



10	ES	11	NUMERO	10	A1
		31	444734		
		20	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

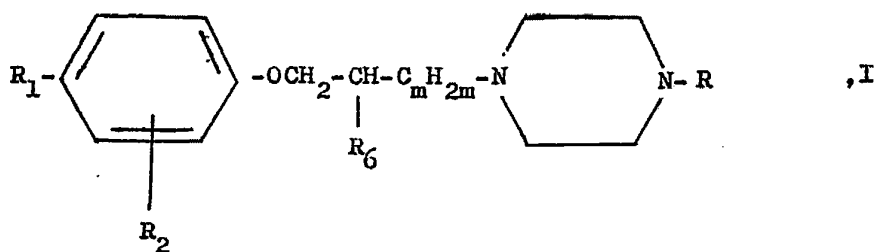
73	TITULAR (ES)

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

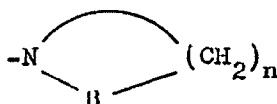


10

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



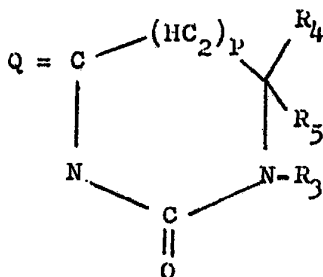
25

11.1.76

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

R_3 significa hidrógeno, un grupo alcohol o acilo con 1 a 4 átomos de carbono;

20

R_4 y R_5 , 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 R_4 y R_5 significan dos átomos de hidrógeno;

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

25

R_6 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo

11.1.76

o un grupo alcoholoxi así como un grupo aciloxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono,

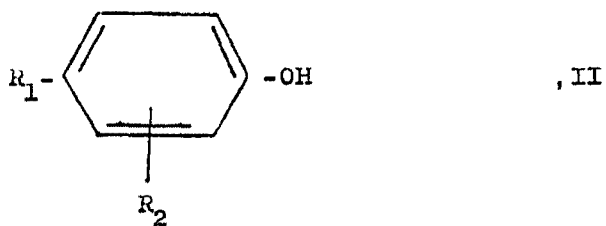
y m significa uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor que 0, caso de que R_6 represente un grupo OH)

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.

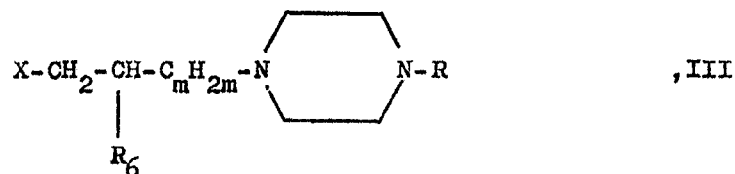
Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Reacción de fenoles de la fórmula general



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

25
11.1.76



5

en donde R y R_G, X y m tienen los significados arriba citados, en presencia de un agente fijado de HX, tal como álcalis suaves o aminas terciarias.

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

15 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
 20 activos, por ejemplo ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido di-para-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. Caso de que tanto R_G sea diferente de hidrógeno como también C_mH_{2m} sea ramificado, aparecen adicio-

25
 11.1.76

nalmente formas treo y eritro.

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. Acidos apropiados para ello son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido 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 adrenolíticas los hacen aparecer como apropiados para la administración como agentes de disminución de la presión sanguínea y broncoesasmolíticos. Es digno de mención también su efecto antiflogístico, analgésico así como antihistamínico y anticolesterínico. Se han manifestado sorprendentemente 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 manifestado en este caso compuestos (o sus sales por adición de

11.1.76

ácido) en los cuales R significa un grupo orto- o meta-to-
lilo.

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

10 La transformación galénica del compuesto de
acuerdo con el invento a las formas de administración usu-
ales tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas
o formas de liberación retardada se puede efectuar de ma-
nera conocida y haciendo uso de los agentes auxiliares,
excipientes, disgregantes, aglutinantes, de revestimien-
to o lubricantes galénicos habituales, sustancias saporí-
feras, agentes edulcorantes, agentes para lograr un efec-
to de liberación retardada o agentes favorecedores de la
15 disolución.

