



19	ES	21	NUMERO	453932
		22	FECHA DE PRESENTACION	3-12-76

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.131
Case 1/525 I
Div. I

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

37	FECHA DE PUBLICIDAD	31	CLASIFICACION INTERNACIONAL	32	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		Nº 440.630

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

31	SOLICITANTE (S)
	C. H. BOEHRINGER SOHN

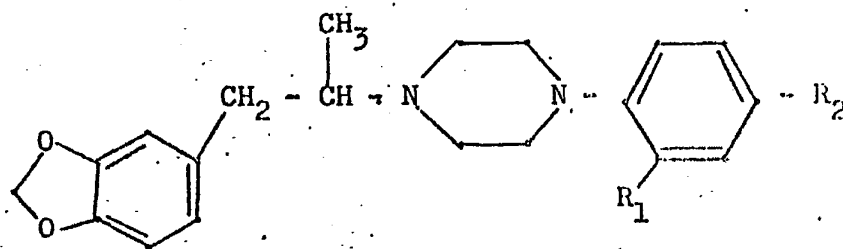
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

32	INVENTOR (ES)
	Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm y Dr. Wilhelm Frölke.

33	TITULAR (ES)

34	REPRESENTANTE
	DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

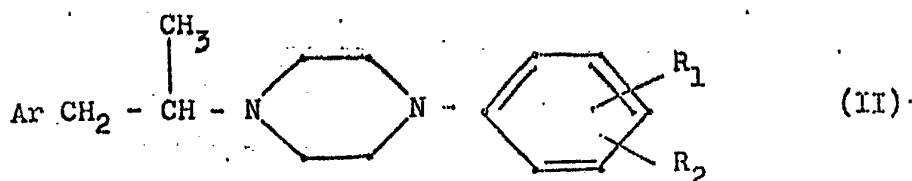
1 El invento concierne a un procedimiento para la prepara-
 ción de nuevas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u ópticamen-
 te activas de la fórmula general



10 y de sus sales por adición de ácido.

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

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



20 en donde Ar significa un radical aromático con dos anillos adyacen-
 temente condensados, de los cuales el anillo no unido con la molé-
 cula restante puede ser un anillo isocíclico o heterocíclico satu-
 rado o un anillo aromático, y R_1 así como R_2 significan hidrógeno,
 halógeno, el grupo CF_3 o un grupo alcohol o alcoxi con 1 a 4 áto-
 25 mos de carbono, y sus sales por adición de ácido, tienen valiosas
 propiedades depresoras del sistema nervioso central.

30 Se ha encontrado ahora que los compuestos de la fórmula
 general I arriba mencionada, no descritos en la DT-OS 16 70 144 pro-
 piamente dicha, así como sus sales por adición de ácido, además del
 efecto depresor del sistema nervioso central también tienen un exce-

1 lente efecto de disminución del nivel de grasas en la sangre y del
nivel de colessterina, y por consiguiente pueden encontrar utiliza-
ción en preparados para disminuir el nivel de grasas en la sangre.
En este caso son todavía superiores a los compuestos conocidos de
5 la DT-OS 21 36 929. Como dosis diaria entra en consideración una
cantidad de 25 a 75, preferiblemente de 40 a 60 mg. Como dosis in-
dividual, a administrar una a cinco veces por día, entra en conside-
ración correspondientemente una cantidad de 5 a 75 mg.

La toxicidad de las sustancias activas de la fórmula gene-
10 ral I es muy pequeña, de modo que resulta un índice terapéutico ex-
traordinariamente favorable.

Tal para el tratamiento profiláctico de trombosis corona-
rias, las sustancias activas de la fórmula general I pueden ser com-
binadas también con agentes dilatadores de la coronaria, por ejem-
15 plo Dipyridamol (= 2,6-bis-(diestanlamino)-4,8-dipiperidino- \underline{L} 5,4-
d $\underline{7}$ -pirimidina), entrando en consideración para los agentes dilata-
dores de la coronaria una dosis diaria de 50 a 150 mg (dosis indivi-
dual 10 a 150 mg).

La transformación de las sustancias activas en agentes de
20 acuerdo con el invento puede efectuarse de manera 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 retardada, pudiendo hacerse uso para su pre-
paración de las sustancias auxiliares farmacéuticas usuales así co-
25 mo de los métodos de producción usuales. Tabletadas adecuadas pueden
obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustan-
cias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes,
tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agen-
tes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido alginico, aglu-
30 tinantes tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales

1 como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo).

