



19 OCT.  
PATENTE DE INVENCION  
=====

CASE 410 - PIPERAZINES N,N-DISUBSTITUEES.

261 826

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevas piperacinas  
N,N-disubstituídas".

=====

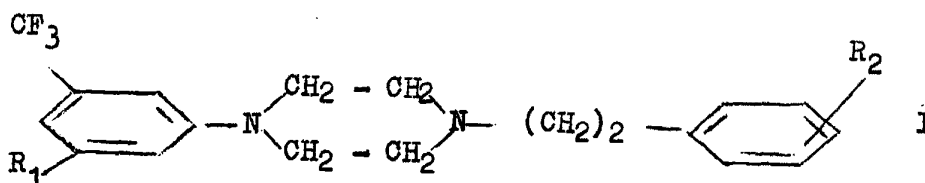
*Solicitante:* MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en  
Dagenham, Essex, Inglaterra.

=====

La presente invención tiene por objeto un  
procedimiento para la obtención de nuevos derivados  
de la piperacina de la fórmula general



261826



(en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical trifluorometilo y  $R_2$  en posición meta o para, representa un átomo de hidrógeno o un radical nitro, amino, mono o dialcoholamino, mono o dihidroxialcoholamino, acilamido alifático (comprendido el sulfamido), N-alcohol acilamido alifático, carbamoilamino, o alcoxi carbonilamino (comprendido el cloroalcoxicarbonilamino); así como las sales de adición de estos compuestos. En cada uno de los sustituyentes al nitrógeno mencionados,

5.

10. el número de átomos de carbono no excede de 4.

Los compuestos según la presente invención gozan de propiedades terapéuticas valiosas, en particular una acción psicótropa que las hace utilizables particularmente para el tratamiento de los desórdenes psicóticos.

15. Entre los compuestos de la fórmula I se prefieren aquellos para los cuales  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical trifluorometilo,  $R_2$  representa un grupo amino, mono o dialcoholamino, mono o dihidroxialcoholamino o un radical acilamino alifático (definidos como anteriormente) por ejemplo, las (p-amino-fenil-2-etil)-1- (m-trifluorometil fenil)-4 piperacina; (p-formamidofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina; (p-hidroxi-etilaminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometil-fenil)-4 piperacina; (p-dimetilaminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometil fenil)-4 piperacina;

20.

25.



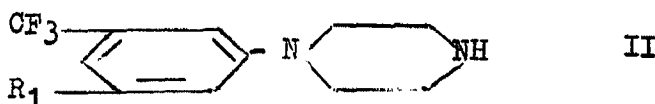
261826

(m-aminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometil fenil)-4 piperacina; y (p-acetamidofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina.

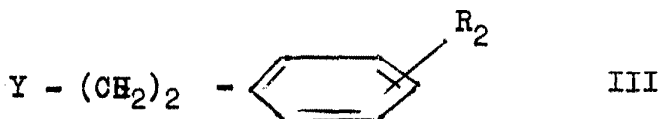
5. Entre estos, en particular la (p-aminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina y sus sales producen un aumento interesante en la actividad psicomotriz respecto a los enfermos deprimidos.

Los compuestos según la presente invención pueden prepararse por uno de los métodos siguientes:

10. a - Reacción de una N-fenilpiperacina de la fórmula general



(en la que R<sub>1</sub> se define como anteriormente) con un compuesto de la fórmula general



15. (en la que Y representa la mitad ácida de un éster reactivo, tal como un átomo de halógeno o resto sulfúrico o sulfónico y R<sub>2</sub> se define como anteriormente).

