



ESPAÑA

444136

19 ES	11 NÚMERO	10 A1
	21	
	22	FECHA DE PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

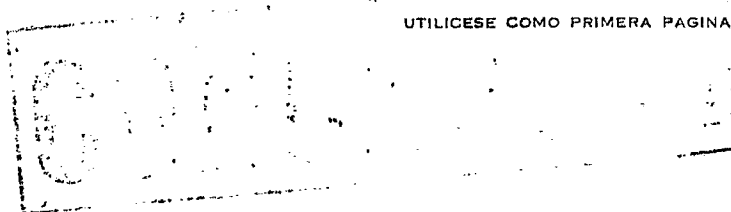
30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 22 63 211.7	23-12-72	Rep. Fed. Alemana

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"

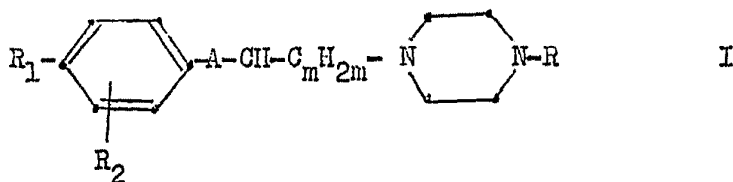
71 SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana
72 INVENTOR (ES)
Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schronm y Dr. Peter Danneberg
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

2 FEB. 1973



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

5



15

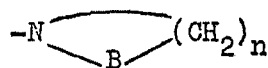
20

en la que

R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido
 una o varias veces con grupos alcohilo, alcoxi o alcohol
 tio con 1 a 4 átomos de carbono, con halógeno o con tri
 fluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromático
 cicloalifático (preferiblemente un radical naftilo, tetra
 hidronaftilo o indanilo) o un heterociclo monocíclico o
 bicíclico, preferiblemente un radical piridilo, pirimi
 dinilo, isoquinoleilo, tiazolilo;

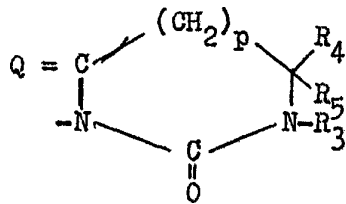
R₁ significa un radical con la fórmula parcial

25



en que B representa un grupo $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ ó $\begin{array}{c} -S- \\ // \\ O O \end{array}$ y n representa uno de los números enteros 2, 3 ó 4, o

5



10 en que 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;

15 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 p siempre igual a 1 si Q así como R_4 y R_5 significan dos átomos de hidrógeno;

20 R_2 significa hidrógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno;

A significa un enlace directo o un grupo $-OCH_2-$, y

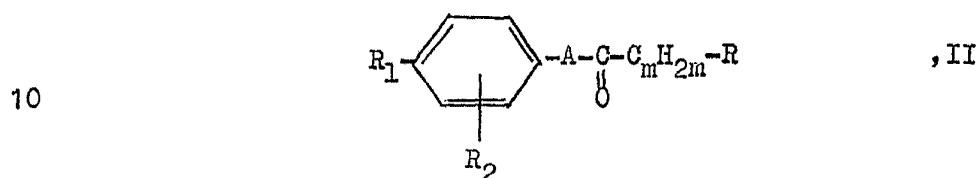
25 m significa uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor que 0) así como de sus sales por adición

de ácido fisiológicamente compatibles.

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

5 Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

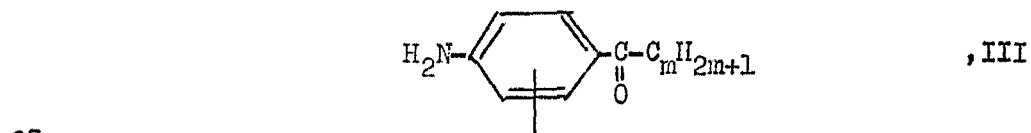
Por reducción de cetonas de la fórmula general



15 en donde R , R_1 , R_2 , A y m tienen los significados arriba citados, con hidruros metálicos o con hidrógeno activado catalíticamente.

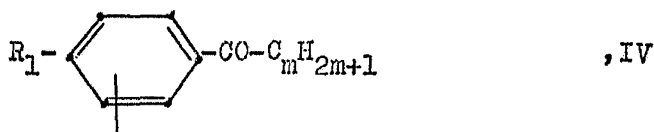
Los compuestos de partida son en parte ya conocidos, y en parte pueden ser preparados de acuerdo con métodos ya conocidos de por sí.

20 Compuestos de la fórmula II se obtienen mediante reacciones de aminocetonas de la fórmula



en donde R_2 y m tienen los significados arriba citados, con ω -cloro-propilisocianato o ésteres de ácidos ω -isocianatoalcancarboxílicos y subsiguiente ciclización para formar compuestos de la fórmula general

5

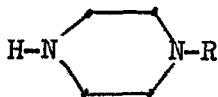


10

en donde R_1 , R_2 y m tienen los significados arriba citados.

