

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A1
	⑫	447.859	
	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		12-5-76	

PATENTE DE INVENCION

⑭ PRIORIDADES:	⑯ FECHA	⑰ PAIS
⑱ NUMERO		

⑲ FECHA DE PUBLICIDAD	⑳ CLASIFICACION INTERNACIONAL	㉑ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	

㉒ TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CINEPACIDA Y SUS SALES FARMA-
CEUTICAMENTE ACEPTABLES

㉓ SOLICITANTE (S)

ROCADOR, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Clave 98-102. ESPLUGAS DE LLOBREGAT (Barcelona)

㉔ INVENTOR (ES)

D. Dionisio Martin Sedo, D. Miguel Margarit Taya de nacionalidad es-
pañola y D. Rene Ricard de nacionalidad francesa.

㉕ TITULAR (ES)

㉖ REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

1

El Maleato de Cinepacida es un agente vasodilatador periférico introducido primeramente en Francia.

Su actividad se manifiesta tanto por via oral, como por via parenteral.

5

Quimicamente se describe como maleato de 1-[(1-Pirrodinilcarbonil)-metil] -4-(3, 4,5-trimetoxicinamoil)-piperacina.

10

Según la bibliografía su obtención se consigue por la acción del cloruro de 3, 4, 5-Trimetoxi-cinamoilo, sobre 1-[(1-pirrolidinilcarbonil) metil] piperacina, en las condiciones de Schotten-Baum, empleando como base el bicarbonato sodico. P.Belga 730,345 y Chim.Ther 4 (4), 290-2, 1969.

15

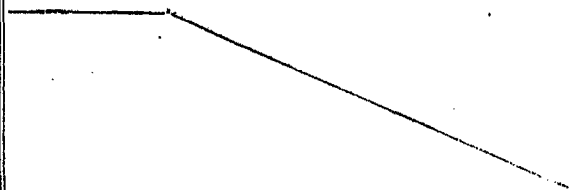
Ahora los solicitantes han obtenido buenos rendimientos, en el proceso de reaccion entre la azida del acido trimetoxicinamico con 2-piperacin-acetil-pirrolidina. Esta reaccion objeto de la patente, se efectua en medio acetónico en la que se encuentra en suspensión la azida, y a la que se le añade a temperatura ambiente y con agitación la solución acetónica de piperacin-carbonil-metilpirrolidina.

20

El ejemplo descrito con las fases preparatorias de los productos reaccionantes, que son los precisos para la reaccion objeto de la patente, nos da idea de como se puede conseguir la cinepacida, bien entendido que no quedan limitados con ello las condiciones de trabajo a la del ejemplo descrito:

25

30



1 (I).- N- (2-CLORO) CETIL PIRROLIDINA.-

En un arlenmeyer de 1 litro, provisto de agitación magnética, baño refrigerante de agua-hielo y embudo de adición de 250 ml. se suspenden 57'58 gr. de NaCO_3H -
5 (0'685 mol) en 257 ml de cloroformo. Se añaden 32'45 gr. -
(38'4 ml) de pirrolidina (0'457 mol) y a la mezcla obtenida se le añade gota a gota agitando y con el baño refrigerante una disolución de 61'96 gr. (0'457 mol + 20%) de cloruro de cloroacetilo en 200 ml de cloroformo. Finalizada la adición que dura unas tres horas, se sigue agitando una hora
10 más a la misma temperatura.

La mezcla se extrae con agua alcalina y se separa la fase cloroformica. Se lava después con solución diluida de ácido clorhídrico, luego con agua, se seca el extracto
15 clorofórmico con Cl_2 Ca 24 horas, se filtra la solución y se evapora a sequedad a vacío y baja temperatura. Se obtienen 55 gr. de producto crudo que se recristalizan por disolución en 125 ml. de eter sulfúrico, posterior adición de 145 ml de eter de petróleo y dejando reposar en refrigerador.

