



ESPAÑA

19 ES	21	N.º MERC	422.737	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACIÓN	29.1.74.	



**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 23 04 154.5	29 de enero de 1.973.	ALEMANIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS A BASE DE PIPERAZINA U HOMOPIPERAZINA

71 SOLICITANTE (ES)
ICHTHYOL-GESELLSCHAFT CORDES, HERMANNI UND CO, entidad alemana

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Sportallee 85, 2 Hamburg 63, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Prof. Dr. Fred Leuschner

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

**POOR  
QUALITY**



Inventor: \_\_\_\_\_

PATENTE DE INVENCION

## Memoria Descriptiva

sobre:

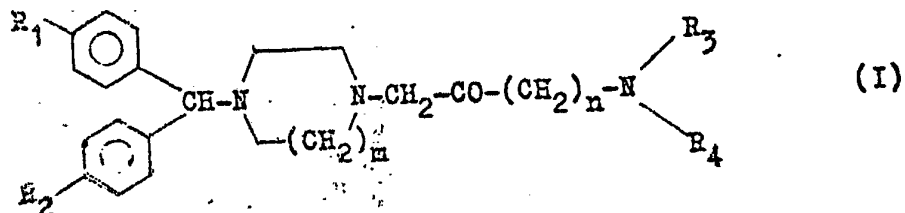
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS A BASE DE PIPERAZINA U HOMOPIPERAZINA.

-----

*Solicitante:* ICHTHYOL-GESELLSCHAFT CORDES, HERMANNI UND CO.,  
entidad alemana, residente en: Sportallee 85,  
2 Hamburg 63, República Federal Alemana.

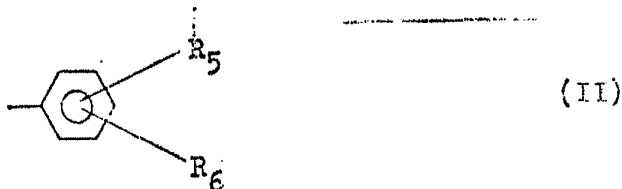
-----

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de compuestos heterocíclicos a base de piperazina o bien homopiperazina sustituidos de fórmula general (I)

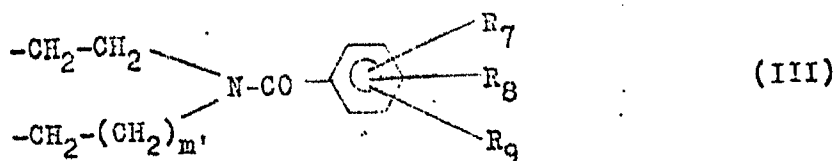




5 en la que  $R_1$  y/o  $R_2$  significan átomos de hidrógeno, grupos de alquilo inferior o de alcoxi inferior y/o átomos de halógeno y  $m$  representa el número 1 ó 2 y donde o bien  $n$  representa el número 0,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y  $R_4$  significa un grupo arilo de fórmula general (II)



10 donde  $R_5$  y/o  $R_6$  significan átomos de hidrógeno, grupos de alquilo inferior y/o átomos de halógeno ó  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno y  $R_6$  significa un grupo m-trifluorometilo, ó bien  $n$  representa los números 0, 1 ó 2,  $R_3$  y  $R_4$  juntos formen una agrupación de fórmula general (III)



15 en la que  $m'$  representa 1 ó 2,  $R_7$ ,  $R_8$  y/o  $R_9$  significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo inferior ó alcoxi inferior y/o átomos de halógeno ó  $R_7$  y  $R_8$  significan átomos de hidrógeno y  $R_9$  significa un grupo m-trifluorometilo, así como a sus sales de adición de ácido farmacéutica o bien terapéuticamente compatibles.

20 Los restos  $R_1$  y  $R_2$  de la fórmula general (I) de arriba pueden ser iguales o diferentes. En este último de los casos la invención se refiere también a los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula general (I).

La denominación anteriormente expresada de grupos alquilo o bien alcoxi "inferior" se refiere a grupos que con



5 tienen entre 1 y 4 átomos de carbono, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec.butilo, terc.butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec.butoxi y terc.butoxi. Los grupos pueden, en el caso de los restos  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$ , estar también presentes varias veces, si esto es posible por razones estéricas.

