



ESPAÑA

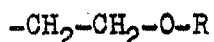
|         |                            |         |
|---------|----------------------------|---------|
| (10) ES | (11) NÚMERO<br>901         | (12) A1 |
| (21)    | (22) FECHA DE PRESENTACION |         |

PATENTE DE INVENCION

|  |  |  |
|--|--|--|
| (30) PRIORIDADES<br>(31) NÚMERO<br>75-14804  | (32) FECHA<br>13 de mayo 1975                  | (33) PAIS<br>Francia                   |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD   | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D//A61K | (52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| (64) TITULO DE LA INVENCION<br>Procedimiento para la obtención de derivados 1,4-disustituidos de la piperazina.          |  |  |
| <b>CONCEDIDA</b>   |  |  |
| (71) SOLICITANTE (S)<br>LABORATORIOS SAUBA<br>RONCALES S.A.  | 21 FEB. 1977                                   |  |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>260 à 266 Rue de Rosny 93104 MONTREUIL-PARIS (Francia)<br>Tenor fleta 5 ZARAGOZA 8 (España) |  |  |
| (72) INVENTOR (ES)<br>ANDRÉ BUZAS, Dr. y Jean Marie Melon Sr.  |  |  |
| (73) TITULAR (ES)  |  |  |
| (74) REPRESENTANTE<br>D. Jaime Gómez-Acebo y Modet   |  |  |

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados 1,4-disustituidos de la piperazina, útiles en terapéutica humana y veterinaria.

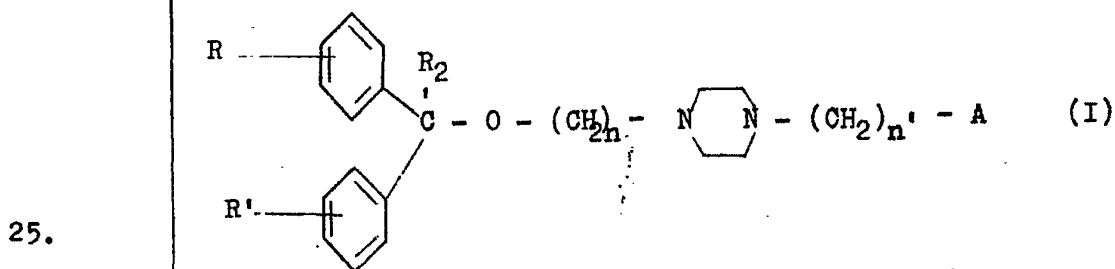
5. Se conocen ya por la técnica anterior derivados 1,4-disustituidos de la piperazina en los cuales en uno de los átomos de nitrógeno de la piperazina se ha sustituido el hidrogeno por el grupo benzhidrilo o benzhidriloxietilo, mientras que en el segundo átomo de nitrógeno está sustituido bién por un grupo alquilo o bién por un grupo eteróxi-  
10. do de fórmula:



en la que R representa un radical alquilo.

15. Estos derivados son conocidos como poseedores de propiedades antihistaminicas, anticolinergicas, espasmolíticas o sedantes.

20. El objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar nuevos derivados de la piperazina 1,4-disustituidos, que presentan especialmente una gran actividad psicoestimulante, y que responden a la fórmula general:



30. en la cual R y R' significan, independientemente, un grupo amino, amida, alquilo, alcoxi, nitro, halógeno, azufre,

trifluormetilo, sulfuro o un átomo de hidrógeno;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $n$  es un número entero igual a 2, 3 ó 4;  $n'$  es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4; y A es un grupo que lleva una función orgánica trivalente.

5.

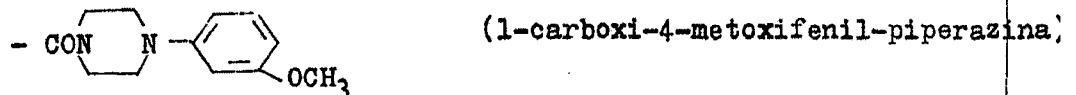
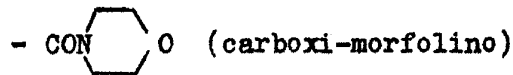
Algunos derivados de este grupo presentan igualmente una gran actividad espasmolítica de tipo papaverínico.

