



19 ES	11 NUMERO	10 A 1
21	453933	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	02.01.1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.132
Case 1/525 II
Ausscheidung II
Verfahren c
Div. II

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD/AGIK	Nº 440.630

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

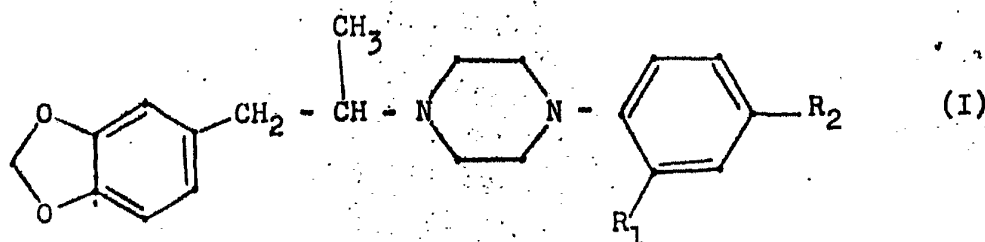
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

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

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

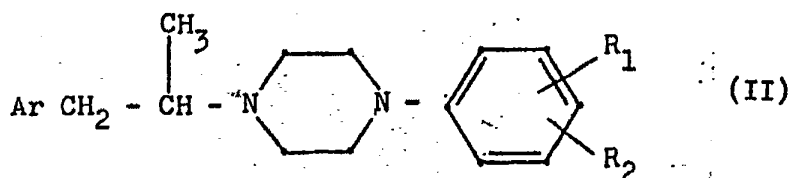
1 El invento concierne a un procedimiento para la -
preparación de nuevas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémi-
cas u ópticamente activas de la fórmula general



10 y de sus sales por adición de ácido.

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

15 De la DI-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 unido con la molécula restante puede ser un anillo isocíclico o heterocíclico saturado o un anillo aromático, y R_1 así como R_2 significan hidrógeno, halógeno, y el grupo CF_3 o un grupo alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades de-
30 presoras 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 -
adición de ácido, además del efecto depresor del sistema --
5 nervioso central también tienen un excelente efecto de dis-
minución del nivel de grasas en la sangre y del nivel de co-
lesterina, y por consiguiente pueden encontrar utilización
en preparados para disminuir el nivel de grasas en la san--
gre. En este caso son todavía superiores a los compuestos -
10 conocidos de 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 individual, a administrar una a cin-
co veces por día, entra en consideración correspondientemen-
te 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 Dipiridamol (= 2,6-bis-(dietanolami-
no)-4,8-dipiperidino- \int 5,4-d \int -pirimidina), entrando en consi-
deración 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 libera- -
30 ción retardada, pudiendo hacerse uso para su preparación de

1 las sustancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de
los métodos de producción usuales. Tabletas adecuadas pueden
obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas --
con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes di-
5 luyentes inertos, tales como carbonato de calcio, fosfato -
de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécu-
la de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almi-
dón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato -
de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de -
10 liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carbo-
ximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli (aceta-
to 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 auxi-
liares 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-
30 cas, tales como vainilla o extracto de naranja. Estos pueden

1 (en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba menciona-
dos), y X significa un radical susceptible de ser separado
aniónicamente con facilidad, tal como un átomo de halógeno
o un radical alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, con un -
5 compuesto de la fórmula



en la que Q_1 puede adoptar los mismos significados que Q , -
pero en cada caso debe ser diferente de Q . El procedimiento
se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente
10 fijador de ácidos a temperatura elevada.

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
15 1ª y 2ª ediciones.

Las bis-(β -halogenoetil)-aminas de la fórmula ge-
neral III, necesarias como productos de partida para el pro-
cedimiento pueden ser obtenidas por reacción de las corres-
pondientes aminas $Q-NH_2$ (en donde Q tiene el significado --
20 arriba mencionado) con óxido de etileno o con un halógenoe-
tanol, y por tratamiento con $SOCl_2$ o con $POCl_5$ de las bis-(β -
-hidroxietil)-aminas obtenidas de este modo.

Los compuestos de partida de la fórmula general -
III pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con méto-
25 dos que están descritos en la DT-AS 12 12 973.

Los compuestos de la fórmula general I poseen jun-
to a la agrupación $-CH(CH_3)-$ un átomo de carbono asimétrico,
y por consiguiente se presentan en forma de racematos así -
como también en forma de antípodas ópticamente activos. Los
30 compuestos ópticamente activos pueden obtenerse partiendo,

1 en el procedimiento según el invento, o bien de un mate-
rial 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 de acuerdo con --
el invento, mediante ácidos auxiliares ópticamente acti-
vos, por ejemplo ácido dibenzoil-D-tartárico o ácido --
bromocanfósulfónico en las sales diastereoisómeras, y --
desdoblado a éstas por precipitación fraccionada o por
cristalización fraccionada.

