1 a la administración de las sustancias a ensayar.

Se aísla el nervio laríngeo superior y se pone el electrodo de estimulación (estimulador RACIA) sobre el nervio intacto (lo ligado). Los parámetros de estimulación son los siguientes: frecuencia: 5 ciclos/seg; amplitud: 5 miliseg; tensión: 4 a 6 voltios, duración 15 a 45 seg (según la sensibilidad del animal).

Se practica un mínimo de 3 estimulaciones espaciadas a 5 minutos, y que han provocado golpes de tos de igual importancia. Luego se administra el producto por vía intravenosa. Luego se aplica el estímulo cada 5 minutos. Si el producto disminuye o suprime la tos, se siguen las estimulaciones hasta reaparición de una tos aproximadamente idéntica a la tos inicial.

Los resultados se expresan en tanto por ciento de disminución del número de toses. Se resumen en la tabla nº 4, y muestran que 4 productos seleccionados en el ensayo precedente resultan igualmente activos sobre la tos del gato, siendo comparables los efectos de LJ 1152 y 1154 a los de la codefna.

TABLA Nº 3

Número de animales	Productos	Dosis en mg/kg oral	Tantos por ciento de inhibición de la tos
25	Testigos	-	15 %
10	Codefna	35	64 %
26	Codefna	70	71 %
10	LJ 1144	182	75 %
15	LJ 1145	58	58 %
5	LJ 1152	22	64 %

(continúa)

1

TABLA Nº 3 (continuación)

Número de animales	Productos	Dosis en mg/kg oral	Tantos por ciento de inhibición de la tos
5	LJ 1152	72	75 %
5	LJ 1154	6,75	66 %
10	"	13,5	78 %
6	LJ 1160	100	50 %
6	LJ 1161	150	75 %
10	LJ 1163	9	64 %
11	"	18	78 %
5	LJ 1176	200	78 %
5	LJ 1198	22	50 %

10

TABLA Nº 4

Productos	Dosis, vía intravenosa	% de disminución máx. del número de toses	Plazo de desaparición de los efectos protectores
LJ 1144	12 mg/kg	85	45 min a 60 min
LJ 1152	3,6 mg/kg	76	30 min a 45 min
	7,2 mg/kg	100	60 min a 90 min
LJ 1154	4 mg/kg	80	30 min a 60 min
	8 mg/kg	100	75 min a 90 min
LJ 1163	1,8 mg/kg	50	fugaz
	3,6 mg/kg	62	15 min a 30 min
Codefina	3,5 mg/kg	100	30 min a 60 min

15

20

25

III - Conclusión del estudio farmacológico

=====

Los derivados de la presente invención están dotados de propiedades sedantes y tranquilizantes y contra la tos.

30

120178

1

Las indicaciones terapéuticas resultantes de los estudios farmacológicos se refieren a:

5

- la ansiedad, hiperemotividad, estados neuróticos, desórdenes del carácter,

- desórdenes funcionales, distonías neurovegetativas,

10

- toses de irritación, toses espasmódicas, toses productivas e improductivas, toses de traqueitis, de rino-faringitis, de bronconeumopatías agudas o crónicas, toses alérgicas, toses de reacción de origen pleural o neoplásico. Esta acción antitusígena es tanto más interesante cuanto que no está acompañada por efecto depresor respiratorio, y que respeta la expectoración.

15

Los productos de la invención se pueden administrar por vías oral, rectal y parenteral.

20

Por vía oral, la posología media es función de la indicación terapéutica y de la naturaleza del producto considerado. A título indicativo, la posología para un adulto estará comprendida entre 0,5 y 10 mg/kg por vía oral, y 0,5 a 5 mg por vía parenteral.

25

Las formas farmacéuticas preferidas son los comprimidos, cápsulas de gelatina, suspensiones para beber, supositorios, aerosoles, soluciones inyectables, etc.

30

1

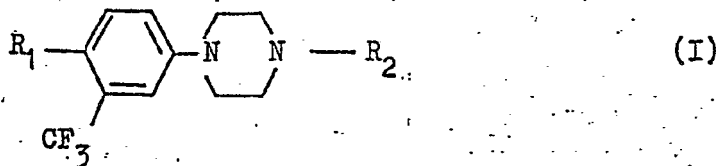
REIVINDICACIONES

5

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:

10

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de la meta-trifluorometilfenilpiperazina que responden a la fórmula:



15

20

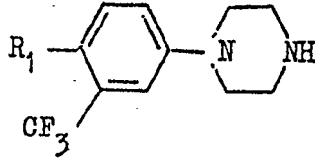
25

en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o de fluor, y R₂ representa un radical alcohilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo o cicloalcoholalcohilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, llevando cada uno de esos radicales uno o dos grupos hidroxilo o un grupo oxo y, en su caso, también una agrupación m-trifluorometilfenil-4-piperazino o (trifluorometil-3-fluoro-4-fenil)-4-piperazino, con la condición de que R₂ no representa un radical monohidroxi-alcohilo cuando R₁ es un átomo de hidrógeno; así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables; estando caracterizado el procedimiento por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto que responde a la fórmula:

30

120178

1



(II)

5

en la que R_1 es un átomo de hidrógeno o de fluor, con un derivado halogenado y/o epoxidado del radical R_2 antes definido, o también con un derivado R_2H y formaldehído, cuando R_2 comprende un grupo oxo, reacción que puede estar seguida por una oxidación o reducción efectuada de manera habitual.

10

2^a.- Procedimiento para preparar derivados de la meta-trifluorometilfenilpiperazina.

15

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 26.ENE.1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

20

25

30

120178

VAL