La función orgánica trivalente del grupo A de los derivados obtenidos conforme a la invención, puede ser una función ácida, éster, nitrilo o amida. Preferentemente este grupo A se elige entre los siguientes:

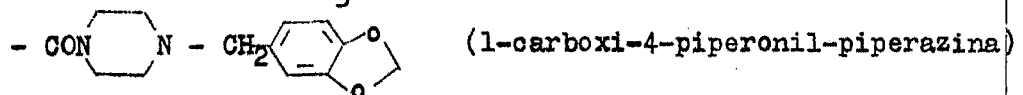
10.



- COOH y sus sales alcalinas,
- COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, COOC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>,
- CONH<sub>2</sub>,

15.



20.



Con preferencia, igualmente, los grupos  $R'$   y , son elegidos entre los siguientes:

25.

- 3,4-metileno-dioxi-fenilo,
- 3,4,5-trimetoxifenilo,
- 2,4-dimetoxifenilo,
- 2-metoxi-4-amino-5-clorofenilo.

30.

Se indica a continuación la nomenclatura de algunos derivados preferidos obtenidos por el procedimiento de la

invención:

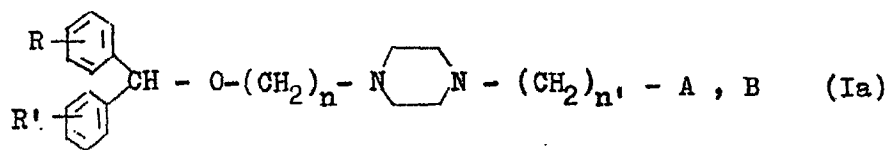
- 1-(carboxietil)-4-(2'-p-fluorbenzhidriloxietil)-piperazina  
1-(metoxicarbonilbutil)-4- $\overline{2}$ -(4,4'-difluorbenzhidriloxi)-etil  
piperazina
5. 1-(carboxietil)-4-(2,-o-metoxibenzhidriloxietil)-piperazina  
1-(hexiloxicarboniletel)-4- $\overline{2}$ -(4,4'-difluorbenzhidriloxi)-etil  
piperazina
- 1-(etoxicarboniletel)-4-(p-fluorbenzhidriloxipropil)-piperazina
10. 1-(propionitril)-4-(2-benzhidriloxietil)-piperazina  
1-(morfonilcarbonilmetil)-4-(2-benzhidriloxietil)-piperazina  
1-(piperonilpiperazinocarbonilmetil)-4-(2-benzhidriloxietil)-  
piperazina.

15. La invención incluye dentro de su alcance igualmente a las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los derivados obtenidos conforme a la invención y, en particular, los clorhidratos, los oxalatos, los maleatos y los trimetanosulfonatos de estos derivados.

20. En el cuadro I, detallado a continuación, se ha establecido la lista de algunos derivados obtenidos conforme a la invención que responden a la fórmula I. El punto de fusión instantáneo (PF inst) ha sido indicado para cada uno de los derivados.

CUADRO I

25. Derivados de fórmula general I:



30. en la que R, R', n, n' y A se definen como anteriormente y B representa el ácido farmacéuticamente aceptable asociado al derivado.

5

10

15

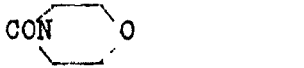
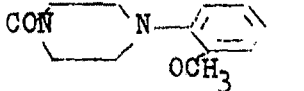
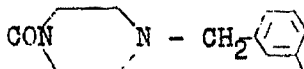
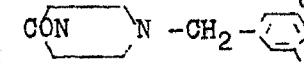
20