Estos son luego sometidos a bromación para formar las correspondientes α -bromocetonas y estas últimas son hechas reaccionar con aminas de la fórmula general V

15



20

en la que R tiene el significado antes citado para formar los compuestos de la fórmula general II.

25

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 antipodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente acti-

vos 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-
5 -toluil-D-tartárico o ácido D-3-bromocamfo-8-sulfónico, en las sales diastereoisómeras, y desdoblando 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 brom
10 hídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, 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
20 muy pequeña y por lo tanto aparecen apropiados para la administración al hombre como agentes sedantes, neuro-lépticos o tranquilizantes. Sus propiedades adrenolíticas los hacen aparecer como apropiados para la administración como agentes de disminución de la presión sanguínea y broncoespa
25 smolíticos. Es digno de mención también

5 su efecto antiflogístico, analgésico así como antihig-
tamínico y anticolesterínico. Se han manifestado sor-
prendentemente como considerablemente superiores, 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.

10 La administración se efectúa convenientemen-
te por vía oral en dosis de 1 a 100 mg, preferiblemen-
te de 5 a 50 mg.

15 La transformación galénica del compuesto de
acuerdo con el invento a las formas de administración
usuales tales como soluciones, emulsiones, tabletas,
grageas o formas de liberación retardada se puede efec-
tuar de manera conocida haciendo uso de los agentes au-
xiliares, excipientes, disgregantes, aglutinantes, de
revestimiento o lubricantes galénicos habituales, sus-
20 tancias saporíferas, agentes edulcorantes, agentes pa-
ra lograr un efecto de liberación retardada o agentes
favorecedores de la disolución.

25 Tabletadas adecuadas pueden obtenerse por ejem-
plo mezclando las sustancias activas con sustancias au-
xiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes iner-

tes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o ácido algínico, algutinantes, 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 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 arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. 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, 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.

5
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.

10
Las soluciones para inyección son preparadas de manera usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación, tales como parahidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como complexonas, y son cargadas en frascos para inyección o ampollas. Las soluciones pueden contener asimismo agentes estabilizadores y/o agentes tampón.

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 poli etilén glicol o derivados de éstas. Asimismo se pueden preparar también cápsulas de gelatina que contienen la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo:

10

Ejemplo.

14,0 g (35,7 milimoles) de 4'-(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-2-(4-orto-tolil-piperazino)-acetofenona son disueltos en 140 ml de metanol. A esto se agregan en porciones 2,71 g (71,4 milimoles) de NaBH_4 . Se agita durante 12 horas, se acidifica con ácido acético glacial y luego se alcaliniza de nuevo con almoníaco, se filtra con succión y se seca. La 1- $\sqrt{4}$ -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)- β -hidroxifenetil-4-(orto-tolil)-piperazina que resulta en forma de base (punto de fusión 234-235°C) es suspendida en acetonitrilo y transformada en el clorhidrato (punto de fusión 249°C) con ácido clorhídrico etéreo.

20

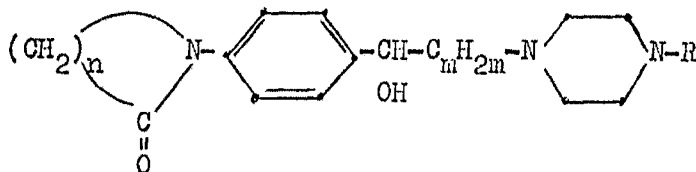
De acuerdo con el procedimiento precedentemente descrito se prepararon además los siguientes compues-

25

tos:

Tabla 1

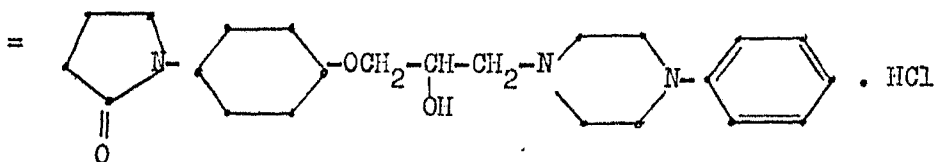
fórmula general



Compuesto individual de esta fórmula

n	C_mH_{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	-CH ₂ -	fenilo	189-190°C	metan-sulfonato

además

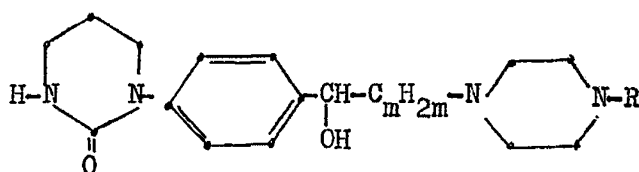


P. de f. 210-212°C

Tabla 2

fórmula general

5



10

Compuesto individual de esta fórmula

C_mH_{2m}	R	Punto de fusión	Sal
$-CH_2-$	o-tolilo	249°C	Clorhidrato

15

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1. (Tabletas)

1-4-(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil-4-(meta-tolil)-

20	-piperazina	30 g
	Lactosa	70 g
	Fécula de maíz	93 g
	Fosfato de calcio secundario	47 g
	Almidón soluble	3 g
25	Estearato de magnesio	3 g

Acido silícico coloidal	4 g
	<hr/>
	250 g

5 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 tamíz. 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.

