



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	12	A1
		21			
		22	444738		

PATENTE DE INVENCION

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

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		Nº 421.751

64	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"	
FEB. 1977	

71	SOLICITANTE (ES)
C.H. BOEHRINGER SOHN	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana	

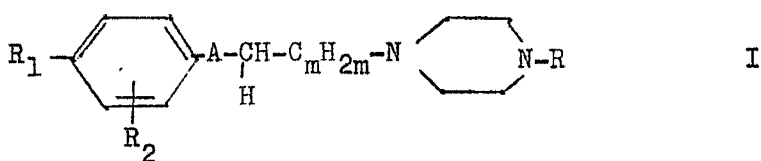
72	INVENTOR (ES)
Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm y Dr. Peter Danneberg	

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

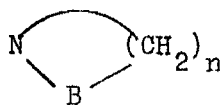
en la que

15

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, 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;

20

R₁ significa un radical con la fórmula parcial

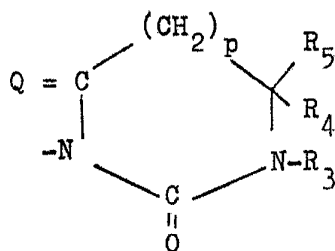


25

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

13.1.76

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



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

10 R₃ significa hidrógeno, un grupo alcoholo o acilo con 1 a 4 átomos de carbono;

R₄ y R₅, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, o un grupo alcoholo 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;

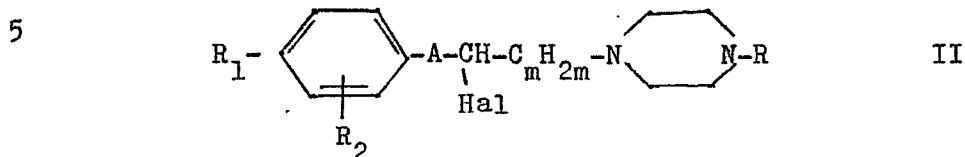
15 R₂ significa hidrógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno;

20 A significa un enlace directo o un grupo -OCH₂-, y m significa uno de los números enteros 0 a 5 así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles para su preparación.

25 El grupo -C H_m - 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:

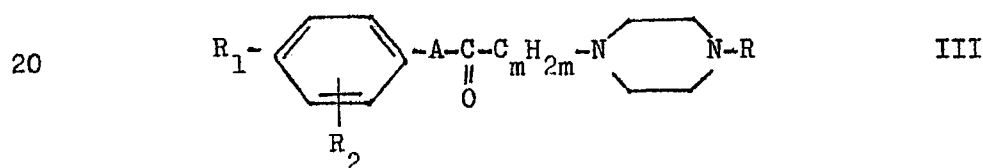
Por reducción de compuestos de la fórmula general



10 en donde R, R₁, R₂, A y m tienen los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, mediante hidrógeno activado catalíticamente.

15 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 general II pueden obtenerse por reducción de las cetonas correspondientes de la fórmula III

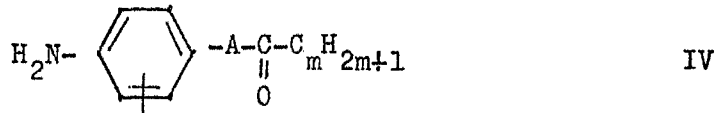


25 en donde A, R₁, R₂ y m tienen los significados antes citados, y reacción subsiguiente de los alcoholes obteni-

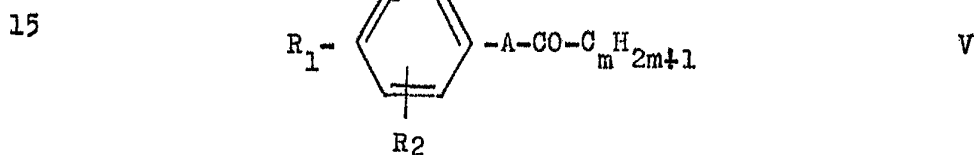
dos con cloruro de tionilo o PCl_5 .

