



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 21 <b>444736</b>	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	31 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
--

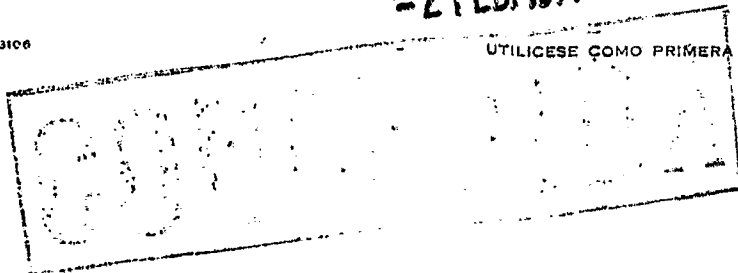
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana
--

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

73 TITULAR (ES)
-----------------

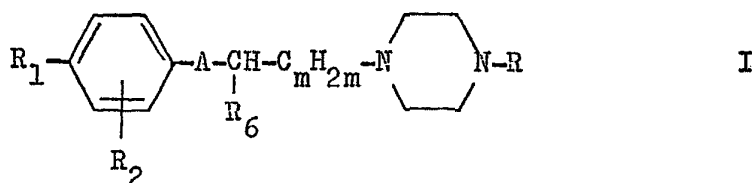
74 REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ
---

22 FEB. 1977



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

5

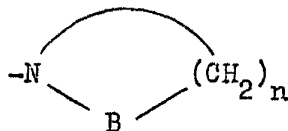


10 en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxi o alcoholtilo con 1 a 4 átomos de carbono, con halógeno o con trifluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromático cicloalifático (preferiblemente un radical naftilo, tetrahidronaftilo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

15

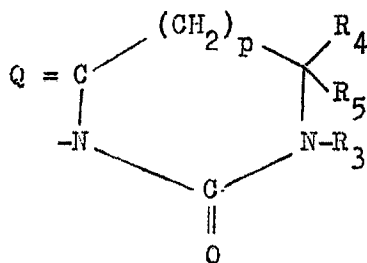
R<sub>1</sub> significa un radical con la fórmula parcial

20



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

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



5

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

10 R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un grupo alcoholo o acilo con 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono y p representa uno de los número enteros 0 ó 1, siendo  
15 p siempre igual a 1 si Q así como R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan dos átomos de hidrógeno;

R<sub>2</sub> 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 -CH<sub>2</sub>-,

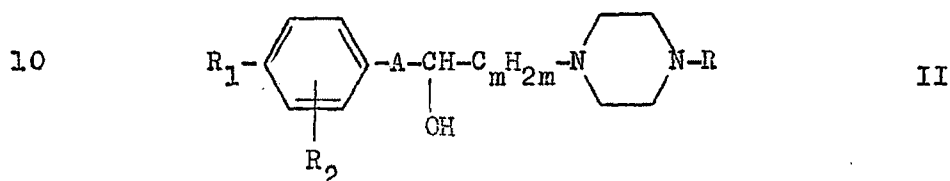
20 R<sub>6</sub> significa un grupo alcoholoxi así como un grupo aciloxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono,

y m significa uno de los números enteros 0 a 5 (siendo m mayor que 0, caso de que R<sub>6</sub> represente un grupo OH) así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.  
25

El grupo  $-C_m H_{2m}-$  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  $R'_6$  en compuestos de la fórmula general



15 en donde  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A$  y  $m$  tienen los significados arriba indicados, mediante agentes de alcoholación o de acilación de la fórmula



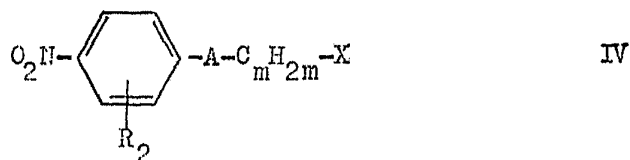
20 en donde  $R'_6$  significa un radical alcoholo o acilo con 1 a 4 átomos de carbono e  $Y$  tiene los significados arriba citados. En el caso de la alcoholación la reacción tiene lugar convenientemente en presencia de álcalis tal como  $NaH$ ,  $NaNH_2$ , ter.-butilato de potasio o dispersión de sodio, en  
 25 un agente fijador de ácidos tal como un carbonato de metal

alcalino o una amina terciaria.

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

5 Los compuestos de la fórmula general II pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos con agrupación nitro de la fórmula general

10

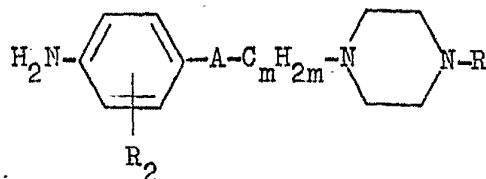


15 en donde  $R_2$ , A, X y m tienen los significados arriba citados, con piperasinas de la fórmula general V



20 en donde R tiene los significados antes citados. A continuación el grupo nitro es reducido catalíticamente para formar el grupo amino. Los compuestos de la fórmula general

25



5 así obtenidos, en donde R, R<sub>2</sub>, A y m tienen los significa-  
 dos arriba citados, son acilados, por ejemplo, con cloru-  
 ros de  $\omega$ -cloroacilo, 3-cloropropilisocianato o ésteres de  
 ácidos  $\omega$ -isocianatoalcancarboxílicos y se ciclisan los com-  
 puestos de la fórmula general II así obtenidos.

