

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	12 A 1.
	45303	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	03. DIC. 1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.133

Δ1 453.934 780301 C07D 471/04

13 PRIORIDADES:	14 FECHA	15 PAIS
16 NUMERO		
P 24 42 158.7	3.9.74	Rep.ªed.Al.

17 FECHA DE PUBLICIDAD	18 CLASIFICACION INTERNACIONAL	19 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	440.630

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

21 SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN

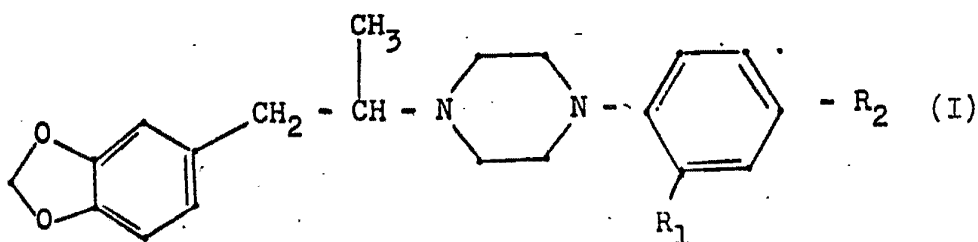
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

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

23 TITULAR (ES)

24 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

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

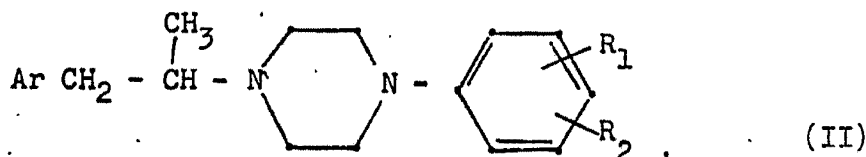


y de sus sales por adición de ácido.

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 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 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, el grupo CF_3 o un grupo alcohol o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y sus

30

sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades de de
presoras del sistema nervioso central.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de la
fórmula general I arriba mencionada, no descritos en la
5 DT-OS 16 70 144 propiamente dicha, así como sus sales por
adición de ácido, además del efecto depresor del sistema
nervioso central también tienen un excelente efecto de dis
minución del nivel de grasas en la sangre y del nivel de
colesterina, y por consiguiente pueden encontrar utiliza-
10 ción en preparados para disminuir el nivel de grasas en la
sangre. En este caso son todavía superiores a los compues-
tos conocidos de la DT-OS 21 36 929. Como dosis diaria en
tra en consideración una cantidad de 25 a 75, preferible-
mente de 40 a 60 mg. Como dosis individual, a administrar
15 una a cinco veces por día, entra en consideración correspon-
dientemente una cantidad de 5 a 75 mg.

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.

20 Tal para el tratamiento profiláctico de trombosis
coronarias, las sustancias activas de la fórmula general I
pueden ser combinadas también con agentes dilatadores de
la coronaria, por ejemplo Dipyridamol (= 2,6-bis-(dieta~~na~~ola
mino)-4,8-dipiperidino-5,4-d7-pirimidina), entrando en
25 consideración para los agentes dilatadores de la coronaria
una dosis diaria de 50 a 150 mg (dosis individual 10 a
150 mg).

La transformación de las sustancias activas en
agentes de acuerdo con el invento puede efectuarse de mane-
30 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 retardada, pudiendo hacerse uso para su preparación de las sustancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de los métodos de producción usuales. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes 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 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).

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 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 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 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 co

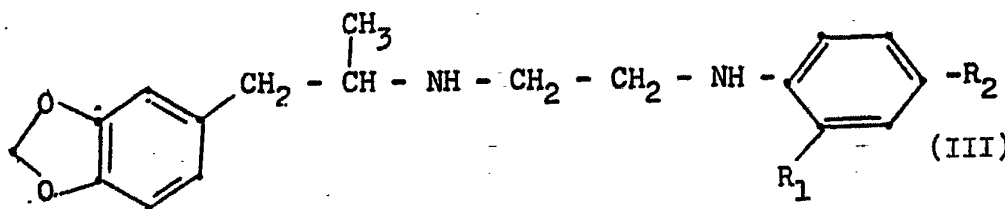
5 mo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Estos pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras o de conservación tales como para-hidroxibenzoatos.

10 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.

