



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO

467.918

FECHA DE PRESENTACION

16 marzo 1.978

A1

05 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

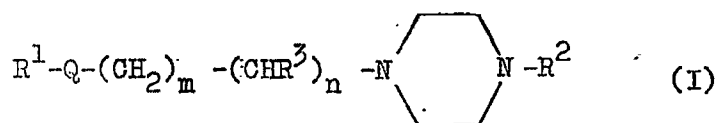
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
16526/76	23 abril 1.976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	457.988 de 20.4.1977
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE FENILPIPERAZINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
LILLY INDUSTRIES LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Henrietta House, Henrietta Place - London W.i., Gran Bretaña		
72 INVENTOR (ES)		
John Pomfret Verge y William Boffey Jamieson, ambos de nacionalidad británica.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

D.A.

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a una nueva clase de deri-
vados de fenilpiperazina que poseen actividad farmacológica
útil. Además, la invención incluye dentro de sus límites
los procedimientos para la preparación de los nuevos com-
5 puestos de la misma, composiciones farmacéuticas que contie-
nen los compuestos farmacológicamente activos antes mencio-
nados así como un método de tratamiento de animales, inclui-
do el hombre, que consiste en administrar a los mismos una
cantidad quimioterapéuticamente efectiva de un compuesto
10 farmacológicamente activo o composición de esta invención.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un de-
rivado de fenilpiperazina de fórmula (I):



donde R¹ es bencilo, alquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente
sustituído; R² es fenilo opcionalmente sustituído; R³ es hi-
drógeno o alquilo C₁₋₄; Q es furano, tiofeno, oxazol o tia-
zol; m es 1 a 3 y n es 0 ó 1; o una sal del mismo farmacéu-
20 ticamente aceptable.

Preferiblemente, R² y R¹, cuando son fenilo, son fe-
nilo opcionalmente sustituído con uno o dos radicales selec-
cionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
amino, alcanoilamino C₂₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro y
25 alquilsulfonamido C₁₋₄.

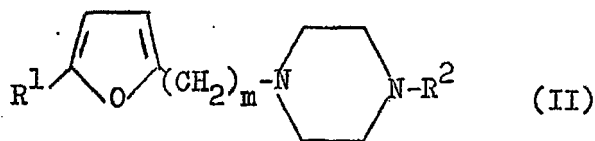
El término "alquilo C₁₋₄" en el sentido utilizado
aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramifica-
da, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, v.g. metilo,
etilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butí-
30 lo. "Haloalquilo C₁₋₄" significa un grupo alquilo C₁₋₄ de

1 los mencionados anteriormente sustituido con uno o más áto-
mos de fluor, cloro, bromo o yodo e incluye grupos como tri-
fluormetilo o pentacloroetilo. Análogamente, el término
"alcoxi C₁₋₄" se refiere a los grupos alquilo C₁₋₄ antes
5 mencionados unidos a través de un átomo de oxígeno al grupo
fenilo.

Las clases preferidas de compuestos de fórmula
(I) son aquéllos que presentan una o más de las siguientes
características:

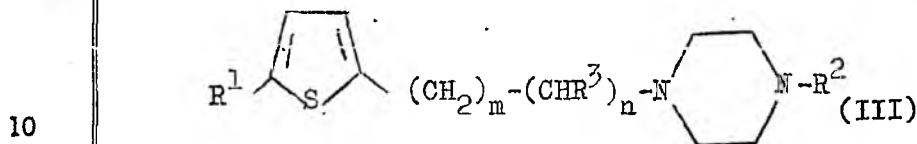
- 10 (a) m es 1 y n es 0;
(b) Q es tiazol;
(c) Q es oxazol;
(d) Q es tiofeno;
(e) Q es furano;
15 (f) R¹ es alquilo C₁₋₃, como metilo o isopropilo;
(g) R¹ es fenilo;
(h) R¹ es bencilo;
(i) R² es fenilo sustituido con uno o dos radicales metilo.

20 Son clases especialmente activas de los derivados
de fenilpiperazina de fórmula (I) los furanos de fórmula
(II):

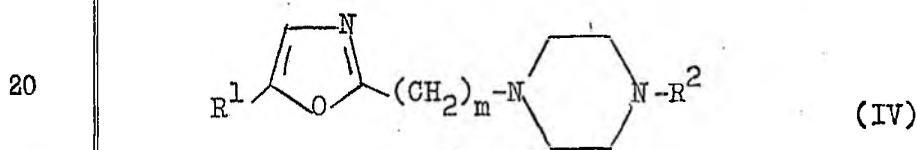


30 donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos
radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alco-
xi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; R² es fenilo opcionalmente sus-
tituido con alquilo C₁₋₄, amino, alquilsulfonamido C₁₋₄ y

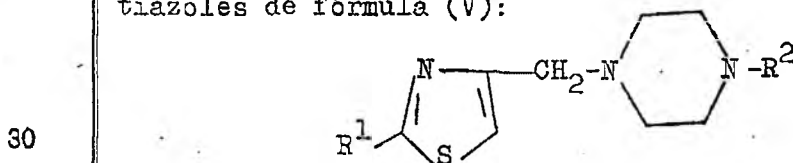
1 alcoxi C₁₋₄ y m es 1 ó 3, con la excepción de los compuestos
donde R¹ es fenilo no sustituido, m es 1 y R² es fenilo no
sustituido; o donde R¹ es metilo, m es 1 y R² es fenilo op-
cionalmente sustituido con un radical individual selecciona-
5 do entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo
C₁₋₄ o disustituido con dos radicales alquilo C₁₋₄;
tiofenos de fórmula (III):



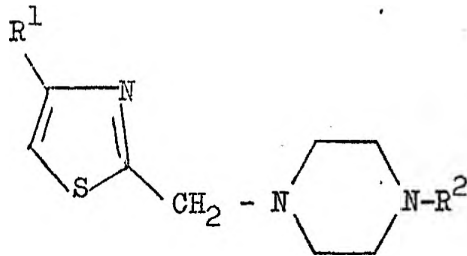
15 donde R¹ es fenilo; R² es fenilo, fenilo individualmente
sustituido con alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄ o doblemente
sustituido con dos radicales seleccionados entre el grupo
formado por halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ y don-
de m es 1 ó 2 y n es 0 o donde m es 1, n es 1 y R³ es etilo
oxazoles de fórmula (IV):



25 donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄
o halógeno; R² es fenilo opcionalmente sustituido con alqui-
lo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, amino alcancilamino
C₂₋₄ y m es 1 ó 2.
tiazoles de fórmula (V):



1 donde R¹ es bencilo, R² es fenilo o p-halofenilo;
o tiazoles de fórmula:



10 donde R¹ es alquilo C₁₋₄ o fenilo opcionalmente sustituido
con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro y haloalquilo C₁₋₄ y
R² es fenilo opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₄;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En los derivados anteriores y cuando sea apropiado, preferiblemente m es 1.