25

30

| derivados<br>nº | A                                 | R  | R'                    | n | n' | B   | PF inst. |
|-----------------|-----------------------------------|----|-----------------------|---|----|---|----------|
| 1               | COONa                             | H  | H                     | 2 | 1  |   | 234º C   |
| 2               | COONa                             | H  | H                     | 2 | 2  |   | 260º C   |
| 3               | COOH                              | H  | H                     | 2 | 3  | HCl   | 116º C   |
| 4               | COOH                              | H  | pF                    | 2 | 1  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 148º C   |
| 5               | COOH                              | H  | pF                    | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 175º C   |
| 6               | COOH                              | H  | m CF <sub>3</sub>     | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 178º C   |
| 7               | COOH                              | H  | o OCH <sub>3</sub>    | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 175º C   |
| 8               | COOH                              | H  | p Cl                  | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 174º C   |
| 9               | COOH                              | H  | p CH <sub>3</sub>     | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 180º C   |
| 10              | COOH                              | H  | 3,4,5OCH <sub>3</sub> | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 168º C   |
| 11              | COOH                              | pF | pF                    | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 180º C   |
| 12              | COOH                              | H  | pF                    | 2 | 3  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 170º C   |
| 13              | COOH                              | H  | p F                   | 2 | 4  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 176º C   |
| 14              | COOCH <sub>3</sub>                | pF | p F                   | 2 | 4  | 2 HCl   | 200º C   |
| 15              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | pF | p F                   | 2 | 1  | 2 HCl   | 160º C   |
| 16              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | H                     | 2 | 2  | HCl   | 200º C   |
| 17              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | o Cl                  | 2 | 2  | 2 HCl   | 180º C   |
| 18              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | p Cl                  | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 180º C   |
| 19              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | p CH <sub>3</sub>     | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 178º C   |
| 20              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | p NO <sub>2</sub>     | 2 | 2  | 2 HCl   | 180º C   |
| 21              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | pF | p F                   | 2 | 2  | 2 HCl   | 190º C   |
| 22              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | pF | p CH <sub>3</sub>     | 2 | 2  | 2 HCl   | 190º C   |
| 23              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | pF | p F                   | 2 | 3  | 2 HCl   | -        |
| 24              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | p F                   | 2 | 3  | 2 HCl   | -        |
| 25              | COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | pF | p F                   | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 180º C   |
| 26              | COOC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | pF | p F                   | 2 | 2  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 174º C   |
| 27              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | H                     | 3 | 2  | 2 HCl   | 220º C   |
| 28              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H  | p F                   | 3 | 2  | 2 HCl   | 200º C   |
| 29              | CN                                | H  | H                     | 2 | 2  | 2 HCl   | 160º C   |

CUADRO I (continuación)

| derivado nº | A   | R  | R' | n | n' | B   | PF inst. |
|-------------|---|----|----|---|----|---|----------|
| 30          | CONH <sub>2</sub>   | H  | H  | 2 | 2  | 2 HCl   | 180°C    |
| 31          |  | H  | H  | 2 | 1  | 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 205°C    |
| 32          |  | H  | H  | 2 | 1  | 2CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H            | -        |
| 33          |  | H  | H  | 2 | 1  | 3C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 190°C    |
| 34          |  | pF | pF | 2 | 1  | 3C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 150°C    |

5.

10.

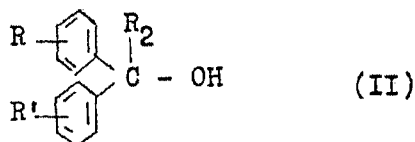
Las letras o, p y m de este cuadro designan, respectivamente, las posiciones orto, para y meta del radical fenilo.

Los derivados obtenidos conforme a la invención, son igualmente identificables por su espectro infra-rojo y por resonancia magnética nuclear.

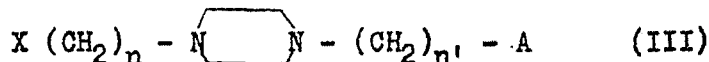
15.

Según el procedimiento, conforme a la invención, para preparar los derivados de fórmula I, en presencia de terciobutilato de potasio y de alcohol terciobutílico, se hace reaccionar el compuesto de fórmula:

20.



con una piperazina disustituida de fórmula:



en las cuales R, R', R<sub>2</sub>, n, n' y A se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno.

25.

El oxígeno del compuesto (II) crea un enlace con el grupo -(CH<sub>2</sub>)- del compuesto (III), mientras que el halógeno X, constituido preferentemente por cloro, es liberado bajo forma de hidrácido HX.

30.

A continuación se da un ejemplo no limitativo de preparación de los derivados conforme a la invención:

Ejemplo 1

Preparación del dimaleato de 1-(carboxietil)-4-(2-o-metoxibenzhidriloxietil)-piperazina (derivado nº 7).

