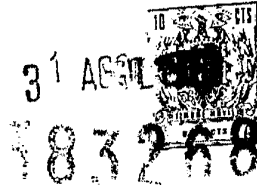


E.2736  
RC/NC

383268



**Memoria descriptiva**

REGISTRACION
CLASE <u>001</u> <u>AG1</u>
SUBCLASE <u>c</u> <u>kl</u>

para solicitar **CERTIFICADO DE ADICION** por **años**

a nombre de **DELALANDE, S.A.**

~~asociación de personas físicas~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en 32 rue Henri Regnault, Courbevoie,  
(Altos del Sena), Francia.

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE  
PRINCIPAL N° 358.503, EXPEDIDA EL 20-9-69, POR  
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE -  
ACIDO PIPERAZINO-1-ACETICO"

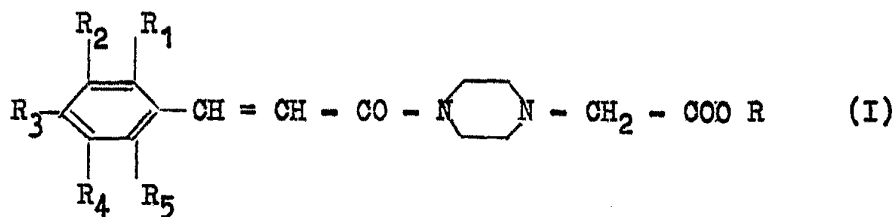
(Clase Internacional C07d)



La Patente principal tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevas amidas derivadas de ésteres del ácido piperazino-1-acético.

Estas amidas responden a la fórmula general:

5



10

en la cual

15

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno, un halógeno (F, Cl, Br), un radical alcohol que comprende de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi inferior, un grupo metilénodioxo, un radical nitro, pudiendo ser R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> idénticos o diferentes, y

20

- R representa un radical alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado.

25

La presente adición tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevas amidas de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan un grupo metoxi y R representa un radical alifático lineal o ramificado que comprende 1, 3 ó 4 átomos de carbono, o una cadena cicloalifática que comprende 5 ó 6 átomos de carbono.

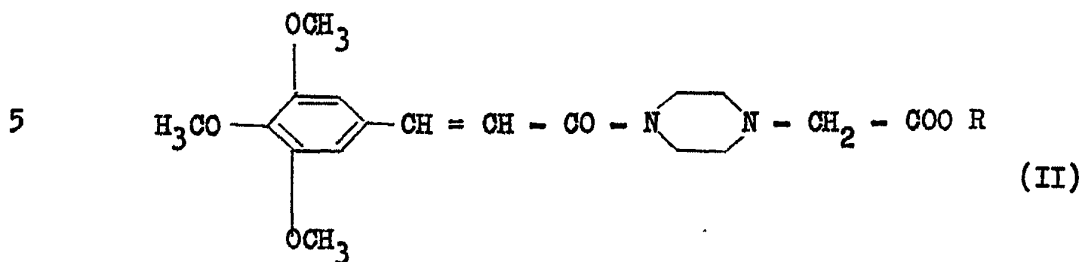
30

Las amidas responden por lo tanto a la fórmula

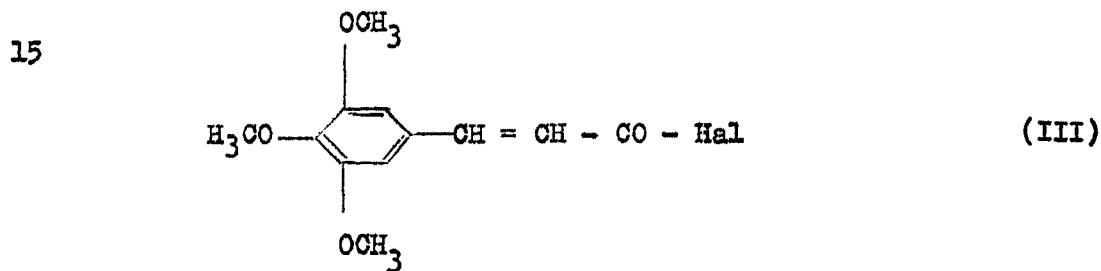
383268



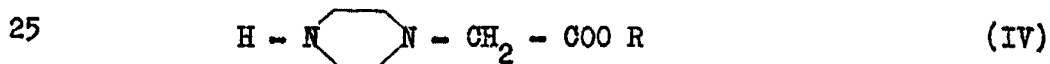
mula general:



10 Las amidas de fórmula (II) son preparadas por acción de un halogenuro de (trimetoxi-3,4,5) cinamoi lo de fórmula



20 sobre un éster de ácido piperazino-1-acético de fórmu-- la



30 teniendo R el mismo significado que en la fórmula (II), y representando Hal un halógeno.

