



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 444737	(12) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION	
	(22)	

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	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 421.751
--------------------------	--	--

(64) 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)

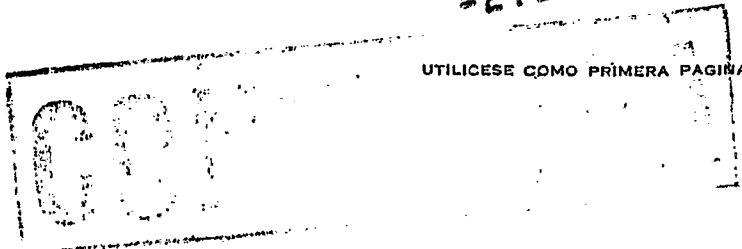
Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm y Dr. Peter Danneberg

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

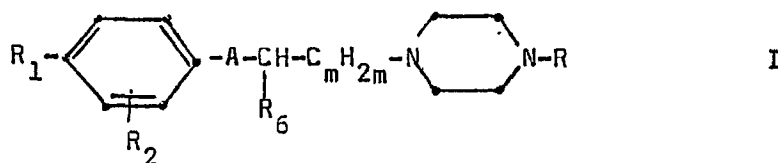
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

2 FEB. 1977



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

5



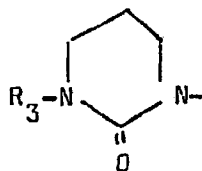
10

en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sus-  
 tituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxi o  
 alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, con halógeno o con  
 15 trifluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromático  
 cicloalifático (preferiblemente un radical naftilo, tetrahidro-  
 naftilo o indahilo) o un heterociclo monocíclico o bicíclico,  
 preferiblemente un radical pirimidinilo, isoquinoleilo, tiaz-  
 zolilo;

20

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

25



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

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

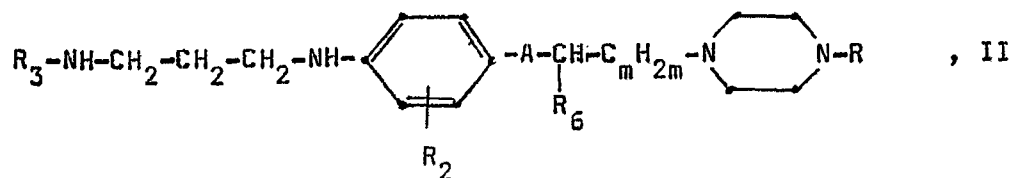
5  $R_6$  significa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholoxi así como un grupo aciloxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono,

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  
10 compatibles para su preparación.

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

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

15 Reacción de diaminas de la fórmula general

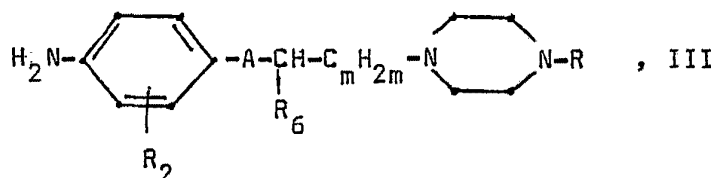


25 en donde R,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$ , A y m tienen los significados arriba citados, con derivados reactivos de ácido carbónico tales co-

mo fosgeno, N,N-carbonildiimidazol, ésteres de ácido cloro-  
 carbónico, ésteres de ácido carbónico o cianatos metálicos  
 en presencia de ácidos. Productos intermedios que resultan  
 en este caso de manera intermedia, tales como carbamatos,  
 5 ureas y cloruros de ácido carbámico puedan eventualmente  
 ser aislados y empleados a su vez para el cierre de anillo.

Los compuestos de partida son en parte ya cono-  
 cidos, y en parte pueden ser preparados de acuerdo con méto-  
 dos ya conocidos de por sí.

10 Compuestos de la fórmula II pueden obtenerse,  
 por ejemplo, haciendo reaccionar con acrilonitrilo compues-  
 tos de la fórmula general



20 en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> y A así como m tienen los significados  
 antes citados, y reduciendo los productos obtenidos.