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula

15 (I) son:

1-{2-(5-feniltiofen-2-il)etil}-4-fenilpiperazina

1-(5-metilfuran-2-ilmetil)-4-(3-clorofenil)piperazina

1-{5-(4-metoxifenil)furan-2-ilmetil}-4-fenilpiperazina

1-{5-(3,4-dimetilfenil)furan-2-ilmetil}-4-fenilpiperazina

20 1-{3-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]prop-1-il}-4-(4-metil-
fenil)piperazina

1-{2-(5-feniltiofen-2-il)but-1-il}-4-fenilpiperazina

1-(5-feniltiofen-2-ilmetil)-4-(3,4-dimetilfenil)piperazina

25 1-{3-(5-fenilfuran-2-il)prop-1-il}-4-(4-metilfenil)piperazi-
na

1-{5-(4-metoxifenil)furan-2-ilmetil}-4-(4-metilfenil)pipera-
zina

1-(5-feniloxazol-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina

1-(2-benciltiazol-4-ilmetil)-4-fenilpiperazina

30 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

1 Otros ejemplos ilustrativos de los nuevos compuestos de esta invención son:

1-(5-feniltiofen-2-ilmetil)-4-(3-clorofenil)piperazina

1-(5-feniltiofen-2-ilmetil)-4-(4-metoxifenil)piperazina

5 1-{5-(3-trifluormetil-4-clorofenil)furan-2-ilmetil}-4-(4-fluorfenil)piperazina

1-{3-(5-fenilfuran-2-il)prop-1-il}-4-(3-trifluormetilfenil)piperazina

1-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-4-(3-clorofenil)piperazina

10 1-{2-(4-feniltiazol-2-il)etil}-4-(4-aminofenil)piperazina

1-{2-(4-feniltiazol-2-il)etil}-4-(4-nitrofenil)piperazina

1-(5-feniloxazol-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina

1-{4-(3-trifluormetilfenil)tiazol-2-ilmetil}-4-fenilpiperazina

15 1-(4-feniltiazol-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina

1-{2-[5-(4-clorofenil)oxazol-2-il]etil}-4-fenilpiperazina

1-{2-(5-feniloxazol-2-il)etil}-4-(4-clorofenil)piperazina

1-{2-(5-feniloxazol-2-il)etil}-4-(4-metoxifenil)piperazina

20 1-{1-(5-feniloxazol-2-il)prop-2-il}-4-(4-metilfenil)piperazina

1-{1-(5-feniloxazol-2-il)etil}-4-(4-metilfenil)piperazina

1-(5-feniloxazol-2-ilmetil)-3-metil-4-(4-metilfenil)piperazina

25 1-(5-feniloxazol-2-ilmetil)-2,3-dimetil-4-(4-metilfenil)piperazina

1-{2-[4-(clorofenil)tiazol-2-il]etil}-4-fenilpiperazina

1-{2-(4-feniltiazol-2-il)etil}-4-(4-clorofenil)piperazina

1-{2-(4-feniltiazol-2-il)etil}-4-(4-metoxifenil)piperazina

30 1-{1-(4-feniltiazol-2-il)prop-2-il}-4-(4-metilfenil)piperazina

- 1 1-(1-(4-feniltiazol-2-il)etil)-4-(4-metilfenil)piperazina
1-(4-feniltiazol-2-ilmetil)-4-(4-metanosulfonamidofenil)-
piperazina
- 5 1-{2-[5-(4-clorofenil)furan-2-il] etil}-4-fenilpiperazina
1-{2-(5-fenilfuran-2-il)etil}-4-(4-clorofenil)piperazina
1-{2-(5-fenilfuran-2-il)etil}-4-(4-metoxifenil)piperazina
1-{1-(5-fenilfuran-2-il)prop-2-il}-4-(4-metilfenil)piperazi-
na
- 10 1-{1-(5-fenilfuran-2-il)etil}-4-(4-metilfenil)piperazina
1-(5-fenilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina
1-(5-fenilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metanosulfonamidofenil)pi-
perazina
- 15 1-{4-(4-feniltiazol-2-il)but-1-il}-4-fenilpiperazina
1-(5-feniltiofen-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina
1-(5-feniltiofen-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina
1-(5-metiloxazol-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina
1-(4-metiloxazol-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina
1-{2-(5-metiloxazol-2-il)etil}-4-(4-clorofenil)piperazina
1-{2-(4-metiloxazol-2-il)etil}-4-(3-metilfenil)piperazina
- 20 1-{3-(5-metiloxazol-2-il)prop-1-il}-4-(2-clorofenil)pipera-
zina
1-(5-benciloxazol-2-ilmetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina
1-(4-benciloxazol-2-ilmetil)-4-(3-acetilaminofenil)piperazi-
na
- 25 1-{2-(5-benciloxazol-2-il)etil}-4-(4-nitrofenil)piperazina
1-{2-(5-benciloxazol-2-il)etil}-4-(4-etilfenil)piperazina
1-{3-(5-benciloxazol-2-il)prop-1-il}-4-(4-etoxifenil)pipera-
zina
- 30 1-(5-metiltiazol-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina

- 1 1- (4-metiltiazol-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina
1-{2-(5-metiltiazol-2-il)etil}-4-(4-clorofenil)piperazina
1-{2-(4-metiltiazol-2-il)etil}-4-(3-metilfenil)piperazina
1-{3-(5-metiltiazol-2-il)prop-1-il}-4-(2-clorofenil)piperazina
- 5 1-(5-benciltiazol-2-ilmetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina
1-(4-benciltiazol-2-ilmetil)-4-(3-acetilaminofenil)piperazina
- 10 1-{2-(5-benciltiazol-2-il)etil}-4-(4-aminofenil)piperazina
1-{2-(5-benciltiazol-2-il)etil}-4-(4-etilfenil)piperazina
1-{3-(5-benciltiazol-2-il)prop-1-il}-4-(4-etoxifenil)piperazina
- 15 1-(5-metilfuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina
1-(4-metilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina
1-{2-(5-metilfuran-2-il)etil}-4-(4-clorofenil)piperazina
1-{2-(4-metilfuran-2-il)etil}-4-(3-metilfenil)piperazina
1-{3-(5-metilfuran-2-il)prop-1-il}-4-(2-clorofenil)piperazina
- 20 1-(5-bencilfuran-2-ilmetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina
1-(4-bencilfuran-2-ilmetil)-4-(3-acetilaminofenil)piperazina
1-{2-(5-bencilfuran-2-il)etil}-4-(4-etilfenil)piperazina
1-{3-(5-bencilfuran-2-il)prop-1-il}-4-(4-etoxifenil)piperazina
- 25 1-(5-metiltiofen-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina
1-(4-metiltiofen-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina
1-{2-(5-metiltiofen-2-il)etil}-4-(4-clorofenil)piperazina
1-{2-(4-metiltiofen-2-il)etil}-4-(3-metilfenil)piperazina
1-{3-(5-metiltiofen-2-il)prop-1-il}-4-(2-clorofenil)piperazina
- 30 1-(5-benciltiofen-2-ilmetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina

1 1-(4-benciltiofen-2-ilmetil)-4-(3-acetilaminofenil)piperazi
na

1-{2-(5-benciltiofen-2-il)etil}-4-(4-nitrofenil)piperazina

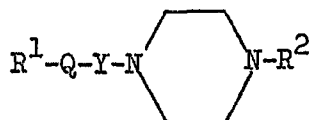
1-{2-(5-benciltiofen-2-il)etil}-4-(4-etilfenil)piperazina

5 1-{3-(5-benciltiofen-2-il)prop-1-il}-4-(4-etoxifenil)pipe-
razina

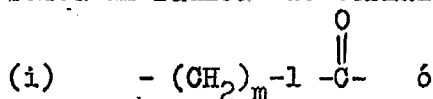
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto de esta invención, se
proporciona un método de preparación de un derivado de pi-
perazina de fórmula (I), o una sal de adición de ácido del
10 mismo, que consiste en:

reducir un compuesto de fórmula:

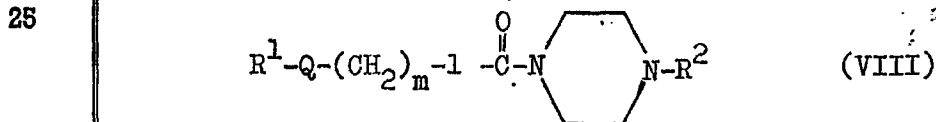


donde R¹, R² y Q son los definidos anteriormente e Y repre-
senta un radical de fórmula:



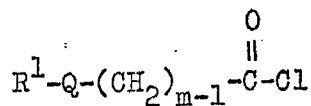
con la condición de que cuando Y representa un radical de
fórmula (ii) el correspondiente átomo de nitrógeno del ani-
llo de piperazina está maternizado.

La reducción de la amida de fórmula (VIII)

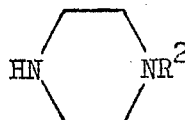


puede efectuarse utilizando agentes reductores químicos co-
mo B₂H₆ o hidruro de litio y aluminio. Los disolventes eté-
reos como el tetrahidrofurano son útiles para efectuar la
30 reacción, que se lleva a cabo preferiblemente a una tempera-

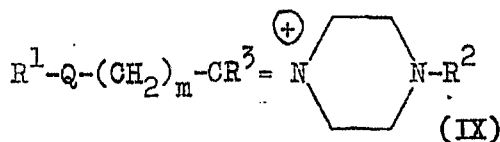
1 tura de 0 a 80°C. Las amidas de fórmula (VIII) pueden pre-
pararse por reacción de un cloruro de ácido (preparado por
ejemplo a partir del correspondiente ácido por reacción con
cloruro de tionilo) de fórmula:



con la fenilpiperazina de fórmula:



La reducción de los compuestos de fórmula (IX)



15 puede efectuarse utilizando las condiciones de reacción des-
critas en J.A.C.S. 93, 2897-2904 (1971) o en Synthesis
135-146 (1975). La reducción se efectúa preferiblemente em-
pleando cianoborohidruro sódico pero son posibles otras for-
mas de reducción, por ejemplo empleando hidrogenación cata-
lítica u otros agentes reductores químicos adecuados. Como
20 en el caso anterior, la reducción se lleva a cabo preferi-
blemente a una temperatura de 0 a 80°C.

25 Los compuestos de fórmula (I) producidos por los
procedimientos anteriores pueden ser aislados per se o en
forma de sal de adición de ácido.

30 Las sales de adición de ácido son preferiblemente
las sales de adición no tóxicas y farmacéuticamente acepta-
bles con ácidos adecuados, como las formas con ácidos inor-
gánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sul-
fúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos, por ejemplo áci-

1 dos orgánicos carboxílicos como glicólico, maleico, hidro-
ximeleico, málico, tartárico, cítrico, salicílico, o-aceto-
xibenzoico, nicotínico o isonicotínico o ácidos orgánicos
5 sulfónicos como metanosulfónico, etansulfónico, 2-hidroxie-
tanosulfónico, toluen-p-sulfónico o naftalen-2-sulfónico.
Aparte de las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables, también están incluidas otras sales dentro del
término "sales de adición de ácido", como, por ejemplo, las
10 formadas con ácido pícrico u oxálico; pueden servir como
productos intermedios en la purificación de los compuestos
o en la preparación de otros, por ejemplo otras sales de
adición de ácido farmacéuticamente aceptables o son útiles
para identificación, caracterización o purificación de las
bases.

