

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

10 ES	11 NÚMERO	12 A1
13	<b>465585</b>	
14	FECHA DE PRESENTACION	

15 PRIORIDADES:	16 FECHA	17 PAIS
18 NÚMERO		
54398/76	31. Diciembre. 1976	GRAN BRETAÑA

19 FECHA DE PUBLICIDAD	20 CLASIFICACION INTERNACIONAL	21 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

22 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS PIPERAZINAS DISUSTITUIDAS.

23 SOLICITANTE (ES)
Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale

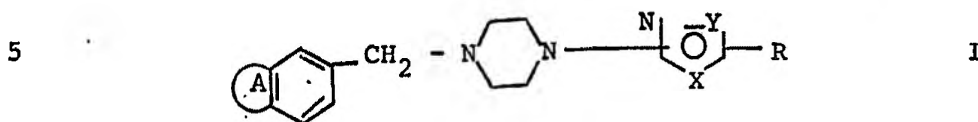
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
14, rue du Val d'Or, 92150 SURESNES (Francia)

24 INVENTOR (ES)
Gilbert REGNIER; Roger CANEVARI; Michel LAUBIE y Jean-Claude POIGNANT

25 TITULAR (ES)
Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale

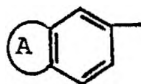
26 REPRESENTANTE
VICTOR GIL VEGA

1 El presente invento tiene por objeto el procedimien  
to de preparación de las piperazinas disustituídas de fórmula  
general I:



en la cual:

- A representa un ciclo bencénico o un heterociclo  
10 de 5, 6 ó 7 eslabones que contienen uno o dos dobles enlaces  
y uno o dos heteroátomos, tales como los átomos de oxígeno  
y de azufre, de modo que el grupo:



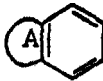
representa un radical naftilo, benzo [b] furanilo, benzo [b]  
tíenilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzodioxaciclohep  
tanilo, cumaranilo, cromanilo,  $\Delta$  3 - cromenilo, tiocromanilo,  
o  $\Delta$  3 - tiocromenilo,

20 - X representa un átomo de nitrógeno y, simultánea  
mente, Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,  
o

- X representa un átomo de azufre, un radical imino  
(NH) o un radical metilimino (NCH<sub>3</sub>) y simultáneamente, Y re  
25 presenta un átomo de nitrógeno, y

1           - R representa un átomo de hidrógeno, un radical  
alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, o un radical  
fenilo, eventualmente sustituido por átomos de halógeno o ra  
5           dicales alquilo o alkoxi conteniendo de 1 a 5 átomos de car  
bono.

          En razón de sus propiedades farmacológicas, son  
particularmente interesantes los compuestos de fórmula I en  
en la cual A es tal como se define anteriormente, X es un  
átomo de azufre, Y un átomo de nitrógeno y R un átomo de hi  
10          drógeno.

          Entre estos últimos, los más interesantes son los  
compuestos de fórmula I en la cual X, Y y R son tales como  
se definen en el párrafo anterior y  representa

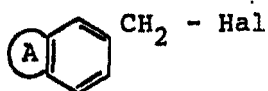
15          un radical benzo [b] furanilo, benzodioxolilo, benzodioxani  
lo o cumaranilo.

          Los derivados de fórmula general I son nuevos y han  
sido preparados de acuerdo con los siguientes procedimientos  
que están todos incluidos en el presente invento.