Caso de que R<sub>6</sub> sea diferente de hidrógeno o  
 C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub> sea ramificado, los compuestos de la fórmula general  
 I poseen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se  
 25 presentan tanto en forma de recematos como también de anti-

podas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos 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-toluil-D-tartárico o ácido D-3-bromocampo-8-sulfónico, en las sales diastereoisómeras, y desdoblado a éstas por precipitación fraccionable o por cristalización fraccionada. Caso de que tanto  $R_6$  sea diferente de hidrógeno como también  $C_m H_{2m}$  sea ramificado, aparecen adicionalmente formas trec 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 broncoespasmodolíticos. Es digno de mención también su

efecto antiflogístico, analgésico así como antihistamínico y anticolesterfínico. Se han manifestado sorprendentemente como considerablemente superiores, a compuestos similares, conocidos de la DAS 1.189.553, en su efecto depresor del sistema central.

5

Como especialmente valiosos se han manifestado en este caso compuesto (o en sus sales por adición de ácido) en los cuales R significa un grupo orto- o meta-tolilo, tales como por ejemplo 1- $\overline{4}$ -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil]-4-(meta-tolil)-piperazina.

10

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 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.

15

20

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

25

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 retardadas, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-  
5 -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 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.

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.

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.

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 la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo

5

a) 29,5 g (0,1 moles) de 1- $\bar{3}$ -(4-aminofenil)-propil- $\bar{7}$ -4-fenil-piperazina (punto de fusión 102°C) son puestos en ebullición a reflujo durante 20 horas junto con 5,8 g (0,11 moles) de acrilonitrilo y 20 ml de ácido acético glacial. A continuación se  
10 elimina el disolvente en vacío y el residuo se recristaliza en metanol diluido. Rendimiento: 28,3 g = (81,3 % de la teoría; punto de fusión: 141-143°C).

15

b) 20,9 g (0,06 moles) de 1- $\bar{3}$ -(4- $\phi$ -ciancetilamino-fenil)-propil- $\bar{7}$ -4-fenil-piperazina son hidrogenados en metanol en presencia de PtO<sub>2</sub> en calidad de catalizador, para formar la diamina. Rendimiento, 19,5 g = 92,2% de la teoría; punto de fusión: 138-139°C.

20

c) 17,6 g (0,05 moles) de 1- $\bar{3}$ -(4- $\gamma$ -aminopropilaminofenil)-propil- $\bar{7}$ -4-fenil-piperazina son disueltos en 200 ml de benceno absoluto. A esto se agrega una solución de 8,9 g (0,055 moles) de N,N'-carbonildiimidazol en 50 ml de benceno absoluto. Se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente, luego se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas más y se separa el disolvente por destilación en vacío.

25

El residuo es recristalizado dos veces en isopropanol. La

1- { 3-[4-(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenil]-propil }-4-fe-  
nil-piperazina resultante funde a 170-172°C.

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

5

10

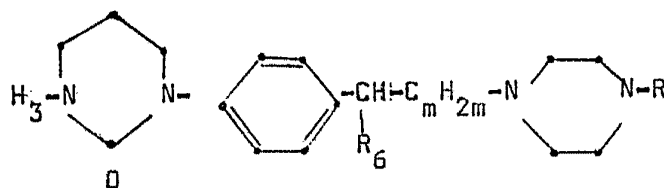
15

20

25

Tabla

Fórmula general



Compuestos individuales de esta fórmula

R <sub>6</sub>	C <sub>m</sub> H <sub>2m</sub>	R	Punto de fusión	Sal
H	-CH <sub>2</sub> -	o-tolilo	127-128°C	base libre
H	CH <sub>3</sub> -CH-	o-tolilo	225-226°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub> -	4-clorofenilo	233°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub>	3,4-xililo	250°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub>	2,4-xililo	200°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub>	2,3-xililo	199°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub> -	m-tolilo	251-252°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub> -	α-naftilo	238-239°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub> -	2-isopropilfenilo	168°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub> -	fenilo	175-176°C	metansul- fonato
H	-CH <sub>2</sub> -	2-metoxifenilo	213°C	base libre
OH	-CH <sub>2</sub> -	o-tolilo	249°C	clorhi- drato
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	fenilo	170-172°	base libre
H	--	α-naftilo	230-231°C	metansul- fonato

