



12	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	4444733		
		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"

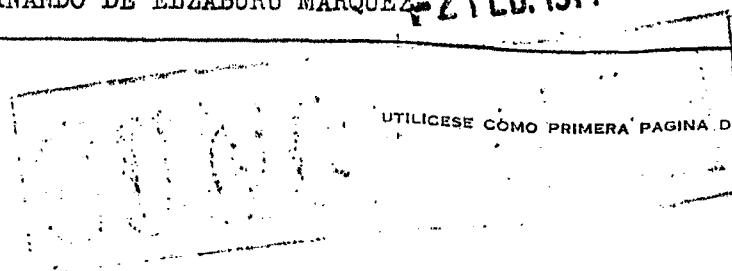
71	SOLICITANTE (ES)
	C.H. BOEHRINGER SOHN

	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

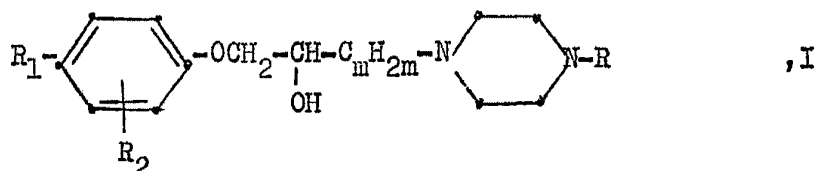
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ 2 FEB. 1977



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

5



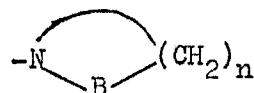
10

en la que

R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxilo 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 naftilo, tetrahidronaftilo o indanilo) o un heterociclo monocíclico o bicíclico, preferiblemente un radical piridilo, pirimidinilo, isoquinoleilo, tiazolilo;

20

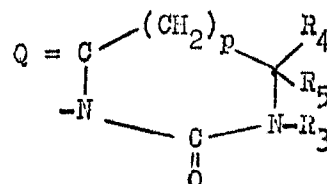
R₁ significa un radical con la fórmula parcial



25

en que B representa un grupo $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ó $-\overset{\text{O}}{\text{S}}-\overset{\text{O}}{\text{O}}$ 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;

15

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

20

R₄ y R₅, 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 y R₅ significan dos átomos de hidrógeno;

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

25

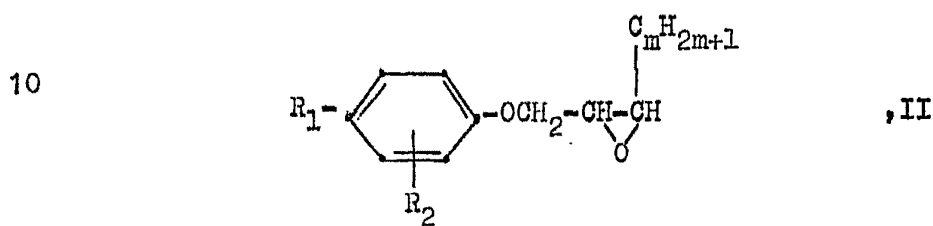
y m significa uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor que 0), así como de sus sales por adi

ción de ácido fisiológicamente compatibles.

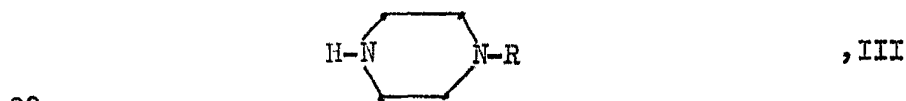
El grupo $-C_mH_{2m}-$ en la fórmula general I puede ser en este caso tanto de cadena recta como también ramificado.

5 Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Reacción de oxiranos de la fórmula



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



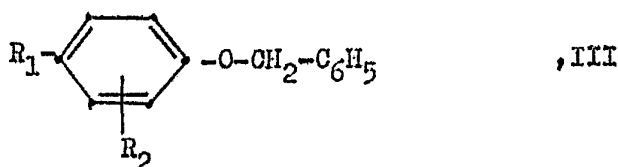
en donde R tiene el significado antes citado.

25 Los compuestos de partida del procedimiento son en parte ya conocidos, y en parte pueden ser prepa

rados de acuerdo con métodos ya conocidos de por sí.

Los oxiranos de la fórmula II son preparados por reacción de benciloxianilinas adecuadamente sustituidas con cloruro de (W)-cloroacilo, 3-cloropropiliso
5 cianato o ésteres de ácidos (W)-isocianatoalcan-carbo-
xílicos y luego ciclizando para formar los compuestos de la fórmula

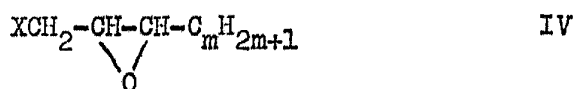
10



15

en donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba citados. Mediante desbencilación catalítica y reacción con oxiranos de la fórmula

20



25

en donde X significa un radical fácilmente separable aniónicamente tal como, por ejemplo, halógeno, y m tiene el significado arriba citado, se obtienen los compuestos

de la fórmula II.