10 Los compuestos de la fórmula general I poseen un át-  
 mo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan tan-  
 to en forma de racematos como también de antípodas óptica-  
 mente activos. Los compuestos ópticamente activos pueden  
 obtenerse partiendo de materiales de partida ópticamente  
 activos o transformando los racematos obtenidos mediante  
 15 ácidos auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácido  
 dibenzoil-D-tartárico, ácido di-para-toluil-D-tartárico o  
 ácido D-3-bromocamfo-8-sulfónico, en las sales diastereo-  
 sómeras, y desdoblado a éstas por precipitación fraccio-  
 nada o por cristalización fraccionada. Caso de que tanto  
 20 R<sub>6</sub> sea diferente de hidrógeno como también C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub> sea rami-  
 ficado, aparecen adicionalmente formas treo y eritro.

Las sustancias de acuerdo con el invento pueden ser  
 transformadas en sus sales por adición de ácido fisioló-  
 gicamente compatibles, de modo usual, por ejemplo por reac-  
 25 ción con ácidos apropiados. Ácidos apropiados para ello

son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido succínico, o ácido tartárico.

5 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 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.

20 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.

25 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 uso 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 revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efec-

to 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.

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-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas de mane-  
ra usual, por ejemplo con adición de agentes de conserva-  
ción, tales como parahidroxibenzoatos, o estabilizadores,  
tales como complexonas, y son cargadas en frascos para in-  
yección o ampollas. Las soluciones pueden contener asimis-  
mo 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 exci-  
pientes usuales, tales como grasas neutras o polietilén-gli-  
col o derivados de éstas. Asimismo se pueden preparar tam-  
bién cápsulas de gelatina que contienen la sustancia acti-  
va en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero  
sin limitarlo:

Ejemplo

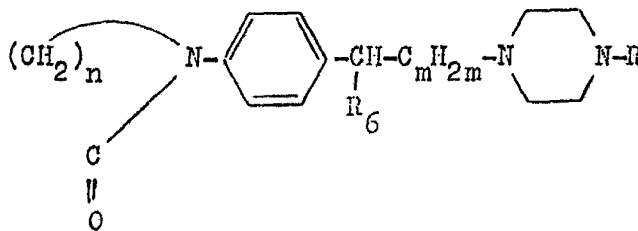
10,3 g (24 milimoles) de 1-[4-(2-isotiazolidin-1,1-  
-dioxid-il)- $\beta$ -hidroxi-fenetil]-4-(2,4-xilil)-piperazina  
20 (punto de fusión 177°C) son calentados a 140-150°C, du-  
rante una hora, con agitación, junto con 50 ml de anhídri-  
do de ácido butírico. La solución transparente, de color  
pardo, es concentrada por evaporación en vacío hasta se-  
quedad. El residuo parcialmente cristalino es mezclado  
25 con alcohol al tiempo que se efectúa agitación, es filtra

do con succión y secado. El éster etílico de ácido 1-[4-(2-isotiazolidin-1,1-dioxid-il)-fenil]-2-[4-(2,4-xilil)-piperazino]-butírico (punto de fusión 160°C) es suspendido en estado caliente en alcohol, es mezclado con la cantidad calculada de ácido metansulfónico, resultando una solución transparente, y luego se enfría y filtra con succión. El metansulfonato funde a 195°C.

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

Tabla

Fórmula general:



n	R <sub>6</sub>	C <sub>m</sub> H <sub>2m</sub>	R	Punto de fusión	Sal
3	-OAc	-CH <sub>2</sub> -	fenilo	218-219°C	metansulfonato

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1. (Tabletas)

	1- <u>4</u> -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil- <u>7</u> - -4-(meta-tolil)-piperazina	30 g
5	Lactosa	70 g
	Féxula de maíz	93 g
	Fosfato de calcio secundario	47 g
	Almidón soluble	3 g
	Estearato de magnesio	3 g
10	Acido silícico coloidal	4 g
		-----
		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 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.