10 Las sustancias de acuerdo con el invento pue--
den ser transformadas en sus sales por adición de ácido
fisiológicamente compatibles de modo usual, por ejemplo
por reacción con ácidos apropiados. Ácidos apropiados pa-
15 ra ello son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido brom-
hídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido -
succínico y ácido tartárico.

20 Los siguientes ejemplos explican el invento pe-
ro sin limitarlo.

EJEMPLO DE PREPARACION

25 N- \int 1-(3,4-metilendioxfenil)-propil-(2) \int -N'-2,4-dicloro-
fenil-piperazina

30 8,5 g de clorhidrato de 1- \int 3,4-metilendioxfife-
nil \int -2- \int bis-(β -cloroacetil)-amino \int -propano de p. de f.
177°C, 4,1 g de 2,4-dicloroanilina y 10,3 g de carbonato

1 de potasio son puestos en ebullición a reflujo durante 10
 horas con agitación simultánea en 50 ml de metilglicol. -
 Una vez terminada la reacción se añaden aproximadamente -
 100 ml de agua y se ajusta a pH5 con HCl concentrado. Se
 5 agita durante aproximadamente 1 hora, precipitando el com-
 puesto del título.

P. de f. 105-106°C (base), 259°C (clorhidrato).

10 EJEMPLOS DE FORMULACION

Ejemplo 1 (Tabletas)

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

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 comprimido

para formar tabletas de 250 mg de peso.

Ejemplo 2 (Grageas)

	N-[1-(3',4'-metilendioxfenil)-propil(2)]-N'-(2-metil-4-metoxi-fenil)-piperazina.HCl	40 mg
5	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido- [5,4-d]pirimidina	70 mg
	Fécula de maíz	60 mg
	Fosfato de calcio secundario	50 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
10	Almidón soluble	3 mg
	Acido silícico coloidal	<u>4 mg</u>
		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 granu-
ladas de modo usual. El granulado es mezclado con las res-
tantes sustancias auxiliares y es comprimido para formar nú-
cleos de grageas de 380 mg de peso. Los núcleos son gragea-
dos de modo usual con ayuda de talco, azúcar y goma arábica.

Ejemplo 3 (Cápsulas llenadas en seco)

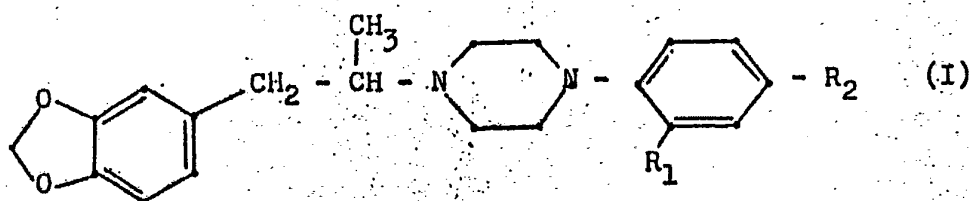
Las cápsulas de gelatina apropiadas para la administración por vía oral, que contienen los componentes se-
guidamente descritos, pueden ser producidas de manera en sí
conocida llenando las cápsulas con el polvo seco y luego ce-
rrándolas.

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

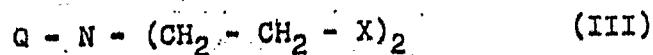
REIVINDICACIONES

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:

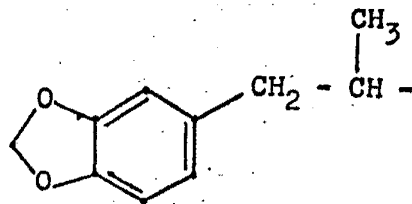
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u ópticamente activas de la fórmula general I



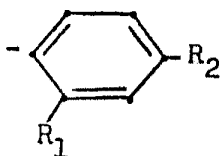
15 en la que o bien R_1 y R_2 significan cloro, o bien R_1 significa metilo y R_2 significa metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



20 en la que Q significa el radical



o el radical



1 (en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba menciona--
dos) y X es un radical fácilmente separable de modo anióni--
co tal como un átomo de halógeno o un radical alcohilsulfo--
niloxi o arilsulfoniloxi, con un compuesto de la fórmula ge
5 neral



en la que Q_1 puede adoptar los mismos significados que Q, -
pero en cada caso debe ser diferente de Q; y los compuestos
obtenidos de acuerdo con el procedimiento precedente se des-
10 doblan en caso deseado, mediante ácidos auxiliares usuales,
en sus antípodos ópticos, y/o se les transforma en sus sa--
les por adición de ácido fisiológicamente compatibles, por
reacción con ácidos apropiados.

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

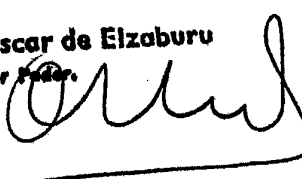
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de once hojas escritas a má--
quina por una sola cara.

Madrid, 03.III.1976

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por *firmar*.



F C M

30