Los sustituyentes designados como átomos de halógeno pueden ser fluor, cloro, bromo o iodo.

10 El grupo arilo de fórmula general (II) puede, entre otros, estar sustituido con un máximo de 2 sustituyentes de halógeno o un grupo  $m\text{-CF}_3$ . Los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, los siguientes grupos arilo de fórmula general (II): grupos 2-cloro-, 3-cloro-, 4-cloro-, 5-cloro-, 2,4-dicloro-, 2,5-dicloro-, 2,6-dicloro-  
15 fenilo ó similares. En lugar de los derivados cloro- o bien diclorosustituidos pueden estar contenidos también los correspondientes grupos fenilo fluor- ó bromo-sustituidos o que llevan un grupo  $m\text{-CF}_3$ .

20 El resto arilo del grupo de fórmula (III), con un máximo de 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, puede estar sustituido en posiciones arbitrarias del resto aromático. Ejemplos de este resto acilo son los grupos 2-cloro-, 3-cloro-, 4-cloro-, 5-cloro-, 2,4-dicloro-, 2,5-dicloro-, 2,6-dicloro-, 3,4-dicloro-, 3,5-dicloro-, 3-trifluor-  
25 metil-, 2,4,6-trimetoxi-, 3,4,5-trimetoxi-, 4-cloro-3-metil-, 2-cloro-5-metoxi-benzoilo o similares.

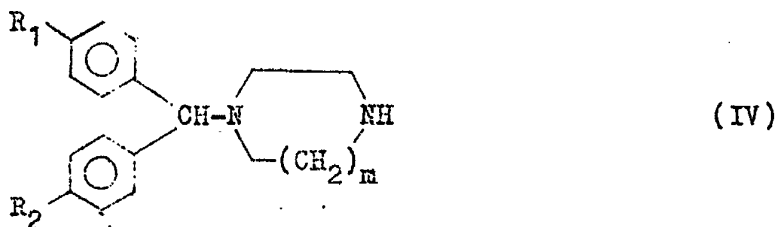
30 La invención comprende asimismo las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos



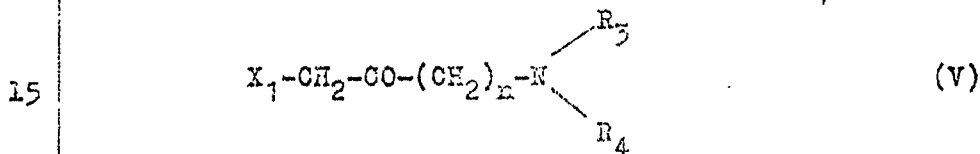
o similares, así como con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalinsulfónico y sus derivados, ácidos cloronaftalinsulfónicos o similares.

5 Los compuestos de la invención son valiosos productos farmacéuticos y son especialmente adecuados para el tratamiento de lesiones en la zona del tracto estomacal e intestinal. No muestran ningún efecto anticolinérgico.

10 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener haciendo reaccionar una N-difenilmetilpiperazina, o bien -homopiperazina de fórmula general (IV)



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y m tienen la definición de arriba, con un compuesto α-halógeno-sustituido de fórmula general (V)

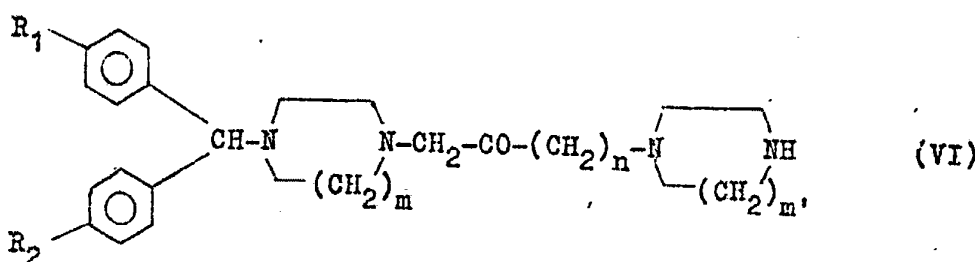


20 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados de arriba y X<sub>1</sub> es un átomo de halógeno. Esta reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente apolar y/o aprótico en presencia de bases. Como bases se pueden emplear aquí aminas terciarias alifáticas o también N-difenilmetilpiperazina ó bien -homopiperazina agregada en exceso. En la reacción la mezcla de reacción es ventajosamente calentada. Como disolventes se pueden emplear, por ejemplo, benceno, tolueno, dimetilformamida, sul