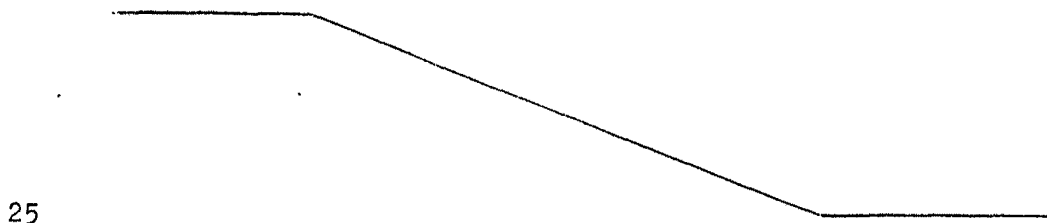
20

25

Ejemplo 2. (Grageas)

	1- $\sqrt{4}$ -imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-( $\beta$ -indanil)- -piperazina	40 g
	Lactosa	50 g
5	Fécula de maíz	80 g
	Fosfato de calcio secundario	50 g
	Estearato de magnesio	3 g
	Almidón soluble	3 g
	Acido silícico coloidal	4 g
10		-----
		250 g

15 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 ayu  
20 da de talco, azúcar y goma arábiga.



**POOR  
QUALITY**

Ejemplo 3. (Tabletas)

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

15 Modo de preparación: Las sustancias activas son mez-  
cladas con una parte de las sustancias auxiliares, son ama-  
sadas a fondo intensamente con una solución acuosa del al-  
midón soluble y son granuladas del modo usual. El granu-  
lado es mezclado con el resto de las sustancias auxilia-  
res y es comprimido para formar 1000 tabletas cada una de  
20 450 mg de peso.

25

Ejemplo 4. (Supositorios)

	1- $\sqrt{4}$ -(1-piperidin-2-on-il)-fenetil-4- -(orto-tolil)-piperazina	30 g
	Metamizol	10 g
	Lecitina	2 g
5	Masa para supositorios (Witepsol W 45)	1790 g
		-----
		1832 g

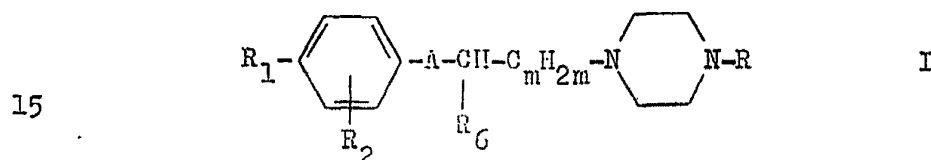
10           Modo de preparación: Las sustancias activas son re-  
partidas juntamente con la lecitina, de modo homogéneo, en  
la masa para supositorios fundida. La mezcla es luego co-  
lada en moldes para supositorios, en donde solidifica.  
Las cantidades arriba citadas de sustancia son suficientes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

20           Esta solicitud que corresponde a la presentada en  
República Federal Alemana, el día 23 de Diciembre de 1972,  
bajo el N° P 22 63 211.7, se acoge a los beneficios del  
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-  
25 trial.

## REIVINDICACIONES

5            Los puntos de invención propia y nueva que se present  
tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco  
gen en las reivindicaciones siguientes:

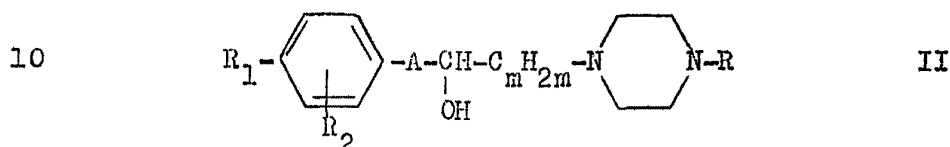
10            1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados  
de piperazina racémicos u ópticamente activos de la fór-  
mula general



20            en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o  
sustituido una o varias veces con grupos alchilo, alco  
xi o alcohiltio con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o  
trifluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromá  
tico cicloalifático (preferiblemente un radical naftilo,  
tetrahidronaftilo o indanilo) o un heterociclo monocicli  
co o bicíclico, preferiblemente un radical piridilo, pi  
rimidinilo, isoquinoleilo, tiazolilo; R<sub>1</sub> significa un ra  
25



ce directo o un grupo  $-COH_2$ ,  $R_6$  significa un grupo alco-  
 hílico así como un grupo acilóxi en cada caso con 1 a 4  
 átomos de carbono y m significa uno de los números ente-  
 ros 0 a 5 (siendo m mayor que 0, caso de que  $R_6$  represen-  
 5 te un grupo OH) así como sus sales por adición de ácido  
 fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se ha-  
 cen reaccionar compuestos de la fórmula general



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

15



en donde  $R'_6$  significa un radical alcohol o acilo con 1  
 a 4 átomos de carbono e Y tiene los significados arriba  
 20 citados, y en caso de ser necesario se desdoblan compuestos racé-  
 micos de la fórmula general I, mediante ácidos auxilia-  
 res ópticamente activos usuales, en sus antípodas ópti-  
 cos, y los compuestos así preparados se transforman por  
 reacción con ácidos apropiados eventualmente en sus sa-  
 25 les por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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 para los fines que se han especificado.

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

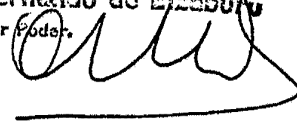
Madrid,

29 ENE. 1976

P.A.

10

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.



15

20

25

14-1-76

- 19 -

MPB.-

**POOR  
QUALITY**