

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	452.491	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	18 OCTUBRE 1.976.	

PATENTE DE INVENCION

18 OCT 1976



30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75 32273	22 Octubre 1.975	FRANCIA
76 23364 (C.A.)	30 Julio 1.976	FRANCIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PIPERAZINAS".		
71 SOLICITANTE (S)		
PARCOR,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
PARIS (Francia), 40, Avenue Georges V.		
72 INVENTOR (ES)		
Don Jean-Pierre MAFFRAND y Don Jean-Marie PEREILLO.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
JULIO DE PABLOS ARRIBAS		(P. 3.665, A-R). (Ref. 33 811).

UNE A-4

MOD. 3105

CONCEDIDA

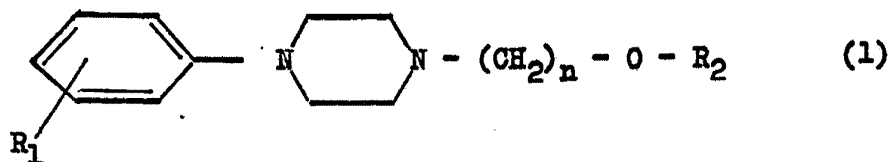
CONSIDERASE COMO PRIMERA PAGINA DE MEMORIA

25 OCT. 1977

18 NOV 1976

El presente invento se refiere a nuevos derivados de la piperazina, a un procedimiento de preparación de los mismos y a sus aplicaciones en la medicina humana y en la veterinaria.

5.- Los nuevos compuestos del invento responden a la fórmula desarrollada siguiente:



10.- en la cual R_1 representa hidrógeno, un halógeno, un radical alcoholo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo, R_2 representa un radical cicloalcoholo, fenilalcoholo, furilalcoholo o tienilalcoholo eventualmente mono-, di- o tri-sustituído por halógenos, alcoholos, inferiores o alcoxis inferiores

15.- o R_2 es el radical $-CR_3R_4=CH$, siendo R_3 y R_4 , independientemente uno del otro, hidrógeno o alcoholo inferior o formado, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un carbociclo saturado de 5 a 7 cadenas y n puede tomar los valores de 2 o 3.

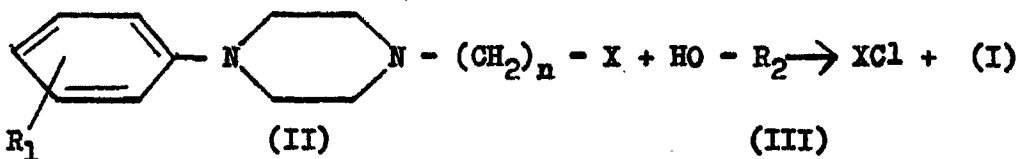
20.- Los radicales alcoholo y alcoxi inferiores que figuran en la fórmula (I) anterior pueden comprender especialmente hasta 6 átomos de carbono y los radicales cicloalcoholo de 5 a 8 átomos de carbono. Con preferencia, R_1 es cloro o trifluorometilo, al paso que R_2 es ciclohexilo, fenetilo o

25.- $CR_3R_4=CH$.



El invento comprende también las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y los derivados de amonio cuaternario de los compuestos mencionados en lo que antecede.

- 5.- El invento se refiere también a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar una halo-alcohol-piperazina de fórmula (II) sobre un alcohol de fórmula (III) en las cuales los símbolos R_1 a R_4 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y X es un halógeno, de preferencia cloro, según el esquema de reacción siguiente:
- 10.-