20 Se obtienen así 45 gr. de cristales m.p. = 46-47°C (Buchi) C= O de amida en IR a 1650 cm^{-1} .

(II).- 2-PIPERACIN-ACETIL PIRROLIDINA.-

En un matraz de 1 litro de fondo plano, provisto de agitación magnética y baño termostataado, se pesan 29'1
25 gr.(0'15 mol) de piperacina hexahidrato y 26'5 gr.(0'15 mol) de piperacina diclorhidrato monohidrato, se añaden 75 ml. - de alcohol isopropilico y se calienta con agitación a 60°C. Al cabo de unos minutos de agitar a 60°C se comienza a gotear a su misma temperatura una solución de 22'12 gr.(0'15
30 mol) de 2- cloroacetil-pirrolidina (I) en 75 ml. de Isopro-

1 panol. Finalizada la adición se prolonga 5 minutos la reac-
ción, se deja enfriar un poco y se adicionan 750 ml. de clo-
roformo. La mezcla se deja en refrigerador dos horas y se
5 filtra. Se recuperan así 28 gr. de piperacina diclorhidrato
monohidrato. El filtrado cloroformico se extrae tres veces
con agua neutra. Las fases acuosas reunidas se alcalinizan
con NaOH y se extraen con Cl_3CH , repitiendo hasta un total
de tres extracciones. El extracto cloroformico se seca con
10 SO_4Na_2 , se filtra y se evapora a vacío el disolvente. Cuando
queda un aceite se añade un poco de eter de petroleo y se
agita a temperatura ambiente. Cuaja un solido blanco que -
por evaporación del eter de petroleo a temperatura ambiente
y posterior recristalización en cloroformo-eter de petroleo
(-11 da 19 grs. (65%) de producto que funde a
15 Presente banda C= O de amida en IR a 1640 cm^{-1} .

IV.-AZIDA DEL ACIDO 3, 4, 5-TRIMETOXICINAMICO.-

Se disuelven 5'72 gr. (0'08 mol - 10%) de azida
de sodio en 50 ml de agua y con fuerte agitación y baño de
20 agua a 15 - 20 °C se añade gota a gota una disolución de -
21'04 gra. (0'08 mol) de cloruro de 3, 4, 5-trimetoxicinamoi-
lo en 90 ml. de acetona anhidra. Finalizada la adición se
agita 30 minutos y se añaden otros 100 ml. de agua. Al cabo
de otros 30 minutos de agitación se añaden 250 ml. mas de
25 agua y se agita una hora.

La azida formada se filtra, se lava con agua y se
seca a vacío a 50° C.

Se obtienen así 17'21 grs. de producto.

C= O de amida a 1680 cm^{-1}

30 -N= N de azida a 2160 cm^{-1}

1 (V) CINEPACIDA.-

3
5 En un matraz de 500 ml de fondo plano se suspen-
den 14'33 gr. (0'05 mol 5%) de azida del acido trimetoxi-
cinamico (IV) en 100 ml de acetona y sobre ella se gotea a
temperatura ambiente con agitación una solución de 9'85
gr. (0'05 mol) de piperacin-carbacil-metilpirrolidina(II)
en 200 ml de acetona y si la solución no queda cristalina se
ayuda con unas gotas de cloroformo. Finalizada la adición.
10 se prolonga la agitación a temperatura ambiente 24 horas más.
La mezcla se diluye con 100 ml de eter de petroleo y se agi-
ta un momento. El solido formado se filtra, escurre y lava
con eter de petroleo. El producto se recristaliza en 60 ml
de acetato de etilo.

15 Se obtienen asi 14'6 gr. (70%) de producto que fun-
de a 127-128º C.

Estructura comprobada por TLC a IR.

Determinado su analisis elemental: C-63'11% , -
H-7, 53, N-9'94.

20 Teoricos: C-63'29%, H-7'48, N-10'07.

(VI).-MALEATO DE CINEPACIDA.-

Se disuelven 6'25 gr. (0'015 mol) de cinepacida
(V) en 150 ml de acetato de etilo caliente y se deja enfriar.

25 174 gr. de acido maleico se disuelven en otros
150 ml de acetato de etilo.

Se añade gota a gota la segunda solución fría so-
bre la primera con agitación. Finalizada la adición se deja
una noche en refrigerador, se filtra, se lava el solido blan-
co con acetato de etilo frío y se seca a vacío,
30

1

Obtenidos 7'6 gr. (95%)

Analisis elemental %: C- 58'49, H- 6'70 ; N-7'87.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deba-
ra recaer sobre las siguientes:

5

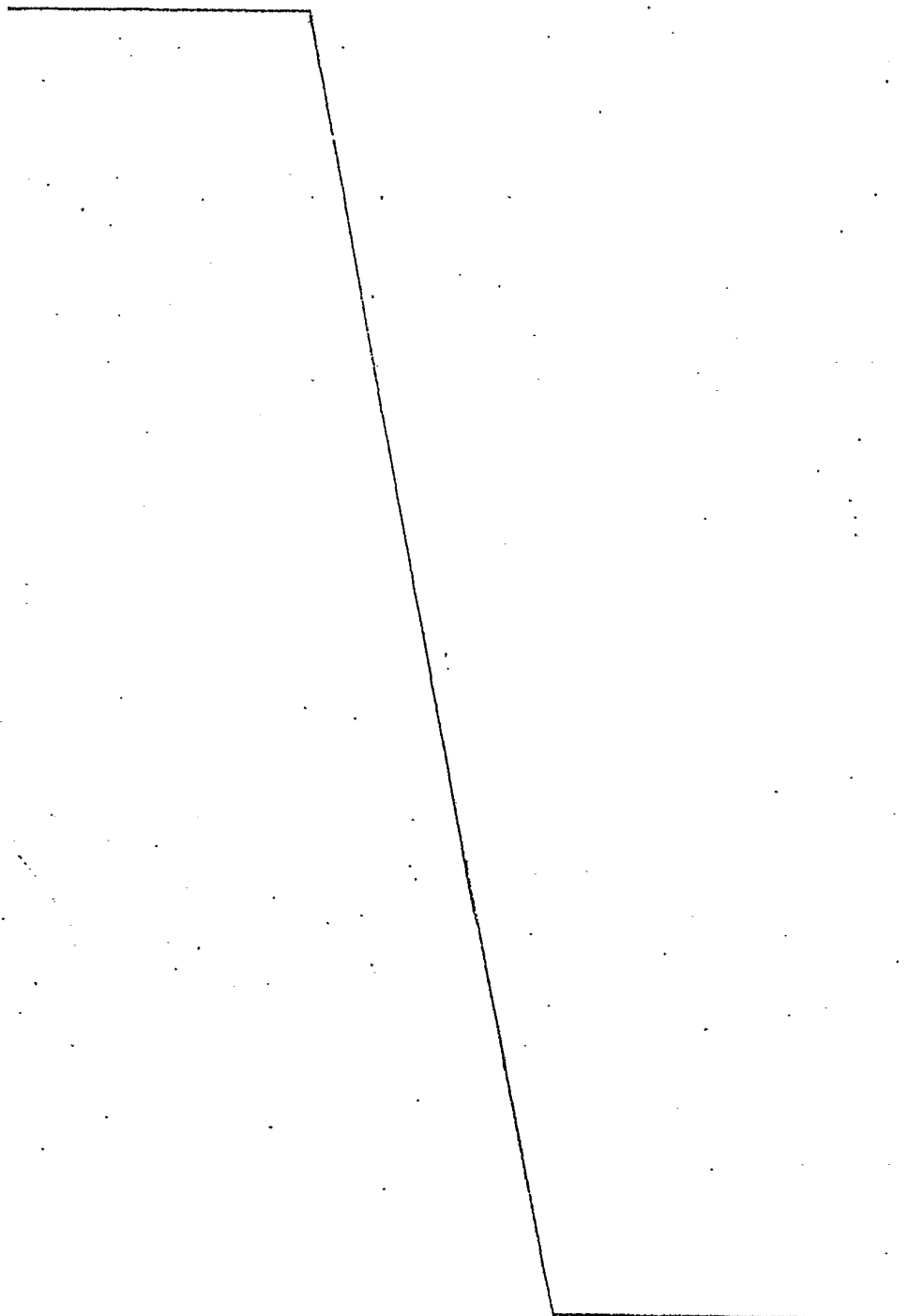
10

15

20

25

30



1 : Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

 Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre --
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

 Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
25 las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

 En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1 1 .-"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CINEPACI
DA Y SUS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES", caracterizado
esencialmente porque consiste en hacer reaccionar en el seno
de un disolvente adecuado la azida del acido 3, 4, 5-trimetoxi
5 cinamico con 2- piperacin-acetil-pirrolidina, a la temperatu-
ra ambiente y agitando y opcionalmente formar las sales de
adición de acido farmacéuticamente aceptables del producto
obtenido.

10 2a.-"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CINEPA-
CIDA Y SUS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES", segun reivin-
dicación primera, donde el disolvente empleado es acetona y
la azida se encuentra en suspensión en el mismo.

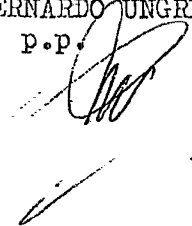
15 3a.-"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CINEPA-
CIDA Y SUS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES", segun la rei-
vindicación primera, donde la azida se utiliza en ligero ex-
ceso molar sobre la cantidad estequiométrica precisa.

20 4a.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CINEPACIDA Y SUS SALES
FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de diez páginas meca-
nografiadas.

Madrid, 12 mayo 1.976

BERNARDO UNGRIA
P.P.



25

30