15 La sal de adición de ácido resultante puede conver-
tirse en el compuesto libre por métodos conocidos, por ejem-
plo por tratamiento con una base, tal como un hidróxido o
alcóxido metálico, por ejemplo un hidróxido alcalino o al-
calino térreo como hidróxido de litio, hidróxido sódico,
20 hidróxido potásico o hidróxido cálcico; un carbonato metá-
lico, como un carbonato o hidrógeno-carbonato alcalino o
alcalinotérreo; amoniaco o un preparado cambiador del ión
hidroxilo o cualquier otro reactivo adecuado.

25 La sal de adición de ácido resultante también pue-
de convertirse en otra sal de adición de ácido siguiendo mé-
todos conocidos; por ejemplo, una sal con un ácido inorgá-
nico puede ser tratada con una sal metálica, por ejemplo una
sal de sodio, bario o plata, de un ácido en un diluyente
adecuado donde la sal inorgánico resultante sea insoluble y
30 porlotanto se separe del medio de reacción. Una sal de adi-

1 ción de ácido también puede convertirse en otra sal de adición de ácido por tratamiento con un preparado cambiador de anión.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un preparado farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables han demostrado su utilidad en el tratamiento profiláctico y terapéutico de las enfermedades de hipersensibilidad inmediata como el asma en los mamíferos. Los compuestos son poco tóxicos.

15 Los compuestos o composiciones de esta invención pueden ser administrados por diversas vías y para este fin pueden ser formulados en diferentes formas. Así, los compuestos o composiciones pueden ser administrados por vía oral, rectal, tópica o parenteral (v.g. por inyección o por infusión intravenosa continua o discontinua) en forma de, 20 por ejemplo, tabletas, rótulas, tabletas sublinguales, pape lillos, sobrecitos, elixires, suspensiones, supositorios, aerosoles, ungüentos (por ejemplo, conteniendo de 1 a 10 % en peso del compuesto activo en una base adecuada), cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones y suspensiones para 25 inyección en medios fisiológicamente aceptables y polvos envasados estérilmente absorbidos sobre un material de soporte para preparar soluciones para inyección.

30 Ventajosamente para este fin, las composiciones pueden presentarse en forma de dosis unitarias, conteniendo preferiblemente cada dosis unitaria de 5 a 500 mg de un com-

1 puesto de fórmula I (de 5,0 a 50 mg en el caso de la admi-
nistración parenteral, de 5,0 a 50 mg en el caso de las in-
halaciones y de 25 a 500 mg en el caso de la administración
oral o rectal). Pueden administrarse dosis de 0,5 a 300
5 mg/kg por día, preferiblemente de 0,5 a 20 mg/kg de ingre-
diente activo, aunque, naturalmente, se entiende fácilmente
que la cantidad de compuesto o compuestos de fórmula (I)
realmente administrada será determinada por un médico a la
vista de todas las circunstancias relevantes tales como el
10 estado que ha de ser tratado, la elección del compuesto que
ha de ser administrado y la elección de la vía de adminis-
tración y, por lo tanto, no se pretende que las dosis pre-
feridas mencionadas limiten el alcance de esta invención en
modo alguno.

15 Las formulaciones de esta invención normalmente es-
tán constituidas por lo menos por un compuesto de fórmula I
mezclado con un vehículo o diluido con un vehículo o ence-
rrado o encapsulado en un vehículo ingerible en forma de
cápsula, sello, bolsita, papélillo u otro envase o en un en-
20 vase de un solo uso tal como una ampolla. El vehículo o di-
luyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido,
que sirve como vehículo, excipiente o medio de la sustancia
terapéutica activa.

25 Algunos ejemplos de los diluyentes o vehículos que
pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de esta
invención son la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, ma-
nitol, propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda
blanca, caolín, dióxido de silicio ahumado, celulosa micro-
30 cristalina, silicato cálcico, sílice, polivinilpirrolidina,
alcohol cetoestearílico, almidón, almidones modificados,

1 goma arábica, fosfato cálcico, manteca de cacao, ésteres
etoxilados, aceite de teobroma, aceite de aráquida, algina-
tos, tragacanto, gelatina, jarabe de la Farmacopea Británi-
ca, metilcelulosa, monolaurato de polioxietilensorbitano,
5 lactato de etilo, hidroxibenzoato de metilo y propilo, trio-
leato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano y alcohol
oleílico y propelentes como tricloromonofluormetano, diclo-
rodifluormetano y diclorotetrafluoretano. En el caso de
las tabletas, puede incorporarse un lubricante para evitar
10 la adherencia y pegado de los ingredientes pulverizados a
los troqueles y a la matriz de la máquina formadora de ta-
bletas. Para este fin, pueden emplearse por ejemplo los es-
tearatos de aluminio, magnesio o calcio, el talco o un acei-
te mineral.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Monohidrocioruro de 1-(5-(4-clorofenil)furan-2-ilmetil)-4
(3-bromofenil)piperazina

20 Se someten a reflujo 6,67 g (0,03 moles), de ácido
5-(4-clorofenil)-2-furoico (Australian Journal of Chemistry,
26, 1147 (1973)) en 100 ml de benceno con 4,5 ml de cloruro
de tionilo, durante hora y media. Después de separar el ex-
ceso de cloruro de tionilo, el cloruro de ácido restante en
benceno se agrega gota a gota, agitando y enfriando, a una
25 mezcla de 7,23 g (0,03 moles) de N-(3-bromofenil)piperazina
y 4,5 ml (alrededor de 0,03 moles) de trietilamina en 100
ml de benceno. Después de agitar durante 1 hora a la tempe-
ratura ambiente, la mezcla se sacude con 100 ml de agua. La
fase bencénica separada se lava de nuevo con una solución
30 salina saturada y después se evapora para dar un aceite que

1 cristaliza fácilmente. El producto se recristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo (60-80°C) (1:3 en volumen) para dar 12,3 g de 1-{5-(4-clorofenil)-2-furoil}-4-(3-bromofenil)piperazina, p.f. 130°C.