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1, (Tabletas)

5	1- $\overline{4}$ -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil $\overline{7}$ -4-(meta-tolil)- -piperazina .	30 g
	Lactosa	70 g
	Fécula de maíz	93 g
	Fosfato de calcio secundario	47 g
	Almidón soluble	3 g
10	Estearato de magnesio	3 g
	Acido silícico coloidal	<u>4 g</u>
		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 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- $\overline{4}$ -imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil $\overline{4}$ -( $\overline{p}$ -indanil)-piperazina	40 g
	Lactosa	50 g
	Fécula de maíz	80 g
25	Fosfato de calcio secundario	50 g
	Estearato de magnesio	3 g
	Almidón soluble	3 g
	Acido silícico coloidal	<u>4 g</u>
		250 g

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 arábica.

Ejemplo 3. (Tabletas)

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

Ejemplo 4. (Supositorios)

	1- <u>4</u> -(1-piperidin-2-on-il)-fenetil- <u>7</u> -4-(orto-tolil)-pipera-	
	zina	30 g
5	Metamizol	10 g
	Lecitina	2 g
	Masa para supositorios (Witepsol W 45)	<u>1790 g</u>
		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 canti-  
dades arriba citadas de sustancia son suficientes para la  
15                   producción de 1.000 supositorios cada uno de 1832 mg de pe-  
so.

                  La presente solicitud, que corresponde a la presen-  
tada en República Federal Alemana, el 23 de Diciembre de 1972  
bajo el número P 22 63 211.7, se acoge a los beneficios del  
20                   Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

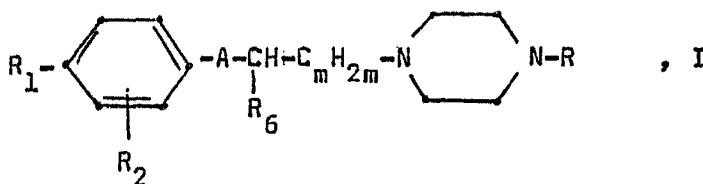
25

19.1.76

## 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 racémicas u ópticamente activos de la fórmula general

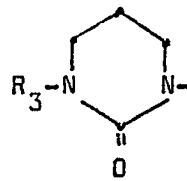


20                    en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxi o alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo o un anillo aromático bicíclico o aromático cicloalifático (preferiblemente un radical naftilo,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

25                    o indanilo) o un heterociclo monocíclico o bicíclico, prefe-

riblemente un radical pirimidinilo, isoquinoleilo, tiazolilo;  
 $R_1$  significa un radical con la fórmula parcial

5

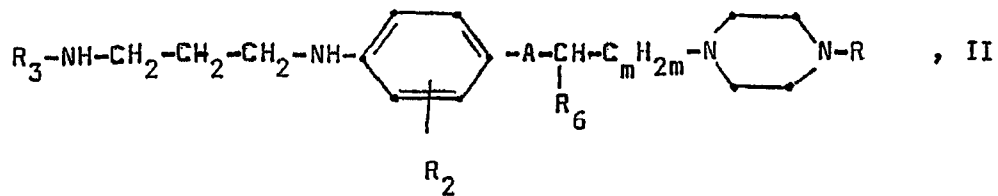


10

$R_2$  significa hidrógeno, un grupo alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno; A significa un enlace directo o un grupo  $-OCH_2$ ,  $R_6$  significa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcohiloxi 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, caracterizado porque se ciclizan compuestos de la fórmula general

15

20



25

en donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, A y m tienen los significados arriba citados, con derivados reactivos de ácido carbónico, 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.

5

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

10

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

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

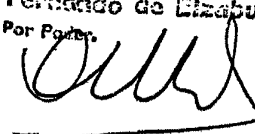
15

Madrid,  
P.A.

29 ENE. 1976

20

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.



25