

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



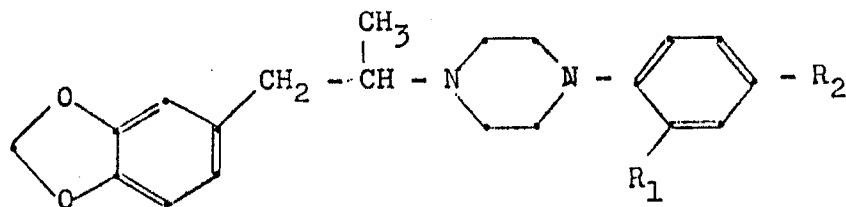
10 ES	11 NUMERO	10 A I
	21 453936	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	03.DIC.1976	

P.- 63.135

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 24 42 158.7	3.9.74	Rep.Fed.Al.
Int Cl <sup>3</sup> C07D 295/02 // A61K 31/50		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61K	440.630
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1-FENIL-PROPIL(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		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

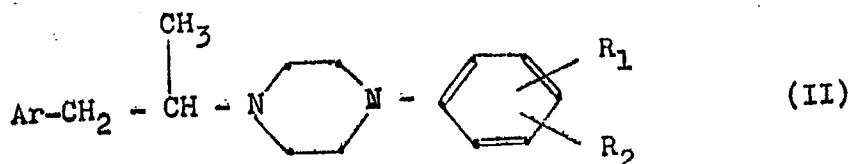
1 El invento concierne a un procedimiento para la  
preparación de nuevas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u óptica  
mente activas de la fórmula general



10 y de sus sales por adición de ácido.

En la fórmula general I, o bien  $R_1$  y  $R_2$  signifi-  
can cloro, o bien  $R_1$  significa metilo y  $R_2$  significa metoxi.

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



20 en donde Ar significa un radical aromático con dos anillos adyacentemen-  
te condensados, de los cuales el anillo no unido con la molécula restan-  
te 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 alcoholilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sa-  
25 les por adición de ácido, tienen valiosas propiedades depresoras del --  
sistema nervioso central.

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

1 efecto de disminución del nivel de grasas en la sangre y del nivel de -  
colesterina, y por consiguiente pueden encontrar utilización en prepara  
dos para disminuir el nivel de grasas en la sangre. En este caso son to  
avía superiores a los compuestos conocidos de la DT-OS 21 36 929. Como  
5 dosis diaria entra 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 correspondientemente una cantidad  
de 5 a 75 mg.

La toxicidad de las sustancias activas de la --  
10 fórmula general I es muy pequeña, de modo que resulta un índice terapéu  
tico extraordinariamente favorable.

Tal para el tratamiento profiláctico de trombo-  
sis coronarias, las sustancias activas de la fórmula general I pueden -  
ser combinadas también con agentes dilatadores de la coronaria, por ejem  
15 plo Dipyridamol (= 2,6-bis-(dietanolemino)-4,8-dipiperidino- $\langle$ 5,4-d $\rangle$ -pi-  
rimidina), entrando en 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 manera en sí cono  
20 cida. 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 méto  
dos de producción usuales. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse, por ejem  
25 plo, mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conoci-  
das, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de cal  
cio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécu  
la de maíz o ácido alginico, aglutinantes tales como almidón o gelatina,  
agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agen  
30 tes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipo

1 limetileno, 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 -  
5 núcleos, preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes utili-  
zados 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 incompatibili-  
dades, el núcleo puede también consistir en varias capas. Igualmente,  
10 también la envoltura para grageas, con el fin de lograr un efecto de  
liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiendo utili-  
zarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las ta-  
bletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones  
15 de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicio-  
nalmente 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. Es-  
tos pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión  
20 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.

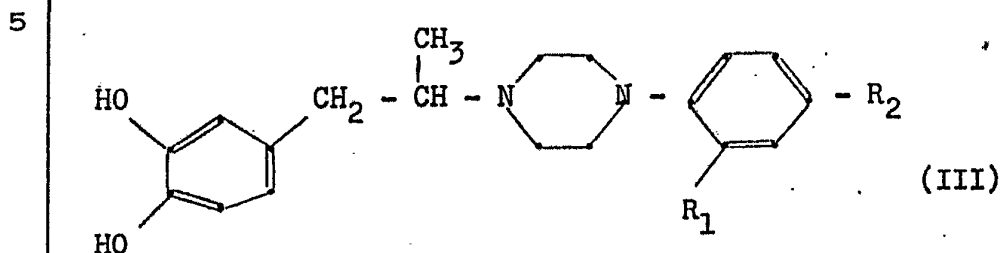
Cápsulas que contienen las sustancias activas o  
25 combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo,  
mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como -  
lactosa o sorbita, y encapsulando dentro de cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados,  
por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustan-  
30 cias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales

1 como grasas neutras o polietilénglicol o derivados de éste.

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

Reacción de un compuesto de la fórmula general



10

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados, con un com-  
puesto de la fórmula general



20

en donde X significa un radical susceptible de ser separado aniónicamen-  
te con facilidad preferiblemente cloro o bromo. La reacción se lleva a  
cabo también ventajosamente en caliente, con adición de un agente fija-  
dor de ácidos.

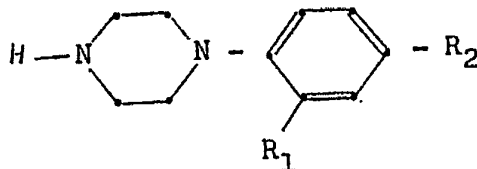
25

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

30

Los compuestos de la fórmula IV pueden ser pre-  
parados en parte por esterificación de los correspondientes glicoles, -  
en parte mediante reacción por adición de halógeno con los correspondien-  
tes alquenos o por reemplazamiento de hidrógeno por halógeno en los co-  
rrespondientes alcanos. La preparación de los compuestos de partida de  
la fórmula general III puede efectuarse ventajosamente por reacción de  
cloruro o bromuro de 3,4-dihidroxifenilpropilo-(2) con compuestos de la

1 fórmula general



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes citados.

