



PATENTE DE INVENCION

ES	11 NUMERO	A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		2-9-75

P.- 61.111
Case 1/525
Dr. Ve/sa

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 24 42 158.7	3-9-74	Rep.Fed.A1.

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

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1-FENIL-PROPI(2)-PIPERAZINAS RACEMICAS U OPTICAMENTE ACTIVAS"

71 SOLICITANTE (S)

C. H. BOEHRINGER SOHN

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

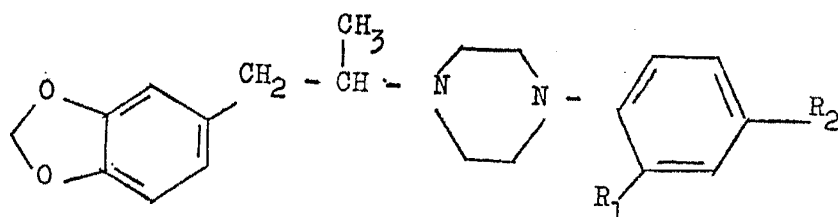
Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm y
Dr. Wilhelm Frölke

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

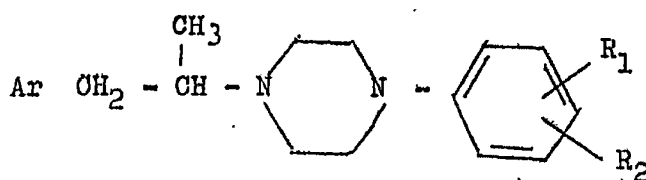
1 El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de nuevas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémi-
cas u ópticamente activas de la fórmula general



10 y de sus sales por adición de ácido.

En la fórmula general I, o bien R_1 y R_2 signifi-
can cloro, o bien R_1 significa metilo y R_2 significa metoxi.

15 De la DT-OS 16 70 144 ya es sabido que compuestos
de la fórmula general



25 en donde Ar significa un radical aromático con dos anillos
adyacentemente condensados, de los cuales el anillo no uni-
do con la molécula restante puede ser un anillo isocíclico
o heterocíclico saturado o un anillo aromático, y R_1 así co-
mo R_2 significan hidrógeno, halógeno, el grupo CF_3 o un gru-
po alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sa-
les por adición de ácido, tienen valiosas propiedades depre-
30 soras del sistema nervioso central.

1 Se ha encontrado ahora que los compuestos de la
fórmula general I arriba mencionada, no descritos en la DT-
-OS 16 70 144 propiamente dicha, así como sus sales por adi-
ción de ácido, además del efecto depresor del sistema ner-
5 vioso central también tienen un excelente efecto de disminu-
ción del nivel de grasas en la sangre y del nivel de coles-
terina, y por consiguiente pueden encontrar utilización en
preparados para disminuir el nivel de grasas en la sangre.
En este caso son todavía superiores a los compuestos conoci-
10 dos de la DT-OS 21 36 929. Como dosis diaria entra en consi-
deración una cantidad de 25 a 75, preferiblemente de 40 a
60 mg. Como dosis individual, a administrar una a cinco ve-
ces por día, entra en consideración correspondientemente
una cantidad de 5 a 75 mg.

15 La toxicidad de las sustancias activas de la fór-
mula general I es muy pequeña, de modo que resulta un índi-
ce terapéutico extraordinariamente favorable.

Tal para el tratamiento profiláctico de trombosis
coronarias, las sustancias activas de la fórmula general I
20 pueden ser combinadas también con agentes dilatadores de la
coronaria, por ejemplo Dipyridamol (= 2,6-bis-(dietanolami-
no)-4,8-dipiperidino- $\left[\begin{array}{c} \text{5,4-d} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -pirimidina), entrando en con-
sideración para los agentes dilatadores de la coronaria una
dosis diaria de 50 a 150 mg (dosis individual 10 a 150 mg).

25 La transformación de las sustancias activas en
agentes de acuerdo con el invento puede efectuarse de mane-
ra en sí conocida. Estas pueden ser llevadas a las formas
de administración galénicas usuales, tales como tabletas,
grageas, emulsiones, polvos, cápsulas o formas de liberación
30 retardada, pudiendo hacerse uso para su preparación de las

1 sustancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de los
métodos de producción usuales. Tabletas adecuadas pueden ob-
tenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con
sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes dilu-
5 yentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de
calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula
de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o
gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de mag-
nesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de libera-
10 ción retardada, tales como carboxipolimetileno, carboxime-
tilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de
vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias
capas. De modo correspondiente se pueden preparar grageas
15 revistiendo núcleos, preparados de modo análogo a las table-
tas, con agentes utilizados usualmente en revestimientos pa-
ra grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga,
talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto
de liberación retardada o con el fin de evitar incompatibi-
20 lidades, el núcleo puede también consistir en varias capas.
Igualmente, también la envolvente para grageas, con el fin
de lograr un efecto de liberación retardada, puede consis-
tir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias au-
xiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