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 an
5 típodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos pueden obtenerse partiendo de materiales de par
tida ópticamente activos o transformando los racematos obtenidos mediante ácidos auxiliares ópticamente acti-
vos, por ejemplo ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido di-
10 -para-toluil-D-tartárico o ácido D-3-bromocamfo-8-sulfó
nico, en las sales diastereoisómeras, y desdoblado a éstas por precipitación fraccionada o por cristalización fraccionada.

Las sustancias de acuerdo con el invento pug
15 den 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 metansulfónico, áci
20 do 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
25 muy pequeña y por lo tanto aparecen apropiados para la

administración al hombre como agentes sedantes, neuro-
lépticos o tranquilizantes. Sus propiedades adrenolíti-
cas los hacen aparecer como apropiados para la admi-
nistración como agentes de disminución de la presión
5 sanguínea y broncoespasmolíticos. Es digno de mención
también su efecto antiflogístico, analgésico así como
antihistamínico y anticolésterínico. Se han manifesta-
do sorprendentemente como considerablemente superiores
a compuestos similares, conocidos de la DAS 1.189.553,
10 en su efecto depresor del sistema central.

Como especialmente valiosos se han manifes-
tado en este caso compuestos (o sus sales por adición
de ácido) en los cuales R significa un grupo orto- o
meta-tolilo.

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, gra-
neas o formas de liberación retardada se puede efectuar
de manera conocida haciendo uso de los agentes auxilia-
res, excipientes, disgregantes, aglutinantes, de reve-
stimiento o lubricantes galénicos habituales, sustancias
25 saporíferas, agentes edulcorantes, agentes para lograr
un efecto de liberación retardada o agentes favorecedo

res 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).

10 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.

15 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

20 citadas en el caso de las tabletas.

25

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 sacarinas, 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-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas de manera usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, 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.

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 grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éstas. Asimismo se pueden preparar también cápsulas de gelatina que contienen
10 la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo:

15 Ejemplo

17,7 g (0,1 moles) de 1-[4-hidroxifenil]-piperolidin-ona-2 son disueltos en 200 ml de lejía de potasa 0,05 N. Se agregan gota a gota con agitación 10,2 g (0,11 moles) de epíclorhidrina, al tiempo que se enfría con hielo-agua. A continuación se deja reaccionar
20 ulteriormente a la temperatura ambiente durante 20 horas, se calienta durante 30 minutos a 50°C, se enfría y se extrae con cloroformo. La fase orgánica es tratada con lejía de potasa 1 N, se seca sobre sulfato de sodio
25 y se separa por destilación el disolvente del procedi-

miento. El residuo es recristalizado en metanol diluido. Rendimiento: 14,8 g = 63,5 % de la teoría. Punto de fusión: 164-165°C.

5 11,8 g (0,05 moles) de 3- $\sqrt{4}$ -(pirrolidin-2-on-
-il)-fenoxi $\sqrt{7}$ -óxido de propileno y 8,1 g (0,05 moles) de
fenilpiperazina son puestos en ebullición a reflujo du-
rante 6 horas en 100 ml de acetonitrilo. Luego se sepa-
ra por destilación el disolvente del procedimiento, se
agrega la cantidad calculada de ácido clorhídrico alco-
10 hólico tras añadir de nuevo alcohol y se recristaliza.
Se obtiene el clorhidrato de la 1- $\left\{ \begin{array}{l} 2\text{-hidroxi-3-}\sqrt{4}\text{-}(\text{pi} \\ \text{rrolidin-2-on-il})\text{-fenoxi}\sqrt{7}\text{-propil} \end{array} \right\}$ -4-fenil-piperazina
(punto de fusión: 210-212°C) con un rendimiento de
45,0% de la teoría.

15

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1. (Tabletas).

	1- $\sqrt{4}$ -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -	
	-4-(meta-tolil)-piperazina	30 g
20	Lactosa	70 g
	Fécula de maíz	93 g
	Fosfato de calcio secundario	47 g
	Almidón soluble	3 g
	Estearato de magnesio	3 g
25	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 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)

10	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
15	Estearato de magnesio	3 g
	Almidón soluble	3 g
	Acido silfícico coloidal	4 g
		<hr/> 250 g

20 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

25

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)

5		
	N-[4-isotiazolidin-1,1-dioxid-il)-fenetil]-4-	
	-(2,3-xilil)-piperazina	35 g
	Butilbromuro de (-)-N-escopolamonio	25 g
	Lactosa	164 g
10	Fécula de maíz	194 g
	Acido silícico coloidal	14 g
	Polivinilpirrolidona	6 g
	Estearato de magnesio	2 g
	Almidón soluble	10 g
15		<hr/>
		450 g