20 Tabletetas adecuadas pueden obtenerse por ejem-
plo mezclando las sustancias activas con sustancias auxi-
liares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes,
tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lac-
tosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o
ácido alginico, aglutinantes, tales como almidón o gela-
tina, agentes lubricantes, tales como estearato de magne-
sio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de libera-
ción retardada, tales como carboxipolimetileno, carboxi
25 metilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(aceta

to de vinilo).

5 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. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede también constar de varias 10 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.

15 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 20 pulverulentos sólidos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidón, por ejemplo fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatinas.

25 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pue-
11.1.76 - 8 -

den 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-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.

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 polietilén 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:

Ejemplo

Etapa previa

5 7,77 g (25 milimoles) de 1- $\sqrt{2}$ -(4-aminofenoxi)-
-etil $\sqrt{7}$ -4-(orto-tolil)-piperazina son disueltos en 80 ml
de acetonitrilo. A esto se agregan 6,9 g (50 milimoles)
de carbonato de potasio y 4,18 g (30 milimoles) de cloru
ro de ácido 4-cloro-butírico a 20°C. Se deja reaccionar
10 ulteriormente durante 2 horas, luego se agregan 200 ml
de agua, se filtra con succión y se seca. El derivado
resultante de 4-clorobutiranilida tiene un punto de fusión
de 136°C. 9,5 g (22,85 milimoles) de estos compuestos son
disueltos en 45 ml de alcohol, se añaden cantidades equi
15 molares de potasa cáustica y se pone en ebullición a re
flujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción se
enfria, se filtra con succión del cloruro de potasio pre
cipitado y se separa el disolvente por destilación en va
cío. El residuo es disuelto en un poco de metanol y es
20 mezclado con HCl 2 N hasta reacción ácida. Se diluye con
agua y se filtra con succión el clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$ -(1-pi
rrolidin-2-on-il)-fenoxietil $\sqrt{7}$ -4-(orto-tolil)-piperazina
precipitado y se recristaliza en alcohol.

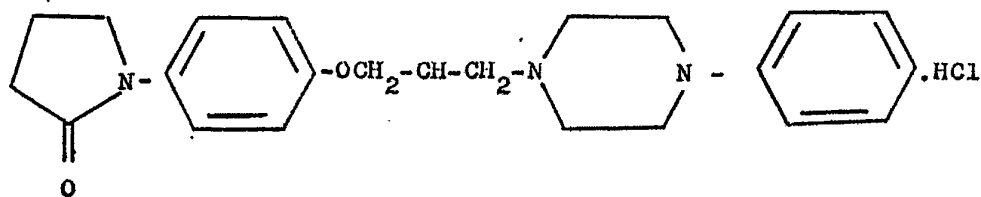
Producto final

25 4-benciloxianilina es hecha reaccionar con cloruro de áci-

do 4-clorobutírico, con eliminación de HCl y subsiguien-
te desbencilación catalítica, para formar el 4-(1-pirro-
lidin-2-on-il)-fenol. 8,55 g (50 milimoles) de este com-
puesto son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas
5 en 100 ml de acetonitrilo juntamente con 13,8 g de carbo-
nato de potasio y 11,9 g (50 milimoles) de 1-2-cloroetil-7-
-4-orto-tolil-piperazina y 8,8 g (50 milimoles) de orto-
-tolilpiperazina. Se enfría, se filtra con succión y se
separa el disolvente por destilación en vacío. El resi-
10 duo es disuelto en un poco de metanol y es mezclado con
ácido clorhídrico diluido hasta reacción ácida. Tras adi-
ción de agua precipita la 1-4-(1-pirrolidin-2-on-il)-fe-
noxi-etil-7-4-(orto-tolil)-piperazina en forma de clorhí-
drato. El compuesto recristalizado en alcohol funde a
15 242°C.

De acuerdo con el procedimiento precedentemen-
te descrito se preparó además el siguiente compuesto:

20



25

P. de f.: 210-212°C.

11.1.76

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1. (Tabletas)

	1- $\sqrt{4}$ -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(meta-to	
	lil)-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 g</u>
		250 g

15 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.

20 Ejemplo 2. (Grageas)

	1- $\sqrt{4}$ -imidazolidin-2,5-dión-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(β -in	
	danil)-piperazina	40 g
	Lactosa	50 g
	Fécula de maíz	80 g
25	Fosfato de calcio secundario	50 g

11.1.76.