20          Por consiguiente, el presente invento tiene por  
objeto el procedimiento de preparación de los derivados de  
fórmula general I, caracterizado porque:

          - se condensa un derivado halogenado de fórmula ge  
neral II :

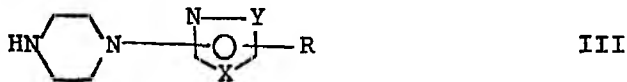
25



II

1 en la cual A tiene el significado definido ante  
riormente y Hal es un átomo de cloro o de bromo,  
con una piperazina N-monosustituída de fórmula ge  
neral III :

5



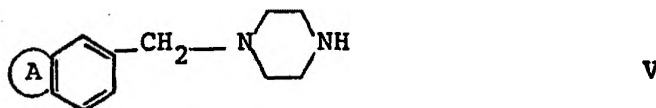
en la cual X, Y y R tienen los significados definidos ante  
riormente, o

10 - se condensa un derivado halogenado de fórmula  
general IV :



15 en la cual X, Y, R y Hal tienen los significados  
enunciados anteriormente,  
con una piperazina N-monosustituída de fórmula ge  
neral V :

20



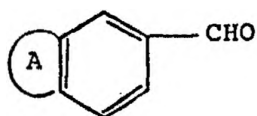
en la cual A tiene el significado definido anterior  
mente.

En ambos casos, resulta ventajoso efectuar la con  
densación en solución en un solvente polar tal como por ejem  
25

1 plo un alcohol de alto punto de ebullición como el butanol  
o el pentanol, o preferentemente una amida alifática como  
por ejemplo la dimetilformamida. Resulta ventajoso operar a  
una temperatura incluida entre 110 y 140°C en presencia de  
5 un aceptor del hidrácido formado durante la reacción. Como  
aceptores, pueden indicarse, por ejemplo, las sales alcali  
nas y alcalin<sup>o</sup>terreas del ácido carbónico, tales como por  
ejemplo los bicarbonatos y carbonatos de sodio y de potasio,  
el carbonato de calcio y las bases orgánicas, tales como por  
10 ejemplo, la dimetilamina, la piridina y la trietilamina. Si  
se desea, es igualmente posible sustituir estas sales o ba  
ses por un exceso de la piperazina monosustituida de fórmu  
la III o V, actuando este exceso como aceptor del hidrácido  
formado.

15 El presente invento tiene igualmente por objeto  
el proceso de preparación de los derivados de fórmula gene  
ral I, caracterizado porque se somete una mezcla de un alde  
hido de fórmula general VI

20



VI

en la cual A tiene el significado definido ante  
riormente, y de una piperazina N-monosustituida de fórmula  
general III definida anteriormente, a una reducción alcoilan  
25 te, bajo una presión de hidrógeno incluida entre 5 y 7 atmós

1   feras, en presencia de una reducida cantidad de paladio so  
bre carbón como catalizador, en un solvente aprótico débil  
mente polar, tal como por ejemplo el acetato de etilo.

5   La puesta en práctica más adecuada de este proce  
dimiento consiste en someter a hidrogenación bajo una presión  
de 5 a 7 atmósferas, una mezcla sensiblemente equimolecular  
de los derivados III y VI, en solución en acetato de etilo,  
en presencia de una cantidad de paladio sobre carbón tal que  
el peso de paladio represente de 0,15 a 0,2% del peso total  
10 de los agentes reactivos III y VI, a una temperatura inclui  
da entre 50 y 80°C.

Las materias primas utilizadas para estos procedi  
mientos son productos conocidos, o se preparan de acuerdo  
con métodos descritos en la literatura para preparar compues  
15 tos análogos, como se indica en los siguientes ejemplos.

Los derivados de fórmula general I son bases débi  
les, que pueden transformarse con ácidos, en sales de adi  
ción ácidas. Como ácidos que pueden ser utilizados para la  
formación de estas sales, pueden mencionarse por ejemplo,  
20 en la serie mineral, los ácidos clorhídricos, bromhídrico,  
sulfúrico y fosfórico y, en la serie orgánica, los ácidos  
acético, propiónico, maleico, fumárico, tártrico, cítrico,  
oxálico, benzoico, metanesulfónico e isetiónico.