5 Las tabletas pueden consistir también en varias capas. De modo correspondiente se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes utilizados usualmente en revestimientos para grageas, por ejemplo colodión o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar.

10 Para lograr un efecto de liberación retardada o con el fin de evitar incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en varias capas. Igualmente, también la envoltura para grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba -

15 mencionadas en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Estos pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras o de conservación tales como para-hidroxibenzoatos.

20

25

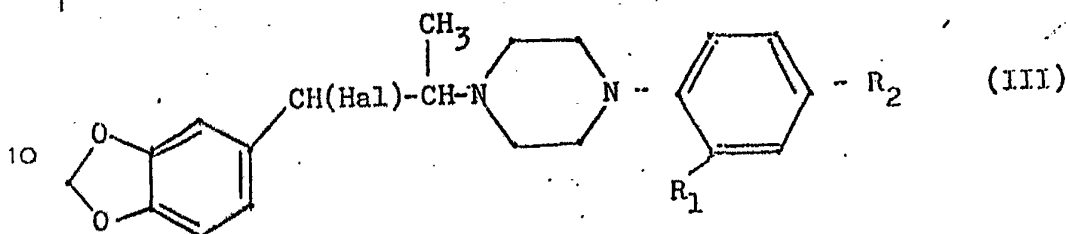
Cápsulas que contienen las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando dentro de cápsulas de gelatina.

30 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejem-

1 plo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

5 La preparación de los nuevos compuestos puede efectuarse del siguiente modo:

Tratamiento de un compuesto que contiene halógeno, de la fórmula general



15 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro, con hidrógeno activado catalíticamente. El procedimiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente fijador de ácidos a temperatura elevada.

20 Los compuestos de la fórmula general III pueden ser obtenidos, por ejemplo, reduciendo de acuerdo con el procedimiento de la patente japonesa 23.412/64, una correspondiente N-[1-(3,4-metilendioxfenil)]-N'-(fenil sustituido)-piperazina obtenida a partir de 1-(3,4-metilendioxfenil)-1-bromopropanona-(2) por reacción con una N-(fenil sustituido)-piperazina, y la N-[1-(3,4-metilendioxfenil)-1-hidroxiopropil-(2)]-N'-(fenil sustituido)-piperazina obtenida puede ser halogenada de modo usual, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento de la DAS 1 212.973 con SOCl_2 o, según el procedimiento que aparece en J. Chem. Soc. (Londres) 1.963/ página 1.385, con PCl_5 .

30 Los compuestos de la fórmula general I poseen junto a la agrupación $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ un átomo de carbono asimétrico, y por consiguiente se presentan en forma de racematos así como también en for-

1 ma de antípodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente ac-
tivos pueden obtenerse partiendo, en el procedimiento según el in-
vento o bien de un material de partida ópticamente activo que ya -
contiene la agrupación $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ o transformando los racematos, que
5 pueden obtenerse según el procedimiento según el invento, mediante
ácidos auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácido dibenzoil-
-D-tartárico o ácido bromocanfósulfónico en las sales diastereoisó-
meras, y desdoblando a éstas por precipitación fraccionada o por
cristalización fraccionada.

10 Las sustancias de acuerdo con el invento pueden ser trans-
formadas en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-
tibles de modo usual, por ejemplo por reacción con ácidos apropi-
dos. Ácidos apropiados para ello son, por ejemplo, ácido clorhídri-
co, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, áci-
15 do succínico y ácido tartárico.

Los siguientes ejemplos explican el invento pero sin li-
mitarlo.

A. Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

20 N-[1-(3,4-metilendioxfenil)-propil-(2)]-N'-(2-metil-4-metoxi-
fenil)-piperazina . HCl

25 25,7 g (0,1 moles) de 3,4-metilendioxi-bromopropiofenona
(I) se hacen reaccionar en 200 ml de tolueno absoluto con 41,2 g
(0,2 moles) de 4-metoxi-2-metilfenilpiperazina para proporcionar la
3',4'-metilendioxi-2-[4-metoxi-2-metilfenil-piperazino]-propiofe-
nona (II) (P. de f.: 116-118°C). 35 g de este compuesto son redu-
cidos con borohidruro de sodio (7 g) en alcohol para formar 1-
-(3,4-metilendioxfenil)-2-[4-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1-piperazi-
no]-propanol (III) (P. de f.: 124-126°C).

