



ESPAÑA

ES 444731 A1
FECHA DE PUBLICACION

PATENTE DE INVENCION

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(63) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	Nº 421.751

(62) 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)

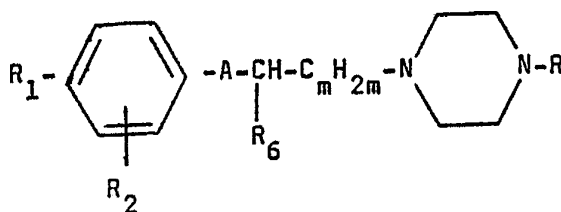
(74) REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

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

5

10



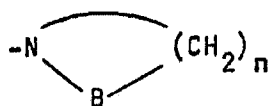
15

20

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;

25

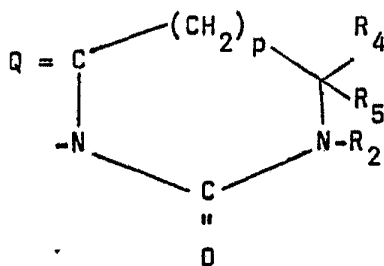
R_1 significa un radical con la fórmula parcial



5

en que B representa un grupo $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ó $\begin{array}{c} \text{-S-} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ y n representa uno de los números enteros 2, 3 ó 4, o

10



15

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

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

25 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;

5 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 $-OCH_2-$,

10 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 representa un grupo OH) así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

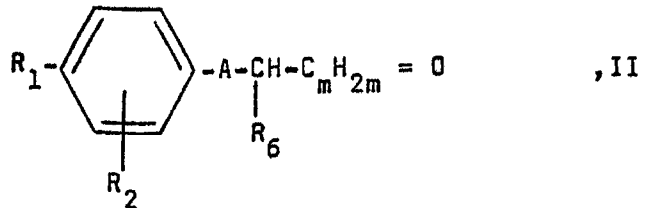
15 El grupo $-C_mH_{2m}-$ en la fórmula general I puede ser en este caso tanto de cadena recta como también ramificado.

20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Por aminación reductora con compuestos con agrupación oxo de la fórmula general

25

5



10 en donde R_1 , R_2 , R_6 , A y m tienen los significados arriba citados, mediante aminas de la fórmula general

15



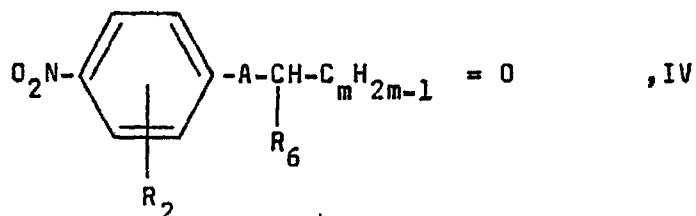
por ejemplo en presencia de hidruros metálicos o de hidrógeno activado catalíticamente.

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

Compuestos de la fórmula II son obtenidos por reducción de compuestos de la fórmula

25

5



10 en donde R_2 , R_6 , A y m tiene los significados arriba citados. La reducción se efectúa preferiblemente con hidrógeno activado catalíticamente. Se obtienen los correspondientes compuestos amínicos, que luego son hechos reaccionar con cloruros de ω -cloroacilo, 3-cloropropilisocianato o ésteres de ácidos ω -isocianatoalcanocarboxílicos. La ciclización proporciona luego compuestos de la fórmula II.

20 Caso de que R_6 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 antipodas 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 dias-

tercoisómeras, y desdoblado a éstas por precipitación fraccionada 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 treo y eritro.

5 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. Ácidos apropiados para ello son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido succínico, o ácido tartárico.