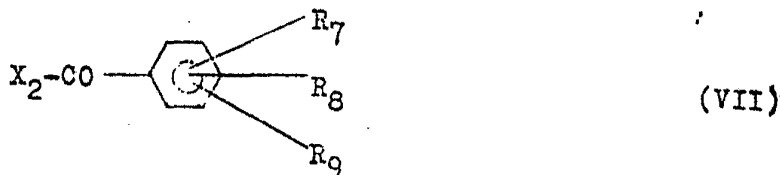


fóxido dimetílico, tetrametilcarbamida, acetonitrilo, HMP ó mezclas de los mismos.

Los derivados de piperazina ó bien homopiperazina sustituidos de fórmula general (I) se pueden obtener, además, según la presente invención, haciendo reaccionar una N-difenilmetilpiperazina ó bien -homopiperazina de fórmula general (VI)



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $m'$  y  $n$  tienen el significado arriba definido, con derivados aromáticos de ácido carboxílico de fórmula general (VII)



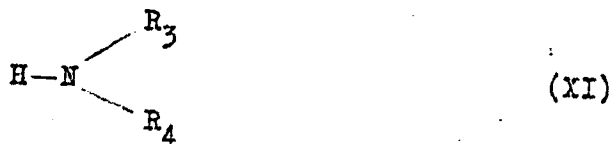
en la que  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados arriba indicados y  $X_2$  significa un átomo de halógeno o puede ser un grupo alcoxi inferior. Esta reacción se efectúa en caso dado en presencia de las bases arriba mencionadas, así como en los disolventes asimismo mencionados más arriba. Este principio de síntesis está limitado a aquellos compuestos de fórmula general (I) en los cuales los restos  $R_3$  y  $R_4$  tomados juntos, forman la agrupación de fórmula general (III).

Los derivados de piperazina ó bien homopiperazina sustituidos de fórmula general (I) se pueden obtener se-





en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $n$  y  $X_1$  tienen el significado arriba definido, con una amina de fórmula general (XI)



en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados.

5 También esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de las bases y disolventes arriba mencionados. Es especialmente ventajoso para la obtención de compuestos de fórmula general (I) en la que  $n = 0$ .

10 La invención se refiere, además, a los compuestos de las fórmulas generales (V), (VI), (VIII) y (X), con las definiciones mencionadas para los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$ ,  $n$  y  $X_1$ . Los compuestos mencionados pueden servir como productos intermedios para la síntesis de los derivados de piperazina o bien homopiperazina sustituidos de fórmula general (I) obtenidos según la presente invención.

15 Los compuestos obtenidos según la presente invención se puede administrar en forma de sus sales de adición de ácido arriba descritas, en caso dado en preparados farmacéuticos conteniendolos como sustancia activa, por vía oral.

20 En los ejemplos siguientes se explica la obtención según la presente invención de algunos representantes de los derivados de piperazina o bien homopiperazina sustituidos de fórmula general (I).

25 Ejemplo 1

a) 1-(N-difenilmetil-piperazinil)-3- $\bar{N}$ -(3,4-dicloro-benzoil)-piperazinil-7-propanona-2.



25 g de N-difenilmetilpiperazina se disuelve  
bajo calor en 120 cc de tolueno/dimetilformamida (1:1). A  
esto se agregan 9 g de trietilamina y 35 g de 1-cloro-3-(N-  
(3,4-diclorobenzoil)-piperazinil)-propanona-2. Se hierve en-  
tonces durante 3 horas bajo reflujo. Después de enfriar se  
lava el líquido turbio varias veces, cada una con 20 cc de  
agua. Después de diluir con 100 cc de agua se acidifica la  
fase acuosa con HCl 5n y el líquido, que presenta de nuevo  
2 fases, se evapora en un evaporador rotativo. Se mezcla con  
50 cc de benceno, se evapora de nuevo y este proceso se repi-  
te tres veces. Los cristales casi incoloros se recristalizan  
dos veces en benceno/alcohol/éter de petróleo. El rendimien-  
to asciende a un 74 %. El producto funde a 112°C, el monohi-  
drato a 242 - 245°C y el naftalin-2-sulfonato a 227 - 229°C.

