



ESPAÑA

(19) ES	(11) NÚMERO 444735	(12) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 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 Schromm y Dr. Peter Danneberg

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

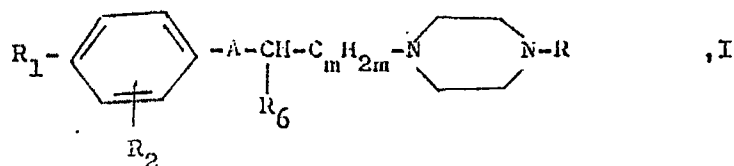
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

2 FEB. 1977

**POOR
QUALITY**

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

5



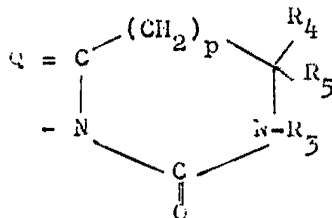
10

en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxi o alcoholitio 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;

15

20

R₁ significa un radical con la fórmula parcial



25

14.1.76

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

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

R_4 y R_5 , que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, o un grupo alcoholilo 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;

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

15 n significa un enlace directo o un grupo $-OCH_2$,

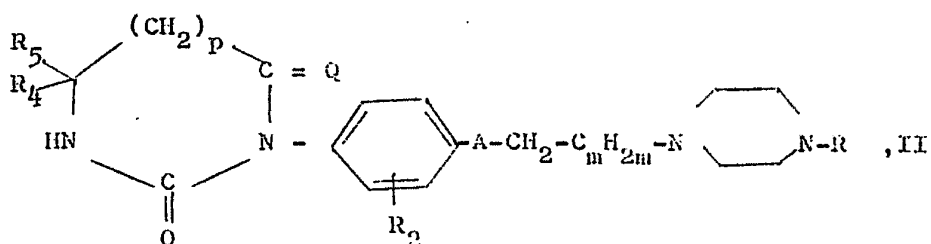
R_6 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholoxi así como un grupo aciloxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, y m significa uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor que 0, caso de que R_6 represente un grupo OH) así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

20 El grupo $-C_{m-2}H_{2m}$ 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:

Por introducción de R_3 en compuestos de la fórmula general

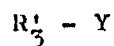
5



10

en donde R , R_2 , R_4 hasta R_6 , α , q , m y p tienen los significados arriba citados, con ayuda de agentes de alcoholación o de acilación de la fórmula general

15



20

en donde R_3^1 tiene los significados arriba citados para R_3 con excepción de hidrógeno, e Y significa un radical fácilmente separable aniónicamente tal como halógeno, un radical alcoholilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi o un radical aciloxi, en presencia de agentes fijadores de ácidos, tales como álcalis suaves o cáusticos aminas terciarias o ter.-butilato de potasio.

25

Compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, por cierre

5 tiendo de materiales de partida ópticamente activos
o transformando los racematos obtenidos mediante áci-
dos auxiliares ópticamente activos, por ejemplo áci-
do dibenzoil-D-tartárico, ácido di-para-toluil-D-tar-
tárico o ácido D-5-bromocamfo-8-sulfónico, en las sa-
les diastereoisómeras, y desdoblando a éstas por pre-
cipitación fraccionada o por cristalización fracciona-
da. Caso de que tanto R_G sea diferente de hidrógeno co-
mo también $C_{m-2m}H_{2m}$ sea ramificado, aparecen adicionalmen-
10 te formas treo y eritro.

Las sustancias de acuerdo con el inven-
to pueden ser transformadas en sus sales por adición
de ácido fisiológicamente compatibles de modo usual,
por ejemplo por reacción con ácidos apropiados. Áci-
dos apropiados para ello son, por ejemplo, ácido clor-
hídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido me-
tansulfónico, ácido succínico, o ácido tartárico.

Los compuestos de la fórmula general
I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente
20 compatibles tienen valiosas propiedades terapéuticas,
especialmente depresoras del sistema central junto
con una toxicidad muy pequeña y por lo tanto apare-
cen apropiados para la administración al hombre como
agentes sedantes, neurolépticos o tranquilizantes.
Sus propiedades adrenolíticas los hacen aparecer como
25 apropiados para la administración como agentes de dis-

minución de la presión sanguínea y broncoespasmolíticos. Es digno de mención también su efecto antiflogístico, analgésico así como antihistamínico y anticolérgico. 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 ácido) en los cuales R significa un grupo orto- o meta-tolilo.

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 usuales tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas o formas de liberación retardada se puede efectuar de manera conocida haciendo uno de los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes, aglutinantes, de revestimiento o lubricantes galénicos habituales, sustancias saporíferas, agentes edulcorantes, agentes para lograr un efecto de liberación retardada o agentes favorecedores de la disolución.

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).

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 revestimiento 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 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 utilizar 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 gr
nulos de la sustancia activa en combinación con ma-
teriales excipientes pulverulentos sólidos, tales co-
mo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidón, por
ejemplo fécula de patata, fécula de maíz o amilopecti-
na, derivados de celulosa o gelatinas.