El presente invento incluye la preparación de las  
25 sales de adición ácidas de los derivados de fórmula general

1 I y más particularmente de las sales que son fisiológicamen  
te tolerables.

Los derivados de fórmula general I pueden ser pu  
rificados por métodos físicos tales como destilación, cris  
5 talización o cromatografía, o por métodos químicos conocidos,  
por ejemplo, la formación de sales de adición, cristaliza  
ción de estas últimas y descomposición por los agentes alca  
linos.

Los derivados de fórmula general I y sus sales fi  
10 siológicamente tolerables, tienen propiedades farmacológicas  
y terapéuticas interesantes, en particular propiedades anti-  
hipertensiva, vasodilatadora periférica, agonista dopaminér  
gica y anti-Parkinson. Por consiguiente, pueden ser utiliza  
dos como medicamento, en particular para el tratamiento de  
15 la hipertensión, de los trastornos cardiovasculares perifé  
ricos y de la enfermedad de Parkinson.

Su toxicidad es reducida, y su  $DL_{50}$  determinada  
en el ratón por vía intraperitoneal es superior a 200 mg/kg.

Las propiedades neurológicas han sido puestas en  
20 evidencia por las modificaciones observadas en la rata y el  
ratón respecto a estereotipia, motricidad, excitación.

En el ratón, la dosis eficaz media es aproximada  
mente de 50 mg/kg por vía intraperitoneal. Con esta dosis  
se observa una reducción de la motricidad y del tonus.

25 La determinación de los valores de excitación y de

1 las estereotipias ha sido efectuada de acuerdo con el método de Quinton y Halliwell, Nature 200 n° 4902, pág. 178, (1963). Los valores acumulados durante 3 horas se elevan hasta 246 con una dosis de tratamiento de 40 mg/kg intraperitoneal, y hasta 261 con una dosis de tratamiento de 80 mg/kg intraperitoneal.

Por otra parte, se observa un incremento duradero del caudal femoral que puede alcanzar hasta el 40%, cuando los productos del presente invento se administran al perro, por vía intravenosa, con dosis de 0,5 a 2 mg/kg.

El presente invento incluye igualmente la preparación de las composiciones farmacéuticas conteniendo un derivado de fórmula general I o una de sus sales de adición ácidas fisiológicamente tolerables, mezclada o asociada con un excipiente farmacéutico apropiado, tal como por ejemplo agua destilada, glucosa, lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio, etilcelulosa o manteca de cacao.

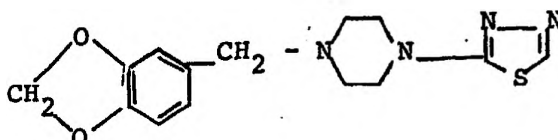
Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan por ejemplo bajo la forma de comprimidos, grageas, gélulos, supositorios, soluciones inyectables o bebibles, y pueden administrarse por vía oral, rectal o parenteral con una dosis de 30 a 100 mg, de 1 a 5 veces por día.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento, estando los puntos de fusión determinados en un tubo capilar.

1 EJEMPLO I

1-piperonil-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina

5



Primer método

A una solución de 5,1 g (0,03 mol) de cloruro de piperonilo (véase patente francesa n° 1.312.427) en 60 ml de dimetilformamida, se añaden 7,3 g (0,03 mol) de dicloro  
10 hidrato de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, que funde a 220°C descomponiéndose, y 6,4 g (0,06 mol) de carbonato de sodio seco. La mezcla reactiva se calienta durante 10 h a 120°C. A continuación, se filtra el cloruro de sodio forma  
15 do, se evapora la dimetilformamida bajo presión reducida, y se recoge el residuo en 100 ml de benceno y 100 ml de agua. La capa orgánica se decanta a continuación y se evapora el solvente bajo presión reducida. Se obtienen 10 g de cristales que se recrystalizan en 20 ml de etanol. Se obtienen fi  
20 nalmente 5,6 g de 1-piperonil-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo) piperazina que funde a 111-112°C.