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.

5 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.

Ejemplo 4. (Supositorios)

10	1- <u>4</u> -(1-piperidin-2-on-il)-fenetil- <u>7</u> -4-(orto-tolil)-piperazina	30 g
	Metanizol	10 g
	Lecitina	2 g
	Masa para supositorios (Witepsol W 45)	<u>1790</u> g
15		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

20 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.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el día 23 de Diciembre

25

11.1.76

bre de 1972, bajo el N° P 22 63 211.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

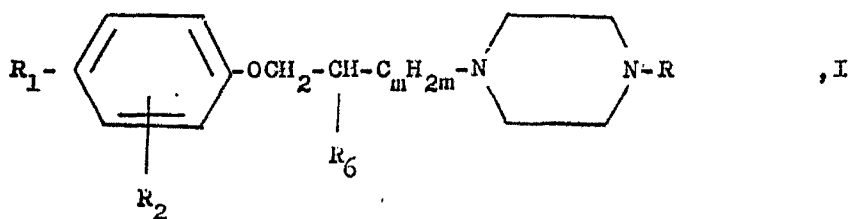
10

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:

15

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

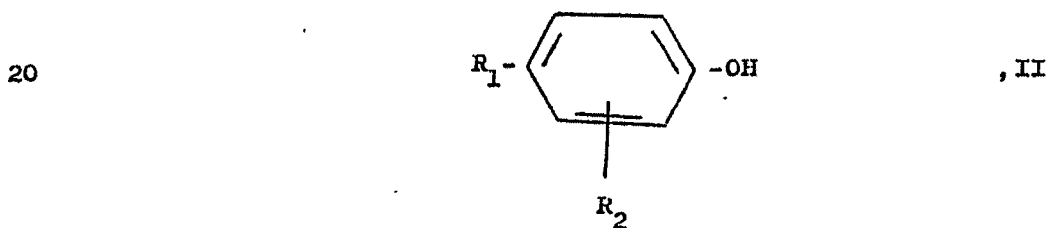
20



25

11.1.76

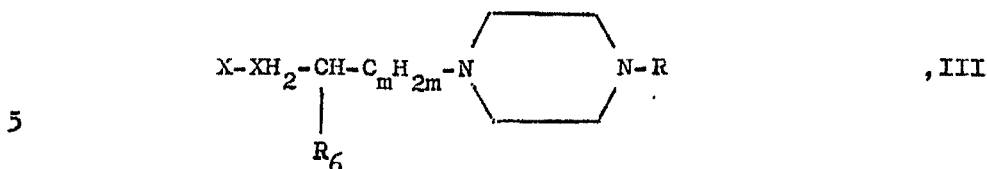
en donde Q representa un átomo de oxígeno doblemente en-
 lazado o dos átomos de hidrógeno simplemente enlazados;
 R₃ significa hidrógeno, un grupo alcoholo o acilo con 1
 a 4 átomos de carbono; R₄ y R₅, que son iguales o diferen-
 5 tes, representan hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 4
 átomos de carbono y p representa uno de los números ente-
 ros 0 ó 1, siendo p siempre igual a 1 si Q así como R₄ y
 R₅ significan dos átomos de hidrógeno; R₂ significa hidró-
 10 geno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de car-
 bono o un átomo de halógeno; 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 sig-
 nifica uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor
 que 0, caso de que R₆ represente un grupo OH) así como
 15 de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-
 tibles, caracterizado porque se hacen reaccionar compues-
 tos de la fórmula general



25 en donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba citados,

11.1.76

con compuestos de la fórmula general



10 en donde R y R_G, X y m tienen los significados arriba citados; y en caso deseado se desdoblan compuestos racémicos de la fórmula general I, mediante ácidos auxiliares ópticamente activos usuales, en sus antípodas ópticas, y los compuestos así preparados se transforman por reacción con ácidos apropiados eventualmente en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15 2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS.

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

20

25

11.1.76

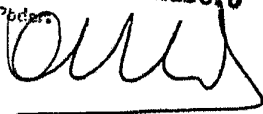
Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

29 ENE. 1976

5

Fernando de Elizaburu
Por Poder


10

15

20

25

11.1.76

J.E.P.