5 Se disuelven 4,45 g (0,01 moles) de la amida terciaria anterior en 30 ml de tetrahidrofurano seco y se agrega gota a gota, agitando y enfriando a 0°C, a 20 ml de una solución 1 N de diborano en tetrahidrofurano (Nota: la reacción se lleva a cabo bajo nitrógeno). La temperatura asciende hasta unos 8°C y la solución turbia resultante se somete a reflujo durante 1 hora. La solución transparente de color amarillo pálido se enfría y después se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos con 20 ml de HCl 5 N. Después de enfriar el nuevo, se alcaliniza la solución
10 (NaOH 4 N) y se extrae con éter dietílico. Después de secar sobre sulfato magnésico, el extracto etéreo se evapora para dar un aceite que se convierte en su monohidrocloruro dando 2,8 g del compuesto del título, p.f. 217°C.

15 De forma similar se preparan los siguientes compuestos:
20

EJEMPLO 2

1-{5-(4-Clorofenil)furan-2-ilmetil}-4-(3-trifluormetil)4-clorofenil)piperazina, p.f. 104°C.

EJEMPLO 3

25 1-{5-(4-Metilfenil)furan-2-ilmetil}-4-fenilpiperazina, p.f. 87°C.

EJEMPLO 4

1-{5-(2-Metilfenil)furan-2-ilmetil}-4-fenilpiperazina, p.f. 67°C.

30 EJEMPLO 5

1 1-{5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-ilmetil}-4-fenilpiperazina,
p.f. 92°C.

EJEMPLO 6

5 1-{5-(3-Trifluórometil-4-clorofenil)furan-2-ilmetil}-4-fenil-
piperazina, p.f. 102°C.

EJEMPLO 7

Monohidrocioruro de 1-{5-(3-trifluormetil-4-clorofenil)fu-
ran-2-ilmetil}-4-(3-clorofenil)piperazina, p.f. 216°C.

EJEMPLO 8

10 1-{5-(3-Trifluormetil-4-clorofenil)furan-2-ilmetil}-4-(4-
metilfenil)piperazina, p.f. 126°C.

EJEMPLO 9

Monohidrocioruro de 1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-(3-cloro-
fenil)piperazina, p.f. 208°C.

15 En los siguientes Ejemplos 10 a 15, la etapa de
reducción final se lleva a cabo utilizando el método de re-
ducción interna de K.M. Biswas y A.H. Jackson, Tetrahedron
24, 1145 (1967).

EJEMPLO 10

20 1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetilfenil)pipe-
razina

25 Se agitan 6,0 g. (0,015 moles) de 1-(5-fenil-2-fu-
roil)-4-(3-trifluormetilfenil)piperazina y 1,28 g (0,034
moles) de borohidruo sódico en 25 ml de diglima, bajo ni-
trógeno, y se añade gota a gota, agitando continuamente, 6
30 ml (0,045 moles) de eterato de trifluoruro de boro bidesti-
lado en 20 ml de diglima. La solución transparente resultan-
te se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y des-
pués se evapora para separar la diglima. El residuo se dilu-
ye cuidadosamente con 100 ml de agua, seguidos de 20 ml de

1 HCl 5 N y la mezcla se calienta en un baño de vapor duran-
te 15 minutos. Se enfría la mezcla y se alcaliniza con
NaOH 4 N y después se extrae con éter dietílico. El extrac-
to etéreo secado sobre sulfato magnésico se evapora para
5 dar un aceite que no cristaliza. El producto se convierte
en el hidrocioruro y después se reconvierte en la base li-
bre como en el Ejemplo 40. La base se obtiene en forma de
aceite móvil que enfriando muy intensamente cristaliza,
p.f. 56°C.

10 De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

EJEMPLO 11

1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)piperazina,
p.f. 150°C.

15 EJEMPLO 12

1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina, p.f. 106°C.

EJEMPLO 13

1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina,
p.f. 114°C.

20 EJEMPLO 14

1-{5-(3,4-Dimetilfenil)furan-2-ilmetil}-4-(3-trifluormetil-
4-clorofenil)piperazina, p.f. 80°C.

EJEMPLO 15

25 Monohidrocioruro de 1-{5-(3,4-dimetilfenil)furan-2-ilmetil}-
4-(3-metoxifenil)piperazina, p.f. 200°C.

EJEMPLO 16

1-{5-(4-Metoxifenil)furan-2-ilmetil}-4-(3-trifluormetil-4-
clorofenil)piperazina, p.f. 100°C.

30 EJEMPLO 17

1-{5-(4-Metoxifenil)furan-2-ilmetil}-4-fenilpiperazina,

1 p.f. 96°C.

EJEMPLO 18

1-{5-(4-Metoxifenil)furan-2-ilmetil}-4-(3-trifluormetilfenil)piperazina, p.f. 74°C.

5

EJEMPLO 19

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina

Se hace reaccionar el ácido 5-fenil-2-tiofencarboxílico (Khim. Geterosikl. Soedin, 1967, 1020 (Rusia)) como en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (recristalizado en éter de petróleo (60-80°C) conteniendo algunas gotas de acetado de etilo), p.f.88°C.

10

EJEMPLO 20

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(3-clorofenil)piperazina

Se hace reaccionar el ácido 5-fenil-2-tiofencarboxílico como en el Ejemplo 1 para formar la amida que después se reduce al compuesto del título como en el Ejemplo 10, p.f.115°C.

15

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

20

EJEMPLO 21

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(4-metoxifenil)piperazina.
p.f. 136°C.

EJEMPLO 22

1-(5-Fenil-tiofen-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetil-4-clorofenil)piperazina, p.f. 114°C.

25

EJEMPLO 23

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina,
p.f. 135°C.

EJEMPLO 24

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetilfenil)pipe-

30

1 razina, p.f. 94°C.

EJEMPLO 25

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(4-fluorfenil)piperazina,
p.f. 128°C.

5 EJEMPLO 26

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(3,4-dimetilfenil)piperazina,
p.f. 130°C.

