

306.226



306226

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE-UNION
ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domici-
liada en 14, rue du Val d'Or (Suresnes / Seine) Francia),
5 y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
NUEVOS DERIVADOS DE LA PIRIMIDINA "

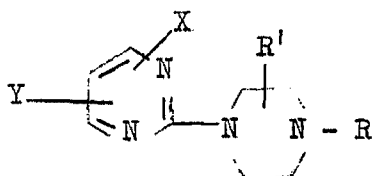
=====
Memoria descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se soli-
cita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en
10 todo el territorio nacional y sus posesiones de un proce-
dimiento de preparación de nuevos derivados de la pirimi-
dina, conforme se describe a continuación .



La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de nuevos derivados de la pirimidina, de fórmula general I:

5

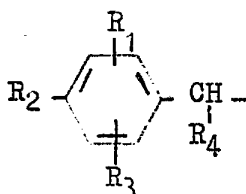


(I)

en la cual:

a) R puede representar

1º) un radical bencilo de fórmula general II:



(II)

10

en la cual R₁, R₂, R₃, tomados separadamente o en combinación, pueden representar un átomo de hidrógeno, un radical oxhidrilo OH, un grupo acetoxo CH₃COO -, un grupo alcoxy inferior hasta en C₅ o una cadena alcoyleno dioxy - O -

15

(CH₂)_n - O - en la cual n puede tomar los valores 1 ó 2

y R₄ puede representar un átomo de hidrógeno, un radical alcoylo inferior hasta en C₅ o un núcleo fenil eventualmente sustituido por radicales o grupos R₁, R₂, R₃, de la misma naturaleza que los mencionados arriba.

20

2º) un núcleo fenil mono o disustituido por un átomo de halógeno tal como fluor, cloro o bromo, un radical alcoylo o alcoxy inferior hasta en C₅, un radical trifluorometilo CF₃, un radical oxhidrilo OH.

25

b) R' puede representar un átomo de hidrógeno o un radical metilo.



c) X e Y pueden representar alternativamente o simultáneamente un átomo de hidrógeno, un radical alcoylo o alcoxy inferior hasta en C₅, un grupo benciloxy, un radical oxhidrilo OH, un grupo amino -NR'' R''' en el cual R'' R''' representan alternativa o simultáneamente un átomo de hidrógeno, un radical alcoylo inferior hasta en C₅, o un grupo hidroxyetilo.

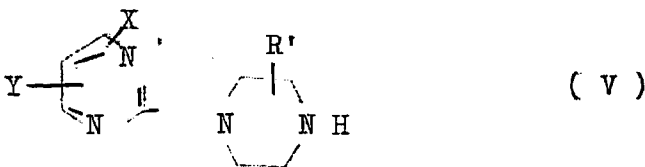
Estos compuestos pueden ser preparados por condensación de un derivado halógeno de una pirimidina de fórmula general III:



donde X e Y toman uno de los valores precedentemente definidos y Z representa un átomo de cloro o de bromo, sobre una piperacina N-monosustituída de fórmula general IV:



donde R y R' pueden tomar uno de los valores que les han sido atribuidos en los párrafos precedentes, o por condensación sobre una pirimidina de fórmula general V:



donde R', X e Y pueden tomar uno de los valores precedentemente definidos de un compuesto halógeno de R, de fórmula general: R - Z donde R representa uno de los grupos definidos en el párrafo a) y Z un átomo de cloro o de bromo.



La puesta en práctica de estos procedimientos más adecuada, consiste en hacer reaccionar uno u otro de los compuestos halógenados considerados en los párrafos de arriba; sobre una piperacina N - mono - sustituida apropiada, en solución
5 en un disolvente polar escogido entre los alcoholes de alto punto de ebullición, tales como el butanol o el pentanol o mejor en una amida aromática, tal como la dimetilformamida o dimetilacetamida, o bien en un disolvente no polar escogido entre los carburos aromáticos, tal como el tolueno o el xileno.
10 Es ventajoso operar a una temperatura comprendida entre 110° y 140° C en presencia de un aceptador de la hidrazida formada en el curso de la reacción. Este último puede escogerse entre las sales alcalinas o alcalino-terrosas del ácido carbónico tales como el bicarbonato y el carbonato de sodio o de potasio,
15 el carbonato de calcio, o entre las bases orgánicas terciarias, tales como la dimetilanelina, la piridina, la trietilamina; se puede igualmente, si se desea, reemplazar tales sales o tales bases terciarias por un exceso de la piperacina monosustituida escogida.