30 25 g (III) se disuelven en 200 ml de acetonitrilo y se

1 hacen reaccionar a la temperatura ambiente con 17 g de pentacloruro de fósforo. Se agita durante aproximadamente 1 hora, precipitándose el diclorhidrato del 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-[4-(4-metoxi-
5 249°C).

9,5 g de esta sal se hidrogenan en 50 ml de metanol después de añadir 4,9 g de dimetilnilina y níquel Raney. Se aísla con buen rendimiento la 1-[4-metoxi-2-metil-fenil]-4-[~~2~~-metil-(3,4-
10 256-259°C).

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo 1 (Tabletas)

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

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 granulada de modo usual con ayuda de un tamiz. El granulado es mezclado con el resto de las
25 sustancias auxiliares y comprimido para formar tabletas de 250 mg de peso.

1	<u>Ejemplo 2</u> (Grageas)	
	N-[1-(3',4'-metilendioxfenil)-propil(2)]-N'-(2-	
	-metil-4-metoxi-fenil)-piperazina.HCl	40 mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido	
5	[5,4-d]pirimidina	70 mg
	Fécula de maíz	60 mg
	Fosfato de calcio secundario	50 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Almidón soluble	3 mg
10	Acido silícico coloidal	<u>4 mg</u>
		230 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.

- 15 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 arábiga.

Ejemplo 3 (Cápsulas llenadas en seco)

- 20 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-[1-(3',4'-metilendioxfenil)-propil(2)]-N'-	
25	2-metil-4-metoxi-fenilpiperazina.HCl	60 mg
	Agente diluyente sólido inerte (almidón, lactosa o caolin)	<u>240 mg</u>
		300 mg

30

1

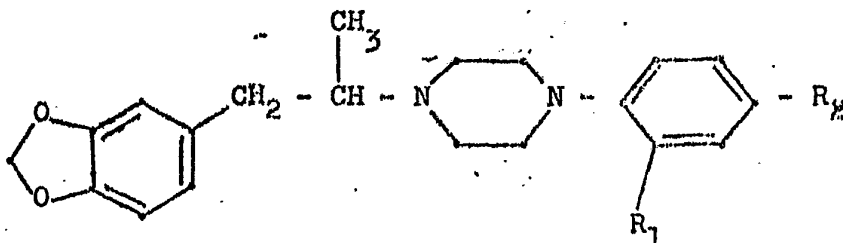
5

REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-fenilpropil(2)-piperazinas racémicas u ópticamente activas de la fórmula general

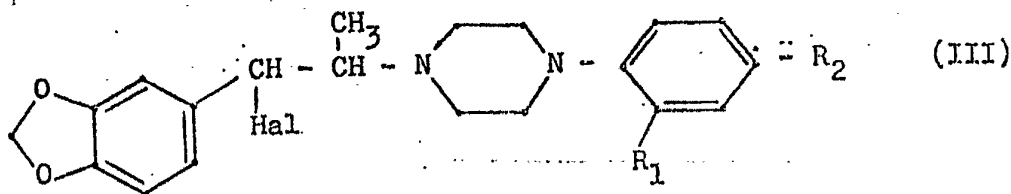
15



20

en donde o bien R_1 y R_2 significan cloro, o bien R_1 significa metilo y R_2 significa metoxi, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se trata con hidrógeno activado catalíticamente a un compuesto de la fórmula general

25



30

1 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados y Hal
significa un átomo de cloro, bromo o yodo; y los compuestos obteni-
dos de acuerdo con el procedimiento precedente se desdoblan en caso
deseado, mediante ácidos auxiliares usuales, en sus antípodas ópti-
5 cos, y/o se les transforma en sus sales por adición de ácido fisio-
lógicamente compatibles, por reacción con ácidos apropiados.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1-FE-
NIL-PROPI(2)-PIPERAZINAS RACEMICAS U OPTICAMENTE ACTIVAS".

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

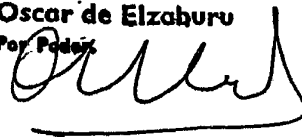
Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por
una sola cara.

Madrid, 03.02.1976

P. A.

15

Oscar de Elzaburu
Por Poderes



20

25

JAC.

30