383268



Los compuestos enumerados en la tabla I --  
siguiente han sido preparados según este procedimiento,-  
habiendo sido descrito con detalle en la patente princi-  
pal el modo operatorio aplicado:

5

383268



- T A B L A I -

Nº de código	R	Sal	Rendimiento en %	Punto de fusión en °C	Fórmula empírica	Análisis elemental					
						Calculado	encontrado	C	H	N	
69236	-CH <sub>3</sub>	HCl	60		C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Calculado 55,00	encontrado 54,80	6,56	6,41	6,75	6,39
6991	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Maleato	50	135	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	calculado 57,46	encontrado 57,59	6,56	6,75	5,36	5,42
6992	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	maleato	51	139	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	calculado 57,46	encontrado 57,62	6,56	6,56	5,36	5,37
6982	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	HCl	50	190	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	calculado 57,82	encontrado 58,02	7,28	7,41	6,13	6,01
6990	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	maleato	63	112	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	calculado 58,20	encontrado 58,35	6,76	6,70	5,22	5,16

303268



- T A B L A I (Continuación) -

Nº de código	R	Sal	Rendimiento en %	Punto de fusión en °C	Fórmula empírica	Análisis elemental			
						C	H	N	
6969	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H Cl	53	179	$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{Cl N}_2\text{O}_6$	calculado 57,82	7,28	6,13	
						encontrado 57,62	7,25	6,14	
6993	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{C}- \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H Cl	58	169	$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{Cl N}_2\text{O}_6$	calculado 57,82	7,28	6,13	
						encontrado 57,62	7,50	6,11	
6988		H Cl	51	172	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{Cl N}_2\text{O}_6$	calculado 58,90	7,09	5,97	
						encontrado 58,68	7,28	6,13	
6998		maleato	50	130	$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}$	calculado 59,77	6,81	4,98	
						encontrado 59,80	6,61	5,17	



53 32 53



Ensayados sobre animales de laboratorio, -  
los compuestos de fórmula II han manifestado propiedades  
dilatadoras de la coronaria e hipotensoras.

5

1.- Propiedades dilatadoras de la coro-

narria.- La medición del caudal del seno venoso corona-  
rio en el perro anestesiado muestra que la administra- -  
ción intravenosa de los compuestos de fórmula (II) pro--  
voca una dilatación de la coronaria y una disminución --  
de la resistencia coronaria. Se observa además un au- -  
mento de la  $pO_2$ , es decir de la presión parcial de oxi--  
geno ( que corresponde al oxígeno disuelto en el plas- -  
ma) al nivel de la sangre del seno venoso coronario.

10

15

Los resultados obtenidos están enumerados  
en la Tabla II siguiente, en función de los valores del  
radical R:

20

25

30

383268



- T A B L A II -

Nº de código	R	Sal	Dosis administrada - en mg/kg - en perfusión intravenosa	Aumento del caudal del seno venoso coronario		Aumento de la pO <sub>2</sub> de la sangre venosa coronaria	
				Intensidad en %	Duración en min.	Intensidad en %	Duración en min.
6991	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	maleato	25	60	15	100	15
6992		maleato	25	75	15		
			12,5			40	15
6982	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H Cl	12,5	70	15	100	15
6990		maleato	20	30	15	100	15
6969		H Cl	20	70	30	150	30
6993		H Cl	12,5	55	30	100	45
6988		H Cl	18	100	15	130	15



2.- Propiedades hipotensoras. La administración intravenosa de los compuestos de fórmula -- (II) en el perro y en el gato anestesiados provoca una disminución de la presión arterial.

Los resultados obtenidos están enumerados en la tabla III siguiente, en función de los valores de R.

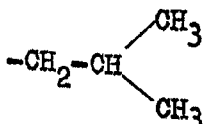
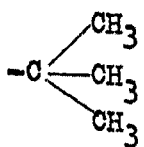

- T A B L A III -

Nº de código	R	Sal	Dosis administrado - en mg/kg - (gato)	Disminución de la presión arterial	
				Intensidad en %	Duración en min.
6991	- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	maleato	12,5	50	10
6992	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	maleato	6,5	50	5
6982	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H Cl	12,5	50	10
6990	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	maleato	6,5	50	5

383268



- T A B L A III (Cont.) -

Nº de código	R	Sal	Dosis administrado en mg/kg - (gato)	Disminución de la presión arterial	
				Intensidad en %	Duración en min.
6969		H Cl	6,5	50	5
6993		H Cl	6,5	50	10
6988		H Cl	10	60	10

Tal como se desprende de la Tabla IV siguiente y de las Tablas II y III precedentes, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y la dosis letal de un mismo compuesto es suficientemente grande para permitir la utilización de dichos compuestos en terapéutica.