20. Se efectúa la reacción de preferencia por calentamiento de los reactivos en un disolvente inerte (con relación a éstos) tal como un alcohol, (por ejemplo, el etanol), una cetona, (por ejemplo, la acetona), un hidrocarburo bencénico o un hidrocarburo halogenado, en presencia de un aceptador de ácido tal como un metal

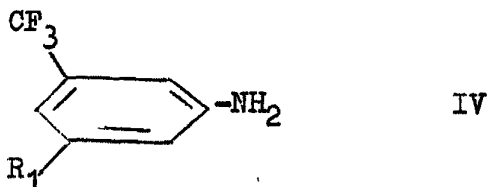
261826



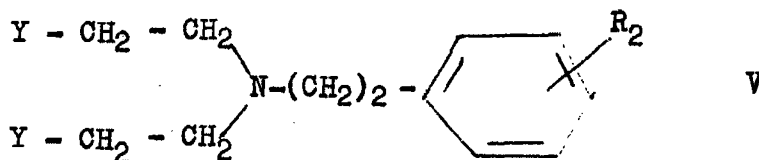
alcalino o uno de sus derivados (por ejemplo, carbonato, alcoholato, amido, hidruro) o también una base terciaria tal como la trietilamina. Es práctico utilizar como fijador de ácido un exceso de la N-fenilpiperacina de la fórmula II.

5.

b - Reacción de una anilina de la fórmula general



con un compuesto de la fórmula general



(en los que  $R_1$ ,  $R_2$  e Y tienen las definiciones anteriores).

10.

Se puede efectuar la reacción en presencia o en ausencia de disolvente y de aceptador de ácido, pero se prefiere operar en su presencia, como se ha indicado en la variante (a).

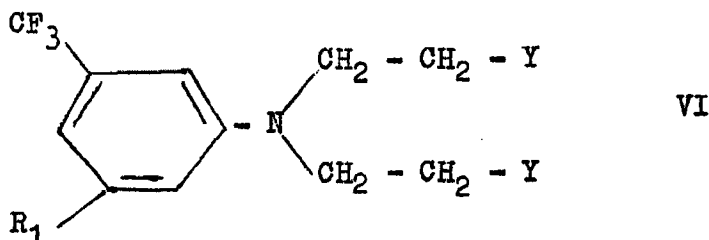
c - Reacción de un compuesto de la fórmula

15.

general:



261826

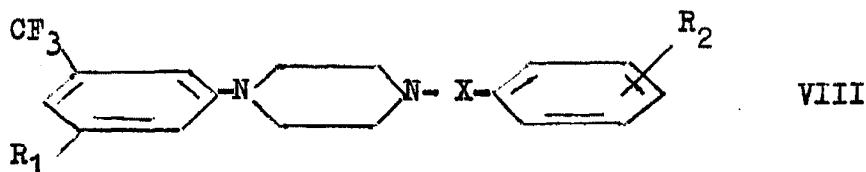


con un compuesto de la fórmula general:



(en las que  $R_1$ ,  $R_2$  e Y tienen las significaciones anteriores), siendo las condiciones de la reacción las mismas que para la variante (b).

5. d - Reducción de un compuesto de la fórmula general



(en la que X representa un radical  $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $R_1$  y  $R_2$  tienen las definiciones anteriores).

10. Se efectúa la reducción del radical  $-\text{CO}-$  de preferencia por el hidruro de litio-aluminio según los métodos generales conocidos por la literatura. Para la reducción del radical  $-\text{CH}=\text{CH}-$  se prefiere operar por hidrogenación catalítica.

19 OCT.



261320

e - Los compuestos de fórmula I, en la que  $R_2$  es un radical p-nitro pueden prepararse igualmente por reacción del p-nitro estireno.



sobre una piperacina de fórmula II.

5. f - Los compuestos de fórmula I, en la que  $R_2$  representa un radical m- o p- amina primaria, pueden prepararse por reducción de los compuestos nitrados correspondientes según los métodos conocidos, por ejemplo por hidrogenación catalítica.

10. g - Los compuestos de fórmula I, en la que  $R_2$  representa un radical m-nitro, pueden prepararse por desaminación reductora de un diazo derivado del compuesto m-nitro p-amino correspondiente.

15. Los especialistas pueden reconocer que la definición  $R_2$  contiene diferentes radicales fácilmente transformables uno en otro por métodos conocidos y naturalmente ésta transformación está comprendida en el invento. Así se puede transformar  $R_2$  = radical amino primario: -en radical mono- o dialcoholamino por aco-

20. hilación, por ejemplo, por reacción con un éster de alcohol en presencia de un aceptador de ácido; - en radical acilamido por acilación, por ejemplo, acetilación con el anhídrido acético o formilación con el ácido fórmico;

25. - en radical mono o dihidroxialcoholamino, por reacción del compuesto amina primaria con por ejemplo, el cloro

19007



261826

formiato de cloretilo y después hidrólisis alcalina o con un óxido de alcoholeno tal como el óxido de etileno; - en radical alcohiloxicarbonilamino, por reacción con un cloroformiato de alcohol;

5. - en radical carbamoilamino, por reacción con un isocianato.