25 Zumos de las sustancias activas o combinaciones
de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden con-
tener adicionalmente también un agente edulcorante, tal co-
mo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un
agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáti-
cas, tales como vainillina o extracto de naranja. Estos pue-
30

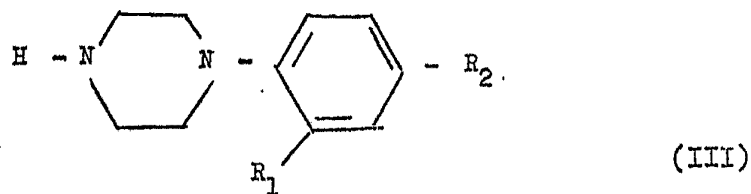
1 den contener además de ello sustancias auxiliares de suspen-
sión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa
sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de con-
5 densación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sus-
tancias protectoras o de conservación tales como para-hidro-
xibenzoatos.

Cápsulas que contienen las sustancias activas o
combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas,
por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipien-
10 tes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando
dentro de cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados, por
ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones
de sustancias activas previstas para ello con agentes exci-
15 pientes usuales, tales como grasas neutras o polietilén-gli-
col o derivados de éste.

La preparación de los nuevos compuestos puede efect-
tuarse del siguiente modo:

20 Introducción de un radical 1-(3,4-metilendioxife-
nil)-propilo-(2) en un compuesto de piperazina de la fórmu-
la general



en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados.
30 La introducción puede efectuarse, por ejemplo, por reacción

1 de un compuesto de la fórmula general II con un derivado
1-(3,4-metilendioxifenil)-propílico-(2) electrófilo, tal co
mo un cloruro, bromuro, mesilato o tosilato de 1-(3,4-meti-
lendioxifenil)-propilo-(2) en presencia de un agente fija-
5 dor de ácidos o por reacción de un compuesto de la fórmula
general II con 1-(3,4-metilendioxifenil)-propanona-(2) en
presencia de agentes reductores tales como hidrógeno activa
do catalíticamente o hidruros metálicos (por ejemplo hidru-
ro de litio y aluminio o borohidruro de sodio).

10 Los compuestos de partida son en parte ya conoci-
dos. Los compuestos todavía no conocidos pueden ser prepara-
dos según métodos descritos en manuales químicos usuales,
por ejemplo según procedimientos apropiados de Houben-Weyl
1ª y 2ª ediciones.

15 Los compuestos de la fórmula general III pueden
ser obtenidos, por ejemplo de acuerdo, con el procedimiento
descrito en J. An. Chem. Soc. 76/página 1853 (1.954) y en
J. med. Chem., 8/página 332 (1.965). Los derivados electró-
filos de 1-(3,4-metilendioxifenil)-propilo-(2), tales como
20 cloruro, bromuro, tosilato o mesilato de 1-(3,4-metilendio-
xifenil)-propilo-(2), pueden ser obtenidos por esterifica-
ción a partir de 1-(3,4-metilendioxifenil)-propanol-(2)
(véase ejemplo 1), mientras que por ejemplo la 1-(3,4-meti-
lendioxifenil)-propanona-(2) puede ser obtenida de acuerdo
25 con el método que aparece en Org. Synth. Coll. Vol IV/página
573.

30 Los compuestos de la fórmula general I poseen jun-
to a la agrupación $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ un átomo de carbono asimétrico,
y por consiguiente se presentan en forma de racematos así co
mo también en forma de antípodas ópticamente activos. Los

1 compuestos ópticamente activos pueden obtenerse partiendo,
en el procedimiento según el invento, o bien de un material
de partida ópticamente activo que ya contiene la agrupación
-CH(CH₃), o transformando los racematos, que pueden obtener
5 se según el procedimiento de acuerdo con el invento, median
te ácidos auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácido
dibenzoil-D-tartárico o ácido bromocanfósulfónico en las sa
les diastereoisómeras, y desdoblado a éstas por precipita
ción fraccionada o por cristalización fraccionada.

10 Las sustancias de acuerdo con el invento pueden
ser transformadas en sus sales por adición de ácido fisioló
gicamente compatibles de modo usual, por ejemplo por reac
ción con ácidos apropiados. Ácidos apropiados para ello son,
por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sul
15 fúrico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido tar
tárico.

Los siguientes ejemplos explican el invento pero
sin limitarlo.

20 A. Ejemplos de preparación

Ejemplo 1 [N-(1-(3,4-metilendioxifenil)-propil-
-(2)-7-N'-(2-metil-4-metoxifenil)piperazina

25 29,0 g (0,14 moles) de (2-metil-4-metoxi)-fenilpi
perazina son puestos en ebullición a reflujo durante 7 horas
juntamente con 41,5 g (0,16 moles) de metanosulfonato de
1-(3,4-metilendioxifenil)-propanol-(2) (preparado por esterifi
cación del propanol con cloruro de mesilo) y con 44 g de
carbonato de potasio anhidro en 250 ml de xileno, y el disol
vente es separado por destilación en vacío. El residuo es re
30 cristalizado en ácido clorhídrico acuoso-metanólico. El clor

1 hidrato del compuesto del título funde a 256-259°C.