383268



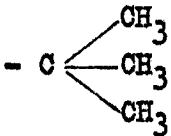
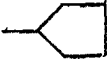

- T A B L A I V -

Nº de código	R	Sal	Vía de administración	TOXICIDAD DL 50 en mg/kg (ratón)
6991	- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	maleato	I.V.	270
6992	- CH $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	maleato	I.V.	215
6982	- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H Cl	I.V.	124
6990	- CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	maleato	I.V.	210
6969	- CH <sub>2</sub> -CH $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	H Cl	I.V.	185

383268



- T A B L A IV (Cont.) -

Nº de código	R	Sal	Vía de administración	TOXICIDAD DL 50 en mg/kg (ratón)
6993		H Cl	I.V.	160
6988		H Cl	I.V.	180
6998		maleato	P.O.	>1000

Los compuestos de fórmula (I) están indicados para el tratamiento a fondo de la insuficiencia coronaria bajo diversas formas: angor, estado de enfermedad anginoso, prevención y tratamiento de las secuelas del infarto de miocardio. Están indicados igualmente en todas las formas de hipertensión arterial.

Serán administrados bajo forma de comprimidos dosificados en 50 a 200 mg de principio activo, de comprimidos con acción prolongada que contienen de

383268

AGO 1970



150 a 600 mg de principio activo, ampollas inyectables -  
que contienen de 50 a 200 mg de principio activo.

5 Esta solicitud que corresponde a la presen-  
tada en Francia, el 17 de octubre de 1.969, bajo el núme-  
ro 69.35562, se acoge a los beneficios del artículo 51 -  
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- R E I V I N D I C A C I O N E S -  
=====

15

15 Los puntos de Invención, propia y nueva, -  
que se presentan para que sean objeto de este Certifica-  
do de Adición, en España, son los siguientes:

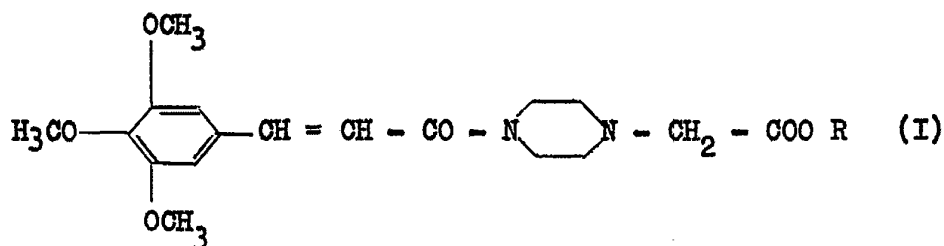
20 1.- Mejoras introducidas en el objeto de  
la patente principal número 358.503, expedida el 20-9-69,  
por "Procedimiento de preparación de derivados de ácido  
piperazino-1-acético", según las cuales un procedimiento  
de preparación de las amidas derivadas de ésteres del -  
ácido piperazino-1-acético de fórmula:

25  
25-8-70

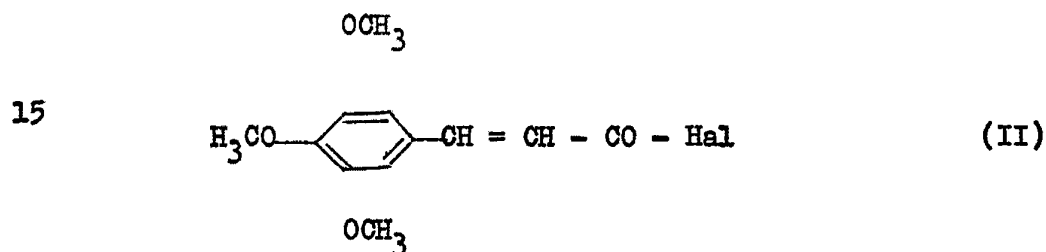
383268



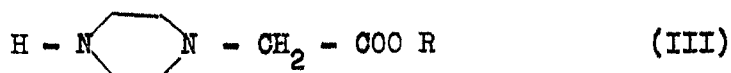
31 AGO 1970



10 en la cual R es un radical alifático lineal o ramificado que comprende 1, 3 ó 4 átomos de carbono, o una cadena cicloalifática que comprende 5 ó 6 átomos de carbono, que consiste en hacer actuar un halogenuro de (trime



20 sobre un éster del ácido piperazino-1-acético de fórmula:



25 teniendo R el mismo significado que en la fórmula (I) y representando Hal un halógeno.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical metilo.

383268

30

25-8-70



3.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical propilo.

5 4.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical isopropilo.

10 5.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical butilo.

6.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical sec-butilo.

15 7.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical isobutilo.

8.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical ter-butilo.

20 9.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical ciclopentilo.

25 10.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales como piperazina de fórmula (III) se utiliza una piperazina en la cual R es un radical ciclohexilo.

30 11.- "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal N° 358.503, expedida el 20-9-69, por "Procedimiento de preparación de derivados de ácido piperazino-1-acético.

**383268**

31 ABO 1970

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

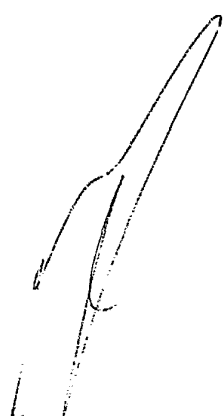
Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 31 ABO 1970

P.A.

ROBERTO GARCÍA GARCÍA  
Por Poder *Arta*



25-8-70

SOC.

383268