Se puede asimismo transformar  $R_2 =$  radical acilamido en radical amino por hidrólisis, según los métodos conocidos para la hidrólisis de amidas, o en radical alcohilamino por reducción, por ejemplo, con el hidruro de litio aluminio. La transformación eventual de las bases libres en sales o de una sal en otra puede obtenerse por cualquier método conocido, por ejemplo, por adición a la base de una cantidad equivalente del ácido deseado.

10.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden naturalmente purificarse por cualquier método conocido, tal como por cristalización.

20. Por "método conocido" se quiere dar a entender cualquier método ya utilizado o descrito en la literatura química y aplicable al caso considerado.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla:

EJEMPLO 1.

25. a) Se calienta a  $180^\circ$  en dos horas, una mezcla de 200 g de m-trifluorometilanilina, 132 g de dietanolamina y  $285 \text{ cm}^3$  de ácido bromhídrico a 48-50% Peso/peso. Se mantiene la temperatura a  $180 - 200^\circ$  durante 3 horas y se deja enfriar. Se recristaliza el sólido en agua, después en etanol y se obtienen 215 g (o sea
- 30.

261826



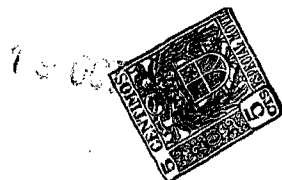
el 56%) de bromhidrato de N-trifluorometil-3 fenilpiperacina, que funde a 250 - 253°.

Se prepara del mismo modo el bromhidrato de N-di(trifluorometil)-3,5 fenilpiperacina, que funde a unos 340° (con descomposición) con un rendimiento de 49 %.

5. b) Se calientan a reflujo durante 24 horas, 207 g de bromhidrato de N-trifluorometil-3 fenilpiperacina, 156 g de bromuro de p-nitrofenetilo, 208 g de carbonato de sodio y 2,5 litros de n-butanol. Se filtra en caliente el producto de la reacción y se lava el residuo mineral con cloroformo caliente. Se mezcla el filtrado y el lavado, se evaporan los disolventes y se obtiene un aceite que se disuelve en 550 cm<sup>3</sup> de metanol y se añaden 120 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico (d=1,18). Se filtra el clorhidrato bruto, se recristaliza en metanol y se obtienen 198 g (o sea el 71 %) de monoclóridato de (p-nitrofenil-2 etil)-1 (trifluorometil-3 fenil)-4 piperacina que funde a 217 - 219°. Un tratamiento con amoníaco da la base que, recristalizada en isopropanol, se presenta en forma de prismas brillantes amarillos, fundiendo a 74 - 75°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2.

25. Se prepara del mismo modo, con un rendimiento de 62%, el monoclóridato de (p-nitrofenil-2 etil)-1 [di(trifluorometil)-3,5 fenil]-4 piperacina, que funde a 225 - 227° y con un rendimiento de 51%, el monoclóridato de fenetil-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina, que funde a 205 - 207°.



261 826

EJEMPLO 3.

- Se agitan a reflujo durante 20 horas 22,4 g de bromhidrato de N-trifluorometil-3 fenilpiperacina, 20 g de bromuro de p-metilsulfamidofenil-2 etilo, 18,2 g
5. de trietilamina anhidra y 400 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro. Se enfría después, se lava con dos veces 500 cm<sup>3</sup> de agua se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Queda un aceite castaño claro. Por cristalización en éter diisopropílico y después en la mezcla isopropanol/éter diisopropílico se obtienen 11,2 g (36 %) de (p-metilsulfamido fenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4
10. piperacina que funde a 108,5 - 109°.