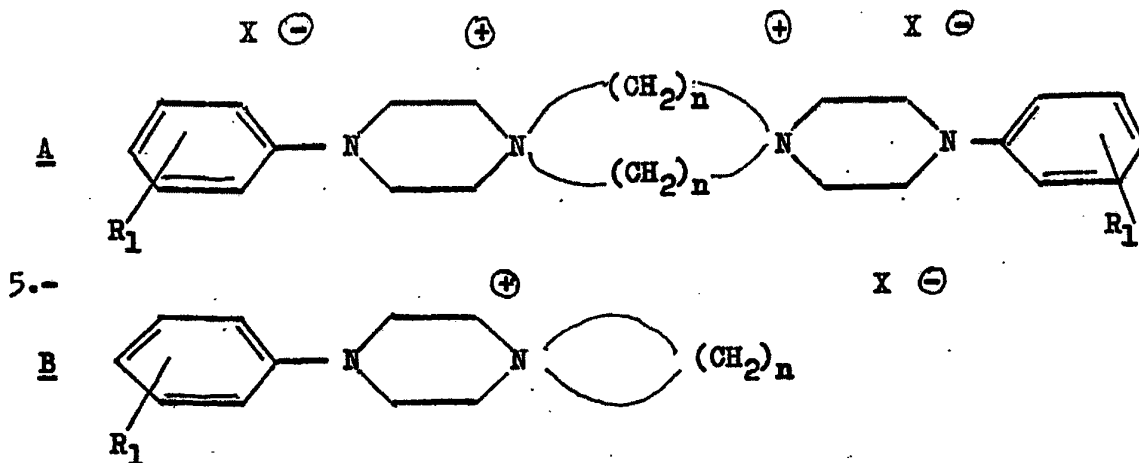
- 15.- Esta reacción se efectúa en presencia de una solución acuosa concentrada de hidróxido, especialmente de hidróxido de metal alcalino, en particular de hidróxido sódico al 10-60% y, de preferencia al 50% en peso.

- 20.- Se encontrará un procedimiento de preparación de los compuestos de partida II en Douglas C. KRIESEL y Ole GISVALD, J.Pharm. Sci. 1957, 56 (3), 327 y Jacques BOURDAIS, Bull. Soc. Chim.Ff., 1968, (8), 3246.

- 25.- Este procedimiento de preparación hace uso de una reacción original en medio heterogéneo con catalizador de transferencia de fase. La Catálisis queda asegurada por las sales de amonio cuaternario A y B que proceden, respectivamente, de la dimerización y de la ciclización intramolecular de las halo-alcohol-piperazinas de fórmula (II).

- 30.- Estos compuestos A y B responden a las fórmulas desarrolladas siguientes:

18 NOV 1976



10.- Los dos reactivos (II) y (III) pueden ser utilizados en cantidades estequiométricas, pero se utiliza, de preferencia, un exceso del alcohol (III).

La temperatura del medio de reacción se mantiene de preferencia a valores comprendidos entre 50 y 100°.

15.- Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título ilustrativo de la preparación de los compuestos según el invento.

EJEMPLO 1 Preparación del clorhidrato de (benciloxi-2 etil)-1 m clorofenil-4 piperazina - derivado nº 1 - R₁ = Cl-; R₂ = C₆H₅ -CH₂- n = 2

20.- Se calienta durante 2 horas a 100° una mezcla de 10 gramos de hidróxido de sodio en pastillas, de 10 gramos de agua, de 7 gramos de (cloro-2 etil)-1 m-clorofenil-4 piperazina, y de 5,85 gramos de alcohol bencílico. La mezcla es diluida luego con agua y extraída con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, luego reciben la adición de ácidos clorhídricos 2N. El clorhidrato formado, insoluble en las dos fases, se filtra, se seca y se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y de etanol. Se recogen 6,4 gramos de cristales blancos (rendimiento 65%) cuyo p. de f., determinado en el

25.-

30.- bloque de Kofler, es de 164°.



EJEMPLO 2 Preparación del diclorhidrato de p. clorofenil-1
(ciclohexiloxi-3 propil)-4 piperazina - derivado
nº. 2 - $R_1 = Cl$; $R_2 = \text{ciclohexilo}$; $n = 3$

- Se calienta durante 6 horas a 100° una mezcla de 10 gra-
5.- mos de hidróxido de sodio en pastillas, de 10 gramos de agua,
de 9 gramos de p. clorofenil-1 (cloro-3 propil)-4 piperazina
y de 10 gramos de ciclohexanol. La mezcla es diluida, acidi-
ficada y extraída con éter. La fase acuosa rebaseficada es
extraída con éter. Los extractos etéricos se secan sobre sul-
10.- fato de sodio, luego se concentran. Se obtiene un producto
en forma de aceite que se transforma en clorhidrato. Después
de recristalización en una mezcla de acetato de etilo y de
etanol, se recogen 4,8 gramos de cristales blancos (rendi-
miento 35%) cuyo p. de f., determinado en el bloque de Kofler,
15.- es de 188°.

