



ESPAÑA

13	ES	11	444730	19	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 22 63 211.7		23-12-72		Rep. Fed. Alemana

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		Nº 421.751

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"	
21 FEB. 1977	

71	SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana	

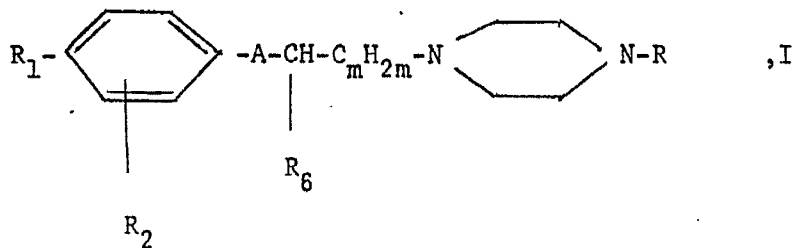
72	INVENTOR (ES)
Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm y Dr. Peter Danneberg	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas fenilpiperazinas racémicas u ópticamente activas de la fórmula general

5



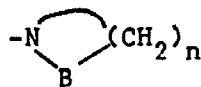
10

en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxi o alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, con halógeno o con trifluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromático cicloalifático (preferiblemente un radical naf-
 15 tilo, tetrahidronaftilo o indanilo) o un heterociclo monocíclico o bicíclico, preferiblemente un radical piridilo, pirimidinilo, isoquinoleilo, tiazolilo;

15

20

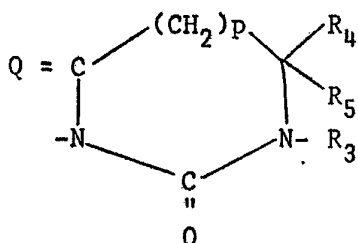
R₁ significa un radical con la fórmula parcial



25

en que B representa un grupo $\begin{matrix} -C- \\ | \\ O \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} -S- \\ // \\ O \quad O \end{matrix}$ y n representa

uno de los números enteros 2, 3 ó 4, o



10 en que Q representa un átomo de oxígeno doblemente enlazado o dos átomos de hidrógeno simplemente enlazados;

R₃ significa hidrógeno, un grupo alcohol o acilo con 1 a 4 átomos de carbono;

15 R₄ y R₅, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, o un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono y p representa uno de los números enteros 0 ó 1, siendo p siempre igual a 1 si Q así como R₄ y R₅ significan dos átomos de hidrógeno;

20 R₂ significa hidrógeno, un grupo alcohol o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno;

A significa un enlace directo o un grupo -OCH₂-,

25 R₆ significa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholoxi así como un grupo aciloxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono,

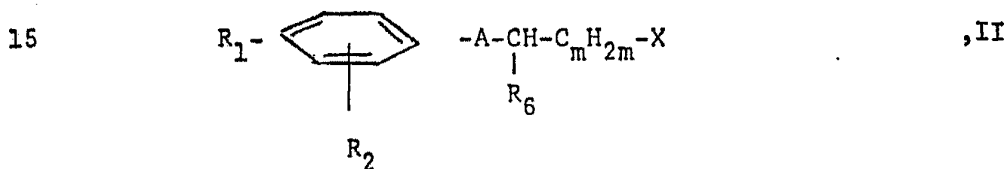
y m significa uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor que 0, caso de que R₆ represente un grupo OH)

así como de sus sales por adición de ácido fisiológica
5 mente compatibles.

El grupo $-C_mH_{2m}-$ en la fórmula general I puede ser en este caso tanto de cadena recta como también ramificado.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados
10 del siguiente modo:

Por reacción de compuestos de la fórmula general



en donde R₁, R₂, R₆, A y m tienen los significados arriba citados, con compuestos de la fórmula general