La 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo) piperazina inicial ha sido preparada por hidrólisis por medio de potasa alcohólica del derivado formilado bruto correspondiente, obtenido a su vez por condensación de la 1-formil-piperazina con el  
25

1 2-bromo-1,3,4-tiadiazol, que funde a 74°C (Goerdeler y cola  
boradores, Ber. 89, 1534 (1956).

Segundo método

5 Se caliente durante 8 horas a 110°C una solución  
de 11,2 g (0,0678 mol) de 2-bromo-1,3,4-tiadiazol y 29,8 g  
(0,136 mol) de 1-piperonil-piperazina (véase patente france  
sa n° 1.312.427) en 400 ml de dimetilformamida anhidra. A  
continuación se evapora el solvente bajo presión reducida y  
se recoge el residuo aceitoso en 200 ml de benceno y 400 ml  
10 de agua. Después de separar la capa orgánica, se concentra  
esta última bajo presión reducida. Se obtiene un residuo  
cristalino el cual, después de haber sido recristalizado en  
60 ml de etanol, facilita 9,9 g de cristales de 1-piperonil-  
4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, que funde a 112-114°C.

15 Tercer método

Una solución de 15 g (0,1 mol) de 3,4-metilenedio  
xi-benzaldehido y 24,3 g (0,1 mol) de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-  
ilo)-piperazina en 150 ml de acetato de etilo se hidrogena  
bajo una presión de hidrógeno de 5 a 7 atmósferas, en presen  
20 cia de 2 a 5 g de carbono paladiado que contiene 10% de pala  
dio, a una temperatura de 50°C.

Después de absorción de la cantidad teórica de hi  
drógeno, se filtra el catalizador y se evapora el solvente  
bajo presión reducida.

25 Se obtienen 27 g de un residuo cristalino el cual,

1       después de haber sido recristalizado en 150 ml de etanol  
produce 17 g de 1-piperonil-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, que funde a 112°C.

EJEMPLOS 2 a 19

5       Los derivados siguientes han sido preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1:

2.) 1-(2-naftil-metil)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, punto de fusión 110-112°C (etanol), a partir de:

- 2-bromometil-naftaleno y 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)piperazina, o

10

- 1-(2-naftil-metil)-piperazina y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol, o

-  $\beta$ -naftaldehído y 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina.

3.) 1-(3,4 etilendioxi-bencil)-4-(1,3,4 tiadiazol-2-ilo)-piperazina, con punto de fusión de 116-117°C (etanol),  
partiendo de:

15

- cloruro de 3,4-etilenedioxi-bencil (véase patente francesa n° 1.311.316) y de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, o

- 1-(3,4 etilendioxi-bencil)-piperazina (véase patente francesa n° 1.311.316) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol, o

20

- 3,4-etilendioxi-benzaldehído (véase Tomita, chem. Abstracts 51, 14 728 (1957) y 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina.

4.) 1-(5-cumaranilo-metil)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, punto de fusión 103-104°C (etanol), partiendo de:

- cloruro de 5-cumaranilo-metil (véase Baddeley y colaboradores. Soc. (1956) 2458) y 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-pipe

25

- 1    razina, o
- 1-(5-cumaranilo-metil)-piperazina (preparada según el método de Steward y colaboradores, Org. Chem. 13, 134 (1948) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol, o
- 5    - 5-cumaranaldehido (preparado según Baddeley y colaboradores Soc. (1956) 2458) y 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina.
- 5.) 1-(5-cumaranil-metil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, punto de fusión 116-118°C (etanol) a partir de:
- cloruro de 5-cumaranil-metil y 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, o
- 10    - 1-(5-cumaranil-metil)-piperazina y 5-metil-2-bromo-1,3,4-tiadiazol, o
- 5-cumaranaldehido y 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina.
- 15    6.) 1-(benzo [b] 5-tienil-metil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, punto de fusión 134-136°C (etanol), a partir de:
- bromuro de 5-benzo [b] tienil-metilo (véase Y. Matsuki y colaboradores Chem. Abstracts 65, 15301 (1966)) y 1-(5-
- 20    metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, o
- 1-(5-benzo [b] tienil-metil)-piperazina (preparada según el método de Steward y colaboradores, J. Org. Chem. 13, 134 (1948)) y 5-metil-2-bromo-1,3,4-tiadiazol, o
  - 5-benzo [b] tienilaldehido (véase patente suiza n° 442.353)
- 25    y 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina.