Por el mismo modo operatorio se han preparado los deri-
vados siguientes:

- Derivado 3: p. clorofenil-1 (ciclohexiloxi 2 etil)-4 piper-
zina, diclorhidrato, rendimiento 32 %;
20.- cristales blancos - F = 190° (Desc.) $R_1 = Cl$ -;
 $R_2 = \text{ciclohexilo}$; $n = 2$.
- Derivado 4: p. clorofenil-1 (metiloxi-2 etilo)-4 piperazina,
diclorhidrato; rendimiento 12%.
cristales blancos - F = 172°, $R_1 = Cl$ -; $R_2 =$
25.- metilo; $n = 2$.
- Derivado 5: (benciloxietil)-2 etil)-1 p. clorofenil-4-pipera-
zina
cristales blancos - F = 110°; rendimiento 66 %.
 $R_1 = Cl$ -; $R_2 = C_6H_5-CH_2$ -; $n = 2$
- 30.- Derivado 6: (benciloxi-2 etil)-1 o-metoxifenil-4 piperazina
diclorhidrato; rendimiento 22 %.

18 NOV 1970

cristales blancos F = 142^o; R₁=metoxi; R₂=bencilo;
n = 2.

Derivado 7: (p.clorobenciloxi-2 etil)-1 p.clorofenil-4 piperazina, diclorhidrato; rendimiento 76 %.

5.- cristales blancos F = 172^o; R₁=Cl-; R₂=clorobencilo; n = 2.

Derivado 8: p.clorofenil-1 (p.metoxibenciloxi-3 propil)-4 piperazina; rendimiento 10 %.

10.- cristales blancos - F = 60^o; R₁=Cl-; R₂=metoxibencilo; N = 3.

Derivado 9: m. clorofenil-1 [(trimetoxi-3,4,5) benciloxi-2 etil] -4 piperazina, diclorhidrato; rendimiento 32 %;

15.- cristales blancos - F = 144^o; R₁=Cl-; R₂=trimetoxi-bencilo; n = 2.

Derivado 10: o.clorofenil-1 (fenetiloxi-2 etil)-4 piperazina, diclorhidrato; rendimiento 48 %.

cristales blancos - F = 112^o; R₁=Cl-; R₂=C₆H₅-CH₂-CH₂-; n = 2.

20.- Derivado 11: m.clorofenil-1 (fenetiloxi-2 etil)-4 piperazina, clorhidrato; rendimiento 13 %

cristales blancos; F = 124^o; R₁=Cl-; R₂=C₆H₅-CH₂-CH₂-; n = 2.

25.- Derivado 12: (fenetiloxi-2 etil)-1 m.trifluorometilfenil-4 piperazina, clorhidrato; rendimiento 38 %.

cristales blancos; F = 128^o, R₁=CF₃-; R₂=C₆H₅-CH₂-CH₂-; N = 2.

Derivado 13: (fenetoxi-2 etil)-1 fenil-4 piperazona, diclorhidrato; rendimiento 30 %.

30.- cristales blancos - F = 146^o; R₁ = H, R₂=C₆H₅-CH₂-



CH_2 - n = 2.