20

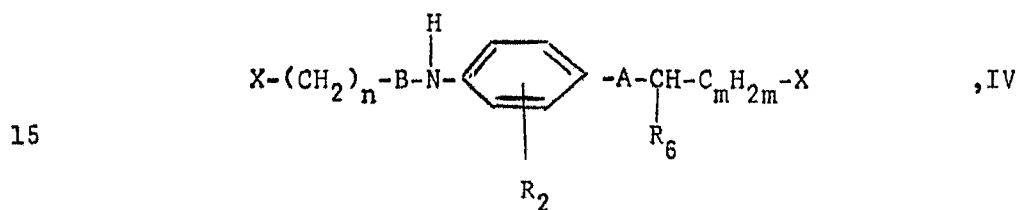


25 en donde R tiene los significados arriba citados, en pre

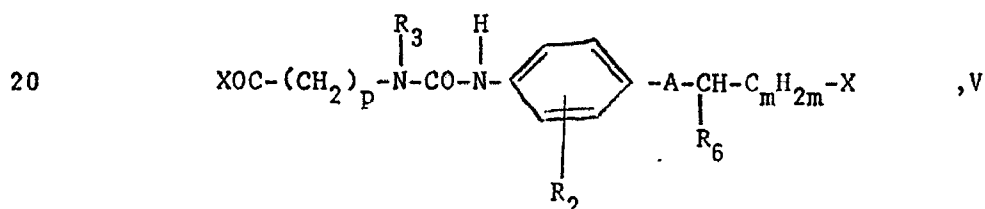
sencia de un agente fijador de HX, tal como carbonato de metal alcalino, ter.-butilato de potasio, trietilamina o sustancia de la fórmula III en exceso.

5 Los compuestos de partida del procedimiento son en parte ya conocidos, y en parte pueden ser preparados de acuerdo con métodos ya conocidos de por sí.

10 Compuestos de partida de la fórmula II se obtienen por reacción de éster 4-amino-fenetílico de ácido acético con cloruros de ω -cloroacilo, 3-cloropropilisocianatos ó ésteres de ácidos ω -isocianato alcan carboxílicos, para formar compuestos de la fórmula



6



25 en donde R_2 , R_3 , R_6 , X, A, B, m, n y p tienen los signi ficados arriba citados.

Estas sustancias son luego ciclizadas para formar compuestos de la fórmula II.

Los compuestos de la fórmula general III son en general conocidos.

5 Caso de que R_G sea diferente de hidrógeno o C_mH_{2m} sea ramificado, los compuestos de la fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan tanto en forma de racematos como también de antípodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos pueden obtenerse partiendo de materiales de partida ópticamente activos o transformando los racematos obtenidos mediante ácidos auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido di-para-toluil-D-tartárico o ácido 10 D-3-bromocamfo-8-sulfónico, en las sales diastereoisómeras, y desdoblando a éstas por precipitación fraccionada o por cristalización fraccionada. Caso de que tanto R_G sea diferente de hidrógeno como también C_mH_{2m} sea ramificado, aparecen adicionalmente formas treo y 15 eritro.

20 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 25

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido succínico, o ácido tartárico.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles tienen valiosas propiedades terapéuticas, especialmente depresoras del sistema central junto con una toxicidad muy pequeña y por lo tanto aparecen apropiados para la administración al hombre como agentes sedantes, neurolépticos o tranquilizantes. Sus propiedades adre-
nolíticas los hacen aparecer como apropiados para la administración como agentes de disminución de la presión sanguínea y broncoesasmolíticos. Es digno de men-
ción también su efecto antiflogístico, analgésico así como antihistamínico y anticolesterínico. Se han mani-
festado sorprendentemente como considerablemente supe-
riores a compuestos similares, conocidos de la DAS 1.189.553, en su efecto depresor del sistema central.

Como especialmente valiosos se han manifesta-
do en este caso compuestos (o sus sales por adición de ácido) en los cuales R significa un grupo orto o meta-
tolilo, tales como por ejemplo la 1-[4-(1-hexahidropi-
rimidin-2-on-il)-fenetil] -4-(meta-tolil)-piperazina,
la 1-[4-(1-pirrolidin-2-on-il)-fenetil] -4-(2,3-xilil)-
piperazina, la 1-[4-(1-piridin-2-on-il)-fenetil] -4-(or-
to-tolil)-piperazina, la 1-[4-isotiazolidin-1,1-dioxid-