10 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

15 20 25 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, tales como por ejemplo la 1-[4-(1-hexahidropirimidin-2-on-
5 -il)-fenetil]-4-(meta-tolil)-piperazina, la 1-[4-(1-pirroli-
din-2-on- α -il)-fenetil]-4-(2,3-xilil)-piperazina, la 1-[4-(1-
piridin-2-on- α -il)-fenetil]-4-(orto-tolil)-piperazina, la
1-[4-isotiazolidin-1,1-dioxido-il)-fenetil]-4-(2,3-xilil)-
-piperazina y la 1-[4-(2-tetrahydro-1,2-tiazin-1,1-dioxi-il)-
10 -fenetil]-4-(orto-tolil)-piperazina. Otros compuestos valio-
sos son las sustancias de la fórmula I, en las que R₁ signi-
fica el radical 1-imidazolidin-2,5-dionilo, tales como por
ejemplo la 1-[4-(1-imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil]-4-(β -
-indanil)-piperazina, la 1-[4-(1-imidazolidin-2,5-dion-il)-
15 fenetil]-4-fenilpiperazina y la 1-[4-(1-imidazolidin-2,5-
-dion-il)-fenetil]-4-(2-clorofenil)-piperazina o las sales
por adición de ácido fisiológicamente compatibles de estos
compuestos. Se ha manifestado como valiosa también la 1-[4-
-(2-isotiazolidin-1,1-dioxi-il)-fenetil]-4-(2-piridil)-piperazina
20 zina o sus sales por adición de ácido.

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 usua-
25

les 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 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.

5

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.

10

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.

15

20

25

Las soluciones para inyección son prepara-

das 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
5 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
10 glicol o derivados de éstas. Asimismo se pueden preparar también cápsulas de gelatina que contienen la sustancias activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo:
15

Ejemplo

11,6 g (46 milimoles) de 4-(2-isotiazolidin-
20 1,1-dioxid-il)-fenil-acetona, 8,1 g (46 milimoles) de ortotolilpiperazina en 100 ml de metanol son hidrogenados bajo presión a 60°C tras añadir un gramo de platino. Una vez terminada la absorción de H₂ se separa por filtración y el disolvente se separa por destilación en vacío. El
25 residuo es disuelto en un poco de metanol. A esto se agrega la

cantidad calculada de HCl 2 N, se enfría y se filtra con succión. Se obtiene la 1-[4-(2-isotiazolidin-1,1-dioxid-il)- α -metil-fenetil]-4-(orto-tolil)piperazina en forma de clorhidrato con un punto de fusión de 269-272°C.

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

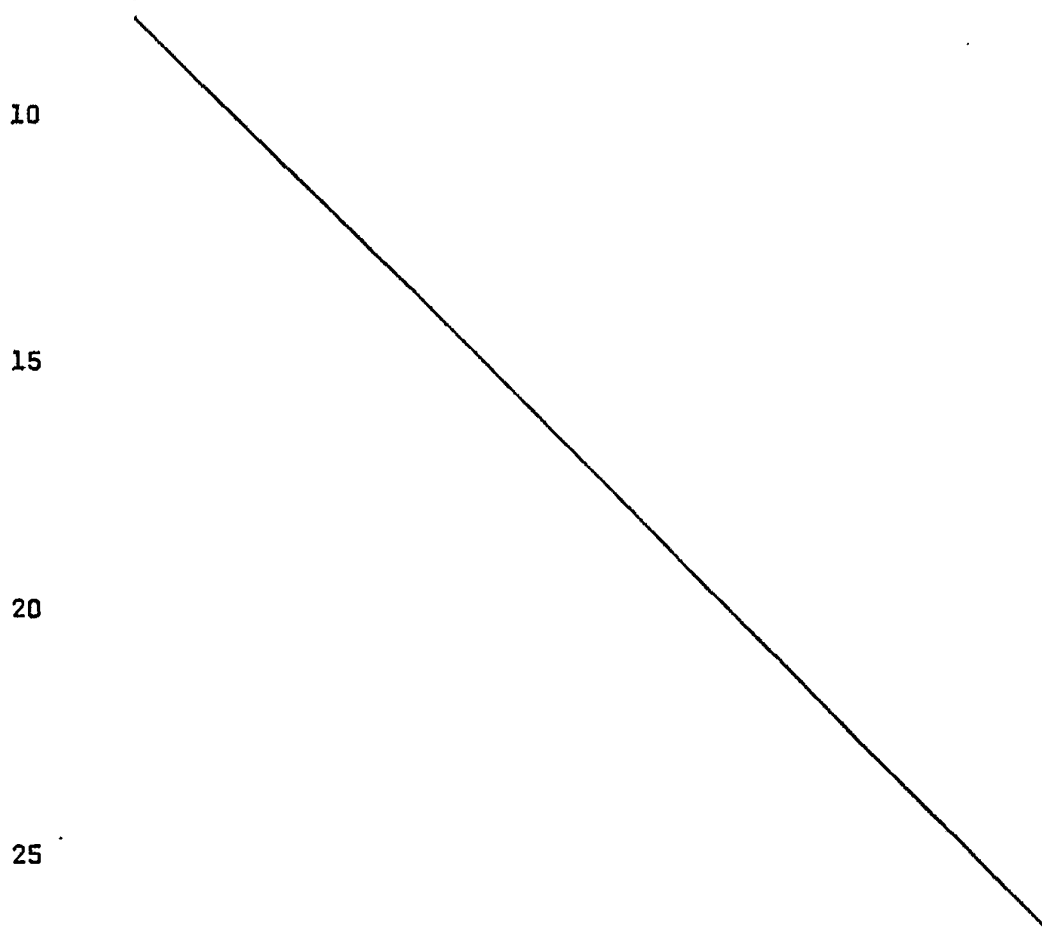
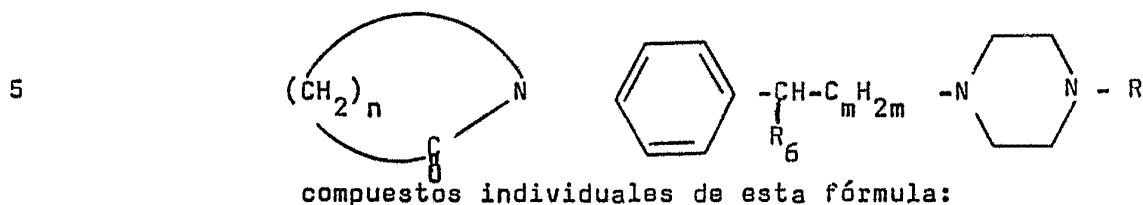