- Derivado 14: (Fenetiloxi-2 etil)-1 p.tolil-4 piperazina, diclorhidrato; rendimiento 13 %.
cristales blancos - F = 1562-1602; R_1 = metilo;
5.- R_2 = C_6H_5 - CH_2 - CH_2 ; n = 2.
- Derivado 15: p.clorofenil-1 [(furul-2 metoxi)-2 etil]-4 piperazina, diclorhidrato; rendimiento 53 %.
cristales crema - F = 1342; R_1 = Cl-; R_2 = furil-2 metilo; n = 2.
- 10.- Derivado 16: m.clorofenil-1 [(tienil-2)-2 etoxietil]-4 piperazina, clorhidrato; rendimiento 28 %.
cristales blancos - F = 1182; R_1 = Cl-; R_2 = (tienil-2) etilo; n = 2.
- Derivado 17: (benciloxi-2 etil)-1 p.metoxifenil-4 piperazina, diclorhidrato; rendimiento 13 %.
15.- cristales blancos - F = 1642; R_1 = metoxi; R_2 = bencilo; n = 2.
- Derivado 18: m.clorofenil-1 (p.fluorobenciloxi-2 etil)-4 piperazina, clorhidrato; rendimiento 31 %.
20.- cristales amarillos pálido - F = 1822; R_1 = Cl-; R_2 = fluorobencilo, n = 2.
- Derivado 19: (p.clorobenciloxi-2 etil)- m.clorofenil-4 piperazina, clorhidrato; rendimiento 68 %.
cristales blancos - F = 1822; R_1 = Cl-; R_2 = clorobencilo; n = 2.
25.-
- Derivado 20: m.clorofenil-1 [fenoxi-2 etiloxi)-2 etil]-4 piperazina, clorhidrato; rendimiento 30 %.
cristales blancos - F = 1002; R_1 = Cl-; R_2 = fenoxi-2 etilo; n = 2.
- 30.- Derivado 21: (p.fluorobenciloxi-2 etil)-1 o-metoxi fenil-4

16 NOV 1978

piperazina, diclorhidrato; rendimiento 46 %.
cristales blancos - F = 156-158^o; R₁ = metoxi;
R₂ = fluorobencilo; n = 2.

EJEMPLO 22: o. clorofenil-1 (dimetil-1,1 propin-2-il)oxi-2

5.- etil -4 piperazina; R₁=2-Cl, R₃= R₄= CH₃.

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla vigorosamente agitada de 100 gramos de hidróxido de sodio en pastillas, 100 c.c. de agua, 25 gramos (0,085 moles) de clorhidrato de (cloro-2 etil)-1 o. clorofenil-4 piperazina y

10.- 21,75 gramos (0,255 moles) de metil-2 butin- ol-2.

Después de enfriamiento, se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos orgánicos reciben la adición de ácido clorhídrico 6 N y se decantan. La fase acuosa es basificada con sosa y extraída con cloruro de metileno. Los extractos cloroetilénicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran sobre capa de sílice y se evaporan a sequedad. El aceite residual es transformado en clorhidrato: F = 158^o (14,4gramos - 49%). Según el mismo modo experimental se han preparado:

15.- Derivado 23: p. clorofenil-1 [(dimetil-1,1 propin-2 il)oxi-2 etil] -4 piperazina; R₁=4 Cl, R₃=R₄ = CH₃

base: cristales blancos; F = 85^o (isopropanol; rendimiento 18 %.

20.- Derivado 24: m. clorofenil-1 [(dimetil-1,1 propin-2 il)oxi-2 etil] -4 piperazina; R₁ = 3-cl, R₃=R₄ = CH₃;

clorhidrato, hemihidrato: cristales blancos; F= 176^o (etanol-agua); rendimiento 28 %.

25.- Derivado 25: p. clorometil-1 [(dimetil-1,1 propin-2 il)