b) En lugar de la trietilamina descrita en el ejem-  
plo 1 a) se puede emplear también en total 50 g de N-dife-  
nilmetilpiperazina, pero en este caso se ha de calentar sin  
embargo durante 4 1/2 horas. El rendimiento asciende a un 69%.

c) 39,2 g de 1-(N-difenilmetil-piperazinil)-3-pipe-  
razinil-propanona-2 se disuelven en 150 cc de benceno/dime-  
tilformamida y se N-acila en presencia de 10 g de trietilami-  
na a 0 - 5°C en la forma usual para las reacciones de Schot-  
ten/Baumann con 23 g de cloruro 3,4-diclorobenzoílico. Des-  
pués de la acilación se vierte la mezcla de reacción sobre  
250 g de hielo y se deja reposar durante 1 hora. Después se  
lava con agua y se elabora como descrito en el ejemplo 1 a).  
El rendimiento asciende a un 60 %. El producto funde a 111 -  
112°C. Una mezcla de los productos según 1 a) y 1 c) ó bien  
de los hidroclouros según 1 a) y 1 c) no muestra ninguna de-  
presión del punto de fusión.



d) 40 g de 1-piperazinil-3- $\sqrt{N}$ -(3,4-diclorobenzoil)-piperazinil-7-propanona-2 se disuelven en 250 cc de tolueno y se hierve con 10 g de trietilamina y 27 g de difenilbromometano durante 12 horas y se elabora como en el ejemplo 1 c). El rendimiento asciende a un 52 %, el punto de fusión es de 111°C. Una mezcla de este producto y del producto según 1 a) mostraba asimismo un punto de fusión mixto de 111°C.

e) 80 g de 1-piperazinil-3- $\sqrt{N}$ -(3,4-diclorobenzoil)-piperazinil-7-propanona-2, 1 g de ioduro potásico, 500 cc de tolueno y 24,7 g de difenilbromometano se hierven durante 12 horas, después de enfriar se filtra y se elabora como en el ejemplo 1 a). El rendimiento asciende a un 63 %, el punto de fusión a 110°C. Una mezcla de este producto con el del ejemplo 1 a) mostraba un punto de fusión de 110°C.

Ejemplo 2

1- $\sqrt{N}$ -(4',4"-diclorodifenilmetil)-piperazinil-7-3- $\sqrt{N}$ -(3,4-diclorobenzoil)-piperazinil-7-propanona-2.

En la forma descrita en el ejemplo 1 a) se obtiene el producto a partir de 4',4"-dicloro-difenilmetilpiperazina y 1-cloro-3- $\sqrt{N}$ -(3,4-diclorobenzoil)-piperazinil-7-propanona-2. El rendimiento asciende a un 63 %, el producto funde a 152°C. El monohidrocloreuro funde a 281°C.

Ejemplo 3

1- $\sqrt{N}$ -(4',4"-dicloro-difenilmetil)-piperazinil-7-3- $\sqrt{N}$ -(3-trifluormetil-benzoil)-piperazinil-7-propanona-2.

En la forma descrita en el ejemplo 1 a) se obtiene el producto a partir de 4',4"-dicloro-difenilmetilpiperazina y 1-cloro-3- $\sqrt{N}$ -(3-trifluormetil-benzoil)-piperazinil-7-

propanona-2. El rendimiento asciende a un 60 %, el punto de fusión a 155 - 157°C. El monohidrato funde a 291°C.

Ejemplo 4

5 1-(N-difenilmetil-piperazinil)-3- $\overline{N}$ -(3-trifluormetilbenzoil)-piperazinil]-propanona-2.

En la forma descrita en el ejemplo 1 a) se obtiene el producto a partir de N-difenilmetilpiperazina y 1-cloro-3- $\overline{N}$ -(3-trifluormetil-benzoil)-piperazinil]-propanona-2. El rendimiento asciende a un 60 - 62 %, el punto de fusión a 121 - 124°C. El monohidrocloruro funde a 280 - 284°C (descomposición).

10

Ejemplo 5

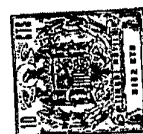
1- $\overline{N}$ -(4-metoxi-difenilmetil)-piperazinil]-3- $\overline{N}$ -(4-clorobenzoil)-piperazinil]-propanona-2.