-il)-fenetil] -4-(2,3-xilil)-piperazina y la 1-[4-(2-te
trahidro-1,2-tiazin-1,1-dioxid-il)-fenetil] -4-(orto-to
lil)-piperazina. Otros compuestos valiosos son las sus
tancias de la fórmula I, en las que R₁ significa el ra
5 dical 1-imidazolidin-2,5-dionilo, tales como por ejem
plo la 1-[4-(1-imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil] -4-(β
-indanil)-piperazina, la 1-[4-(1-imidazolidin-2,5-dion-
-il)-fenetil] -4-fenilpiperazina y la 1-[4-(1-imidazoli-
din-2,5-dion-il)-fenetil] -4-(2-clorofenil)-piperazina
10 o las sales por adición de ácido fisiológicamente com-
patibles de estos compuestos. Se ha manifestado como
valiosa también la 1-[4-(2-isotiazolidin-1,1-dioxid-il)-
-fenetil] 4-(2-piridil)-piperazina o sussales por adi-
ción de ácido.

15 La administración se efectúa convenientemente
por vía oral en dosis de 1 a 100 mg, preferiblemente
de 5 a 50 mg.

La transformación galénica del compuesto de
acuerdo con el invento a las formas de administración
20 usuales tales como soluciones, emulsiones, tabletas,
grageas o formas de liberación retardada se puede efec-
tuar de manera conocida haciendo uso de los agentes
auxiliares, excipientes, disgregantes, aglutinantes,
de revestimiento o lubricantes galénicos habituales,
25 sustancias saporíferas, agentes edulcorantes, agentes

para lograr un efecto de liberación retardada o agentes favorecedores de la disolución.

5 Tabletas 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).

15 Las tabletas pueden constar también de varias capas. De modo correspondiente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados de manera análoga a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar.

20 Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede también constar de varias capas. De igual modo, también el revestimiento de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede constar de varias capas,

25 pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba

citadas en el caso de las tabletas.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas o de cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede ser mezclada con un aceite vegetal. Cápsulas de gelatina duras pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con materiales excipientes pulverulentos sólidos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidón, por ejemplo fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatinas.

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 azúcares, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. 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, tales como para-hidroxi-benzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas de manera usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación, tales como parahidroxibenzoatos, o esta-

bilizadores, tales como complexonas, y son cargadas en frascos para inyección o ampollas. Las soluciones pueden contener asimismo agentes estabilizadores y/o agentes tampón.

5 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 gra-
sas neutras o polietilénglicol o derivados de éstas.
10 Asimismo se pueden preparar también cápsulas de gela-
tina que contienen la sustancia activa en mezcla con
un aceite vegetal o aceite de parafina.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pero
sin limitarlo:

15 Ejemplo

a) 17,9 g (0,1 moles) de éster 4-aminofenetí-
lico de ácido acético son disueltos en 180 ml de aceto-
nitrilo y a esto se agregan 27,6 g (0,2 moles) de car-
bonato de potasio y luego, gota a gota, con agitación,
20 17,0 g (0,12 moles) de cloruro de ácido 4-clorobutírico.
Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente,
se calienta a 50°C y se separa por filtración con suc-
ción de las sales inorgánicas. El disolvente es separa-
do por filtración en vacío y el residuo es recristali-
25 zado en 1-propanol. Rendimiento: 14,8 g = 52,2% de la

teoría; punto de fusión: 83°C.

b) 28,4 g (0,1 moles) de éster 4-(4-clorobuti
ramido)-fenetílico de ácido acético son disueltos en
200 ml de metanol. Tras añadir 13,4 g (0,24 moles) de
5 hidróxido de potasio, disueltos en 100 ml de agua, se
pone en ebullición a reflujo durante 1 hora. A conti-
nuación se separa el disolvente por destilación en va-
cío, se recoge el residuo en CH_2Cl_2 , se agita una vez
con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se separa el disolven
10 te por destilación en vacío. El residuo es recristali-
zado en isopropanol. Rendimiento: 12,4 g = 60,5% de la
teoría; punto de fusión: 96°C.

c) 10,25 g (0,05 moles) de alcohol 4-(1-pirro
lidin-2-on-il)-fenetílico son disueltos en 50 ml de pi
15 ridina anhidra. Bajo agitación se agregan a 15-20°C
6,9 g (0,06 moles) de cloruro de ácido metansulfónico.
Se deja reaccionar ulteriormente durante 2 horas a la
temperatura ambiente, se vierte sobre hielo-agua y se
filtra con succión. El residuo cristalino es recrista
20 lizado en metanol. Rendimiento 6,5 g = 46% de la teo-
ría; punto de fusión: 94°C.