Los compuestos de la fórmula III se obtienen a su vez mediante reacciones de aminocetonas de la fórmula

5



10 en donde A, R_2 y m tienen los significados arriba citados, con ω -cloropropilisocianato o ésteres de ácidos ω -isocianatoalcancarboxílicos y subsiguiente ciclización para formar compuestos de la fórmula general



en donde A, R_1 , R_2 y m tienen los significados arriba citados.

20 Estos son luego sometidos a bromación para formar las correspondientes α -bromocetonas y estas últimas son hechas reaccionar con aminas de la fórmula general IV para formar los compuestos de la fórmula general III.

25 . Caso de que C_mH_{2m} sea ramificado, los compues

tos 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 antípodas 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-bromocamfo-8- sulfónico, en las sales diastereoisómeras, y desdoblando a éstas por precipitación fraccionada o por cristalización fraccionada. Caso de que $C_m H_{2m}$ sea ramificado, aparecen adicionalmente formas treo 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. Ácidos 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

5 administración al hombre como agentes sedantes, neuro-
lépticos o tranquilizantes. Sus propiedades adrenolíti-
cas los hacen aparecer como apropiados para la adminis-
tración como agentes de disminución de la presión san-
guínea y broncoespasmodícos. Es digno de mención tam-
bién su efecto antiflogístico, analgésico así como an-
tihistamínico y anticolesterínico. Se han manifestado
sorprendentemente como considerablemente superiores a
10 compuestos similares, conocidos de la DAS 1.189.553, en
su efecto depresor del sistema central.

Como especialmente valiosos se han manifesta-
do 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- $\sqrt{4}$ -(1-hexahidropi-
rimidin-2-on-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(meta-tolil)-piperazina,
15 la 1- $\sqrt{4}$ -(1-pirrolidin-2-on-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(2,3-xilil)-
-piperazina, la 1- $\sqrt{4}$ -(1-piridin-2-on-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(or-
to-tolil)-piperazina, la 1- $\sqrt{4}$ -isotiazolidin-1,1-dioxido-
il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(2,3-xilil)-piperazina y la 1- $\sqrt{4}$ -(2-te-
trahidro-1,2-tiazin-1,1-dioxi-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(orto-tolil)-
20 piperazina. Otros compuestos valiosos son las sustancias
de la fórmula I, en las que R₁ significa el radical 1-
-imidazolidin-2,5-dionilo, tales como por ejemplo la 1-
- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil $\sqrt{7}$ -4-(β -indanil)-
25 -piperazina, la 1- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil $\sqrt{7}$

5 -4-fenilpiperazina y la 1- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolidin-2,5-dion-il)-
-fenetil $\sqrt{4}$ -(2-clorofenil)-piperazina o las sales por adi-
ción de ácido fisiológicamente compatibles de estos com-
puestos. Se ha manifestado como valiosa también la 1-
5 $\sqrt{4}$ -(2-isotiazolidin-1,1-dioxid-il)-fenetil $\sqrt{4}$ -(2-piridil)-
piperazina 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.

10 La transformación galénica del compuesto de
acuerdo con el invento a las formas de administración usua-
les tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas
o formas de liberación retardada. se puede efectuar de ma-
nera conocida haciendo uso de los agentes auxiliares, ex-
15 cipientes, disgregantes, aglutinantes, de revestimiento
o lubricantes galénicos habituales, sustancias saporífe-
ras, agentes edulcorantes, agentes para lograr un efec-
to de liberación retardada o agentes favorecedores de la
disolución.

20 Tabletatas adecuadas pueden obtenerse por ejem-
plo mezclando las sustancias activas con sustancias auxi-
liares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes,
tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lac-
tosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o
25 ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gela-
tina, agentes lubricantes, tales como estearato de mag-

nesio 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).

5 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.