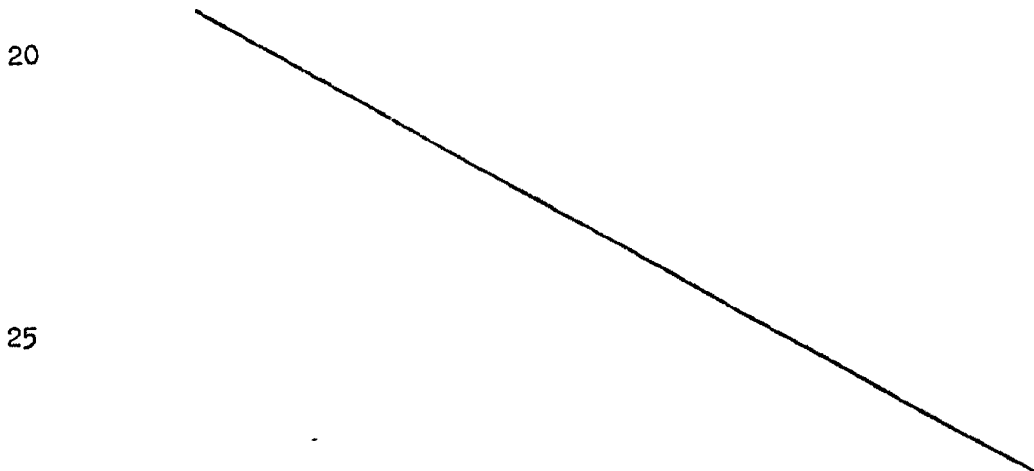
Modo de preparación: Las sustancias activas son mezcladas con una parte de las sustancias auxiliares, son amasadas a fondo intensamente con una solución acuosa del almidón soluble y son granuladas del modo usual. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar 1000 tabletas cada una de 450 mg de peso.

25 Ejemplo 4. (Supositorios)

	1- <u>4</u> -(piperidin-2-on-il)-fenetil <u>7</u> -4-(orto-tolil)-	
	-piperazina	30 g
	Metamizol	10 g
	Lecitina	2 g
5	Masa para supositorios (Witepsol W 45)	1790 g
		<hr/>
		1832 g

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



REIVINDICACIONES

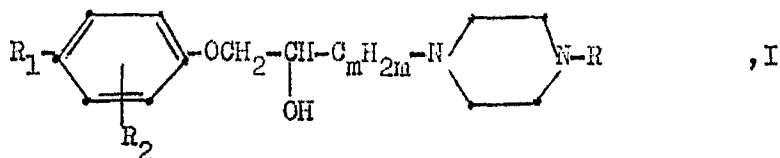
5

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



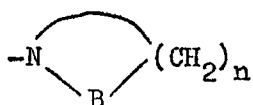
20

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

25

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

5

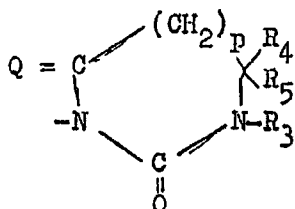


en donde B representa un grupo $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$ ó $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\text{-}$ y n representa

10

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

15



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

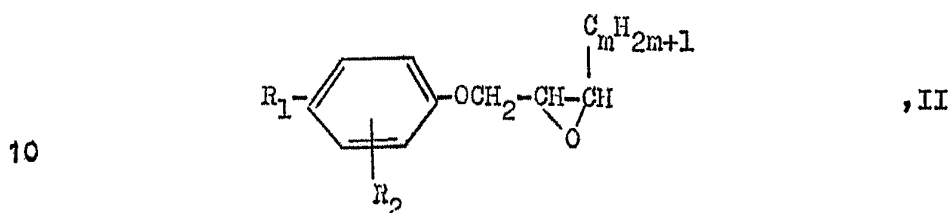
20

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 p siempre igual a 1 si Q así como

25

R_4 y R_5 significan dos átomos de hidrógeno; R_2 significa

5 hidrógeno, un grupo alcoholo o alxoi con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno; 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, caracterizado porque se hacen reaccionar oxiranos de la fórmula general



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



20 y en caso deseado se desdobra un compuesto racémico de la fórmula general I, mediante ácidos auxiliares ópticamente activos usuales, en sus antípodas ópticos, y los compuestos así preparados se transforman por reacción con ácidos apropiados eventualmente en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25

2ª.- Procedimiento para la preparación de
derivados de piperazina racémicos u ópticamente activos.

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

5

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

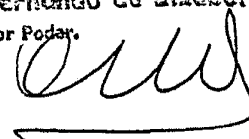
Madrid,

29 ENE. 1976

P.A.

10

Fernando de Eizaburu
Por Poder.



15

20

25