- oxi-3 propil]-4 piperazina; $R_1=4\text{-Cl}$; $R_3=R_4=\text{CH}_3$
diclorhidrato, hemihidrato: cristales blancos;
F = 1682 (etanol-isopropanol); rendimiento 50 %.
- 5.- Derivado 26: [(dimetil-1,1 propin-2 il) oxi-2 etil]-1 m-tri-
fluoremetilfenil-4 piperazina; $R_1=3\text{-CF}_3$, $R_3 =$
 $R_4 = \text{CH}_3$.
Clorhidrato, hidrato: cristales blancos; F =
1722 (isopropanol) rendimiento 38%.
- 10.- Derivado 27: fenil-1 [(propin-2 il) oxi-2 etil]-4 piperazi-
na; $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}$.
base - F = 1032 (cristales blancos).
- 15.- Derivado 28: p.clorofenil-1 [(etil-1 metil-1 propin-2 il)
oxi-2 etil]-4 piperazina; $R_1=4\text{-Cl}$, $R_2= \text{CH}_3$;
 $R_3= \text{C}_2\text{H}_5$; clorhidrato, hidrato - F = 1722 -
cristales blancos.
- 20.- Derivado 29: p.clorofenil-1 [pentametilen-1,1 propin-2 il)
oxi-3 propil]-4 piperazina; $R_2=4\text{-Cl}$, $\text{CR}_3\text{R}_4 =$
 C_6H_{10} , clorhidrato, hemihidrato- F = 1652 -
cristales blancos.
- 20.- Derivado 30: fenil-1 [(etil-1 propin-2 il) oxi-2 etil]-4 pi-
perazina; $R_1= \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$.
clorhidrato, hidrato - F = 1832 - cristales
blancos.

25.- Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmaco-
lógicos que se dan luego ponen en evidencia la buena tole-
rancia y las interesantes actividades de los compuestos del
invento, especialmente analgésica, sedante y tranquilizante.

30.- El invento tiene todavía por objeto un medicamento que
presenta en particular acciones analgésica, sedante y tran-
quilizante, caracterizado porque contiene, a título de prin-



cipio activo, un derivado de fórmula (I) o una sal de adición con un ácido o un derivado de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables de este derivado.

ESTUDIO TOXICOLOGICO

5.- La toxicidad aguda ha sido determinada, en el ratón, después de administración por la vía intravenosa de una dosis única de los productos a ensayar, según el método de Miller y Tainter.

A título indicativo, la DL 50/24 horas/Kg de peso corporal es de 45 mg para el derivado 2, de 51 mg para el derivado 3, de 45 mg para el derivado 5, de 38 mg para el derivado 6, de 31 mg para el derivado 10, de 70 mg para el derivado 15, de 108 mg para el derivado 16, de 34 mg para el derivado 22, de 47 mg para el derivado 23, de 36 mg para el derivado 25, de 40 mg para el derivado 26, de 33 mg para el derivado 28, de 52 mg para el derivado 29 y de 29 mg para el derivado 30.

Los derivados del invento no han provocado, en los animales de experimentación, en el curso de los estudios sobre las toxicidades aguda, crónica o retardada, ninguna reacción local o general, ninguna perturbación en los controles biológicos y en los exámenes macroscópicos o microscópicos efectuados en los animales sacrificados y autopsiados.

ESTUDIO FARMACOLOGICO

25.- 1. Acción tranquilizante y sedante

La acción tranquilizante de los compuestos del invento ha sido estudiada según varios métodos.

a) Estudio del comportamiento.

Este estudio ha sido efectuado según el método de SAMUEL IRWIN (ph. D. Animal and Clinical Pharmacology Technics in



Drug Evaluation). Los derivados del invento son administrados por la vía oral a ratones a la dosis de 50 mg/Kg. El estudio del comportamiento de los animales tratados, durante las 4 horas siguientes, así como la medida de los diferentes

5.- parámetros fisiológicos, temperatura, velocidad cardíaca y respiratoria, pone en evidencia la neta acción sedante de los derivados del invento.

b) Acción frente a los hipnóticos.

Los productos a ensayar son administrados a ratones

10.- por vía oral a la dosis de 50 mg/Kg, treinta minutos antes de la inyección intraperitoneal de una solución de 300 mg de cloral en 20 ml de suero fisiológico. Se anota el número de ratones dormidos, el tiempo de adormecimiento y la duración del sueño, con relación a los ratones testigo que no

15.- recibieron más que la inyección de cloral. Se comprueba que los derivados del invento potencian considerablemente la acción del cloral, en especial en lo que se refiere a la duración del sueño inducido y el número de ratones dormidos.

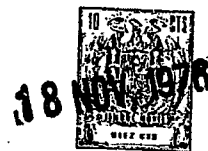
c) Ensayo de la tracción.