d) 5,66 g (20 milimoles) de metansulfonato de
alcohol 4-(1-pirrolidín-2-on-il)-fenetílico son pues-
tos en ebullición a reflujo durante 5 horas juntamente
25 con 3,93 g (20 milimoles) de orto-clorofenilpiperazina,

5,5 g (40 milimoles) de carbonato de potasio en 50 ml de acetonitrilo. Se filtran con succión en caliente las sales inorgánicas y se enfría con hielo-sal común. La 1-[4(1-pirrolidin-2-on-il)-fenetil] -4-(2-clorofenil)-piperazina precipitada (punto de fusión 132°C) es filtrada con succión y secada. A continuación se disuelve en estado caliente en alcohol y se mezcla con la cantidad calculada de ácido metansulfónico. Tras el enfriamiento, la filtración con succión y el secado se obtienen 6,6 g = 68,8% de la teoría de metansulfonato de punto de fusión: 201°C.

De acuerdo con el procedimiento precedentemente descrito se prepararon además los siguientes compuestos:

Tabla 1

Fórmula general:

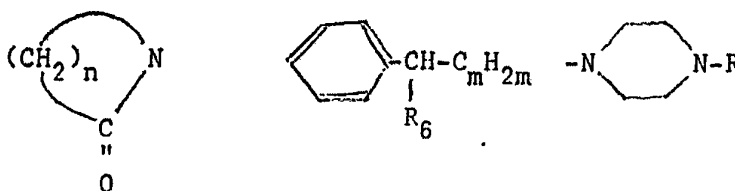
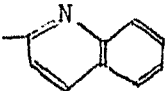
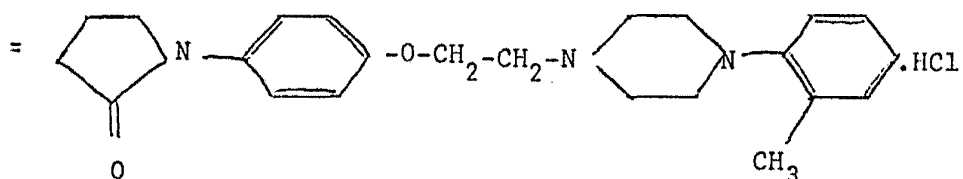


Tabla 1 (continuación)

Compuestos individuales de esta fórmula:

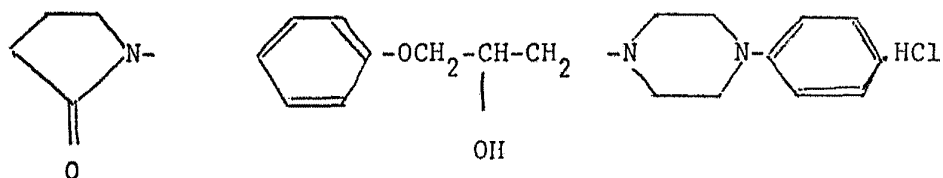
n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	H	-CH ₂ -	o-tolilo	210-211°C	metansulfonato
3	H	CH ₃ -CH-	o-tolilo	208-209°C	clorhidrato
3	H	-CH ₂ -	2,3-xililo	222°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-clorofenilo	201°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	p-tolilo	195-196°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	α-naftilo	220-221°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	o-tolilo	222°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-n-butoxifenilo	137-138°C	metansulfonato
3	-OH	-CH ₂ -	fenilo	189-190°C	metansulfonato
4	H	-CH ₂ -	o-tolilo	308°C	clorhidrato
4	H	-CH ₂ -	fenilo	235-236°C	metansulfonato
4	H	-CH ₂ -		141-146°C	metansulfonato
3	-OAc	-CH ₂ -	fenilo	218-219°C	metansulfonato
3	H	--	2,4-xililo	119-120°C	base libre
3	H	-CH ₂ -CH ₂ -	fenilo	157-158°C	metansulfonato

Además



P. de f. = 242°C

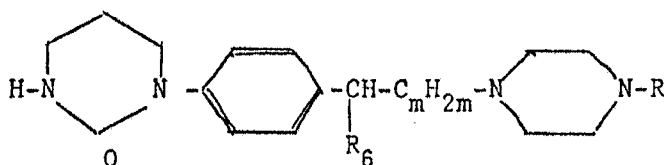
y



P. de f. = 210 - 212°C

Tabla 2

Fórmula general:



Compuestos individuales de esta fórmula

R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
H	-CH ₂ -	o-tolilo	127-128°C	Base libre
H	CH ₃ -CH-	o-tolilo	225-226°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	4-clorofenilo	233°C	metansulfonato
H	-CH ₂	3,4-xililo	250°C	metansulfonato
H	-CH ₂	2,4-xililo	200°C	metansulfonato

R_6	$C_m H_{2m}$	R	Punto de fusión	Sal
H	$-CH_2-$	2,3-xililo	199°C	metansulfonato
H	$-CH_2-$	m-tolilo	251-252°C	metansulfonato
H	$-CH_2-$	α -naftilo	238-239°C	metansulfonato
H	$-CH_2-$	2-isopropilfenilo	168°C	metansulfonato
H	$-CH_2-$	fenilo	175-176°C	metansulfonato
H	$-CH_2-$	2-metosifenilo	213°C	base libre
OH	$-CH_2-$	o-tolilo	249°C	clorhidrato
H	$-CH_2-CH_2-$	fenilo	170-172°C	base libre
H	--	α -naftilo	230-231°C	metansulfonato

Tabla 3

Fórmula general:

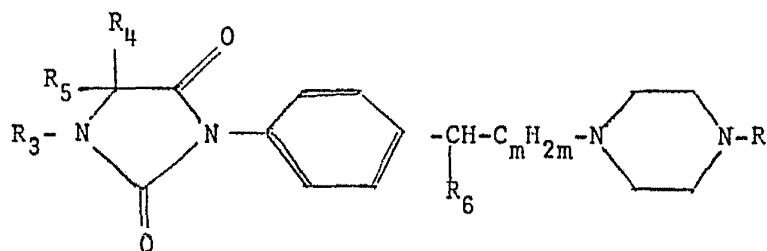
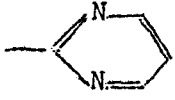
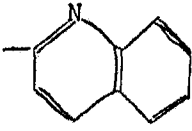
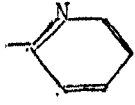


Tabla 3 (cont.)

Compuestos individuales de esta fórmula

R ₆	C ₆ H _{2m}	R	R ₃	R ₄ y R ₅	Punto de fusión	Sal
H	-CH ₂ -	o-tolilo	H	H	227-228°C	metansulfonato
H	CH ₃ CH	o-tolilo	H	H	295-296°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -	2-clorofenilo	H	H	268-271°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -	2,4-xililo	H	H	214°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	β-indanilo	H	H	308-311°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	β-naftilo	H	H	277-278°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	fenilo	H	H	255-256°C	metansulfonato
H	-CH ₂		H	H	258-259°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	2-metoxifenilo	H	H	210-211°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -		H	H	271-273°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -		H	H	203-205°C	metansulfonato

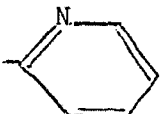
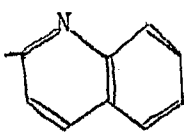
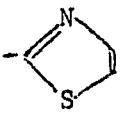
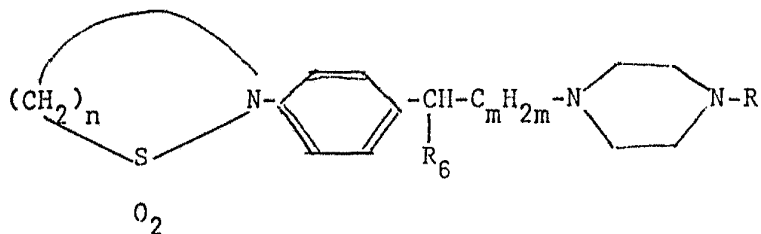
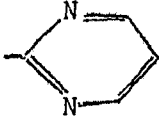
R_6	$C_m H_{2m}$	R	R_3	R_4 y R_5	Punto de fusión	S al
H	--	fenilo	H	H	190-191°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	α -naftilo	H	H	277-278°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	fenilo	H	H	255-256°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -		H	H	258-259°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	2-metoxifenilo	H	H	210-211°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -		H	H	271-273°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	o-tolilo	H	$R_4 = CH_3$ $R_5 = CH_3$	205-206°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -CH ₂ -	fenilo	H	H	207°C	metansulfonato
H	CH ₃ -CH-	4-clorofenilo	H	$R_4 = CH_3$ $R_5 = CH_3$	316-318°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -	α -naftilo	H	$R_4 = CH_3$ $R_5 = H$	315°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -		H	H	267-268°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	2-n-butiltiofenilo	H	H	195-196°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -	2-metil-tiofenilo	H	H	216-217°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	o-tolilo	CH ₃ - CO	H	201-202°C	metansulfonato