EJEMPLO 27

1-(5-(3,4-Dimetilfenil)furan-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina

10 Se añaden rápidamente 4,0 g (0,02 moles) de 5-(3,4-
dimetilfenil)furan-2-carboxaldehído, preparado por el méto-
do de C.S. Davis y G.S. Loughheed, J.Het. Chem. 4, 153
(1967), a una solución agitada de 3,2 g (0,02 moles) de
15 N-fenilpiperazina en 30 ml de metanol, ajustada a pH 7 (uti-
lizando metanol/HCl). Al cabo de 30 minutos se añade gota
a gota una solución de 0,48 g (0,0075 moles) de cianoboro-
hidruro sódico en 10 ml de metanol y la mezcla se agita a
la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de sepa-
rar el metanol por evaporación, el sólido resultante se pu-
20 rifica por cromatografía en gel de sílice. Se combinan las
fracciones que contienen el compuesto deseado, se evaporan
y el sólido cristalino que se forma se recrystaliza en éter
de petróleo (60-80°C) para dar el compuesto del título, p.f.
110°C.

25 De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

EJEMPLO 28

1-(5-(3-Trifluormetil-4-clorofenil)furan-2-ilmetil)-4-(4-
30 fluorfenil)piperazina, p.f. 94°C.

1

EJEMPLO 29

1-(5-(4-Clorofenil)furan-2-ilmetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina, p.f. 149°C.

5

EJEMPLO 30

1-(5-(4-Metoxifenil)furan-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina, p.f. 138°C.

10

EJEMPLO 31

Monohidrocloreuro de 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetilfenil)piperazina, p.f. 210°C.

15

EJEMPLO 32

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)piperazina, p.f. 140°C.

20

EJEMPLO 33

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(3-clorofenil)piperazina,

El ácido 5-metil-2-furoico, preparado por el método de D.J. Chadwick y colaboradores, J.C.S. Perkin I, 1766 (1973), se hace reaccionar como en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título, p.e. 145°C/0,01 mm (Kugelrohr).

25

EJEMPLO 34

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina

El ácido 5-metil-2-furoico se convierte como en el Ejemplo 1 en la amida que después se reduce al compuesto del título como en el Ejemplo 53, p.e. 115°C/0,01 mm (Kugelrohr).

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

30

EJEMPLO 35

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina, p.f. 52°C.

EJEMPLO 36

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metoxifenil)piperazina,

1 p.f. 86°C.

EJEMPLO 37

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(4-clorofenil)piperazina,

p.f. 78°C.

5

EJEMPLO 38

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetil-4-clorofenil)

piperazina

 Aceite amarillo pálido que se descompone parcialmente al destilar.

10

EJEMPLO 39

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetilfenil)piperazina,

na, p.e. 105°C/0,02 mm (Kugelrohr).

EJEMPLO 40 (a)

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(4-fluorfenil)piperazina,

15

p.f. 50°C.

EJEMPLO 40 (b)

1-(5-Metilfuran-2-ilmetil)-4-(3,4-dimetilfenil)piperazina,

p.f. 47°C.

EJEMPLO 41

20

1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina

 El ácido 5-t-butil-2-furoico, Bull. Soc. Chim. France, 1166 (1962), se hace reaccionar como en el Ejemplo 34 para dar el compuesto del título, p.f. 48°C.

25

 De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

EJEMPLO 42

1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)piperazina,

p.f. 62°C.

30

EJEMPLO 43

1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-(3-clorofenil)piperazina,

1 p.e. 140°C/0,01 mm (Kugelrohr).

EJEMPLO 44

1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metoxifenil)piperazina,
p.f. 70°C.

8 EJEMPLO 45

1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetil-4-clorofe-
nil)-piperazina, p.e. 130°C/0,01 mm (Kugelrohr).

EJEMPLO 46

10 1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-(3-trifluormetilfenil)pipe-
razina, aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 47

1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-(4-fluorfenil)piperazina,
aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 48

15 1-(5-t-Butilfuran-2-ilmetil)-4-(3,4-dimetilfenil)piperazina,
p.f. 70°C.

EJEMPLO 49

1-{3-(5-Fenilfuran-2-il)prop-1-il}-4-fenilpiperazina

20 El ácido 5-fenil-2-furan-propiónico, J. Heterocyc.
Chem. 6, 713 (1969), se hace reaccionar como en el Ejemplo
34 para dar el compuesto del título, p.f. 95°C.

De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

EJEMPLO 50

25 1-{3-(5-Fenilfuran-2-il)prop-1-il}-4-(4-metilfenil)pipera-
zina, p.f. 92°C.

EJEMPLO 51

30 1-{3-(5-Fenilfuran-2-il)prop-1-il}-4-(3-trifluormetilfenil)-
piperazina, p.f. 56°C.

1

EJEMPLO 52

1-{3-[5-(4-Clorofenil)furan-2-il]prop-1-il}-4-(4-metilfenil)-piperazina, p.f. 130°C.

5

EJEMPLO 53

1-{3-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]prop-1-il}-4-(4-metilfenil)piperazina, p.f. 100°C.

10

EJEMPLO 54

1-{3-(5-Feniltiofen-2-il)prop-1-il}-4-(4-metilfenil)piperazina, p.f. 92°C.

15

EJEMPLO 55

(a) 1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina

Se hace reaccionar el ácido 5-fenil-2-furancarboxílico como en el Ejemplo 1 para formar la amida que se reduce al compuesto del título como en el Ejemplo 10, p.f. 170°C.

(b) 1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-(4-aminofenil)piperazina,

El producto de la etapa (a) se hidrogena y se trata como en el Ejemplo 60, p.f. 102°C.

(c) 1-(5-Fenilfuran-2-ilmetil)-4-(4-metanosulfonamidofenil)piperazina.

25

Se agitan 2,9 g (0,009 moles) del producto de la etapa (b) en 50 ml de éter anhidro a la temperatura ambiente y se hace reaccionar con 0,68 ml de cloruro de metanosulfonilo en presencia de 1,2 ml de trietilamina. La mezcla se agita durante la noche y después se evapora el éter para dar un sólido que se reparte entre agua y cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con solución saturada de cloruro sódico y se evapora para dar el compuesto deseado en forma de sólido muy cristalino que se recristaliza en acetato de etilo, p.f. 178°C.

30

1 De forma similar se prepara el siguiente compuesto:

EJEMPLO 56

1-(5-Feniltiofen-2-ilmetil)-4-(4-metanosulfonamidofenil)pi-
perazina, p.f. 188°C.