5.

A una solución de 10,7 g (0,05 moles) de o-metoxibenzhidrilo en 150 ml de alcohol terc-butílico se añade 5,6 g (0,05 moles) de terc-butilato de potasio.

10.

Se calienta durante 30 minutos a reflujo y se añade, a esta temperatura, 12,4 g (0,05 moles) de 1-(etoxicarboxietil)-4-(2-cloroetil)-piperazina. Se prolonga el calentamiento durante 30 minutos más.

15.

Se vierte en 200 ml de agua, se extrae con cloruro de metileno. Se obtiene 15 g de éster que son tratados seguidamente por metanol y ácido maléico para precipitar el dimaleato el cual se recristaliza en metanol. El producto obtenido tiene un punto de fusión de 175°C. El rendimiento es del 65 %.

Ejemplo 2

Preparación del dimaleato de 1-(carboxietil)-4-(2-p-fluorbenzhidriloxietil)-piperazina (derivado nº 5).

20.

Se procede como en el ejemplo 1, haciendo reaccionar p-fluorbenzhidrilo con 1-(etoxicarboxietil)-4-(2-cloroetil)-piperazina y transformando el producto obtenido en el dimaleato. El producto resultante tiene un punto de fusión de 175°C.

25.

Ejemplo 3

Preparación del diclorhidrato de 1-(etoxicarboniletal)-4-[2-(4,4'-difluorbenzhidriloxi)etil]-piperazina (derivado nº 21).

30.

Se procede como en el ejemplo 1, haciendo reaccionar 4,4'-difluorbenzhidrilo con 1-(etoxicarboniletal)-4-(2-

cloroetil)-piperazina sin saponificación del éster y transformando el producto obtenido en el diclorhidrato. El producto resultante tiene un punto de fusión de 190°C.

5. Como anteriormente se ha indicado los compuestos obtenidos según la invención, así como sus sales, especialmente clorhidratos y maleatos, tienen utilidad en terapéutica humana y veterinaria.

10. Los derivados, obtenidos conforme a la invención, presentan esencialmente una actividad psicoestimulante que está asociada, en algunos de ellos, a una actividad espasmolítica de tipo papaverínico.

Toxicidad agua y actividades psicoestimulante y espasmolítica.

15. En el cuadro II, a continuación, figuran los resultados de las pruebas farmacológicas efectuadas sobre los derivados 1 a 34 correspondientes a los indicados en el cuadro I precitado.

La toxicidad aguda ha sido estudiada por determinación de la DL 50 en ratón, siendo los derivados administrados per os.

20. La actividad psicoestimulante ha sido estudiada por determinación de la dosis que aumenta el 50 % (DE 50) la reacción de exploración del ratón (actimetría), según el método descrito por BOISSIER J.R. y SIMON P. (Arc. Int/Farmacodyn 1965, 212 - 221 - 158).

25. La actividad espasmolítica papaverínica ha sido medida "in vitro" por la relación de concentración : Principio activo / concentración de clorhidrato de papaverina, capaz de reducir un 50 % las concentraciones del duodeno en las ratas, inducidas por el cloruro de bario, según el método de POMARRET J.C., SERGANT - ODY M., PURRIAS y HUGUET G. (Thérapie, 1969, 24 109-143).

30.