Zumos de las sustancias activas o combi-
naciones de sustancias activas de acuerdo con el inven-
to 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 vaini-
llo o extracto de naranja. Pueden contener además de
ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes es
pesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agen-
tes 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 prepa-
radas de manera usual, por ejemplo con adición de agen-
tes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos,
o estabilizadores, tales como complexonas, y son car-
gadas en frascos para inyección o ampollas. Las solu-
ciones pueden contener asimismo agentes estabilizado-

res 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.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo

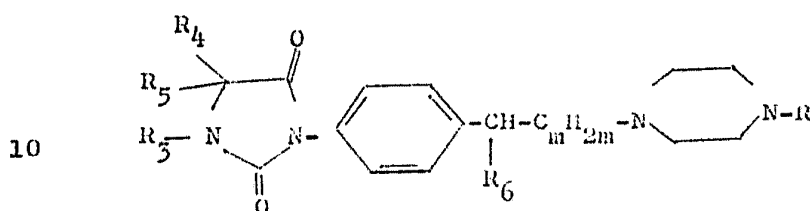
7,3 g (19,3 milimoles) de 1- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolidin-2,5-dionil)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(orto-tolil)-piperazina (punto de fusión 174-175°C) son calentados a 120-130°C durante 1,5 horas junto con 15 ml de anhídrido acético. A continuación se vierte sobre agua y se alcaliniza débilmente con carbonato de potasio. La 1- $\sqrt{4}$ -(3-acetil-1-imidazolidin-2,5-dionil)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(orto-tolil)-piperazina (punto de fusión 148-149°C), que cristaliza lentamente, es filtrada con succión y recristalizada en alcohol. Se obtiene el metansulfonato de punto de fusión 201-202°C, disolviendo la base

en alcohol y mezclando con la cantidad calculada de ácido metansulfónico.

Tabla

5

fórmula general:



Ejemplos de formulación.

15

Ejemplo 1. (Tabletas)

	1- <u>4</u> -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil- <u>7</u> -4-(meta-	
	-tolil)-piperazina	50 g
	Lactosa	70 g
20	Fécula de maíz	93 g
	Fosfato de calcio secundario	47 g
	Almidón soluble	3 g
	Estearato de magnesio	3 g
	ácido silícico coloidal	4 g
		<hr/>
25		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)

10

1- β -imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil-4-(β -indanil)-piperazina	40 g
Lactosa	50 g
Fécula de maíz	80 g
15 Fosfato de calcio secundario	50 g
Estearato de magnesio	3 g
Almidón soluble	3 g
Acido silícico 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.

5

Ejemplo 3. (Tabletas)

	N- <u>4</u> -isotiazolidin-1,1-dioxid-il)-fenetil- <u>7</u> -4-(2,3- -xilil)-piperazina	35 g
	Butilbromuro de (-)-N-escopolamónio	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

14.1.76

Ejemplo 4. (Supositorios)

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

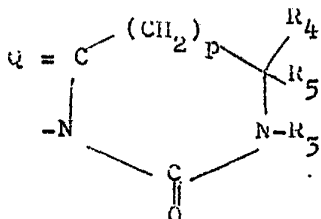
10 modo de preparación: Las sustancias ac-
tivas son repartidas juntamente con la lecitina, de mo-
do homogéneo, en la masa para supositorios fundida. La
mezcla es luego colada en moldes para supositorios, en
donde solidifica. Las cantidades arriba citadas de sus-
tancia son suficientes para la producción de 1.000 su-
15 positorios cada uno de 1832 mg de peso.

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 vigente Es-
20 tatuto sobre Propiedad Industrial.

25

14.1.76

lo; R_1 significa un radical con la fórmula parcial



5

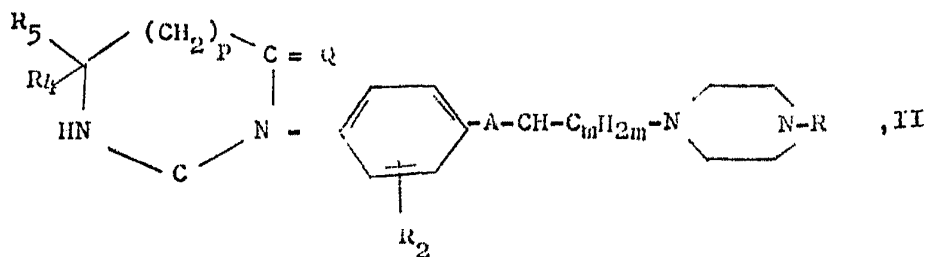
10

15

20

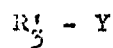
25

en donde Q representa un átomo de oxígeno doblemente
 enlazado o dos átomos de hidrógeno sensiblemente enla-
 zados; R_3 significa hidrógeno, un grupo alcoholo o aci-
 lo con 1 a 4 átomos de carbono; R_4 y R_5 , que son igua-
 les o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alco-
 hilo 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 hidróge-
 no; 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 $-OCH_2$, R_6 signi-
 fica hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholo-
 xi así como un grupo aciloxi en cada caso con 1 a 4 áto-
 mos 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 sus sales por adición de ácido fisio-
 lógicamente compatibles, caracterizado porque se hacen
 reaccionar compuestos de la fórmula general



en donde R, R₂, R₄ hasta R₆, A, Q y m tienen los significados arriba citados, con compuestos de la fórmula general

10



en donde R₃¹ tiene los significados arriba citados para R₃ (con excepción de hidrógeno) e Y significa un radical fácilmente separable aniónicamente, y en caso deseado se desdoblan compuestos racémicos 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.

20

24.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPRAZINA RACÉMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria

14.1.76

que antecede y para los fines que se han especificado.

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

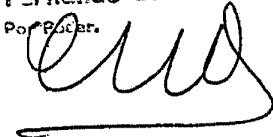
5

Madrid,

P.A.

10

Fernando de Eizaburu
Por Encarg.



15

20

25

14.1.76

JMM/.