Tabla 1

fórmula general:



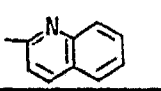
10

n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	H	-CH ₂ -	o-tolilo	210-211°C	metansulfonato
3	H	-CH(CH ₃)- -CH-	o-tolilo	208-209°C	clorhidrato
3	H	-CH ₂ -	2,3-xililo	222°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-clorofenilo	201°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	p-tolilo	195-196°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	α-naftilo	220-221°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	o-tolilo	222°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-n-butoxifenilo	137-138°C	metansulfonato

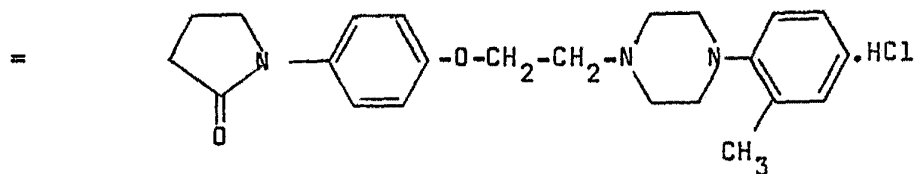
15

20

25

n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	-OH	-CH ₂ -	fenilo	189-190°C	metansulfonato
4	H	-CH ₂ -	o-tolilo	308°C	clorhidrato
4	H	-CH ₂ -	fenilo	235-236°C	metansulfonato
4	H	-CH ₂ -		141-146°C	metansulfonato
3	-OAc	-CH ₂ -	fenilo	218-219°C	metansulfonato
3	H	--	2,4-xililo	119-120°C	base libre
3	H	-CH ₂ -CH ₂ -	fenilo	157-158°C	metansulfonato