Cuadro II,

|    | Derivado N <sup>o</sup> | DL 50<br>(mg/kg)<br>per os | Actividad<br>psicoestimulante<br>DE 50 (mg/kg)<br>per os | Actividad<br>espasmolítica<br>(clorhidrato de papa-<br>verina = 1) |
|----|-------------------------|----------------------------|--|--|
| 5  | 1                       | >1600                      | 400  | 0  |
|    | 2                       | 2250                       | 80   | 0  |
|    | 3                       | 1500                       | 80   | 0  |
|    | 4                       | 1600                       | 60   | 0  |
| 10 | 5                       | 800                        | 22   | 0  |
|    | 6                       | 1200                       | 200  | 0  |
|    | 7                       | 1400                       | > 400  | 0  |
|    | 8                       | 1000                       | 30   | 0  |
|    | 9                       | 1400                       | 100  | 0  |
| 15 | 10                      | >1600                      | > 400  | 0  |
|    | 11                      | 700                        | 30   | 0,1  |
|    | 12                      | 1200                       | 35   | 0,1  |
|    | 13                      | 1400                       | 35   | 0  |
|    | 14                      | 500                        | 45   | 3,5  |
| 20 | 15                      | 1200                       | 40   | 6,5  |
|    | 16                      | 2000                       | 100  | 1,5  |
|    | 17                      | 1600                       | > 200  | 1,5  |
|    | 18                      | 1400                       | 30   | 1  |
|    | 19                      | >1600                      | > 400  | 1,5  |
| 25 | 20                      | >1600                      | > 400  | 5,5  |
|    | 21                      | 750                        | 30   | 8,5  |
|    | 22                      | >1600                      | 35   | 5,5  |
|    | 23                      | 800                        | 50   | 13,5   |
|    | 24                      | 700                        | 50   | 2,5  |
| 30 | 25                      | 500                        | 40   | 0,5  |

|    |    |        |       |      |
|----|----|--------|-------|------|
|    | 26 | 800    | 200   | 1    |
|    | 27 | 800    | 50    | 3,5  |
|    | 28 | 800    | < 100 | 6,5  |
|    | 29 | 300    | 40    | 1    |
| 5. | 30 | 1000   | 80    | 0,1  |
|    | 31 | 800    | 100   | 0,5  |
|    | 32 | 1200   | 100   | 2    |
|    | 33 | 600    | 25    | 10,5 |
|    | 34 | > 1600 | 160   | 1,5  |

10.

En el cuadro III están indicados, a título de ejemplos, algunas propiedades farmacológicas de los derivados nº 2, 3, 5, 16 y 21 que presentan la menor relación DE 50/DL 50 y están desprovistos de acción secundaria sobre el sistema cardiovascular del perro, por administración intravenosa.

15.

Estos compuestos son, desde el punto de vista farmacológico, psicoestimulantes no-anfetamínicos.

20.

CUADRO III

25.

| Derivado nº                | 2   | 3    | 5   | 16  | 21  |
|----------------------------|-----|------|-----|-----|-----|
| Actividad Farmacológica    |     |      |     |     |     |
| <u>Toxicidad de grupo:</u> |     |      |     |     |     |
| DL 50 ratones agrupados    | 0,6 | 1,25 | 0,6 | 0,8 | 0,4 |
| DL 50 ratones aislados     |     |      |     |     |     |

30.

|    |  |      |      |      |      |      |
|----|--|------|------|------|------|------|
|    | <u>Potencialización de mortalidad al pentretazol en el ratón</u> | 320  | >300 | 160  | >400 | >100 |
|    | DE 50 (mg/kg) per os   |      |      |      |      |      |
| 5  | <u>Acción anticatolepsia en la rata</u>                          |      |      |      |      |      |
|    | D A (mg/kg) per os   | 200  | 150  | 150  | >200 | < 80 |
| 10 | <u>Antagonismo de la ptosis a la reserpina en el ratón</u>       |      |      |      |      |      |
|    | D E 50 (mg/kg) per os  | 55   | 160  | 100  | 190  | 70   |
|    | <u>Actividad anti-sueño en el ratón</u>                          | Nula | Nula | Nula | Nula | Nula |

15 Para el derivado nº 5, a título de ejemplo, han sido puestas de manifiesto otras dos propiedades farmacológicas :

- Ausencia de acción anorexígena en la rata
- Aumento de la agresividad en el ratón en el test de la batalla eléctrica, en el que la DE 50 es de 6,5 mg/kg, per os.

20 El derivado nº 5 revela tener una débil toxicidad crónica pues es bien tolerado en el ratón cuando se le administra seis días sobre siete a la dosis cotidiana de 80 mg/kg por vía oral.

25 En el cuadro IV a continuación, se ha informado, a título de ejemplo, para los derivados nº 21, 23 y 33, cuya actividad espasmolítica sobre el duodeno aislado de la rata es la mayor, las actividades farmacológicas complementarias, tales como acciones antiserotonina, adrenolítica y atropínica. Para el compuesto 21, que se revela dotado de una excelente actividad espasmolítica de tipo papaverínico sobre el conjunto de los tests, un estudio de la toxicidad crónica efectuado, a título de ejemplo, ha manifestado que la dosis de 40 mg/kg

30 per os, administrada seis días sobre siete, durante seis meses, es

perfectamente tolerado por la rata.