10 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-  
 ma de antípodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos  
 pueden obtenerse partiendo, en el procedimiento según el invento, o - -  
 bien de un material de partida ópticamente activo que ya contiene la --  
 15 agrupación  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ , o transformando los racematos, que pueden obtener-  
 se según el procedimiento de acuerdo con el invento, mediante ácidos --  
 auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácido dibenzoil-D-tartárico  
 o ácido bromocanfósulfónico en las sales diastereoisómeras, y desdoblan-  
 do a éstas por precipitación fraccionada o por cristalización fracciona-  
 20 da.

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 apropia-  
 dos. Ácidos apropiados para ello son, por ejemplo, ácido clorhídrico, -  
 25 ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido succí-  
 nico y ácido tartárico.

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

30

1 A. Ejemplos de preparaciónEjemplo 1

N-[1-(3,4-metilendioxi-fenil)-propil-(2)]-N'-(2,4-diclorofenil)-piperazi-  
na. HCl.

5 7,6 g de 1-[1-(3,4-dihidroxifenil)-propil-2]-4-(2,4-diclorofenil)-piperazina (0,02 moles) se ponen en ebullición a reflujo juntamente con 4,1 g de bromuro de metileno en presencia de 5,3 g de carbonato de potasio y una pizca de polvo de cobre en 50 ml de dimetilformamida. Después del tratamiento se obtiene la 1-(2,4-diclorofenil)-4-[1-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-propil]-piperazina en forma de monohidrato de punto de fusión 259°C.

10

B. Ejemplos de formulaciónEjemplo 1 (Tabletas)

15	N-[1-(3',4'-metilendioxi-fenil)-propil(2)]-N'-(2-clorofenil)-piperazina. HCl	50 mg
	Lactosa	50 mg
	Fécula de maíz	93 mg
	Fosfato de calcio secundario	47 mg
	Almidón soluble	3 mg
20	Estearato de magnesio	3 mg
	Acido silíceo 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 sustancias auxiliares y comprimido para formar tabletas de 250 mg de peso.

25

Ejemplo 2 (Grageas)

30	N-[1-(3',4'-metilendioxi-fenil)-propil(2)]-N'-(2-metil-4-metoxi-fenil)-piperazina. HCl	40 mg
----	--	-------

1	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
5	Almidón soluble	3 mg
	Acido silícico coloidal	4 mg
		<hr/> 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. El granulado es mezclado con las restantes sustancias auxiliares y es comprimido para formar núcleos de grageas de 350 mg de peso. Los núcleos son grageados de modo usual con ayuda de talco, azúcar y goma arábiga.

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

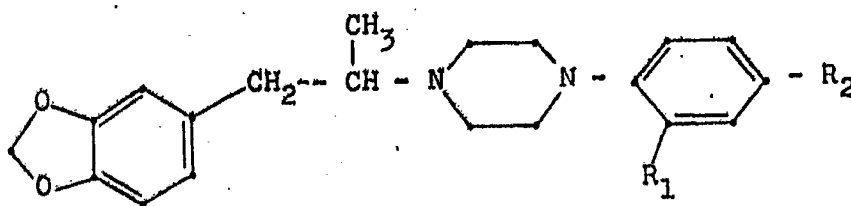
25

30

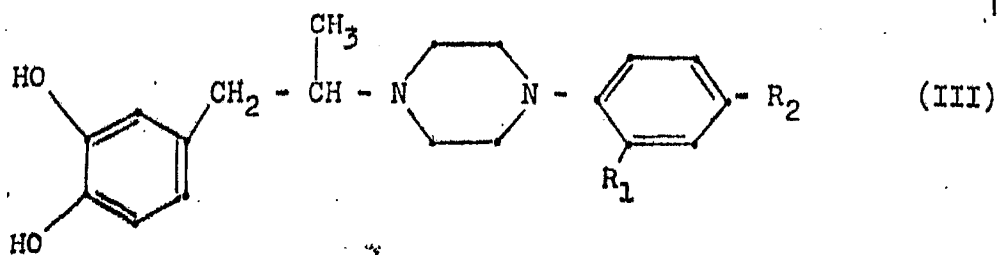
## - REIVINDICACIONES -

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



en la que o bien  $R_1$  y  $R_2$  significan cloro, o bien  $R_1$  significa metilo y  $R_2$  significa metoxi, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



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



1 en donde X significa un radical susceptible de ser separado aniónica—  
mente con facilidad, preferiblemente cloro o bromo; y los compuestos ob  
tenidos de acuerdo con el procedimiento precedente se desdoblan en caso  
deseado, mediante ácidos auxiliares usuales, en sus antípodas ópticos,  
5 y/o se les transforma en sus sales por adición de ácido fisiológicamen  
te compatibles, por reacción con ácidos apropiados.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nue—  
vas 1-fenil-propil(2)-piperazinas racémicas u ópticamente activas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an  
tecede y con los fines que se han especificado.  
10

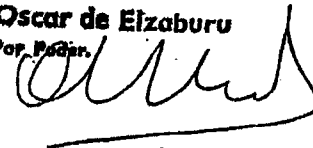
Esta Memoria consta de diez hojas escritas a má  
quina por una sola cara.

Madrid, 03. DIC. 1976

P.A.

15

Oscar de Elizaburu  
Por. Prop.



20

25

30