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

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

Alcoholación de una diamina dos veces secundaria de la fórmula general



en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, con un compuesto de la fórmula general



5

en la que X significa un radical susceptible de ser separado aniónicamente con facilidad, tal como un átomo de halógeno.

10

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente fijador de ácidos a temperatura elevada.

15

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

20

Los compuestos de partida de la fórmula general III pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con métodos que están descritos en la DT-AS 12 12 973, mientras que los compuestos de las fórmulas IV pueden ser preparados en parte por esterificación de los correspondientes glicoles, en parte mediante reacción por adición de halógeno con los correspondientes alquenos o por reemplazamiento de hidrógeno por halógeno en los correspondientes alcanos.

25

30

Los compuestos de la fórmula general I poseen junto 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 compuestos ópticamente activos pueden obtenerse partien

do, en el procedimiento según el invento, o bien de un material de partida ópticamente activo que ya contiene la agrupación $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, o transformando los racematos, que pueden obtenerse según el procedimiento de acuerdo con el invento, mediante ácidos auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácido dibenzoil-D-tartárico o ácido bromocanfó sulfónico en las sales iastereoisómeras, y desdoblado a éstas por precipitación fraccionada o por cristalización fraccionada.

Las sustancias de acuerdo con el invento pueden ser transformadas en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de modo usual, por ejemplo por reacción con ácidos apropiados. Ácidos apropiados para ello son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico.

Los siguientes ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

Ejemplos de preparación

$\text{N}-(1-(3,4\text{-metilendioxfenil})\text{-propil-(2)})\text{-N}'-(2\text{-metil-4-metoxi-fenil})\text{piperazina. HCl}$

18,9 g (0,05 moles) de clorhidrato de $\text{N}-(4\text{-metoxi-2-metilfenil})\text{-N}'-(3,4\text{-metilendioxfenil})\text{isopropil-etilendiamina}$ (P. de f.: 160-162°C) son puestos en ebullición a reflujo durante 10 horas juntamente con 0,05 moles de bromuro de etileno y 0,15 moles de carbonato de potasio en 50 ml de dimetilformamida. Después de filtrar por succión y eliminar por destilación el disolvente, se aísla la sus-

tancia del título en forma de monoclóridato del p. de f.: 256-259°C.

Ejemplo de formulación

5	<u>Ejemplo 1 (Tabletas)</u>	
	N- $\overline{1}$ -(3',4'-metilendioxifenil)-propil(2) $\overline{7}$ -N'-	
	-(2-clorofenil)-piperazina. HCl	50 mg
	Lactosa	50 mg
	Fécula de maíz	93 mg
10	Fosfato de calcio secundario	47 mg
	Almidón soluble.	3 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Acido silícico coloidal	4 mg
		<hr/>
		250 mg

15

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 sustancias auxiliares y comprimido para formar tabletas de 250 mg de peso.

20

Ejemplo 2 (Grageas)

25	N- $\overline{1}$ -(3',4'-metilendioxifenil)-propil(2) $\overline{7}$ -N'-(2-	
	-metil-4-metoxi-fenil)-piperazina.HCl	40 mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido	
	$\overline{5,4-d}$ pirimidina	70 mg
	Fécula de maíz	60 mg
	Fosfato de calcio secundario	50 mg
30	Estearato de magnesio	3 mg

Almidón soluble	3 mg
Acido silícico coloidal	<u>4 mg</u>
	280 mg

5 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
10 grageados de modo usual con ayuda de talco, azúcar y goma arábica.

Ejemplo 3 (Cápsulas llenadas en seco)

15 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.

20	N- $\sqrt{1}$ -(3',4'-metilendioxifenil)-propil(2) $\sqrt{7}$ - -N'-2-metil-4-metoxi-fenilpiperazina.HCl	60 mg
	Agente diluyente sólido inerte (almidón, lactosa o caolin)	<u>240 mg</u>
		300 mg