- Partiendo del bromuro de p-acetamidofenil-2 etilo en lugar del bromuro de p-metilsulfamidofenil-2
15. etilo, se prepara del mismo modo la (p-acetamidofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina, que funde a 157 - 159°, con un rendimiento de 55%.

- Se prepara como sigue el bromuro de p-metilsulfamidofenil-2 etilo: se prepara en primer lugar el
20. metanosulfonato de bromuro de p-aminofenil-2 etilo, por hidrogenación catalítica de una solución de 460 g de bromuro de p-nitrofenil-2 etilo en 3,5 litros de metanol conteniendo 130 cm<sup>3</sup> de ácido metanosulfónico, en presencia de 2 % de óxido de platino y a una presión de 30 kg/cm<sup>2</sup>.
25. Se filtra, se evapora el disolvente, se recristaliza el residuo cristalino en una mezcla de éter y acetona y se obtienen 428 g (73 %) de metanosulfonato del bromuro de p-aminofenil-2 etilo, que funde a 161 - 162°.

- Se agitan después 59 g de este compuesto con
30. 20 g de trietilamina anhidra y 400 cm<sup>3</sup> de benceno anhi-

261826



- dro, durante 2 horas a 5 - 10°. Se añaden entonces 22,5 g de trietilamina anhidra en una sola porción, luego inmediatamente se vierte en 20 minutos una solución de 17,6 cm<sup>3</sup> de cloruro de metanosulfonilo en 50 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro a 5 - 8°. Se agita aún a temperatura ambiente durante una hora después se calienta a reflujo durante 45 minutos, se enfría a 0° y se filtra, Se lava el filtrado con dos veces 500 cm<sup>3</sup> de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtiene un residuo cristallino castaño pálido que, recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y de esencia de petróleo (P.E. 60 - 80°) da 34,5 g (67%) de bromuro de p-metilsulfamidofenil-2 etilo que funde a 102 - 103°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 4.

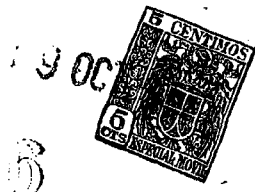
15. a) Se añaden, a intervalos de 30 minutos, seis veces 10 cm<sup>3</sup> de óxido de etileno a una solución agitada entre -5 y 0° de 50 g de m-trifluorometilanilina en 20 cm<sup>3</sup> de agua y 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético cristalizante. Se deja después agitar a temperatura ambiente durante
20. 19 horas luego se calienta lentamente a 80° y se mantiene esta temperatura durante 30 minutos. Se enfría entonces y se vierte en un exceso de amoníaco diluido, se extrae con éter la base que ha precipitado, se seca y se evapora el disolvente. Se recristaliza el residuo
25. sólido en una mezcla de isopropanol/ciclohexano, después en una mezcla de éter isopropílico/ciclohexano y se obtienen 57,9 g (75 %) de m-trifluorometil N,N di (β hidroxietil)anilina, que funde a 88 - 90°.
30. b) Se añade lentamente una solución de 57,5 g. de m-trifluorometil N,N di (β hidroxietil) anilina

261826



en 200 cm<sup>3</sup> de benceno caliente a 78,2 g de oxicloloruro de fósforo, y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se añade después a la mezcla hielo triturado, después una solución acuosa de carbonato de sodio hasta un pH 9.

5. Se aísla la capa bencénica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora la solución hasta peso constante. Se obtienen 56,9 g (85 %) de m-trifluorometil N,N di ( $\beta$  cloroetil) anilina casi pura, en forma de un aceite amarillo.
10. c) Se calientan a reflujo durante 30 minutos 9,8 g de dibromhidrato de p-dimetilaminofenil-2 etilamina, 6,2 g. de carbonato de sodio y 150 cm<sup>3</sup> de butanol. Se añade después una solución de 8,6 g de m-trifluorometil N,N di ( $\beta$  cloroetil) anilina en 50 cm<sup>3</sup> de butanol y
15. se prosigue el reflujo durante 16 horas. Se añaden aun 6,2 g de carbonato de sodio, se mantiene a reflujo todavía, durante 90 minutos, se enfría y se filtra. Se evapora el filtrado, vuelve a tratarse el residuo con cloroformo, se lava el extracto con agua, se seca sobre
20. sulfato de magnesio y se evapora en seco. El residuo cristalino, recristalizado en 30 cm<sup>3</sup> de isopropanol da 5,9 g (52 %) de (p-dimetilaminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina, que funde a 129 - 131°.
25. EJEMPLO 5.  
Se mantienen a reflujo durante 24 horas 6,2 g de p-nitro estireno, 9,5 g de m-trifluorometilfenil-piperacina y 100 cm<sup>3</sup> de n-butanol. Se evapora el disolvente y se disuelve el aceite residual en 60 cm<sup>3</sup> de iso-
30. propanol. Por adición de 3,6 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico



1-326

( $d = 1,18$ ) se obtiene un precipitado que, después de filtración y recristalización en isopropanol acuoso, da 6,5 g (rendimiento 38 %) de monoclóhidrato de (p-nitrofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina que funde a 222 - 223°. Por tratamiento con amoníaco se obtiene la base en forma de prismas brillantes amarillos, cuyo punto de fusión (72 - 73°) no desciende por mezcla con el producto preparado según el ejemplo 1.

EJEMPLO 6.

10. Se hidrogena una solución de 157 g de (p-nitrofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina en 1 litro de etanol, en presencia de 10 % de níquel Raney a 40° a una presión de 6,3 kg/cm<sup>2</sup>. Se elimina el catalizador y se evapora en seco. Se obtiene un sólido que, por recristalización en 1,2 litro de éter de petróleo (P.E. 80 - 100°) da 120 g (85 %) de (p-aminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina en forma de plaquitas crema claro que funde a 83 - 85°.

20. Se prepara, igualmente, con un rendimiento de 55 %, la (p-aminofenil-2- etil)-1 [di (trifluorometil)-3,5 fenil]-4 piperacina que funde a 153 - 155°.

EJEMPLO 7.

25. Se añaden 9,4 g de monoclóhidrato preparado según el ejemplo 10 a una mezcla enérgicamente agitada de 40 g de cloruro estañoso, 100 cm<sup>3</sup> de etanol y 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico ( $d = 1,18$ ). Se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría a 0° y se filtra. Se pone en suspensión el estañocloruro cristalino, casi incoloro, en alrededor de 250 g de agua y hielo, y se añade un exceso de solución de sosa. Se extrae con cloroformo la

30.



201325

base aceitosa que se separa se seca el extracto, se evapora el disolvente, vuelve a tratarse el aceite con isopropanol, se añade ácido clorhídrico y éter y se obtienen 4,8 g (48%) de diclorhidrato de (m-aminofenil-2 etil)-1

5. (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina, que funde a 209 - 211°.

EJEMPLO 8.

Se calientan a reflujo durante 22 horas, 10 g de (p-aminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina, 250 cm<sup>3</sup> de tolueno y 14 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico a 98 %. Al cabo de este tiempo no hay desprendimiento de ácido fórmico acuoso (recogido en una trampa de Dean y Starke). Por evaporación de la mezcla reaccional y cristalización del residuo sólido en iso propanol, se obtienen 8,5 g (79 %) de (p-formamidofenil-2

10.

15.

etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina en forma de un sólido microcristalino de color crema que funde a 123 - 125°.

EJEMPLO 9.

Se añaden 22 g de clorhidrato de (p-N- $\beta$ -cloro-etoxicarbonilaminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina a una solución de 22 g de potasa en 125 cm<sup>3</sup> de etanol, y se agita a reflujo durante dos horas y media. Se vierte después la mezcla en un exceso de agua y de hielo, y se filtra el producto sólido. Se recristaliza una vez en isopropanol y dos veces en metanol acuoso, lo cual da 10,0 g (58 %) de (p-N- $\beta$  hidroxietilaminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina, que funde a 63 - 65°.

20.

25.

La piperacina substituída de partida puede obtenerse del modo siguiente:

30.