- 1 7.) 1-piperonil-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina,  
punto de fusión 88-90°C (purificada por cromatografía en  
fase líquida, partiendo de:
- cloruro de piperonilo y 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-
- 5 piperazina, o
- 1-piperonil-piperazina y 5-metil-2-bromo-1,3,4-tiadiazol, o
  - 3,4-metilendioxi-benzaldehido y 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina.
- 8.) 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, punto de fusión 110-111°C (purificada por cromatografía en fase líquida) partiendo de:
- cloruro de 3,4-etilendioxi-bencilo y de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, o
- 10
- 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperazina y 5-metil-2-bromo-
- 15 1,3,4-tiadiazol, o
- 3,4-etilendioxi-benzaldehido y 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina.
- 9.) 1-(3,4-trimetilendioxi-bencil)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, punto de fusión 104-107°C (acetonitrilo/éster de petróleo), partiendo de:
- cloruro de 3,4-trimetilendioxi-bencilo y de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina, o
- 20
- 1-(3,4-trimetilendioxi-bencil)-piperazina y 2-bromo-1,3,4-tiadiazola, o
- 25 - 3,4-trimetilendioxi-benzaldehido y 1-(1,3,4-tiadiazol-2-

- 1 ilo)-piperazina.
- 10.) 1-(5-benzo [b]furanil-metil) 4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-  
piperazina, punto de fusión 98-99°C (purificada por  
cromatografía en fase líquida), a partir de:
- 5 - cloruro de 5-benzo [b]furanil-metil (véase A. Areschka y co  
laboradores, Chim. Therap. 7, 337, (1972)) y 1-(1,3,4-tia  
diazol-2-ilo)-piperazina, o
- 1-(5-benzo [b]furanil-metil)-piperazina (preparada según el  
método de Steward y colaboradores, J. Org. Chem. 13, 134  
10 (1948)) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol, o
- 5-benzo [b]furanil-aldehído (véase Glodenberg y colaborado  
res, Chim. Therap. 1, 221, (1966)) y 1-(1,3,4-tiadiazol-2-  
ilo)-piperazina.
- 11.) 1-piperonil-4-(1,2,4-triazol-3-ilo)-piperazina, partien  
do de:
- 15 - cloruro de piperonilo y 1-(1,2,4-triazol-3-ilo)-piperazi  
na, o
- 1-piperonil-piperazina y 3-bromo-1,2,4-triazol (véase  
Manchot y Noll, Lieb. Ann. 343, 9 (1905), o
- 20 - 3,4-metilendioxi-benzaldehído y 1-(1,2,4-triazol-3-ilo)-  
piperazina.
- 12.) 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-(1,2,4-triazol-3-ilo)-pi  
perazina, partiendo de:
- cloruro de 3,4-etilendioxi-bencilo y 1-(1,2,4-triazol-3-  
25 ilo)-piperazina, o

- 1 - 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperazina y 3-bromo-1,2,4-triazol, o
- 3,4-etilendioxi-benzaldehido y 1-(1,2,4-triazol-3-ilo)-piperazina.
- 5 13.) 1-piperonil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-piperazina, punto de fusión 225-227°C (metanol), partiendo de:
- cloruro de piperonilo y 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-piperazina, o
- 1-piperonil-piperazina y 3-metil-5-cloro-1,2,4-oxadiazol
- 10 (véase C. Mousseboy y Eloy, Helv. 47 838 (1964)), o
- 3,4-metilendioxi-benzaldehido y 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-piperazina.
- 14.) 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-piperazina, punto de fusión 101-102°C, partien
- 15 do de:
- cloruro de 3,4-etilendioxi-bencilo y 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-piperazina, o
- 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperazina y 3-metil-5-cloro-1,2,4-oxadiazol, o
- 20 - 3,4-etilendioxi-benzaldehido y 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-piperazina,
- 15.) 1-piperonil-4-(1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina, punto de fusión 74°C (etanol), partiendo de:
- cloruro de piperonilo y 1-(1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina, o
- 25