10 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

15 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

20 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

25 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 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 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

10

15

20

25

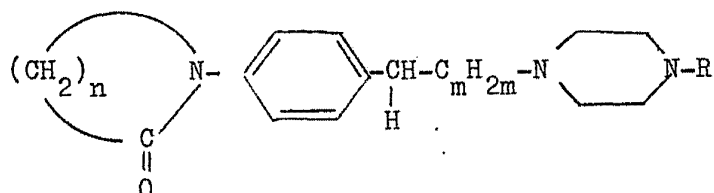
13.1.76

7,9 g (20 milimoles) de 1-[4-(1-hexahidropirimidin-2-on-il)- β -hidroxifenetil]-4-(orto-tolil)-piperazina (punto de fusión 234-235°C) son disueltos en 100 ml de acetonitrilo. Bajo agitación y enfriamiento se agregan 8,34 g (40 milimoles de pentacloruro de fósforo. Se obtiene con buen rendimiento la 1-[4-(1-hexahidropirimidin-2-on-il)- β -clorofenetil]-4-(orto-tolil)-piperazina en forma de diclorhidrato. Este es disuelto en 100 ml de metanol y tras adición de 10 g de dimetilanilina y una pequeña cantidad de níquel Raney es hidrogenada bajo presión normal. Después del tratamiento usual se obtiene la 1-[4-(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil]-4-(orto-tolil)-piperazina de punto de fusión 127-128°C.

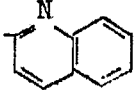
De acuerdo con el procedimiento precedentemente descrito se prepararon además los siguientes compuestos:

Tabla 1

Fórmula general

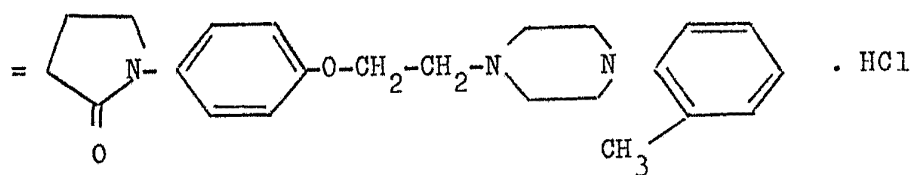


Compuestos individuales de esta fórmula

n	C _m H _{2m}	R	Punto de fusión	Sal
3	-CH ₂ -	o-tolilo	210-211°C	Metansulfonato
3	CH ₃ -CH-	o-tolilo	208-209°C	Clorhidrato
3	-CH ₂ -	2,3-xililo	222°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	2-clorofenilo	201°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	p-tolilo	195-196°C	Metansulfonato
3-	-CH ₂ -	α-naftilo	220-221°C	Metansulfonato
3-	-CH ₂ -	o-tolilo	222°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	2-n-butoxifenilo	137-138°C	Metansulfonato
4	-CH ₂ -	o-tolilo	308°C	Clorhidrato
4-	-CH ₂ -	fenilo	235-236°C	Metansulfonato
4	-CH ₂ -		141-146°C	Metansulfonato
3	--	2,4-xililo	119-120°C	Base libre
3	-CH ₂ -CH ₂ -	fenilo	157-158°C	Metansulfonato

además

5



10

p. de f. = 242°C

15

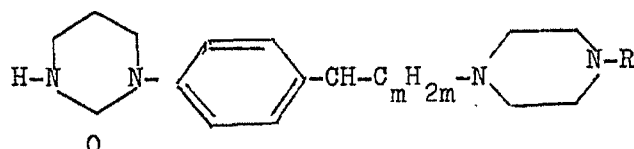
20

25

13.1.76

Tabla 2

Fórmula general

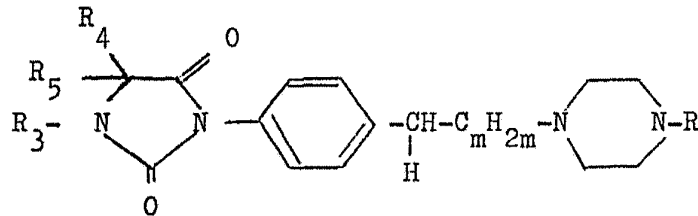


Compuestos individuales de esta fórmula

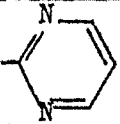
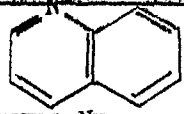