15 En la forma descrita en el ejemplo 1 a) se obtiene el producto a partir de 4-metoxi-difenilmetilpiperazina y 1-cloro-3- $\overline{N}$ -(4-clorobenzoil)-piperazinil]-propanona-2. El rendimiento asciende a un 57 %, el punto de fusión a 107 - 111°C. El monohidrocloruro funde a 297°C (descomposición).

20 Ejemplo 6

1-(N-difenilmetil-piperazinil)-3- $\overline{N}$ -(4-clorobenzoil)-piperazinil]-propanona-2.

En la forma descrita en el ejemplo 1 a) se obtiene el producto a partir de N-difenilmetilpiperazina y 1-cloro- $\overline{N}$ -(4-clorobenzoil)-piperazinil]-propanona-2. El rendimiento asciende a un 64 %, el punto de fusión a 64°C. El hidroclo-  
25 cloruro funde a 274°C.



Ejemplos 7 - 11

En la forma descrita en el ejemplo 1 c) se obtienen los compuestos mencionados en la tabla 1, tratándose asimismo de derivados de la , '-dipiperazinil-propanona-2.

T a b l a 1

Ejemplo	R <sub>1,2</sub>	R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> , R <sub>9</sub>	P.f.(°C)	P.f.(°C) (hidrocloruro)	Rendimiento %
7	H	3 - Cl	98	288	71
8	CH <sub>3</sub>	4 - Cl	63	247	60
9	Cl	3 - Cl	107	275-277	72
10	H	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	106	280-284	80
11	H	H	90	275	90

Ejemplo 12

1-(N-difenilmetil-piperazinil)-3-[N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-piperazinil]-propanona-2.

28 g de N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-piperazina se disuelven en 140 cc de benceno. A esto se agregan 18,5 g de tributilamina y 32,9 g de 1-(N-difenilmetil-piperazinil)-3-cloro-propanona-2. Se agita seguidamente durante 8 horas bajo reflujo. Después de enfriar se lava la mezcla de reacción tres veces, cada una con 50 cc de agua, se evapora en vacío y el producto en bruto se recristaliza en etanol-éter de petróleo. El rendimiento asciende a un 61 %. El producto funde a 104 - 106°C. El punto de fusión del producto no muestra ninguna depresión con el obtenido según el ejemplo 10.

Ejemplo 13

[α-(N-difenilmetil-piperazinil)]-acetil-[N-(4-clorobenzoil)]-



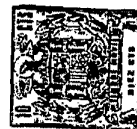
piperazinida.

22,5 g de N-(4-clorobenzoil)-piperazina y 10 g de carbonato potásico se agitan y bajo enfriamiento con hielo se descompone lentamente con 14 g de cloruro cloroacetílico. Después se agita aún durante 2 - 3 horas a 20°C. La mezcla de reacción se evapora con un evaporador rotativo en vacío fino. El residuo se recoge en 200 cc de agua. La parte insoluble en agua se extrae con benceno, se seca con sulfato sódico y se evapora. El producto de reacción, la N-cloroacetil-N'-(4-clorobenzoil)-piperazina funde, inexactamente, a 152 - 158°C, sinterizando a 120° y estando totalmente fundida a 175°C. Después de recrystalizar cuidadosamente en tolueno funde a unos 156 - 160°C. El rendimiento es de un 74 %.

25,2 g de N-difenilmetilpiperazina se hierven en 200 cc de tolueno con 30 g de N-cloroacetil-N'-(4-clorobenzoil)-piperazina y 1 g de ioduro potásico en presencia de 12 cc de trietilamina durante 4 horas bajo reflujo. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción a fondo cinco veces, cada una con 25 cc de HCl 4-n y se evapora cuidadosamente en vacío a la trompa de agua. La masa semi-cristalina, algo untuosa, se recoge en agua, se trata con carbón activo y se alcalina con solución de carbonato potásico. Después se satura con carbonato potásico sólido y se extrae con éter. La solución etérica se seca sobre sulfato sódico y, después de filtrar, se evapora. El producto se recrystaliza en benceno/alcohol y funde a 140°C. El punto de fusión del hidrocioruro obtenido en la forma usual se encuentra en 195 - 197°C (alcohol). El rendimiento asciende a un 80 - 92 %.