10

Ejemplo 2. (Grageas)

	1- β -imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil-4-(β -indanil)-piperazina	40 g
15	Lactosa	50 g
	Fácula de maíz	80 g
	Fosfato de calcio secundario	50 g
	Estearato de magnesio	3 g
	Almidón soluble	3 g
20	Acido silícico coloidal	4 g
		<hr/>
		250 g

25 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.

5

Ejemplo 3. (Tabletas)

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

20 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.

25

Ejemplo 4. (Supositorios)

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

	-(orto-tolil)-piperazina	30 g
	Metamizol	10 g
	Lecitina	2 g
	Masa para supositorios (Witepsol W 45)	1790 g
5		<hr/> 1832 g

Modo de preparación: Las sustancias activas
 son repartidas juntamente con la lecitina, de modo ho-
 mogéneo, en la masa para supositorios fundida. La mez-
 10 cla es luego colada en moldes para supositorios, en don-
 de solidifica. Las cantidades arriba citadas de sustan-
 cia son suficientes para la producción de 1.000 suposi-
 torios cada uno de 1832 mg de peso.

La presente solicitud, que corresponde a la
 15 presentada en la República Federal Alemana, el 23 de Di-
 ciembre de 1972, bajo el Nº P 22 63 211.7, se acoge a los
 beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
 Propiedad Industrial.

20

25

REIVINDICACIONES

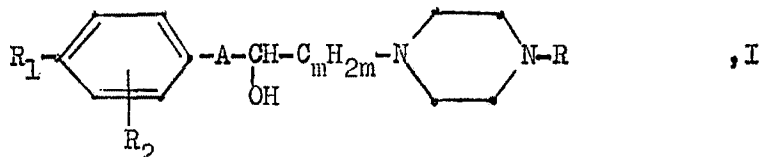
5

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

15



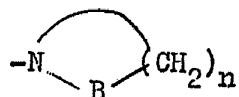
20

en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxi o alcohilito con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromático cicloalifático (preferiblemente un radical naftilo, tetrahidronaftilo o indanilo) o un

25

heterociclo monocíclico o bicíclico, preferiblemente un radical piridilo, pirimidinilo, isoquinolailo, tiazolilo; R_1 significa un radical con la fórmula parcial

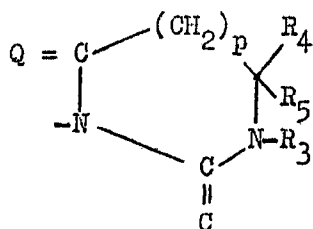
5



10

en donde B representa un grupo $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ ó $\begin{array}{c} -S- \\ // \\ O \quad O \end{array}$ y n representa uno de los números enteros 2, 3 ó 4, o

15

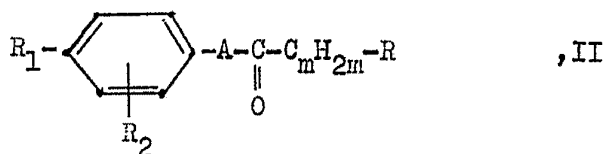


20

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

25

uno de los números enteros 0 ó 1; siendo p siempre
 igual a 1 si Q así como R₄ y R₅ significan dos áto-
 mos de hidrógeno; R₂ significa hidrógeno, un grupo al-
 cohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un áto-
 mo de halógeno; A significa un enlace directo o un
 grupo -OCH₂, y m significa uno de los números enteros
 0 a 5 (siendo m mayor que 0), así como de sus sales
 por adición de ácido fisiológicamente compatibles, ca-
 racterizado porque se reducen compuestos de la fórmu-
 la general



en donde R, R₁, R₂, A y m tienen los significados arri-
 ba citados y en caso deseado se desdoblan compuestos
 racémicos de la fórmula general I, mediante ácidos auxi-
 liares ópticamente activos usuales, en sus antípodas
 ópticos, y los compuestos así preparados se transfor-
 man por reacción con ácidos apropiados eventualmente
 en sus sales por adición de ácido fisiológicamente com-
 patibles.

2ª.- Procedimiento para la preparación de

derivados de piperazina racémicos u ópticamente acti
vos.

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

5 Esta Memoria consta de diecinueve hojas es
critas a máquina por una sola cara.

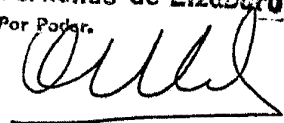
Madrid,

29 ENL. 1976

P.A.

10

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



15

20

25

14.1.76
EBL. -