además

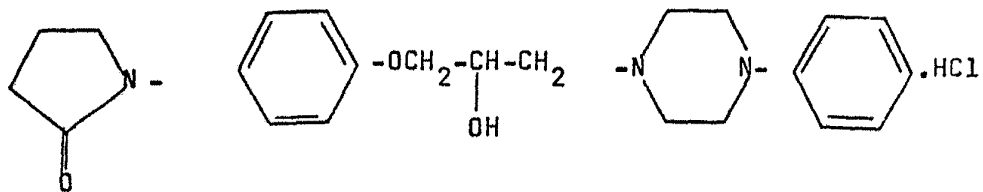


P. de f. = 242°C

12.1.76

y

5



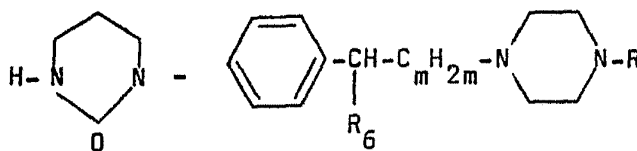
10

P. de f. 210 - 212 ° C

Tabla 2

fórmula general:

15



20

Compuestos individuales de esta fórmula

R_6	$C_m H_{2m}$	R	Punto de fusión	Sal
H	$-CH_2-$	o-tolilo	127-128°C	base libre

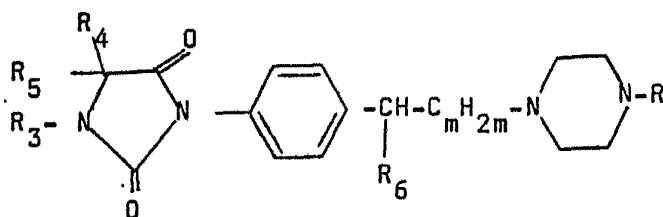
25

R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
5	H -CH ₃ -CH-	o-tolilo	225-226°C	metansulfonato
	H -CH ₂ -	4-clorofenilo	233°C	metansulfonato
10	H -CH ₂	3,4-xililo	250°C	metansulfonato
	H -CH ₂	2,4-xililo	200°C	metansulfonato
	H -CH ₂	2,3-xililo	199°C	metansulfonato
15	H -CH ₂ -	m-tolilo	251-252°C	metansulfonato
	H -CH ₂	α-naftilo	238-239°C	metansulfonato
	H -CH ₂ -	2-isopropilfenilo	168°C	metansulfonato
20	H -CH ₂ -	fenilo	175-176°C	metansulfonato
	H -CH ₂ -	2-metoxifenilo	213°C	base libre
25	OH -CH ₂ -	o-tolilo	249°C	clorhidrato
	H -CH ₂ -CH ₂	fenilo	170-172°C	base libre
	H --	α-naftilo	230-231°C	metansulfonato

fórmula general:

Tabla 3

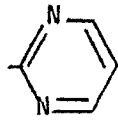
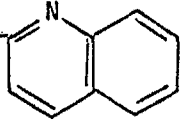
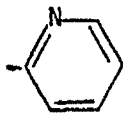
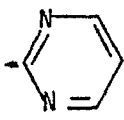
5



10

compuestos individuales de esta fórmula

R_6	C_6H_{2m}	R	R_3	R_4 u. R_5	Punto de fusión	Sal
H	$-CH_2-$	<i>o</i> -tolilo	H	H	227-228°C	metansul- fonato
H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH \end{array}$	<i>o</i> -tolilo	H	H	295-296°C	clorhidra- to
H	$-CH_2-$	2-clorofenilo	H	H	268-271°C	clorhidra- to
H	$-CH_2-$	2,4-xililo	H	H	214°C	metansul- fonato
H	$-CH_2-$	β -indanilo	H	H	308-311°C	metansul- fonato
H	$-CH_2-$	β -naftilo	H	H	277-278°C	metansul- fonato
H	$-CH_2-$	fenilo	H	H	255-256°C	metansul- fonato

	R ₆	C ₆ H ₂ ^m	R	R ₃	R ₄ u. R ₅	Punto de fusión	Sal
5	H	-CH ₂		H	H	258-259°C	metansulfonato
	H	-CH ₂ -	2-metoxifenilo	H	H	210-211°C	metansulfonato
10	H	-CH ₂ -		H	H	271-273°C	metansulfonato
	H	-CH ₂ -		H	H	203-205°C	metansulfonato
15	H	--	fenilo	H	H	190-191°C	metansulfonato
	H	-CH ₂ -	α-naftilo	H	H	277-278°C	metansulfonato
20	H	-CH ₂ -	fenilo	H	H	255-256°C	metansulfonato
	H	-CH ₂ -		H	H	258-259°C	metansulfonato
25	H	-CH ₂ -	2-metoxifenilo	H	H	210-211°C	metansulfonato