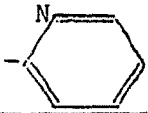
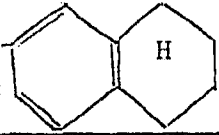
Tabla 4

Fórmula general:



Compuestos individuales de esta fórmula

n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	H	-CH ₂ -	o-tolilo	191-193°C	metansulfonato
3	H	CH ₃ -CH-	o-tolilo	269-272°C	clorhidrato
3	H	-CH ₂ -	3,4-xililo	224-225°C	clorhidrato
3	H	-CH ₂ -	2,3-xililo	225-226°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	β-indanilo	224-226°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-clorofenilo	221-223°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-isopropilfenilo	224-225°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	α-naftilo	212-213°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	fenilo	256-257°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂		168°C	metansulfonato

n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	H	-CH ₂ -		213-214°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-n-butoxi fenilo	135-136°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -		235-236°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2,4-xililo	187°C	metansulfonato.
3	O-C-C ₃ H ₇ O	-CH ₂ -	2,4-xililo	195°C	metansulfonato
3	H	O	o-tolilo	266-268°C	clorhidrato
3	H	CH ₃ -CH-	α-naftilo	277-278°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-n-butil- tiofenilo	165-166°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-metiltio fenilo	211-212°C	metansulfonato
4	H	-CH ₂ -	o-tolilo	250°C	clorhidrato

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1. (Tabletas)

	1-[4-(1-hexahidropiridimidin-2-on-il)-fenetil]-	
	-4-(metaltolil)-piperazina	30 g
5	Lactosa	70 g
	Fécula de maíz	93 g
	Fosfato de calcio secundario	47 g
	Almidón soluble	3 g
	Estearato de magnesio	3 g
10	Acido silícico coloidal	<u>4</u> g
		250 g

Modo de preparación: La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares, es amasada a fondo intensamente con una solución acuosa del almidón soluble y es granulada de manera usual con ayuda de un tamiz. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar 1.000 tabletas cada una de 250 mg de peso.

Ejemplo 2. (Grageas)

20	1-[4-imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil]-	
	-4-(β -indanil)-piperazina	40 g
	Lactosa	50 g
	Fécula de maíz	80 g
	Fosfato de calcio secundario	50 g
25	Estearato de magnesio	3 g

Almidón soluble	3 g
Acido silícico coloidal	<u>4 g</u>
	250 g

5 Modo de preparación: La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares, es amasada a fondo con una solución acuosa del almidón soluble y luego es granulada del modo usual. El granulado es mezclado con las restantes sustancias auxiliares y es comprimido para formar 1000 núcleos de grageas cada uno de 250 mg de peso. Los núcleos son grageados de manera usual con ayuda de talco, azúcar y goma arábiga.

Ejemplo 3. (Tabletas)

	N-[4-(isotiazolidin-1,1-dioxid-il)-fenetil]-	
	-4-(2,3-xilil)-piperazina	35 g
15	Butilbromuro de (-)-N-escopolamonio	25 g
	Lactosa	164 g
	Fécula de maíz	194 g
	Acido silícico coloidal	14 g
	Polivinil pirrolidona	6 g
20	Estearato de magnesio	2 g
	Almidón soluble	<u>10 g</u>
		450 g

25 Modo de preparación: Las sustancias activas son mezcladas con una parte de las sustancias auxiliares, son amasadas a fondo intensamente con una solución

acuosa del almidón soluble y son granuladas del modo usual. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar 1000 tabletas cada una de 450 mg de peso.