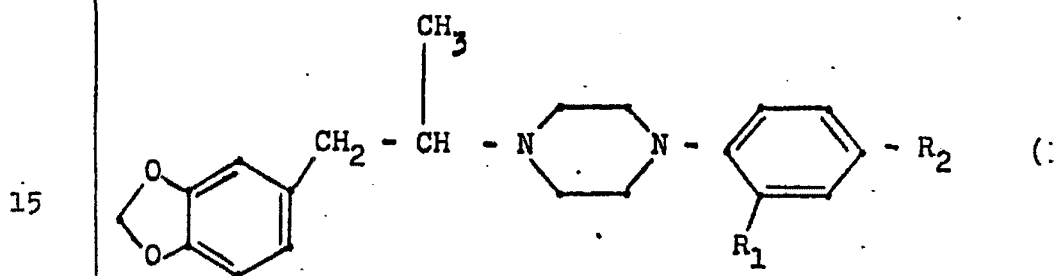
25

30

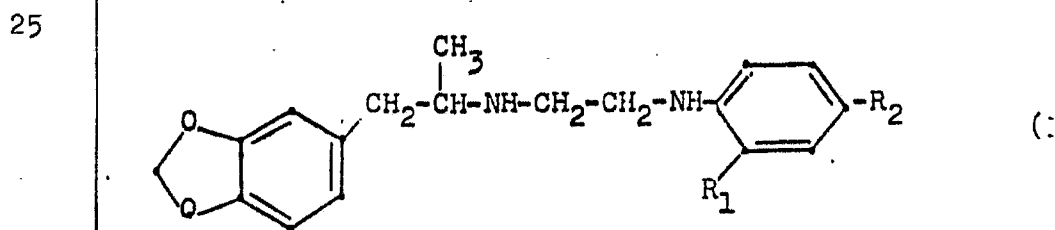
REIVINDICACIONES

5 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 a-
cogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u ópticamente ac-
tivas de la fórmula general I



20 en la que o bien R_1 y R_2 significan cloro, o bien R_1 sig-
nifica metilo y R_2 significa metoxi, y de sus sales por
adición de ácido, caracterizado porque se hace reacción
una diamina dos veces secundaria de la fórmula general



30

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, con un compuesto de la fórmula general



5

en donde X significa un radical susceptible de ser separado aniónicamente con facilidad, tal como un átomo de halógeno; 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 PREPARACION DE NUEVAS 1-FENIL-PROPI(2)-PIPERAZINAS RACEMICAS U OPTICAMENTE ACTIVAS".

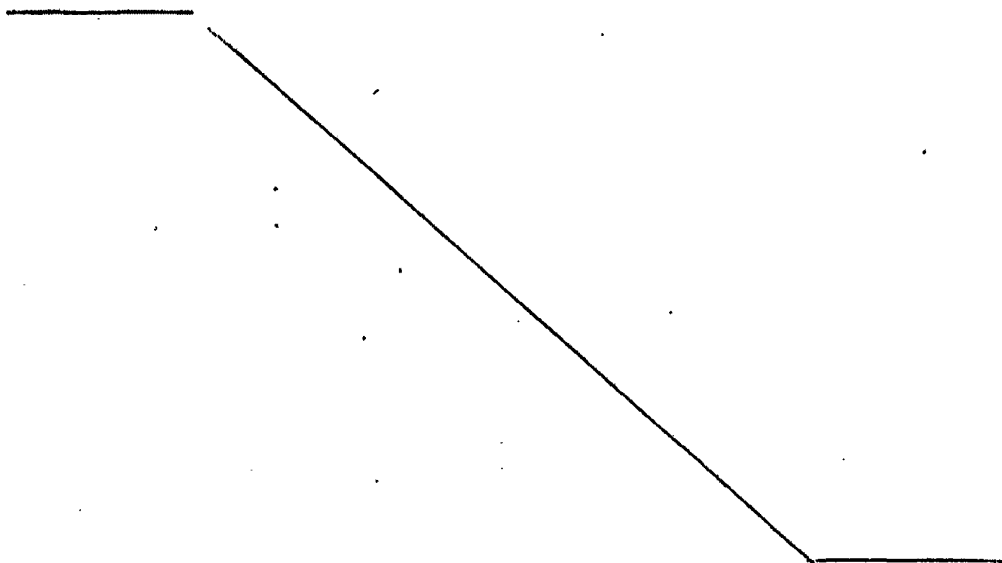
15

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

20

25

30



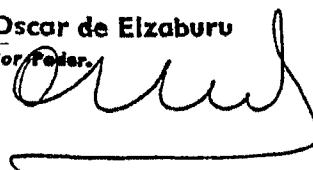
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03. DIC. 1976

P.A.

Oscar de Elizaburu

Por Fedat.



5

10

15

20

25

30

MPB.-