5

EJEMPLO 57

Monohidrocioruro de 1-{2-(5-fenilfuran-2-il)prop-1-il}-4-
fenilpiperazina

10

Se oxidan 8,0 g (0,04 moles) de 5-fenil-2-(2-hi-
droxipropil)furano a la correspondiente cetona, por el mé-
todo de S.L. Huang y colaboradores, J.O.C. 41, 3329 (1976).
Se obtienen 4,0 g de la cetona en forma de aceite pardo
que se hace reaccionar con N-fenilpiperazina y cianoboro-
hidruro sódico como en el Ejemplo 70, pero durante 3 días.
Después de purificar por cromatografía en columna, se obtie-
ne el compuesto del título en forma de aceite de color pa-
ja que no cristaliza y se convierte en su monohidrocioruro
(acetato de etilo-cloruro de hidrógeno) (1,3 g), p.f. 206°C.

15

De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

20

EJEMPLO 58

1-{2-(5-Feniltiofen-2-il)prop-1-il}-4-fenilpiperazina
p.f. 98°C.

EJEMPLO 59

25

Monohidrocioruro de 1-{2-(5-feniltiofen-2-il)but-1-il}-4-
fenilpiperazina, p.f. 200°C.

EJEMPLO 60

30

Una solución de 7,28 g (0,02 moles) de 1-(5-feni-
loxazol-2-ilmetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina en 50 ml de
ácido acético glacial se hidrogena sobre 100 mg de catali-

1 zador de paladio al 5 % en carbón, a la presión atmosférica
y a la temperatura ambiente, hasta que la absorción de hi-
drógeno es completa. Se evapora el disolvente a vacío y el
residuo se trata con una solución acuosa de bicarbonato
5 sódico dando un sólido cristalino blanco. Peso después de
sacar = 6,54 g (98 %), p.f. 130°C.

EJEMPLO 61

1-(5-Feniloxazol-2-ilmetil)-4-(4-acetamidofenil)piperazina

10 Se calientan 3,0 g (0,009 moles) del compuesto
4-aminofenílico del Ejemplo 60 en un baño de vapor con 5
ml de ácido acético glacial y 10 ml de anhídrido acético,
durante 1 hora. La mezcla se vierte en 200 ml de agua, se
agita bien y el precipitado recogido se lava con agua y se
seca. Después de recrystalizar en metanol, el producto pesa
15 2,45 g y funde a 196-197°C.

EJEMPLO 62

1-(5-Feniloxazol-2-ilmetil)-4-(4-hidroxifenil)piperazina

20 Se añaden lentamente 5,02 g (0,066 moles) de pro-
pano-1-tiol a una suspensión agitada de 3,17 g de una mez-
cla de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral (0,066 mo-
les) en 140 ml de dimetilformamida anhidra. A la solución
de propan-1-tiolato sódico así formada se añaden 7,7 g
(0,022 moles) de 1-(5-feniloxazol-2-ilmetil)-4-(4-metoxife-
nil)piperazina. La solución se calienta a reflujo en un ba-
25 ño de aceite durante 2 horas, en atmósfera de nitrógeno.
Después la mezcla se vierte en 600 ml de agua y se extrae
tres veces con 200 ml cada vez de acetato de étilo. Los ex-
tractos se sacuden varias veces con agua, se secan y se eva-
poran hasta formar un sólido blanco. Después de recrista-
30 lizar en dioxano/éter de petróleo (60-80°C), el producto

1 pesa 5,5 g (74,5 %), p.f. 189-190°C.

5 Los ejemplos adicionales siguientes ilustran la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de esta invención. El compuesto activo utilizado fue la 1-(2-benciltiazol-4-ilmetil)-4-fenilpiperazina, aunque los expertos en este campo observarán que pueden ser utilizados de igual forma otros compuestos sólidos activos de esta invención.

EJEMPLO 63

10 Se preparan cápsulas de gelatina dura utilizando los siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Compuesto activo	250
Almidón seco	200
15 Estearato magnésico	10

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO 64

20 Se repite el procedimiento anterior pero se utiliza celulosa microcristalina en lugar de almidón.

EJEMPLO 65

Se preparan tabletas utilizando los siguientes componentes:

	<u>Cantidad (mg/tableta)</u>
25 Compuesto activo	500
Almidón	100
Estearato magnésico	7
Amberlite XE88	5

30 El almidón y el compuesto activo se mezclan entre sí y se agrega agua suficiente para obtener una dispersión

1 uniforme. Después la mezcla se tamiza en mojado y se seca. Después de secar, el material se tamiza de nuevo y a continuación se añaden el estearato magnésico y la resina amberlite. Finalmente la mezcla se comprime en tabletas.

5 EJEMPLO 66

Se prepara otra fórmula para tabletas utilizando los siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/tableta)</u>
Compuesto activo	250
10 Celulosa microcristalina	400
Dióxido de silicio ahumado	10
Acido esteárico	5

Los componentes se mezclan y se combinan para formar tabletas.

15 EJEMPLO 67

Se prepara una solución aerosol conteniendo los siguientes componentes:

	<u>% en peso</u>
20 Ingrediente activo	0,25
Etanol	29,75
Propelente 22 (clorodifluormetano)	70

25 El compuesto activo se mezcla con el etanol y la mezcla se agrega al propelente 22, se enfría a -30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. Después se introduce la cantidad requerida en un envase de acero inoxidable y se diluye con una cantidad medida de propelente. A continuación se fijan las unidades de válvula en el envase.

EJEMPLO 68

30 Se prepara una fórmula para supositorios conteniendo 200 mg del compuesto, con los siguientes ingredientes:

1	Compuesto activo	200 mg
	Polietilenglicol 1000	750 mg
	Polietilenglicol 4000	250 mg

5 El compuesto activo se mezcla con las bases glicólicas fundidas y después la mezcla se vierte en moldes apropiados para supositorios para obtener el peso de ingrediente activo deseado.

EJEMPLO 69

Se prepara un ungüento con la siguiente fórmula:

10	Compuesto activo	1 % en peso
	Parafina blanda blanca	c.s. hasta 100 %

El compuesto activo se agrega a la parafina fundida y después se deja enfriar la mezcla.