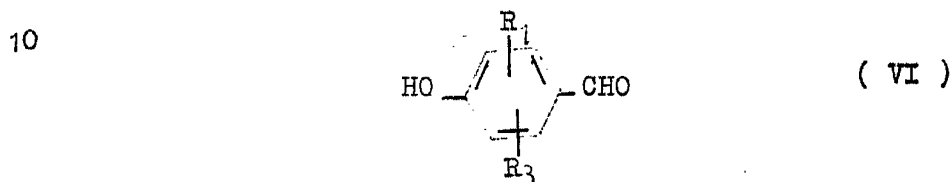
20 Es, además, preferible, cuando se desean obtener compuestos de fórmula general arriba indicada en la cual por lo menos uno de los sustituyentes X, Y o R₁, R₂, R₃, representa un radical oxhidrilo OH, efectuar la condensación, no sobre el compuesto halogenado fenólico correspondiente a una u otra de las
25 variantes precedentemente descritas, sino más bien sobre el derivado halogenado en el cual uno de los grupos X, Y representa un grupo benciloxy y uno de los grupos R₁, R₂, R₃, un grupo acetoxo, como ha estado esto indicado en la fórmula general.

30 Es conveniente a continuación, someter el producto de la condensación a una hidrólisis mediante una base o un ácido fuerte, o a una hidrogenolisis en presencia de un catalizador

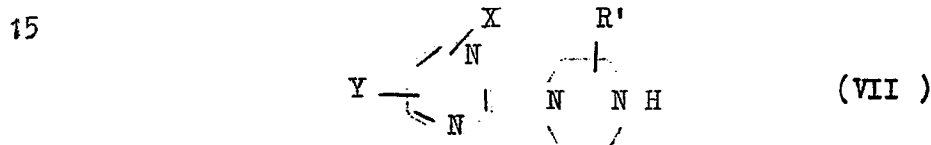


tal como el carbón paladiado, según los métodos conocidos empleados usualmente para liberar una función fenólica de " sus grupos protectores ".

Un procedimiento más especialmente adaptado a la preparación de los compuestos en los cuales el grupo R representa un resto bencilo, uno por lo menos de los sustituyentes R₁, R₂, R₃ del cual es un radical oxhidrilo OH, consiste en hacer reaccionar un benzaldehido de fórmula general VI:



en la cual R₁ y R₃ pueden tomar uno de los valores mencionados en el párrafo a) 1.º sobre una piperacina de fórmula general VII:



al mismo tiempo que se somete el compuesto intermediario formado, sin aislarlo, a una reducción por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado. La ventaja de un método tal es que se pueden obtener directamente derivados de la pirimidina que comportan por lo menos un grupo fenólico, sin necesidad de recurrir a uno de los grupos protectores precedentemente definidos (bencilo, acetilo).

La puesta en práctica de este procedimiento consiste en disolver en un alcohol de bajo peso molecular tal como el metanol, el etanol, el isopropanol, una pirimidil-piperacina sustituida con un benzaldehido precedentemente definido,



en ligero exceso y en someter la mezcla obtenida a una hidrogenación bajo una presión de 1 a 20 atmósferas en presencia de un catalizador tal como el óxido de platino o el paladio sobre carbón a una temperatura comprendida entre 20 y 70° C.

5 Los nuevos derivados de la pirimidina así obtenidos, que son bases débiles, pueden ser transformados en sal de adición con los ácidos y forman a este título parte de la invención. Estas sales de adición pueden ser obtenidas por acción de los nuevos derivados sobre ácidos en disolventes apropiados como por ejemplo, el agua a los alcoholes misci-
10 bles en el agua. Como ácidos utilizados para la formación de estas sales de adición, se pueden citar en la serie mineral: los ácidos clorhídricos, bromhídricos, metano-sulfónico, sulfúrico, fosfórico; en la serie orgánica, los ácidos
15 acético, propionico, maléico, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico, benzóico, etc.

Estos nuevos derivados pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos tales como: destilación, cristalización, cromatografía, o químicos, tales como: formación
20 de sales de adición precedentemente definidas, cristalización de éstas y descomposición por los agentes alcalinos.

Los nuevos derivados de la pirimidina, objetos de la invención y sus sales de adición poseen propiedades farmacológica y terapéuticas interesantes que permiten su utilización como medicamentos, especialmente como vasodilatadores
25 periféricos, analgésicos y antiinflamatorios.

Su toxicidad es débil y la DL 50 varia entre 150 y 829 mg/Kg en administración intraperitoneal en los ratones.

La acción vasodilatadora ha sido estudiada en los
30 perros. Se ha comprobado que los derivados administrados por vía intravenosa son capaces de aumentar el caudal venoso



1964

femoral, alcanzando hasta el 100% de aumento a la dosis de 100 a 200 /Kg. Este aumento es de larga duración, manifestándose todavía de 30 a 60 minutos después del fin de la inyección. Se ha podido observar el mismo efecto en caso de administración peroral con dosis de 0,5 a 1 mg/Kg.