20.- Este ensayo consiste en suspender de un hilo, por las patas anteriores, ratones que han recibido 50 mg del derivado a ensayar por vía oral. Se considera que los ratones están tranquilizados cuando no consiguen, en treinta segundos, efectuar un restablecimiento que lleva al menos una de

25.- sus patas posteriores sobre el hilo.

Se purbena los animales antes del ensayo y los que no consiguen restablecerse en el tiempo de treinta segundos son eliminados. Se comprueba en el curso de los ensayos que el 98% de los animales están tranquilizados.

30.- d) Ensayo de las 4 placas (Boissier, Simon & Aron, Europ.



J. of Pharmacol. 4, 1968, 145-151).

Un ratón, colocado en un recinto que contiene 4 placas electrificadas, recibe, a cada paso de una placa hacia otra, un estímulo eléctrico que provoca una huida desordenada. Al

5.- cabo de n choques eléctricos, el ratón ya no se mueve. Se considera que el grado de tranquilización obtenido es proporcional al número n de sacudidas eléctricas que el ratón tratado haya recibido antes de que se inmovilice en un rincón.

10.- Se determina así que, administrados por la vía oral a la dosis de 50 mg/Kg, los derivados del invento producen un porcentaje medio de aumento del número de sacudidas eléctricas n del orden de 63% después de 15 minutos, de 66% después de 30 minutos y de 50% después de noventa minutos.

15.- La Tabla siguiente da los resultados obtenidos con ciertos derivados.

Derivado	Porcentaje de aumento del número de sacudidas		
	Después de 15 min	Después de 30 min.	Después de 90 min.
20.- 22	60	69	61
23	65	67	52
24	62	65	54
25	51	63	53
25.- 26	64	65	58
27	62	67	55
28	58	64	57
29	61	66	55
30.- 30	59	64	60

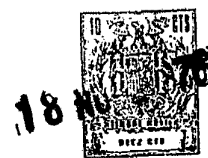


2. Acción antálgica

Esta acción ha sido puesta en evidencia por el método del ensayo de Koster, Anderson y de Beer (Fed.Proceed., 18, 1959, 412,1,626). La inyección intra-peritoneal de una solución diluída de ácido acético provoca en el ratón movimientos de extensión característicos y repetidos bajo el efecto del dolor. La administración del derivado del invento por la vía bucal, treinta minutos antes de la inyección del ácido acético, hace disminuir, en los treinta minutos siguientes, el número de estos movimientos. Se determina así el número medio de estiramientos y el porcentaje de antalgia obtenido correspondiente al porcentaje de disminución del número de estiramientos con relación a los testigos.

Los resultados obtenidos se consignan en la Tabla siguiente:

Derivados	Dosis administrada	Porcentaje de antalgia
2	100 mg/kg	55
5	100 mg/KG	71
9	100 mg/KG	64
15	100 mg/Kg	48
16	100 mg/KG	77
22	60 mg/Kg	74
23	60 mg/KG	66
24	60 mg/Kg	68
25	60 mg/Kg	63
26	60 mg/Kg	57
27	60 mg/Kg	70



Derivados	Dosis administrada	Porcentaje de antalgia
28	60 mg/Kg	65
29	60 mg/Kg	62
5.- 30	60 mg/Kg	70

Los resultados de este estudio demuestran que todos los derivados de este invento poseen acciones sedante y tranquilizante y que algunos de ellos producen además efectos analgésicos. Los compuestos preferidos son los de los ejemplos 10.- 2, 10, 13, 16, 22, 23 y 26.

El medicamento del invento puede presentarse para la administración oral en forma de comprimidos, comprimidos grajeados, cápsulas, jarabe y gotas. Puede presentarse también para la administración rectal en forma de supositorios 15.- y para la administración parenteral en forma de soluto inyectable.

Cada dosis unitaria de 25 a 2000 mg puede ventajosamente contener de 10 a 250 mg de un derivado de fórmula (I), pudiendo variar las dosis administrables por 24 horas, en función de la edad del enfermo y de la gravedad de la afección 20.- tratada, de 10 a 750 mg.

Se darán en lo que sigue, a título de ejemplos no limitativos, algunas formulaciones del medicamento del invento.