261326

- Se añade en una hora, una solución (a temperatura ambiente) de 15,9 g de (p-aminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina y 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo a una solución agitada de 7,25 g de cloroformiato de cloro-2 etilo y 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Se calienta después la mezcla a reflujo durante 30 minutos, se enfría y se trata con 5,1 g de trietilamina y 100 cm<sup>3</sup> de agua. Se agita enérgicamente durante algunos minutos, se aísla la capa orgánica, se lava con agua, se la seca en sulfato de magnesio y se evapora el cloroformo. Se recristaliza el residuo en isopropanol y se obtiene con un rendimiento próximo al 100 % la p-N(cloroetoxi carbonilaminofenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina en forma de micro plaquitas crema claro cuyo clorhidrato funde a 221 - 223°.

EJEMPLO 10.

- Operando de 5 ± 2°, se añade gota a gota (en 15 minutos) una solución de 2,5 g de nitrito de sodio y 25 cm<sup>3</sup> de agua a una mezcla enérgicamente agitada de 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 6N y 13,5 g de (nitro-3 amino-4 fenil)-2 etil-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina. Se obtiene una solución rojo vivo, que se vá añadiendo lentamente (en 15 minutos) a 150 cm<sup>3</sup> de solución acuosa a 15 % de ácido hipofosforoso mantenida alrededor de 5°. Se agita durante 30 minutos a esta temperatura se calienta lentamente (en 1 hora) a 90°, se enfría a 0° y se filtra. Se vuelve a tratar el producto sólido con alrededor de 100 cm<sup>3</sup> de etanol caliente, se hace la solución justamente alcalina con sosa 2N y se vierte en un exceso de agua. Se extrae con cloroformo

19001



261 326

- el aceite que se ha separado, se seca el extracto, se evapora el disolvente y se obtiene la (m-nitro-fenil-2 etil)-1 (m-trifluorometilfenil)-4 piperacina bruta en forma de un aceite anaranjado. La adición a este aceite
5. disuelto en 150 cm<sup>3</sup> de isopropanol de 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico (d = 1,18) después 200 cm<sup>3</sup> de éter da un precipitado naranja pálido de 9,6 g (68 %) de monoclorhidrato, que funde a 210 - 211° con descomposición.
- Se prepara como sigue el producto de partida:
10. En una solución a 35° alrededor de 180 g de metanosulfonato de bromuro de p-aminofenil-2 etilo, (preparado como se ha descrito en el ejemplo 3) y 750 cm<sup>3</sup> de ácido acético cristalizante, se añaden 56 g de acetato de sodio anhidro y después 750 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético.
15. Se agita a unos 25° durante 20 minutos, se enfría entre 0 y 5° y se añaden, en 20 minutos, 66 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico humeante (d = 1,51). Se deja agitar aún durante 30 minutos a 5° después durante 1 hora a la temperatura ambiente, y se vierte en 8 kg alrededor de hielo fundido. Se aísla
20. sobre filtro el producto sólido, se lava con 20 litros de agua y se recristaliza en la mezcla de 1300 cm<sup>3</sup> de isopropanol y 70 cm<sup>3</sup> de metil etil cetona. Se obtiene 145 g (83 %) de bromuro de acetamido -4' nitro-3' fenil-2 etilo que funde a 128 - 129°.
25. Se calienta a reflujo durante 17 horas, una mezcla de 20 g de este bromuro, 15 g de N-(m-trifluorometilfenil)-piperacina, 9,6 cm<sup>3</sup> de trietilamina anhidra y 300 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro. Después de enfriamiento se filtra y se lava el filtrado con 2 veces 150 cm<sup>3</sup> de
30. agua. Se seca la solución bencénica en sulfato de magnesio,



261826

5. se evapora el disolvente y se recristaliza 2 veces el residuo sólido en isopropanol. Se obtienen 25,0 g (88 %) de (acetamido-4' nitro-3' fenil-2 etil)-1 (m-trifluorometil-fenil)-4 piperacina que, recristalizada en una mezcla de isopropanol y de éter de petróleo (P.E. 60 - 80º) funde a 95 - 98º.

