

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NUMERO	1450935	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	03. DIC. 1976		

P.- 63.134
Case 1/525 IV
Div. IV

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

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D/AGAK		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.

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

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

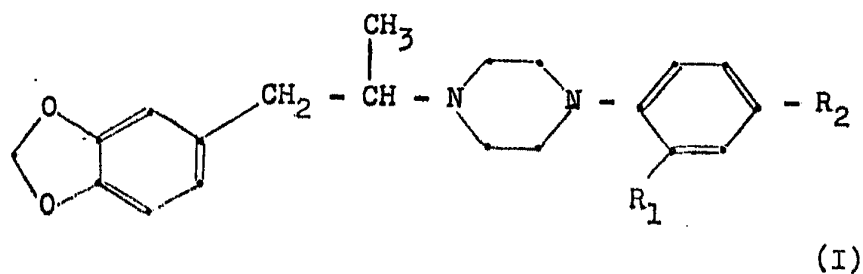
LFG

POOR
QUALITY

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

5

10



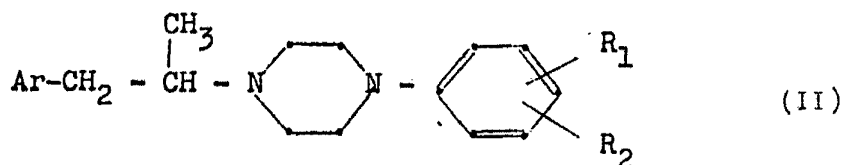
15 y de sus sales por adición de ácido.

15

En la fórmula general I, o bien R_1 y R_2 signi-
ficán cloro, o bien R_1 significa metilo y R_2 significa meto-
xi.

20 De la DT-OS 16 70 144 ya es sabido que compues-
tos de la fórmula general

20



25

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
30 o heterocíclico saturado o un anillo aromático, y R_1 así co

1 mo R₂ significan hidrógeno, halógeno, el grupo CF₃ o un gru
po alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sa-
les por adición de ácido, tienen valiosas propiedades depre-
soras del sistema nervioso central.

5 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
nervioso central también tienen un excelente efecto de dis-
10 minución del nivel de grasas en la sangre y del nivel de
colecsterina, 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 compues-
tos conocidos de la DT-OS 21 36 929. Como dosis diaria en-
15 tra en consideración una cantidad de 25 a 75, preferible-
mente de 40 a 60 mg. Como dosis individual, a administrar
una a cinco veces por día, entra en consideración correspon-
dientemente una cantidad de 5 a 75 mg.

20 La toxicidad de las sustancias activas de la
fórmula general I es muy pequeña, de modo que resulta un
índice terapéutico extraordinariamente favorable.

Tal para el tratamiento profiláctico de trom-
bosis coronarias, las sustancias activas de la fórmula ge-
neral I pueden ser combinadas también con agentes dilatado-
25 res de la coronaria, por ejemplo Dipiridamol (= 2,6-bis-
-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-5,4-7-pirimidina), en-
trando en consideración para los agentes dilatadores de la
coronaria una dosis diaria de 50 a 150 mg (dosis individual
10 a 150 mg).

30 La transformación de las sustancias activas

1 en agentes de acuerdo con el invento puede efectuarse de ma
nera 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-
5 ción retardada, pudiendo hacerse uso para su preparación de
las sustancias auxiliares farmacéuticas usuales así como de
los métodos de producción usuales. Tabletadas adecuadas pue-
den obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias acti-
vas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agen-
10 tes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fos-
fato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como
fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como al-
midón o gelatina, agentes lubricantes, tales como esteara-
to de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto
15 de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno,
carboximetilcelulosa, aceta-ftalato de celulosa, o poli(ace-
tato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en va-
rias capas. De modo correspondiente se pueden preparar gra-
20 geas revistiendo núcleos, preparados de modo análogo a las
tabletas, con agentes utilizados usualmente en revestimien-
tos 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
25 incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en
varias capas. Igualmente, también la envoltura para gra-
geas, con el fin de lograr un efecto de liberación retarda-
da, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse
las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de
30 las tabletas.

POOR
QUALITY

1 Zumos de las sustancias activas o combinacio-
nes 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
5 agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáti-
cas, tales como vainillina o extracto de naranja. Estos pue-
den contener además de ello sustancias auxiliares de suspen-
sión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa
sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de con-
10 densación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sus-
tancias protectoras o de conservación tales como para-hi-
droxibenzoatos.