- 1 - 1-piperonil-piperazina y 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (véase J. Goerdeler y colaboradores, Ber. 90 182 (1957)), o
- 3,4-metilendioxi-benzaldehído y 1-(1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina.
- 5 16.) 1-piperonil-4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina, punto de fusión 110-111°C (acetonitrilo) partiendo de:
- cloruro de piperonilo y de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina, o
- 10 - 1-piperonil-piperazina y 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol, o
- 3,4-metilendioxi-benzaldehído, y 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina.
- 17.) 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina, punto de fusión 75-76°C (acetonitrilo), partiendo de:
- 15 - cloruro de 3,4-etilendioxi-bencilo y de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina, o
- 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperazina y 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol, o
- 20 - 3,4-etilendioxi-benzaldehído y 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina.
- 18.) 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-(1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-piperazina, punto de fusión 146-148°C (etanol), partiendo de:
- 25 - cloruro de 3,4-etilendioxi-bencilo y 1-(1,2,4-tiadiazol-5-

- 1       ilo)-piperazina, o
- 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperazina, y 5-bromo-1,2,4-  
      tiadiazol, o
- 3,4-etilendioxi-benzaldehído y 1-(1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-  
5       piperazina.
- 19.) 1-piperonil-4-(4-metil-1,2,4-triazol-3-ilo)-piperazina,  
      punto de fusión 146-148°C (acetonitrilo), partiendo de:
- cloruro de piperonilo y de 1-(4-metil-1,2,4-triazol-3-ilo)-  
      piperazina, o
- 10       - 1-piperonil-piperazina y 4-metil-3-bromo-1,2,4-triazol  
      (véase G. Barlin, Soc. (B) 1967 pág. 641), o
- 3,4-metilendioxi-benzaldehído y 1-(4-metil-1,2,4-triazol-  
      3-ilo)-piperazina.

      Los ejemplos que siguen ilustran las composiciones  
15       farmacéuticas conteniendo como sustancia activa un derivado  
      de fórmula general I.

EJEMPLO 20

Fórmula para una ampolla inyectable dosificada a 5 mg de  
principio activo:

20

Metanesulfonato de 1-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-(1,3,4-tia diazol-2-ilo)-piperazina .....	0,0065 g
Mannitol .....	0,050 g
Agua destilada para preparación inyectable q.s.p.	2 ml

EJEMPLO 21:

25       Fórmula para una ampolla inyectable dosificada a 5 mg de

1 principio activo:

Bis-metanesulfonato de 1-(5-benzo [b] furanil-metil)-  
4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-piperazina ..... 0,0082 g  
Mannitol ..... 0,050 g  
5 Agua destilada para preparación inyectable q.s.p. 2 ml

EJEMPLO 22

Fórmula para un gélulo dosificado a 50 mg de principio  
activo:

10 Metanesulfonato de -1-piperonil-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-  
piperazina ..... 0,066 g  
Celulosa microcristalina ..... 0,082 g  
Carboximetilamidón ..... 0,006 g  
Sílice coloidal ..... 0,0005 g  
15 Talco ..... 0,0005 g

La forma en que está redactada esta memoria deberá  
de tomarse siempre en sentido amplio, no limitativo.