Otros derivados obtenidos son:

naftalin-2-sulfonato, P.f. 288°C (metanol),



p-toluenosulfonato, p.f. 248 - 252°C (metanol/etanol).

Ejemplos 14 - 18

Estos ejemplos se pueden realizar en la forma descrita en el ejemplo 13. Los compuestos aqui obtenidos se han resumido en la tabla 2. Como en el ejemplo 13 se trata de derivados de la -piperazinil-acetilpiperazinida

T a b l a 2

Ejemplo no	14	15	16	17	18	20	21
R <sub>1,2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
R <sub>7</sub>	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	3-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	3-Cl
R <sub>8</sub>	H	H	4-Cl	H	H	H	4-Cl
R <sub>9</sub>	H	H	H	H	H	H	H
m	1	1	1	1	1	2	2
n	0	0	0	0	0	0	0
Rendimiento %	66	60	68	55	52	72	62
P.f. °C (base)	171-2	188	199	163	166	168	166
Sal	HCl HBr	HCl	HCl	HCl	HCl	HCl	HBr
P.f. °C	unos 300 (descomp.)	246-7 <sup>1)</sup> 288	unos 300 (desc.)	271	286-8	266	272-4

<sup>1)</sup>Otras sales: hidrobromuro, p.f. 292°C (descomposición)  
monofosfato, p.f. unos 300°C (descomposición)

Ejemplo 19

[α-(N-difenilmetilhomopiperazinil)]-acetil-[-N-(4-clorobenzoil)]-piperazinida.



18,9 g de N-difenilmetilhomopiperazina se hier-  
ven en 250 cc de tolueno con 33 g de N-cloroacetil-N'-(4-clo-  
robenzoil)-piperazina (p.f. unos 154 - 158°C) y 12 cc de  
5 trietilamina así como 0,5 g de ioduro sódico bajo agitación  
y reflujo. El producto de reacción se deja enfriar y se dilu-  
ye con 500 g de hielo/ácido clorhídrico (1:1). La solución  
acuosa se agita con 2 - 200 cc de éter, se evapora y el re-  
siduo se recristaliza en metanol. El producto, que se obtie-  
ne en un rendimiento del 67 % tiene un punto de fusión de  
10 217 - 219°C. La base libre funde a 152°C (benceno/alcohol).

Ejemplos 20 - 21

En la forma descrita en el ejemplo 19 se obtie-  
nen los compuestos de los ejemplos 20 y 21 que asimismo se  
mencionan en la tabla 2. Se trata de derivados de la  $\alpha$ -homo-  
15 piperazinil-acetilpiperazinida. Sin embargo, con los corres-  
pondientes compuestos de partida también es posible obtener  
 $\alpha$ -homopiperazinil-acetilhomopiperazinidas o bien  $\alpha$ -piper-  
razinil-acetilhomopiperazinidas análogas.

Ejemplo 22

20 N-difenilmetil-N'-[ $\alpha$ -acetil-(2,6-dicloroanilida)]-homopi-  
perazina.

Este compuesto se puede obtener haciendo reaccio-  
nar, por ejemplo, 2,6-dicloroanilina con cloruro cloroacetí-  
lico y haciendo reaccionar el producto de reacción con N-dife-  
25 nilmetilpiperazina ó alquilando  $\alpha$ -(N-piperazinil)-acetil-2,  
6-dicloroanilida con difenilcloro- ó -bromometano.



Ejemplo 23

1-(N-difenilmetil-homopiperazinil)-3- $\sphericalangle$ N-(4-clorobenzoil)-piperazinil  $\sphericalangle$ -propanona-2.

5 Este compuesto se puede obtener análogo a la forma descrita en el ejemplo 6.

Ejemplo 24

$\sphericalangle$  $\alpha$ -(N-difenilmetil-piperazinil)  $\sphericalangle$ -acetil- $\sphericalangle$ N-(3-clorobenzoil)  $\sphericalangle$ -piperazinida

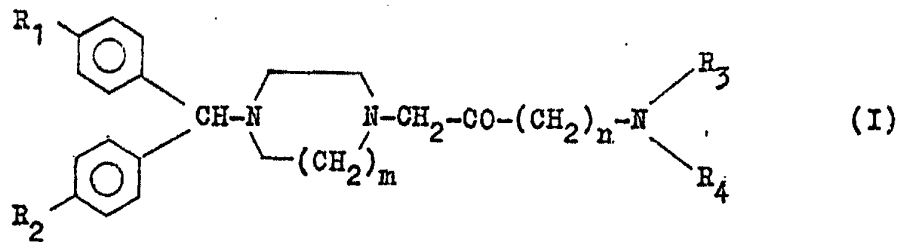
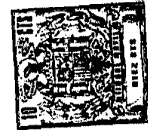
10 La obtención de este compuesto se logra análogo al ejemplo 13.