Los nuevos derivados de la pirimidina ejercen igualmente una acción antiinflamatoria, puesta en evidencia por la inhibición del edema de la planta de la pata de la rata provocada por la inyección sub-aponeurótica de kaolin. La inhibición obtenida por ciertos derivados objeto de la invención sobrepasa al 40% con respecto a los testigos no tratados.

Una acción analgésica de estos derivados puede igualmente demostrarse por el método de la placa caldeante. Una elevación del umbral de la percepción del dolor se observa entonces, llegando hasta el 80% en comparación con los animales no tratados.

Las propiedades farmacológicas arriba citadas y la escasa toxicidad de los derivados permiten su utilización en terapéutica humana, especialmente en el tratamiento de las perturbaciones vasculares periféricas, de las inflamaciones y del dolor.

Los compuestos pueden ser administrados bajo forma de preparados farmacéuticos en asociación con excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos utilizables para administración oral, rectal o parenteral. Tales excipientes son por ejemplo: lactosa, talco, goma arábica, azúcar, estearato de magnesio, etil celulosa, agua destilada etc.

La dosis utilizadas varían de 5 a 50 mg/por día.

Los enfermos afectados de arteritis de los miembros

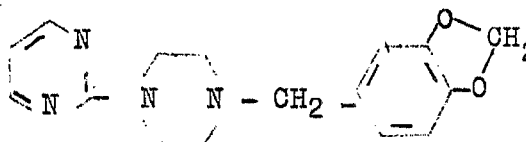


5 bros inferiores han sido tratados por el [(metileno dioxy-3'',
4'' benzilo)-1' piperacinil-4'] -2 pirimidina con dosis de
3 x 5 a 10 mg. por dia durante 15 a 45 dias. Se ha observado
una neta mejoria de la circulaci3n despu3s del tratamiento,
especialmente expresada por el aumento de las oscilaciones
y de la distancia de la marcha sin aparici3n de claudicaci3n
intermitente. El producto ha sido siempre bien tolerado y no
se ha comprobado ning3n efecto secundario nocivo, ni cl3nico
ni biol3gico.

10 Los ejemplos siguientes, dados a t3tulo no limitati-
vo, muestran los procedimientos de preparaci3n de los deri-
vados objeto de la invenci3n. Los puntos de fusi3n han sido
determinados en la platina caldeante de Klofer, bajo micros-
copio.

15 EJEMPLO 1.

[(metileno dioxy-3'', 4''bencilo)1' piperacinil - 4'] -2piri-
midina



20 A una soluci3n de 21 g. de (metileno dioxy-3', 4' bencilo)-1
piperacina disueltos en 300 cm₃ de xileno anhidro, se agregan
28g de carbonato de potasio anhidro^y despu3s 11,3g de cloro-2
pirimidina.

25 Se calienta enseguida la suspensi3n durante 9 horas
hasta la ebullici3n (130°). Al final de este tiempo, se en-
frian y se extrae varias veces la mezcla con 3cido clorh3drico
al 10%.

La soluci3n 3cida obtenida se lava al 3ter, despu3s.



se alcaliniza con carbonato de potasio: el producto oleoso que se separa es extraído del cloroformo y éste, después de secado con carbonato de potasio y evaporación, da un residuo oleoso que pesa 20g. Por disolución del etanol hirviendo y cristalización, se recogen 15g de cristales que funden a 96° C.

Se puede también calentar a 130° durante 8 horas 30 una mezcla de 12,5g de cloro-2 pirimidina con 23,2g de (metileno dioxy-3', 4'bencilo)-1 piperacina en solución en 150cm³ de dimetil formamida (DMF), en presencia de 31g de carbonato de potasio. Al final de este tiempo, se destila el DMF bajo presión reducida y se vierte el residuo líquido, todavía caliente, en 100 cm³ de agua hirviendo. Se agita fuertemente, refrigerando: el aceite cristaliza. Después de airear, se recristaliza en 56 cm³ de etano. Mediante enfriamiento se recogen 28g de cristales blanco crema que funden a 97-98° C.

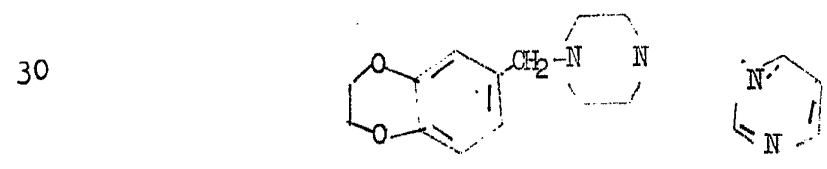
EJEMPLO 2.

Operando según el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, a partir de 16,4 g de (piperacínil-1')-2 pirimidina disueltos en 300 cm³ de xileno, 28 g de carbonato de potasio y 18 g de cloruro de (metileno dioxy-3,4) bencilo, se obtienen finalmente 16 g de cristales que funden a 96° C.