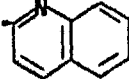
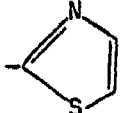
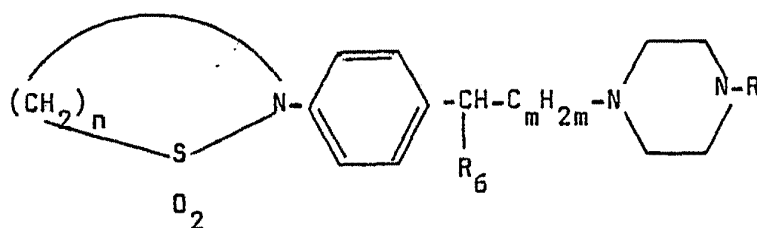
R_6	$C_6H_2^m$	R	R_3	R_4 u. R_5	Punto de fusión	Sal
H	-CH ₂ -		H	H	271-273°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	o-tolilo	H	$R_4=CH_3$ $R_5=CH_3$	205-206°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -CH ₂ -	fenilo	H	H	207°C	metansulfonato
H	$\begin{matrix} CH_3 \\ -CH- \end{matrix}$	4-clorofenilo	H	$R_4=CH_3$ $R_5=CH_3$	316-318°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -	α -naftilo	H	$R_4=CH_3$ $R_5=H$	315°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -		H	H	267-268°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	2-n-butiltiofenilo	H	H	195-196°C	clorhidrato
H	-CH ₂ -	2-metiltiofenilo	H	H	216-217°C	metansulfonato
H	-CH ₂ -	o-tolilo	CH ₃ -CO	H	201-202°C	metansulfonato

Tabla 4

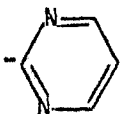
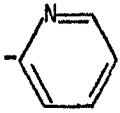
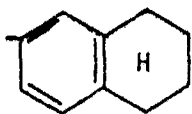
fórmula general:



compuestos individuales de esta fórmula

10

n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	H	-CH ₂ -	o-tolilo	191-193°C	metansulfonato
3	H	-CH ₃ -CH-	o-tolilo	269-272°C	clorhidrato
3	H	-CH ₂ -	3,4-xililo	224-225°C	clorhidrato
3	H	-CH ₂ -	2,3-xililo	225-226°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	β-indanilo	224-226°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-clorofenilo	221-223°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-isopropilfe- nilo	224-225°C	metansulfonato

n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	H	-CH ₂ -	α-naftilo	212-213°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	fenilo	256-257°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂		168°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -		213-214°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2-n-butoxifenilo	135-136°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -		235-236°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂ -	2,4-xililo	187°C	metansulfonato
3	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2$	-CH ₂ -	2,4-xililo	195°C	metansulfonato
3	H	O	o-tolilo	266-268°C	clorhidrato
3	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	α-naftilo	277-278°C	metansulfonato

n	R ₆	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	H	-CH ₂ -	2-n-butiltiofe- nilo	165-166°C	metansulfonato
3	H	-CH ₂	2-metiltiofeni- lo	211-212°C	metansulfonato
4	H	-CH ₂ -	o-tolilo	250°C	clorhidrato

5

0

5

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1 (Tabletas)

5	1-[4-(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil]-4-(meta-tolil)- -piperazina	30 g
	Lactosa	70 g
10	Fécula de maíz	93 g
	Fosfato de calcio secundario	47 g
	Almidón soluble	3 g
15	Estearato de magnesio	3 g
	Acido silícico coloidal	4 g
20		<hr/> 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 granu-

lado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar 1.000 tabletas cada una de 250 mg de peso.

5 Ejemplo 2. (Grafeas)

	1-[4-imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil]-4-(β -indanil)-piperazina	40 g
10	Lactosa	50 g
	Fécula de maíz	80 g
	Fosfato de calcio secundario	50 g
15	Estearato de magnesio	3 g
	Almidón soluble	3 g
20	Acido silícico coloidal	4 g
		<hr/> 250 g

25 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

5 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 arábiga.