N O T A

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con fecha 29 de enero de 1973, n° P 2304154.5 acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:  
20 PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS A BASE DE PIPERAZINA U HOMOPIPERAZINA; caracterizándose por lo siguiente:  
25

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos a base de piperazina u homopiperazina, de fórmula general (I)

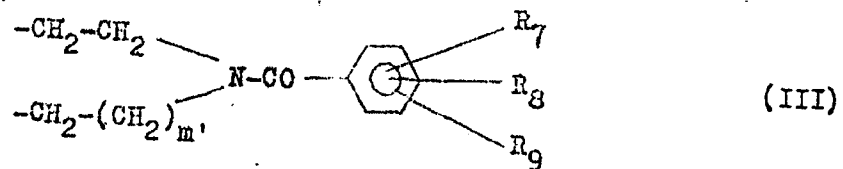
me



5 en la que  $R_1$  y/o  $R_2$  significan átomos de hidrógeno, grupos de alquilo inferior o de alcoxi inferior y/o átomos de halógeno y  $m$  representa el número 1 ó 2 y donde ó bien  $n$  representa el número 0,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y  $R_4$  significa un grupo arilo de fórmula general (II)



10 donde  $R_5$  y/o  $R_6$  significan átomos de hidrógeno, grupos de alquilo inferior y/o átomos de halógeno ó  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno y  $R_6$  significa un grupo *m*-trifluormetilo, ó bien  $n$  representa los números 0, 1 ó 2,  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman una agrupación de fórmula general (III)

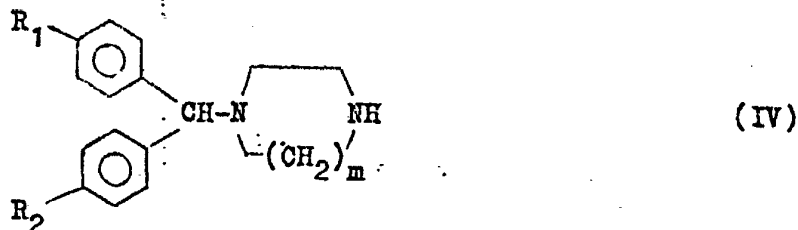


15 en la que  $m'$  representa 1 ó 2,  $R_7$ ,  $R_8$  y/o  $R_9$  significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo inferior ó alcoxi inferior y/o átomos de halógeno ó  $R_7$  y  $R_8$  significan átomos de hidrógeno y  $R_9$  significa un grupo *m*-trifluormetilo, así como sus sales de adición con ácido farmacéutica o bien terapéuticamen  
 20 te compatibles, caracterizado porque una N-difenilmetilpipe-

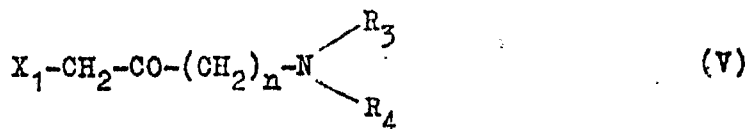
*ME*



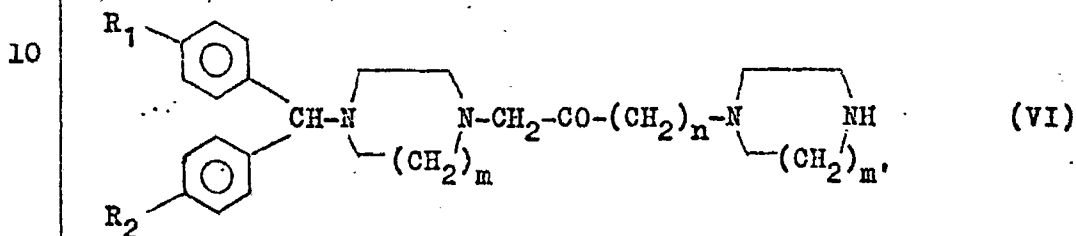
razina ó bien -homopiperazina de fórmula general (IV)