10. Se calientan a reflujo durante 30 minutos, 32,5 g de este producto con una solución de 10,5 g de potasa en 360 cm<sup>3</sup> de etanol acuoso a 50 %. Por dilución con 250 cm<sup>3</sup> de agua y enfriamiento a 0º el aceite precipitado cristaliza. Se aísla sobre filtro el producto sólido, se lava con agua, se seca y se recristaliza en una mezcla de isopropanol y de éter de petróleo (P.E. 60 - 80º). Se obtienen 22,9 g (78 %) de (nitro-3' amino-4' fenil-2 etil)-1 (m-trifluorometil fenil)-4 piperacina que funde a 89º después de recristalización en etanol acuoso.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra, con fecha 20 de octubre de 1959, nº 35.550/59, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años

25.

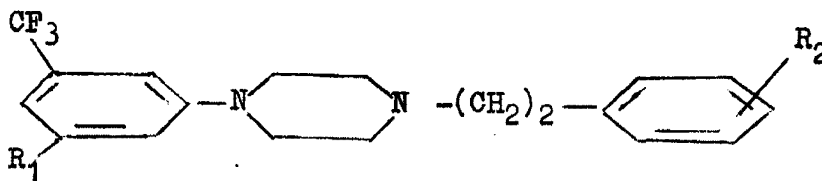
30. en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas

261826

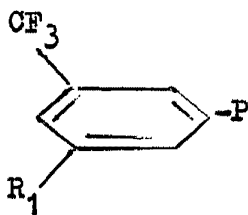


piperacinas N,N-disustituídas"; caracterizándose por lo siguiente:

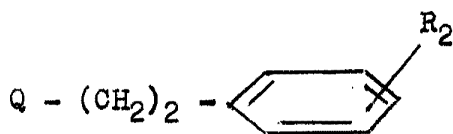
1º.- Procedimiento para la obtención de nuevas piperacinas N,N-disustituídas, de la fórmula



5. en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical trifluorometilo, y R<sub>2</sub>, en posición meta o para, representa un átomo de hidrógeno o un radical nitro, amino, mono- o dialcoholamino, mono- o dihidroxialcoholamino, acilamido alifático o N-alcoholacilamido así como sus sales de
10. adición con los ácidos, caracterizándose porque se hace reaccionar en un disolvente inerte, en presencia de un aceptador de ácido, un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

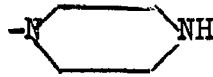




261826

en las cuales -P y Q- representan, uno el radical  $-NH_2$  y el otro el radical  $-N(CH_2 - CH_2 - Y)_2$ ; Y- representa la mitad ácida, de un éster reactivo y  $R_1$  y  $R_2$  se define como anteriormente.

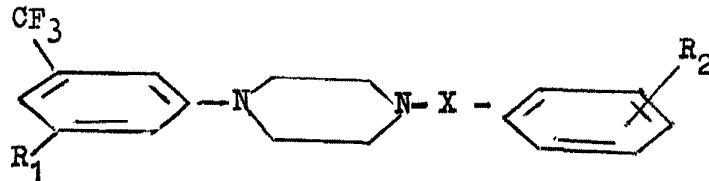
- 5. 2ª.- Procedimiento, como se especifica en la reivindicación 1ª, caracterizado porque según una variante -P representa un radical



y Q- tiene la misma definición que Y-.

- 10. 3ª.- Procedimiento, según se especifica en la reivindicación 2ª, para la preparación de los compuestos mencionados en la reivindicación 1ª, en la fórmula de los cuales  $R_2$  representa un radical p-nitro; caracterizándose porque el radical  $Q-CH_2 - CH_2 -$  se reemplaza por el radical  $CH_2 = CH-$ .

- 15. 4ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se reduce un compuesto de la fórmula



en la que -X- representa un radical  $-CO-CH_2-$ ,  $-CH_2 - CO-$  o  $-CH = CH-$ , y  $R_1$  y  $R_2$  se define como en 1.

- 20. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en

1900



261826

la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se somete a una desaminación reductora el diazo del compuesto m-nitro p-amino correspondiente.

5. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, en la fórmula de los cuales  $R_2$  representa un radical amino primario, caracterizándose porque se reduce el derivado nitrado correspondiente.

10. 7ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas piperacinas N,N-disustituídas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 de octubre de 1960.

MAY & BAKER LIMITED.

J. GOMEZ ACEBA Y MODER  
S. C.