Ejemplo 2: N-[1-(3,4-metilendioxifenil)-propil-
-(2)-7-N'-(2,4-diclorofenil)-piperazina.

5 32,5 g (0,14 moles) de 2,4-diclorofenilpiperazina
 son puestos en ebullición a reflujo durante 7 horas con
 41,5 g (0,16 moles) de éster de 1-(3,4-metilendioxifenil)-
 -propanol-(2) de ácido metanosulfónico y 44 g de carbonato
 de potasio anhidro en 250 ml de xileno. El tratamiento se
 efectúa análogamente al ejemplo 1. Punto de fusión del clor
 10 hidrato del compuesto del título: 259-263°C.

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo 1 (Tabletas)

15	N-[1-(3',4'-metilendioxifenil)-propil(2)-7-N'-(2-	
	-clorofenil)-piperazina. HCl	50 mg
	Lactosa	50 mg
	Fécula de maíz	93 mg
	Fosfato de calcio secundario	47 mg
	Almidón soluble	3 mg
20	Estearato de magnesio	3 mg
	Acido silícico coloidal	4 mg
		<u>250 mg</u>

25 Preparación: La sustancia activa es mezclada con
 una parte de las sustancias auxiliares, es amasada a fondo
 intensamente con una solución acuosa del almidón y granula-
 da de modo usual con ayuda de un tamiz. El granulado es mez-
 clado con el resto de las sustancias auxiliares y comprimi-
 do para formar tabletas de 250 mg de peso.

30

1 Ejemplo 2 (Grageas)

	N- \int 1-(3',4'-metilendioxfenil)-propil(2) \int -N'(2)- -metil-4-metoxi-fenil)-piperazina.HCl	40 mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino pirimido \int 5,4-d \int pirimidina	70 mg
5	Fécula de maíz	60 mg
	Fosfato de calcio secundario	50 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Almidón soluble	3 mg
10	Acido silícico coloidal	4 mg
		<hr/> 280 mg

Preparación: Las sustancias activas son mezcladas con una parte de las sustancias auxiliares, amasadas a fondo con soluciones acuosas del almidón soluble y luego granuladas de modo usual. El granulado es mezclado con las restantes sustancias auxiliares y es comprimido para formar núcleos de grageas de 380 mg de peso. Los núcleos son grageados de modo usual con ayuda de talco, azúcar y goma arábica.

20 Ejemplo 3 (Cápsulas llenadas en seco)

Las cápsulas de gelatina apropiadas para la administración por vía oral, que contienen los componentes seguidamente descritos, pueden ser producidas de manera en sí conocida llenando las cápsulas con el polvo seco y luego cerrándolas.

	N- \int 1-(3',4'-metilendioxfenil)-propil(2) \int -N'-2- -metil-4-metoxi-fenilpiperazina. HCl	60 mg
	Agente diluyente sólido inerte (almi dón, lactosa o caolín)	240 mg
30		<hr/> 300 mg

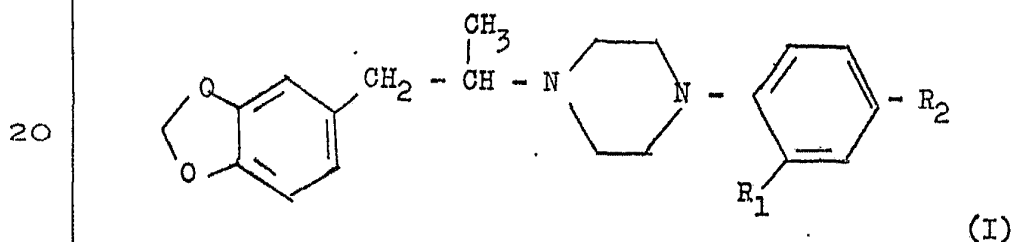
1 Esta solicitud que corresponde a la presentada en
República Federal Alemana, el 3 de Septiembre de 1974, con
el n.º P 24 42 158.7, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

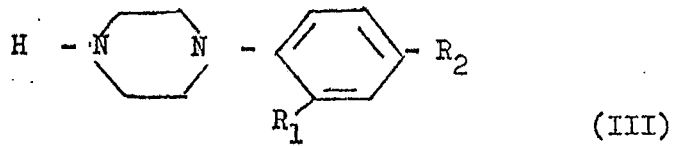
10 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u ópticamente acti-
vas de la fórmula general



25 en donde o bien R₁ y R₂ significan cloro, o bien R₁ signifi-
ca metilo y R₂ significa metoxi, caracterizado porque se in-
troduce el radical 1-(3,4-metilendioxifenil)-propilo-(2) en
un compuesto de la fórmula general

30



5

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados y los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento precedente se desdoblan en caso deseado, mediante ácidos auxiliares usuales, en sus antípodas ópticos, y/o se les transforma en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, por reacción con ácidos apropiados.

10

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u ópticamente activas.

15

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

20

Madrid, 03.12.1976

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

25

DNM 30