20

25



1

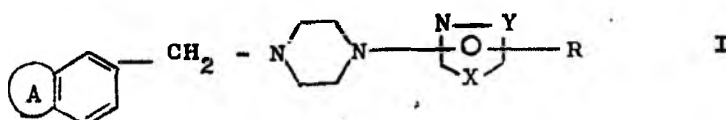
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

5

1º .- Procedimiento de preparación de nuevas piperazinas disustituídas, de fórmula general I:

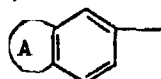
10



en la cual:

- A representa un ciclo bencénico o un heterociclo de 5, 6 ó 7 eslabones conteniendo uno o dos dobles enlaces y uno o dos heteroátomos, tales como los átomos de oxígeno y de azufre, de tal manera que el grupo:

15



represente un radical naftilo, benzo [b] furanilo, benzo [b] tienilo, benzodioxilo, benzodioxanilo, benzodioxacicloheptanilo, cumaranilo, cromanilo, Δ<sup>3</sup> - cromenilo, tiocromanilo ó Δ<sup>3</sup> - tiocromenilo,

20

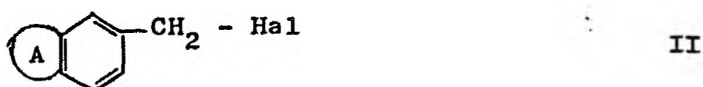
- X representa un átomo de nitrógeno y simultáneamente Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

- X representa un átomo de azufre, un radical imino (NH) o un radical metilimino (N CH<sub>3</sub>) y simultáneamente Y representa un átomo de nitrógeno, y

25

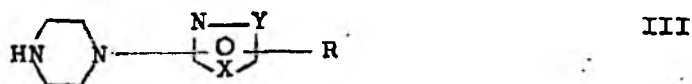
1                   - R representa un átomo de hidrógeno, un radical  
 alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, o un radical  
 fenilo eventualmente sustituido por átomos de halógeno, o  
 radicales alquilo o alcoxi conteniendo de 1 a 5 átomos de  
 5                   carbono, y sus sales de adición con ácidos minerales u orgá  
 nicos comptibles, caracterizado porque:

- bien se condensa un derivado halogenado de fórmula general  
 II:



en la cual A tiene el significado definido anterior  
 mente y Hal es un átomo de cloro o de bromo,

con una piperazina N-monosustituida de fórmula ge  
 neral III :



en la cual X, Y y R tienen los significados defini  
 dos anteriormente,

20                   - bien se condensa un derivado halogenado de fórmula general  
 IV :

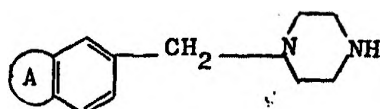


en la cual X, Y, R y Hal tienen los significados

1 indicados anteriormente,

con una piperazina N-monosustituida de fórmula general V:

5

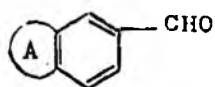


V

en la cual A tiene el significado definido anteriormente,

- bien se somete una mezcla de un aldehido de fórmula general VI:

10



VI

15

en la cual A tiene el significado definido anteriormente, y de una piperazina N-monosustituida de fórmula general III definida anteriormente, a una reducción alcoolante, bajo una presión de hidrógeno incluida entre 5 y 7 atmósferas, en presencia de carbono paladiado como catalizador,

20

y si se desea, se tratan los derivados así obtenidos con ácidos compatibles para obtener las sales de adición ácidas correspondientes.

2ª .- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS PIPERAZINAS DISUSTITUIDAS".

25

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veintiuna hojas foliadas y mecanogra-

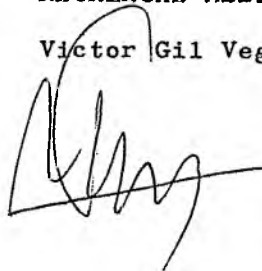
1 fiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 29 de Diciembre de 1.977

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,  
SOCIETE FRANCAISE DE  
RECHERCHE MEDICALE.

5

Victor Gil Vega:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Victor Gil Vega', written over the typed name.