Cápsulas que contienen las sustancias activas
o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas,
15 por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipien-
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 combinacio-
20 nes de sustancias activas previstas para ello con agentes
excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilén
glicol o derivados de éste.

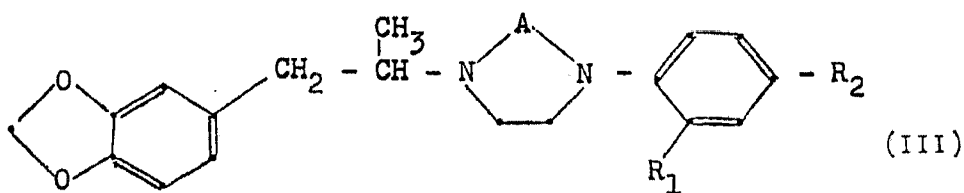
La preparación de los nuevos compuestos puede
efectuarse del siguiente modo:

25 Reducción de compuestos de la fórmula general

30



1



5

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba menciona-
 dos y A significa un grupo $-COCH_2-$, $-CO-CO-$, o un grupo
 $-CH_2-CO-$, con hidruros metálicos tales como por ejemplo
 10 $LiAlH_4$.

Los compuestos de partida son en parte ya cono-
 cidos. Los compuestos todavía no conocidos pueden ser pre-
 parados según métodos descritos en manuales químicos usua-
 les, por ejemplo según procedimientos apropiados de Houben-
 15 -Weyl 1ª y 2ª ediciones.

El material de partida de la fórmula general
 III puede ser preparado, por ejemplo, de acuerdo con un mé-
 todo descrito en J. med-Chem. 7/páginas 154-158 (1.964).

Los compuestos de la fórmula general I poseen
 20 junto a la agrupación $-CH(CH_3)-$ un átomo de carbono asimé-
 trico, y por consiguiente se presentan en forma de racema-
 tos así como también en forma de antípodas ópticamente ac-
 tivos. Los compuestos ópticamente activos pueden obtenerse
 partiendo, en el procedimiento según el invento, o bien de
 25 un material de partida ópticamente activo que ya contiene
 la agrupación $-CH(CH_3)$, 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 bromocanfósulfó-
 30 nico en las sales diastereoisómeras, y desdoblado a éstas

1 por precipitación fraccionada o por cristalización fraccio-
nada.

Las sustancias de acuerdo con el invento pue-
den ser transformadas en sus sales por adición de ácido fi-
5 siológicamente compatibles de modo usual, por ejemplo por
reacción con ácidos apropiados. Ácidos apropiados para ello
son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y áci-
do tartárico.

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

A. Ejemplos de preparación

15 Ejemplo 1.- N- \bar{I} -(3,4-metilendioxfenil)-propil-(2)- \bar{J} -N'-
-(2-metil-4-metoxifenil)piperazina

N- \bar{I} -(3,4-metilendioxfenil)-propil-(2)-N'-
-(2-metil-4-metoxi)-piperazin-diona-(2,3), preparada a par-
20 tir de N- \bar{I} -(3,4-metilendioxfenil)-propil-(2)- \bar{J} -N'-(2-me-
til-4-metoxifenil)-etilendiamina y dicloruro de oxalilo, es
reducida mediante ebullición en tetrahidrofurano con
LiAlH₄. Después de la eliminación por destilación del disol-
vente y tratamiento se obtiene la sustancia del título (P.
25 de f., base: 95-96°C, sal de HCl: 256-259°C).

Ejemplo 2

30 N- \bar{I} -(3,4-metilendioxfenil)-propil-(2)- \bar{J} -N'-2,4-diclorofe-
nil-piperazina

1 41 g (0,01 moles) de N-(2,4-diclorofenil)-N'-
 -[3,4-metilendioxifenilisopropil]-piperazinona-(2) se disuel-
 ven en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añaden gota
 a gota lentamente a una suspensión de 1 g de hidruro de li-
 5 tio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto. Una
 vez terminada la adición, se pone en ebullición a reflujo
 durante 4 horas. Se enfría, se descompone cuidadosamente con
 agua y se filtra con succión del precipitado. La fase orgá-
 nica se evapora en vacío hasta sequedad, y se recristaliza
 10 el residuo en metanol.

La sustancia del título tiene un punto de fu-
 sión de 105-106°C, el clorhidrato funde a 259°C.