1. COMPRIMIDOS

25.-	Derivado nº. 4 o 22	0,100 g
	Almidón de trigo	0,015 g
	Lactosa	0,020 g
	Talco	0,005 g
	Estearato de magnesio	0,005 g



2. COMPRESIDOS GRAJEADOS

- 5.- NUCLEO
 - Derivado nº. 70,075 g
 - Lactosa0,010 g
 - Fécula de maíz0,005 g
 - Estearato de magnesio0,005 g
- 10.- RECUBRIMIENTO
 - Acetato de etilo0,010 g
 - Azul patentadotrazas
 - Cera blanca0,005 g
 - Goma arábica0,005 g
 - Amarillo Tartrazinatrazas
 - Levilita0,010 g
 - Talco0,005 g
 - Azúcar ...c.s. para un comprimido grajeado

3. CAPSULAS

- 15.-
 - Derivado nº. 12 o 260,125 g
 - Estearato de magnesio0,005 g
 - Talco0,003 g

4. GOTAS

- 20.-
 - Derivado nº. 13 o 273,00 g
 - Glicéticos semi-sintéticos...c.s. para 1 supositorio

6. AMPOLLAS INYECTABLES

- Derivado nº. 16 o 300,100 g
 - Disolvente isotónico.... c.s. para 5 ml.

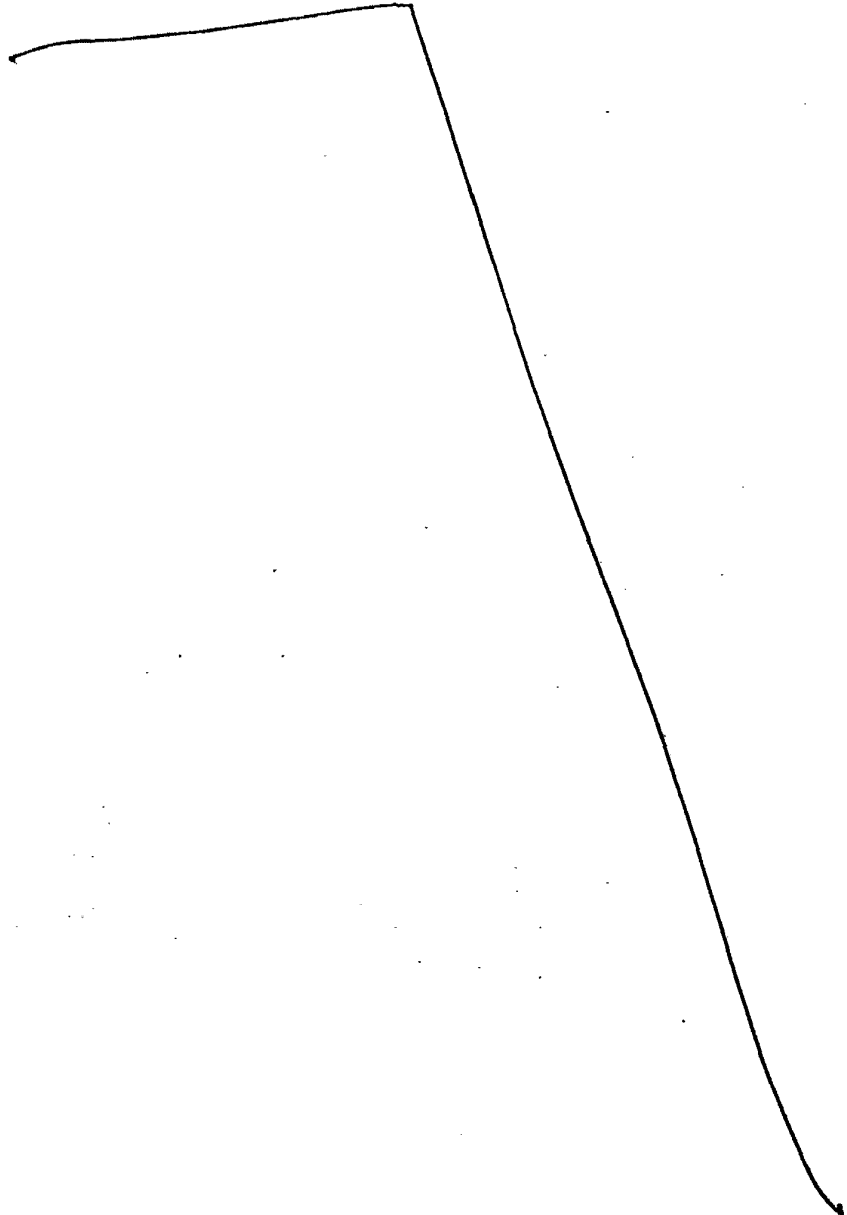
25.- Por sus efectos ansiolítico, sedante y miorelajante, el medicamento del invento está indicado en el tratamiento de todos los estados de ansiedad. Es administrado provechosamente en psicopatología de práctica corriente tanto a los adultos como a los niños, en neurología y reumatología y en