CUADRO V

|    | Compuestos nº   | 21     | 23     | 33     |
|----|---|--------|--------|--------|
| 5  | Actividad Farmacológica   |        |        |        |
|    | <u>Acción espasmolítica in vitro sobre aorta del conejo :</u>   | 5      | 3      | 5      |
| 10 | <u>Acción espasmolítica in vitro sobre la oreja aislada de conejo :</u><br>(clorhidrato de papaverina = 1)          | 1,5    | 0,3    | 0,5    |
|    | <u>Acción espasmolítica in vivo sobre los vasos de la pata del perro :</u><br>(clorhidrato de papaverina = 1)       | 30     | 2      | 9      |
| 15 | <u>Acción anti-serotina in vitro sobre el útero de rata en celo</u><br>(metisetgida = 1)                            | 0,07   | 0,015  | 0,015  |
|    | <u>Acción adrenolítica in vitro sobre la vesícula seminal de Cobaya :</u><br>(clorhidrato de yohimbina = 1)         | 4      | 3      | 6      |
| 20 | <u>Acción atropónica in vitro sobre el fleon de Cobaya :</u><br>(sulfato de atropina = 1)                           | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 |
| 25 | <u>Acción terapéutica:</u><br>A título de ejemplo, se han efectuado ensayos clínicos sobre los derivados nº 5 y 21. |        |        |        |

El derivado nº 5 ha sido administrado en dosis de 30 mg por día, en tres tomas orales de 10 mg., en seis adultos tratados de depresión neurótica, psico-astemia y "surmenage" escolar. Los resultados siguientes han sido obtenidos después de un mes de tratamiento:

5

| Resultados      | Depresión Neurótica | Psico-astemia | "Surmenage" escolar |
|-----------------|---------------------|---------------|---------------------|
| Excelentes      | 1                   |               | 2                   |
| Buenos          | 1                   |               | 1                   |
| Nulos           |                     | 1             |                     |
| Número de casos | 2                   | 1             | 3                   |

10

La acción psicoestimulante ha podido ser puesta en evidencia 5 veces de 6. El derivado 21 ha sido administrado en dosis de 15 mg/día, en tres tomas orales de 5 mg., en adultos aquejados de arteritis de los miembros inferiores, esclerosis vascular cerebral, secuelas de hemiplejias y presentando todos un estado depresivo reaccional, en relación con una mala aceptación de su estado físico.

15

Los resultados después de un mes de tratamiento han sido los siguientes:

20

- Arteritis de los miembros inferiores ..... 8 casos
  - . Mejoría de la distancia de marcha ..... 6 veces
  - . Mejoría del estado psíquico ..... 4 veces

25

- Esclerosis vascular cerebral ..... 4 casos
  - . Mejoría de la actividad intelectual ..... 1 vez
  - . Mejoría del estado psíquico ..... 2 veces

- Secuelas de hemiplejias ..... 2 casos
  - . Mejoría de los trastornos motores ..... 0
  - . Mejoría del estado psíquico ..... 1 vez

Indicaciones Terapéuticas:

30

Los resultados de los ensayos farmacológicos y clíni-

cos de los derivados, conforme a la invención, permiten señalar particularmente las indicaciones terapéuticas siguientes:

5. - Las depresiones neuróticas reaccionales, las psico-astenias y el "surmenage" profesional o escolar, la fatiga psicósomática y los desordenes ligados a la insuficiencia vascular y periférica o central (arteritis de miembros inferiores, senescencia.)

Posología

10. Los medicamentos que contienen como sustancias activas los derivados conforme a la invención, pueden administrarse bajo forma de cápsulas, comprimidos, ampollas bebibles o inyectables o supositorios, dosificados para el uso a peso medicinal, con un peso de sustancia; activa comprendida entre
15. 5 y 25 mg.

