

PATENTE DE INVENCION

9254/28 (ET).

SEP. 1972

407157

Memoria Descriptiva

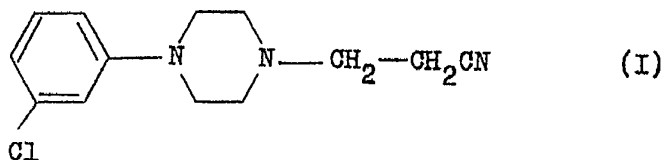
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE LA N-CIANO-
ETIL N'-m-CLOROFENIL PIPERAZINA.

Solicitante SYNTHELABO, Société Anonyme, entidad francesa, resi-
dente en 1 Avenue de Villars, París, Francia.

Int. Cl. C07D 11061K

La N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina de fór-
mula (I)



se ha descrito por C.B. Pollard, E.G. Rietz y R. Robbins

- 2 - 407 157



(Journal of the American Chemical Society, 1953, 75, p. 2989).

Ninguna aplicación industrial y principalmente farmacéutica se ha propuesto hasta ahora para esta sustancia.

5.

La presente invención tiene por objeto las sales que forma la N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina con todos los ácidos minerales (ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, etc) u orgánicos (ácido tartárico, cítrico, pamóico, etc) farmacéuticamente aceptables, comprendiendo los "resinatos" que forma esta base con las resinas catiónicas sulfonadas, carboxiladas, etc...

10.

Todas estas sales son nuevas.

15.

La invención tiene igualmente por objeto proporcionar un procedimiento para la preparación por cualquier método conocido de las sales y de los "resinatos" mencionados anteriormente.

El ejemplo siguiente, no limitativo, ilustra un procedimiento de preparación del clorhidrato.

20.

EJEMPLO

Clorhidrato de la N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina

25.

Se disuelven 6,5 g de N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina en 50 ml de éter anhidro y se añade a esta solución ácido clorhídrico hasta el final de la precipitación. Se escurre el clorhidrato precipitado, se le lava copiosamente con éter anhidro y se le seca al aire.

30.

Se recogen de este modo 7,2 g (rendimiento = 100 %) de clorhidrato de la N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina, en forma de un compuesto cristalizado blanco, soluble en agua. P.F. = 198-200°.



Análisis $C_{13}H_{17}Cl_2N_3$ (286):

Calc. % C 54,54 H 6,94 N 14,68 Cl 24,82

Enc. % 54,51 6,22 14,58 24,82.

5. Se preparan según el mismo principio que el utilizado para el clorhidrato, las restantes sales, principalmente

10. el tartrato ácido (compuesto A)
 el tartrato neutro (compuesto B)
 el citrato monobásico (compuesto C)
 el pamoato neutro (compuesto D)
 el sulfato ácido (compuesto E)
 el sulfato neutro (compuesto F), y
 el nitrato (compuesto G)

15. En el caso de las sales de poliácidos, se hace variar de forma adecuada las proporciones respectivas del poliácido y de la base según la sal (neutra o no) que se desee obtener.

20. La tabla siguiente indica las solubilidades en agua, los puntos de fusión y los análisis de las sales obtenidas.

25. Los resinatos se preparan de forma análoga, poniendo en contacto cantidades apropiadas de resina catiónica (sulfónica o carboxílica) y el N-ciano-etil N'm-clorofenil piperazina en forma de solución en éter, eliminándose este último completamente a continuación por evaporación a la temperatura ordinaria y bajo presión reducida.

407157

T A B L A I

Compuestos	Punto de fusión °C	Solubilidad en agua	A n a l i s i s							
			C			H				
			Teórico %	Encontrado %	Teórico %	Encontrado %	N	CL		
				Teórico %	Encontrado %	Teórico %	Encontrado %			
A	176-180	soluble	51,06	51,13	5,50	5,47	10,51	10,29	8,88	8,81
B	180-185	soluble	55,47	55,32	5,85	5,81	12,94	12,87	10,94	10,98
C	163-170	soluble	51,64	51,54	5,44	5,49	9,51	9,50	8,04	8,10
D	230-240 descomposición	muy poco soluble	66,30	66,51	5,41	5,47	9,47	9,41	8,00	8,05
E	160-162	soluble	44,89	44,98	5,18	5,24	12,09	12,12	10,21	10,16
F	168-170	muy soluble	52,26	52,11	6,36	6,29	14,07	14,01	11,89	11,85
G	150-155	soluble	49,92	49,85	5,44	5,40	17,92	17,85	11,36	11,42