30.- psiquiatría sin provocar los efectos secundarios habituales



en los medicamentos de esta categoría.

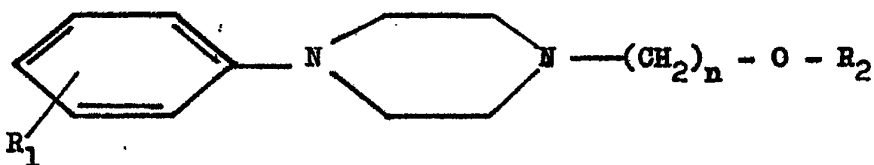
Por su acción analgésica, rápida y prolongada, se administra en el tratamiento de todos los dolores de origen espasmódico, inflamatorio o post-operatorio.



N O T A.-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por veinte años, son los siguientes:

- 5.- 1º.- Un procedimiento de preparación de piperazinas de fórmula:



10.-

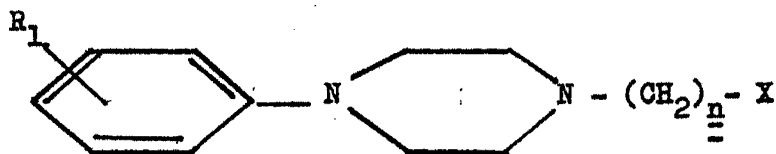
en la cual R_1 es hidrógeno, un halógeno, un alcohol inferior, un alcoxi inferior o trifluorometilo, R_2 es un radical cicloalcoholo, fenilalcoholo, furilalcoholo o tienilalcoholo eventualmente mono-, di- o tri-sustituido por ha-

15.-

lógenos, alcoholo inferior o alcoxi inferior o el radical $\text{-CR}_3\text{R}_4\text{-C}\equiv\text{CH}$, siendo R_3 y R_4 , independientemente uno del otro hidrógeno o alcoholo inferior o formado, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un carbociclo saturado de 5 a 7 cadenas y n es 2 o 3, caracterizado porque con-

20.-

siste en hacer reaccionar una haloalcoholpiperazina de fórmula:



25.-

siendo X un halógeno, sobre un alcohol de fórmula OH-R_2 .

2º.-Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque X es cloro.

3º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque los cicloalcoholos tienen de 5 a 8 átomos de carbono.

30.-

4º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado

porque se efectúa en una solución acuosa de un hidróxido.

5^o.- Un procedimiento según el punto 4^o, caracterizado porque el hidróxido es un hidróxido de metal alcalino.

6^o.- Un procedimiento según el punto 1^o, caracterizado
5.- porque consiste en salificar la piperazina obtenida.

7^o.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos
1^o a 6^o, caracterizado porque R₁ es cloro o trifluorometilo.

8^o.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1^o
a 7^o, caracterizado porque R₂ es ciclohexilo, feniletilo o
10.- $\text{CR}_3\text{R}_4\text{---CH--}$

9^o.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PIPERAZINAS",
todo tal y conforme se describe en la presente Memoria, la
cual consta de dieciocho folios mecanografiados por una so-
la cara.

Madrid, 6 OCT. 1977