B. Ejemplos de formulación

15

Ejemplo 1 (Tabletas)

	N-[1-(3',4'-metilendioxifenil)-propil(2)]-	
	-N'-(2-clorofenil)-piperazina.HCl	80 mg
20	Lactosa	50 mg
	Fécula de maíz	93 mg
	Fosfato de calcio secundario	47 mg
	Almidón soluble	3 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
25	Acido silícico coloidal	4 mg
		<hr/> 250 mg

Preparación: La sustancia activa es mezclada
 con una parte de las sustancias auxiliares, es amasada a
 30 fondo intensamente con una solución acuosa del almidón y gra

1 nulada de modo usual con ayuda de un tamiz. El granulado es
mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y compri-
mido para formar tabletas de 250 mg de peso.

5 Ejemplo 2 (Grageas)

	N- <u>1</u> -(3',4'-metilendioxfenil)-propil(2) <u>7</u> - -N'-(2-metil-4-metoxi-fenil)-piperazina.HCl	40 mg
10	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopi- rimido <u>5</u> ,4- <u>d7</u> pirimidina	70 mg
	Fécula de maíz	60 mg
	Fosfato de calcio secundario	50 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Almidón soluble	3 mg
15	Acido silícico coloidal	4 mg
		230 mg

Preparación: Las sustancias activas son mezcla-
das con una parte de las sustancias auxiliares, amasadas
20 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 gra-
geados de modo usual con ayuda de talco, azúcar y goma ará-
25 biga.

Ejemplo 3 (Cápsulas llenadas en seco)

30 Las cápsulas de gelatina apropiadas para la ad-
ministración por vía oral, que contienen los componentes se

1 guidamente 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'-

5 2-metil-4-metoxi-fenilpiperazina.HCl 60 mg

Agente diluyente sólido inerte (almidón, lactosa o caolin)

240 mg

300 mg

10

- REIVINDICACIONES -

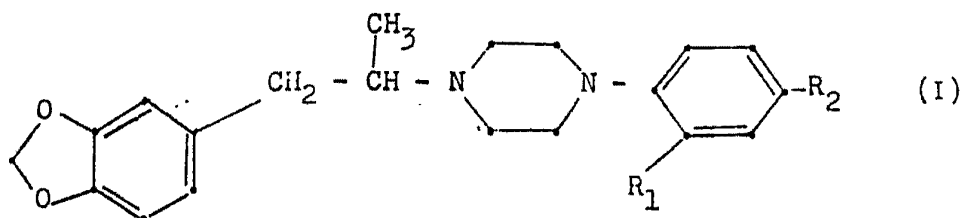
15

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:

20

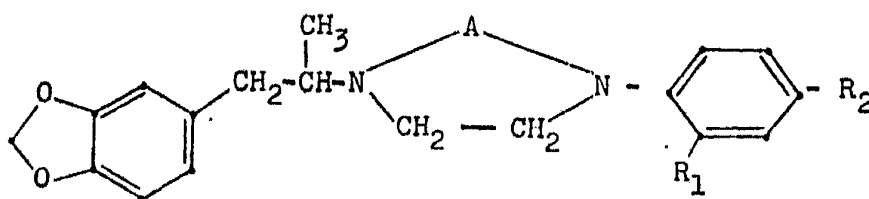
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u ópticamente activas de la fórmula general

25



30

1 en la que o bien R_1 y R_2 significan cloro, o bien R_1 signi-
fica metilo y R_2 significa metoxi, y de sus sales por adi-
ción de ácido, caracterizado porque se reduce un compuesto
de la fórmula general



en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados
y A significa un grupo $-CO-CH_2-$, $-CO-CO-$ o un grupo
15 $-CH_2-CO$; y los compuestos obtenidos de acuerdo con el pro-
cedimiento precedente se desdoblan en caso deseado, median-
te ácidos auxiliares usuales, en sus antípodas ópticos, y/o
se les transforma en sus sales por adición de ácido fisioló-
gicamente compatibles, por reacción con ácidos apropiados.

20 2a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-
VAS 1-FENIL-PROPI(2)-PIPERAZINAS RACEMICAS U OPTICAMENTE
ACTIVAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y con los fines que se han especificado.

25

30

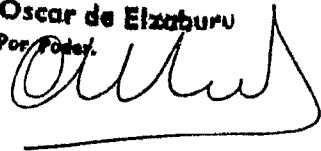
1 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 03. DIC 1976

5

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

30

FMM./