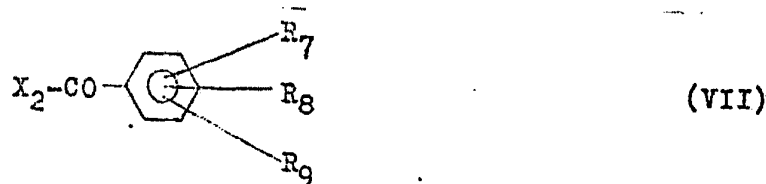
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $m$  tienen la definición de arriba, se hace reaccionar con un compuesto  $\alpha$ -halógenosustituido de fórmula general (V)



en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados de arriba y  $X_1$  es un átomo de halógeno, ó una N-difenilmetilpiperazina ó bien -homopiperazina de fórmula general (VI)



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $m'$  y  $n$  tienen el significado arriba definido, se hace reaccionar con derivados de ácido carboxílico aromático de fórmula general (VII)

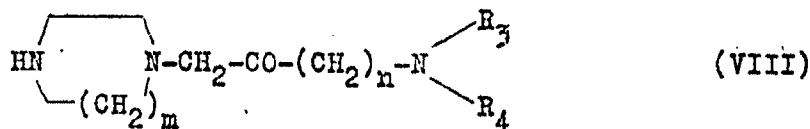


15 en la que  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen el significado arriba indicado y  $X_2$  significa un átomo de halógeno ó puede ser un grupo al-

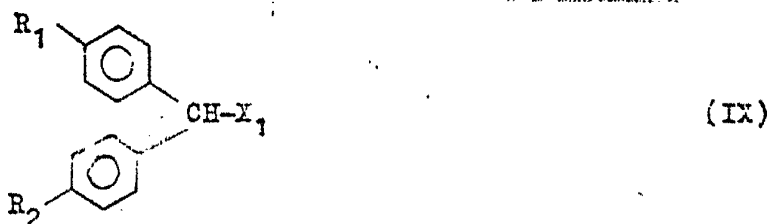
ME



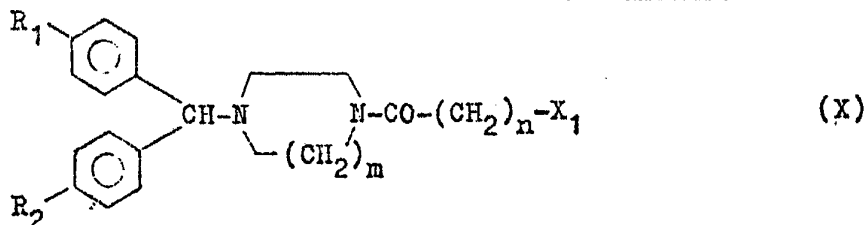
coxi inferior, ó una piperazina o bien homopiperazina N-sustituida de fórmula general (VIII)



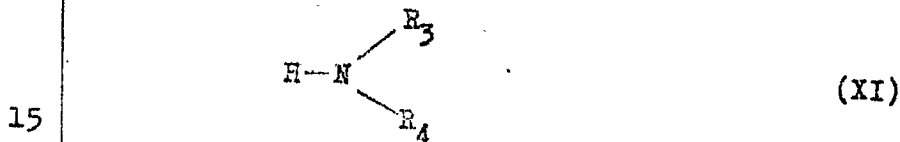
5 en la que m, n; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado arriba definido, se hace reaccionar con un derivado de difenilmetano de fórmula general (IX)



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, ó una piperazina o bien homopiperazina N,N'-disustituida de fórmula general (X)



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m, n y X<sub>1</sub> tienen el significado arriba definido, se hace reaccionar con una amina de fórmula general (XI)



*mE*

15 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado de arriba, y, en caso dado, los compuestos así obtenidos se transforman con ácidos



en las sales de adición.

2.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos a base de piperazina u homopiperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 FEB. 1976

ICHTHYOL-GESELLSCHAFT CORDES,  
HERMANNI UND CO.

GOMEZ AGUERO Y NODET

Firmado: L. Gomez Fernández

ME