EJEMPLO 70

15 Se prepara una crema tópica con los siguientes ingredientes:

		<u>g</u>
	Compuesto activo	0,5
	Cetomacrogol 1000	2,8
	Alcohol cetosteárico	11,2
20	Parafina líquida	8,0
	Agua c.s. hasta	100

25 El principio activo se suspende en la parafina líquida. Se agrega el alcohol cetosteárico y la mezcla se calienta a 70°C con agitación. Se disuelve el Cetomacrogol 1000 en 60 g de agua y se calienta a 70°C. Después se mezcla en las dos soluciones con agitación y se continúa agitando hasta que la temperatura desciende hasta la ambiente. Después se completa la crema hasta el peso deseado con agua y se pasa por un molino coloidal de acero inoxidable colocado a una apertura de 15/1000 pulgadas (0,381 mm).

30

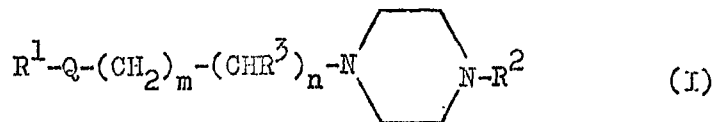
1

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

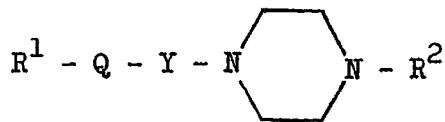
1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de fenilpiperazina de fórmula (I):



10

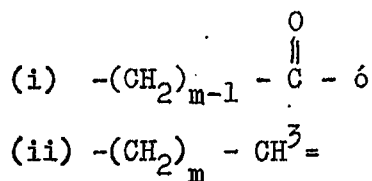
donde R¹ es bencilo, alquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido; R² es fenilo opcionalmente sustituido; R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; Q es furano, tiofeno, oxazol o tiazol; m es 1 a 3 y n es 0 ó 1; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20

donde R¹, R² y Q son los definidos anteriormente e Y representa un radical de fórmula:

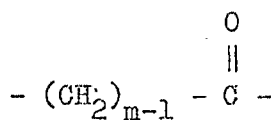


25

con la condición de que cuando Y representa un radical de fórmula (ii) el correspondiente átomo de nitrógeno del anillo de piperazina está cuaternizado, con un agente reductor químico adecuado, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0 y 80°C aproximadamente y, opcionalmente, en presencia de un disolvente orgánico etéreo.

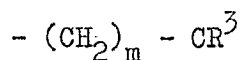
30

1 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde Y representa un radical de fórmula:



5 y en el producto obtenido n es cero.

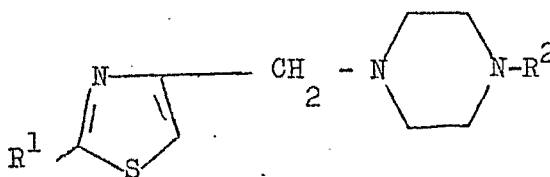
3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde Y representa un radical de fórmula:



10 y en el producto obtenido n es 1.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R¹ y R² representan independientemente fenilo opcio-
nalmente sustituido con uno o dos radicales seleccionados
entre halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, amino, al-
canoilamino C₂₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro y alquilsul-
fonamido C₁₋₄.

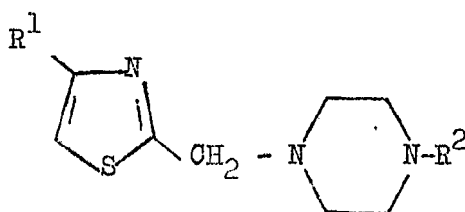
5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la fórmula del producto obtenido es:



25 donde R¹ es bencilo y R² es fenilo o p-halofenilo.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la fórmula del producto obtenido es:

1

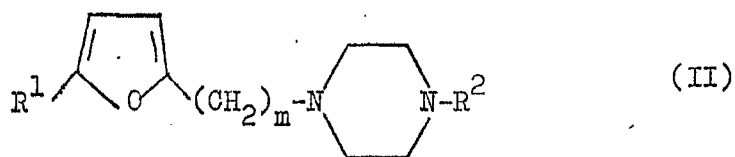


5

donde R^1 es alquilo C_{1-4} o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , nitro y haloalquilo C_{1-4} y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-4} .

10

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la fórmula del producto obtenido es



15

20

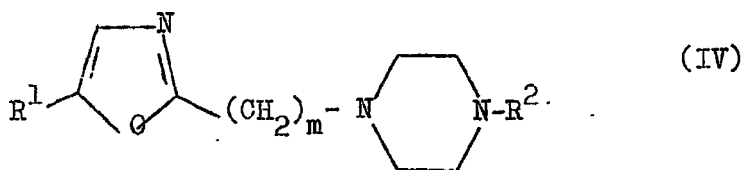
donde R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , amino, alquilsulfonamido C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} y m es 1 ó 2, con la excepción de los compuestos donde R^1 es fenilo no sustituido, m es 1 y R^2 es fenilo (o dihalofenilo) no sustituido; o donde R^1 es metilo, m es 1 y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con un radical individual seleccionado entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o disustituido con dos radicales alquilo C_{1-4} .

25

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la fórmula del producto obtenido es:

30

1



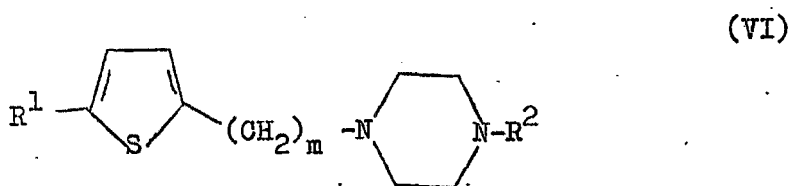
5

donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} o halógeno; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, amino o alcanoilamino C_{2-4} y m es 1 ó 2.

10

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde de la fórmula del producto obtenido es:

15



20

donde R^1 es fenilo; R^2 es fenilo, fenilo individualmente sustituido con alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} o doblemente sustituido con dos radicales seleccionados entre el grupo formado por halógeno, haloalquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} y m es 1 ó 2.

25

10. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el nombre del producto obtenido es 1-(2-benciltiazol-4-ilmetil)-4-fenilpiperazina.

30

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE FENILPIPERAZINA.

E

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de treinta y
tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 marzo 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

30