29-SEI-1972
29-SEI-1972

407157

407157

T A B L A I

Compuestos	Punto de fusión °C	Solubilidad en agua	A n a l i			
			C		H	
			Teórico %	Encontrado %	Teórico %	Encontrado %
A	176-180	soluble	51,06	51,13	5,50	5,47
B	180-185	soluble	55,47	55,32	5,85	5,81
C	163-170	soluble	51,64	51,54	5,44	5,49
D	230-240 descomposición	muy poco soluble	66,30	66,51	5,41	5,47
E	160-162	soluble	44,89	44,98	5,18	5,24
F	168-170	muy soluble	52,26	52,11	6,36	6,29
G	150-155	soluble	49,92	49,85	5,44	5,40

29 SET 1972
 29 SET 1972

407157

A n a l i s i s				
H	N		Cl	
Encontrado %	Teórico %	Encontrado %	Teórico %	Encontrado %
5,47	10,51	10,29	8,88	8,81
5,81	12,94	12,87	10,94	10,98
5,49	9,51	9,50	8,04	8,10
5,47	9,47	9,41	8,00	8,05
5,24	12,09	12,12	10,21	10,16
6,29	14,07	14,01	11,89	11,85
5,40	17,92	17,85	11,36	11,42



La invención comprende finalmente aplicaciones industriales de la N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina y de sus sales y "resinatos", principalmente su empleo como medicamento.

5. Las experiencias efectuadas en el caso de animales por medio de la base (I) y de sus sales han mostrado que estas sustancias, que no presentan ninguna analogía estructural con las anfetaminas, poseen propiedades farmacológicas, principalmente anorexígenas, que les confieren una utilidad terapéutica, tanto más preciosa cuanto que la acción anorexígena no va acompañada ni de estimulación del sistema nervioso central ni de reacciones cardiovasculares perjudiciales.
10. Las sales solubles en agua son particularmente interesantes para los usos farmacéuticos porque permiten una resorcpción del medicamento más rápida y más completa que la obtenida tras administración de la base (I).
15. Los resinatos y los pamoatos presentan la ventaja particular de prolongar en el tiempo (efecto retardado) la acción anorexígena buscada.
20. Además, la base (I) y sus sales poseen un índice terapéutico muy ventajoso en razón, por una parte de su elevada actividad anorexígena (la dosis eficaz 50 por ciento de la base (I) per os, es decir la dosis que reduce al 50 por ciento el consumo de alimentos en el caso de la rata, es de 17 mg/kg aproximadamente) y por otra parte de su baja toxicidad (DL 50 per os de la base (I): 925 mg/kg).
25. La anfetamina, seis veces más activa (DE 50:3 mg/kg) que la N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina, es
- 30.



aproximadamente 35 veces más tóxica (DL: 50:26 mg/kg) que esta última.

El índice terapéutico de la base (I) es por tanto seis veces más favorable que el de la anfetamina.

5. Para el uso terapéutico, la base (I) y sus sales son administradas preferentemente por vía oral.

10. La invención comprende como consecuencia todas las composiciones farmacéuticas que contengan uno de los compuestos (I) como principio activo en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración por vía oral.

15. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las cuales la base (I) y sus sales son farmacéuticamente y terapéuticamente compatibles.

20. Se utilizan las formas farmacéuticas apropiadas para la vía oral, es decir, las gelulas, comprimidos, grageas, etc, las tomas unitarias pueden variar según el compuesto elegido (base (I) o sus sales) entre 1 y 50 mg y la dosis diaria entre 1 y 150 mg.

N O T A

=====

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 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 71 35153 de 30 de septiembre de 1971, acogiéndose por lo tanto a

29 SET 1972

- 7 -

407157

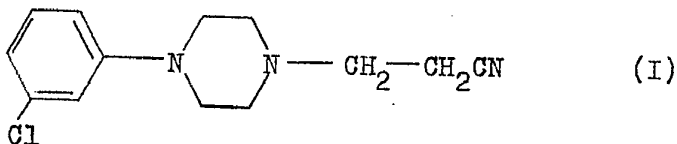


los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE LA N-CIANO-ETIL N'-m-CLOROFENIL PIPERAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la obtención de sales de la N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula (I)

10.



con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico y nítrico, u orgánico tal como ácido tartárico, cítrico y pámico, farmacéuticamente aceptables o con una resina catiónica bien sulfonada, bien carboxilada.

15.

2.- Procedimiento para la obtención de sales de la N-ciano-etil N'-m-clorofenil piperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 29 SET. 1972

SYNTHELABO, Société Anonyme.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
 En su Firma de L. G. G. Fernández