Ejemplo 3. (Tabletas)

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

Ejemplo 4. (Supositorios)

10	1- <u>4</u> -(1-piperidin-2-on-il)-fenetil- <u>7</u> -4-(orto-tolil)-piperazina	30 g
	Metamizol	10 g
15	Lecitina	2 g
	Masa para supositorios (Witepsol W 45)	1790 g
		<hr/>
20		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 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.

5 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 Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15 - REIVINDICACIONES -

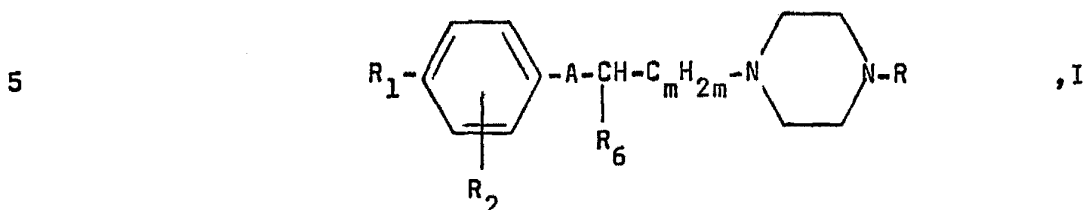
15

20 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:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperazina racémicos u ópticamente activos de la


12.1.76

fórmula general



10 en la que R significa un anillo fenilo no sustituido o sus-
 tituido una o varias veces con grupos alcohol, alcoxi o al-
 cohilitio con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluoro-
 metilo o un anillo aromático bicíclico o aromático cicloali-
 15 fático (preferiblemente un radical naftilo, tetrahidronafti-
 lo o indanilo) o un heterociclo monocíclico o bicíclico, pre-
 feriblemente un radical piridilo, pirimidinilo, isoquinolei-
 lo, tiazolilo; R₁ significa un radical con la fórmula par-
 20 cial

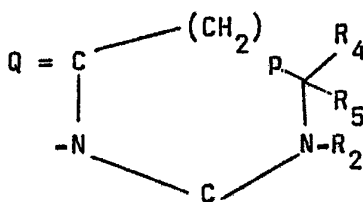


25 en donde B representa un grupo $\begin{matrix} -C- & 6 \\ || & \\ O & \end{matrix}$ $\begin{matrix} -S- \\ // \quad // \\ O \quad O \end{matrix}$ y n represen-

12.1.76
 E

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

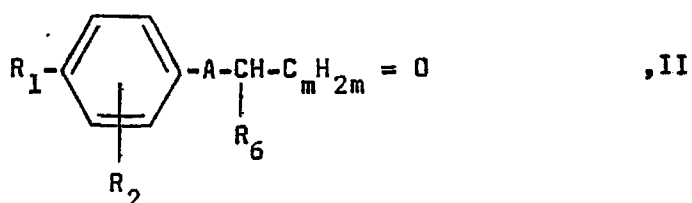
5



10 en donde Q representa un átomo de oxígeno doblemente enlazado o dos átomos de hidrógeno simplemente enlazados; R₃ significa hidrógeno, un grupo alcohilo o acilo con 1 a 4 átomos de carbono; R₄ y R₅, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alcohilo 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 R₄ y R₅ significan dos átomos de hidrógeno; R₂ 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 -OCH₂, R₆ 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 R₆ represente un grupo OH) así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente
20 compatibles, caracterizado porque se somete a aminación re-
25

ductora a compuestos de la fórmula general

5



10

en donde R_1 , R_2 , R_6 , A y m tienen los significados arriba citados, por medio de aminas de la fórmula general III

15



20

en la que R tiene los significados antes citados, e hidrógeno o compuestos que suministran hidrógeno; 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.

25

2ª.- Procedimiento para la preparación de

derivados de piperazina racémicos u ópticamente activos.

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

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

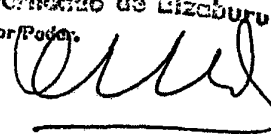
5

Madrid, 29 ENE. 1976

P.A.

10

Fernando de Elizaburu
Por Poderes



15

20

25

12.1.76

- 31 -

EAS.-