La posología preferente es:

- Para los adultos comprendida entre 5 y 40 mg de sustancia activa por día
- Para los niños comprendida entre 0,5 y 10 mg por día.
- 20.

Se indica a continuación unos ejemplos de formulaciones de medicamentos conforme a la invención:

Ejemplo I

Cápsulas

25. dimaleato de 1-(carboxietil)-4-(2-p-fluorbenzhidril-oxietil)-piperazina (derivado nº 5) ..... 10 mg  
excipiente para granulación ..... C.S.  
o diclorhidrato de 1-(etoxicarboniletal)-4-(4,4'-difluorbenzhidril-oxietil)-piperazina (derivado nº 21) ..... 5 mg.
- 30.

excipiente para granulación ..... C.S.

Ejemplo II

Comprimidos

5. derivado nº 5..... 10 mg  
excipiente para compresión (talco, almidón estearato) ..... C.S.  
o derivado nº 21 ..... 5 mg  
excipiente para compresión ..... C.S.

Ejemplo III

10. Ampollas bebibles  
derivado nº 5..... 15 mg  
excipiente aromatizado C.S.P. .... 10 ml

Ejemplo IV

Ampollas inyectables

15. derivado nº 21 ..... 10 mg  
suero fisiológico C.S.P. .... 10 ml

Ejemplo V

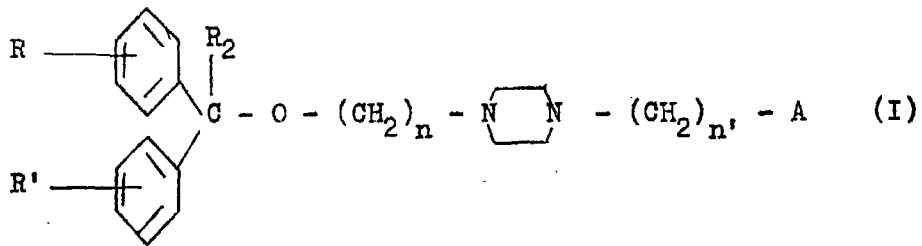
Supositorios

20. derivado nº 5..... 15 mg  
glicéridos semi-sintéticos ..... 2,10 g  
o derivado nº 21 ..... 10 mg  
glicéridos semi-sintéticos C.S.P. ... 2,10 g

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

30. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados 1,4-disustituidos de la piperazina, de fórmula general:



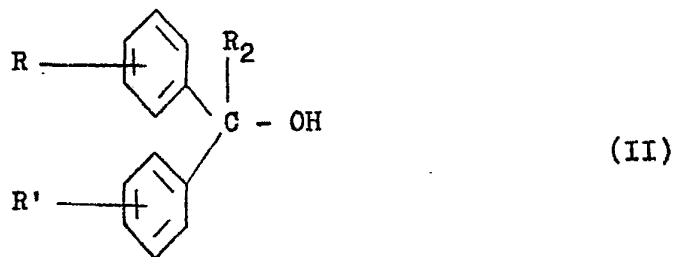
5.

en la que R y R' significan, independientemente, un grupo amino, amida, alquilo, alcoxi, nitro, halógeno, azufre, trifluormetilo, sulfuro o un átomo de hidrógeno; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es un número entero igual a 2, 3 ó 4; n' es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4; y A es un grupo que lleva una función orgánica trivalente, en particular una función ácida, éster, nitrilo, amida, carboximorfolino, l-carboxi-4-metoxifenil-piperazina ó l-carboxi-4-piperonil-piperazina; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque en presencia de terc-butolato de potasio y de alcohol terc-butílico, se hace reaccionar un derivado de benzhidrol de fórmula general:

10.

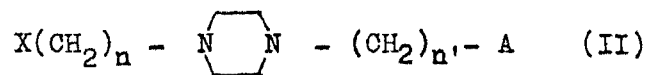
15.

20.



25.

en la que R, R' y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, con una piperazina disustituida de fórmula general:



en la que n, n' y A se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno.

30.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados

1,4-disustituidos de la piperazina, tal y como queda sustancialmente descrita en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 14 JUN 1976

LABORATORIOS SAUBA, y  
RONCALES, S.A.

GONZALEZ AGUILO Y MATEO  
P.º. Firmado: L. Gaito Fernández  