5

Ejemplo 4. (Supositorios)

1- [4-(1-piperidin-2-on-il)-fenetil] -4-

-(orto-tolil)-piperazina 30 g

Metamizol 10 g

Lecitina 2 g

10 Masa para supositorios (Witepsol W 45) 1790 g

1832 g

Modo de preparación: Las sustancias activas son repartidas juntamente con la lecitina, de modo homogéneo, en la masa para supositorios fundida. La mezcla es luego colada en moldes para supositorios, en donde solidifica. Las cantidades arriba citadas de sustancia son suficientes para la producción de 1.000 supositorios cada uno de 1832 mg de peso.

15

20

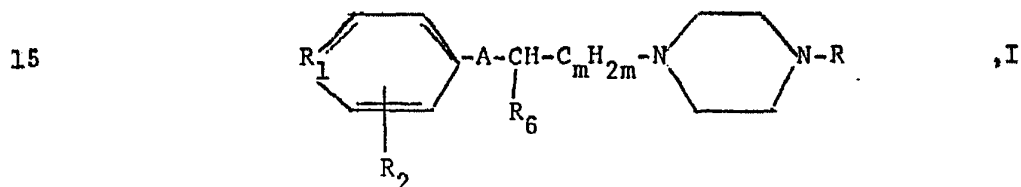
Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 23 de Diciembre de 1972, bajo el Número P 22 63 211.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperazina racémicos u ópticamente activos de la fórmula general



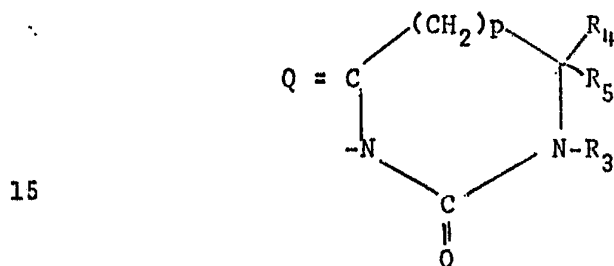
20 en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con grupos alcohilo, alcoxi o alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromático cicloalifático (preferiblemente un radical naf-
25 tilo, tetrahidronaftilo o indanilo) o un heterociclo monocíclico o bicíclico, preferiblemente un radical --

piridilo, pirimidinilo, isoquinoleilo, tiazolilo; R_1 significa un radical con la fórmula parcial



en donde B representa un grupo $\begin{matrix} -C- & \text{ó} & -S- \\ || & & // \\ O & & O \end{matrix}$

10 y n representa uno de los números enteros 2, 3 ó 4, o



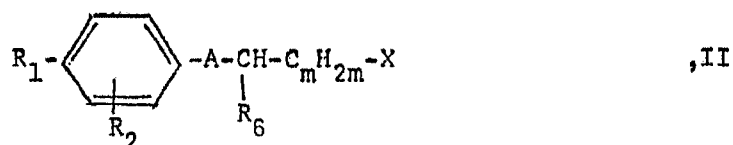
en donde Q representa un átomo de oxígeno doblemente enlazado o dos átomos de hidrógeno simplemente enlazados; R_3 significa hidrógeno, un grupo alcoholo o acilo con 1 a 4 átomos de carbono; R_4 y R_5 , que son iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono y p representa uno de los números enteros 0 ó 1, siendo siempre igual a 1 si Q así como R_4 y R_5 significan dos átomos de hidrógeno; R_2 significa hidrógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos

20

25

de carbono o un átomo de halógeno; A significa un enlace directo o un grupo $-OCH_2$, R_6 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholoxi así como un grupo aciloxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbonos; y m significa uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor que 0, caso de que R_6 represente un grupo OH) así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

10



15 en donde R_1 , R_2 , R_6 , A y m tienen los significados arriba citados, con compuestos de la fórmula general



20 en donde R tiene los significados arriba citados; y en caso deseado un compuesto racémico de la fórmula general I se desdobra, mediante ácidos auxiliares ópticamente activos usuales, en sus antípodas ópticos, y los compuestos así preparados se transforman por reacción con

25 ácidos apropiados eventualmente en sus sales por adición

de ácido fisiológicamente compatibles.

2^a.- Procedimiento para la preparación de deri
vados de piperazina racémicos u ópticamente activos.

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

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escri
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

29 ENE. 1976

Fernando de Lizaburu

Por Poder