C_mH_{2m}	R	Punto de fusión	Sal
-CH ₂ -	o-tolilo	127-128°C	Base libre
CH ₃ -CH-	o-tolilo	225-226°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	4-clorofenilo	233°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	3,4-xililo	250°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	2,4-xililo	200°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	2,3-xililo	199°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	m-tolilo	251-252°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	α-naftilo	238-239°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	2-isopropilfenilo	168°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	fenilo	175-176°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	2-metoxifenilo	213°C	Base libre
-CH ₂ -CH ₂	fenilo	170-172°C	Base libre
---	α-naftilo	230-231°C	Metansulfonato

Tabla 3

Fórmula general:



Compuestos individuales de esta fórmula

C_6H_{2m}	R	R_3	R_4 y R_5	Punto de fusión	Sal
$-CH_2-$	o-tolilo	H	H	227-228°C	Metansulfonato
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH \end{array}$	o-tolilo	H	H	295-296°C	Clorhidrato
$-CH_2-$	2-clorofenilo	H	H	268-271°C	Clorhidrato
$-CH_2-$	2,4-sililo	H	H	214°C	Metansulfonato
$-CH_2-$	β -indanilo	H	H	308-311°C	Metansulfonato
$-CH_2-$	β -naftilo	H	H	277-278°C	Metansulfonato
$-CH_2-$	fenilo	H	H	255-256°C	Metansulfonato
$-CH_2-$		H	H	258-259°C	Metansulfonato
$-CH_2-$	2-metoxifenilo	H	H	210-211°C	Metansulfonato
$-CH_2-$		H	H	271-273°C	Metansulfonato
$-CH_2-$		H	H	203-205°C	Metansulfonato

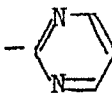
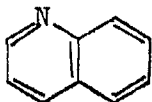
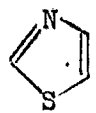
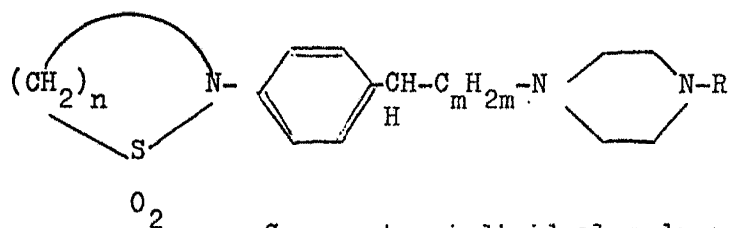
$C_m H_{2m}$	R	R_3	R_4 y R_5	Punto de fusión	Sal
--	fenilo	H	H	190-191°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	α-naftilo	H	H	277-278°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	fenilo	H	H	255-256°C	Metansulfonato
-CH ₂ -		H	H	258-259°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	2-metoxifenilo	H	H	210-211°C	Metansulfonato
-CH ₂ -		H	H	271-273°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	o-tolilo	H	$R_4=CH_3$ $R_5=CH_3$	205-206°C	Metansulfonato
-CH ₂ -CH ₂ -	fenilo	H	H	207°C	Metansulfonato
$\begin{matrix} CH_3 \\ -CH_2 \end{matrix}$	4-clorofenilo	H	$R_4=CH_3$ $R_5=CH_3$	316-318°C	Clorhidrato
-CH ₂ -	α-naftilo	H	$R_4=CH_3$ $R_5=H$	315°C	Clorhidrato
-CH ₂ -		H	H	267-268°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	2-n-butiltiofenilo	H	H	195-196°C	Clorhidrato
-CH ₂ -	2-metiltiofenilo	H	H	216-217°C	Metansulfonato
-CH ₂ -	o-tolilo	CH ₃ -CO	H	201-202°C	Metansulfonato

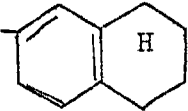
Tabla 4

Fórmula general:



Compuestos individuales de esta fórmula

n	C H ₂ ^m	R	Punto de fusión	Sal
3	-CH ₂ -	o-tolilo	191-193°C	Metansulfonato
3	CH ₃ -CH-	o-tolilo	269-272°C	Clorhidrato
3	-CH ₂ -	3,4-xililo	224-225°C	Clorhidrato
3	-CH ₂ -	2,3-xililo	225-226°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	β-indanilo	224-226°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	2-clorofenilo	221-223°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	2-isopropilfenilo	224-225°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	α-naftilo	212-213°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	fenilo	256-257°C	Metansulfonato
3	-CH ₂		168°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -		213-214°C	Metansulfonato
3	-CH ₂ -	2-n-butoxifenilo	135-136°C	Metansulfonato

n	$C_m H_{2m}$	R	Punto de fusión	Sal
3	$-CH_2-$		235-236°C	Metansulfonato
3	$-CH_2-$	2,4-xililo	187°C	Metansulfonato
3	0	o-tolilo	266-268°C	Clorhidrato
3	$\begin{matrix} CH_3 \\ -CH- \end{matrix}$	α -naftilo	277-278°C	Metansulfonato
3	$-CH_2-$	2-n-butiltiofenilo	165-166°C	Metansulfonato
3	$-CH_2$	2-metiltiofenilo	211-212°C	Metansulfonato
4	$-CH_2-$	o-tolilo	250°C	Clorhidrato

Ejemplos de formulación.

Ejemplo 1 (Tabletas)

	1- $\sqrt{4}$ -(1-hexahidropirimidin-2-on-il)-fenetil $\sqrt{4}$ - -(meta-tolil)-piperazina	30 g
5	Lactosa	70 g
	Fécula 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
		<hr/> 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 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.

Ejemplo 2 (Grageas)

20	1- $\sqrt{4}$ -imidazolidin-2,5-dion-il)-fenetil $\sqrt{4}$ - -(β -indanil)-piperazina	40 g
	Lactosa	50 g
	Fécula de maíz	80 g
	Fosfato de calcio secundario	50 g
25	Estearato de magnesio	3 g

Almidón soluble	3 g
Acido silícico coloidal	4 g
	<hr/>
	250 g

5 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 so-
luble 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
10 uno de 250 mg de peso. Los núcleos son grageados de ma-
nera usual con ayuda de talco, azúcar y goma arábica.

Ejemplo 3. (Tabletas)

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

25 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.

5

Ejemplo 4. (Supositorios)

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

15

20

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 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 Industrial.

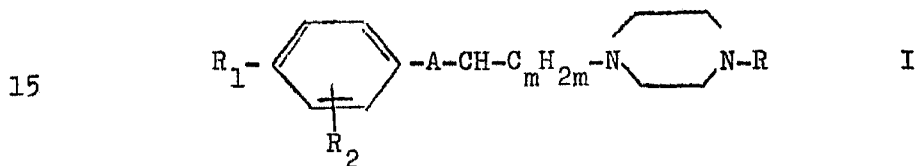
25

13.1.76

REIVINDICACIONES

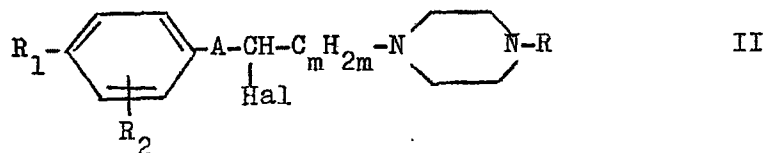
5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperazina racémicos 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 nafti
25 lo, tetrahidronaftilo o indanilo) o un heterociclo monocíclico o bicíclico, preferiblemente un radical pirídilo, pirimidinilo, isoquinoleilo, tiazolilo; R₁ significa un radical

do porque se reducen compuestos de la fórmula general



10 en donde R, R₁, R₂, A y m tienen los significados arriba citados y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, y en caso deseado se desdoblan compuestos racémicos de la fórmula general I, mediante ácidos auxiliares ópticamente activas usuales, en sus antípodos ópticos, y los compuestos así preparados se transforman por reacción con ácidos apropiados eventualmente en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15 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.

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

Madrid,

29 ENE. 1976

P.A.

25 Fernando de Elizaburu
Por Poder.

13.1.76

MNM/