La piperacínil-pirimidina de partida ha sido preparada según Howard y Coll. J. Org. chem 18, 1484-1488 (1953).

EJEMPLO 3

[(etileno dioxy-3'',4'' bencilo)-1' piperacínil-4']-2 pirimidina





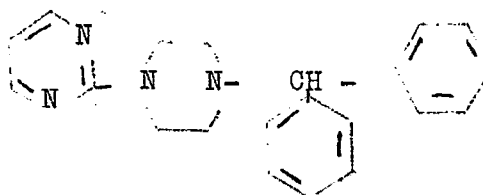
Según el ejemplo 1 a partir del (etileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina y el cloro-2 piperacina en el xileno a reflujo.

El diclorohidrato correspondiente funde a 220-226°(dec).

EJEMPLO 4

[(bencidril-1' piperacinil)-4'] -2 pirimidina

5



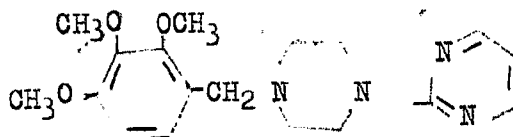
Según el ejemplo 1 a partir del bencidril-1 piperacina y el cloro-2 pirimidina en el xileno a reflujo.

La base funde a 170°.

10

EJEMPLO 5

[(trimetoxo 2'',3'',4'' bencilo)-1' piperacinil-4'] -2 pirimidina



15

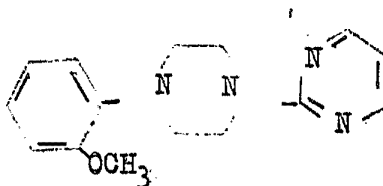
Según el ejemplo 1 a partir del (trimetoxo-2',3',4' bencilo)-1 piperacina y el cloro-2 pirimidina en el xileno a reflujo.

La base funde a 105°

EJEMPLO 6

[(metoxy-2'' fenil)-1' piperacinil-4'] -2 pirimidina.

25



Según el ejemplo 1 a partir del (metoxi-2' fenil)-1 piperacina



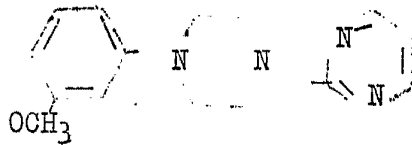
y el cloro-2 pirimidina, en el xileno a reflujo.

La base funde a 73°

EJEMPLO 7

[(metoxy-3'' fenil)-1' piperacínil-4'] -2 pirimidina

5



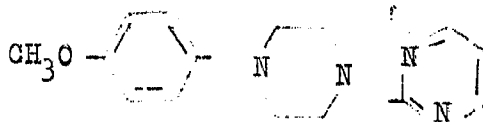
Según el ejemplo 1 a partir del (metoxy-3'' fenil)-1 piperacina y el cloro-2 pirimidina, en el xileno a reflujo.

La base funde a 78°.

10

EJEMPLO 8

[(metoxy-4'' fenil)-1 piperacínil-4'] -2 pirimidina.



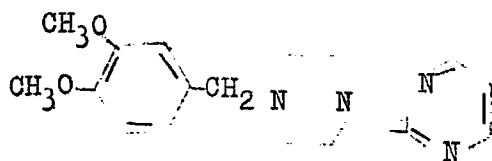
Según el ejemplo 1, a partir del (metoxy-4'' fenil)-1 piperacina y el cloro-2 pirimidina en el xileno a reflujo.

La base funde a 108-110°.

15

EJEMPLO 9

[(dimetoxi-3'', 4'' bencilo)-1' piperacínil-4'] -2 pirimidina



20

Según el ejemplo 1, a partir del (dimetoxi-3'',4' bencilo)-1 piperacina y el cloro-2 pirimidina en el xileno a reflujo.

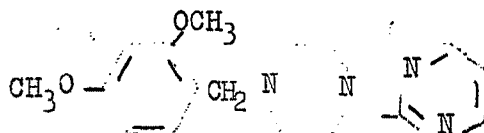
La base funde a 101°.

306226



EJEMPLO 10

[(dimetoxo 2'', 4'' bencilo)-1' piperacinil-4'] -2 pirimidina



5

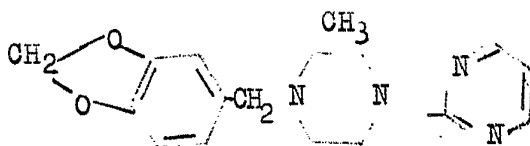
Según el ejemplo 2 a partir del (pirimidil-2')-1 piperacina y del cloruro de (dimetoxi-2',4')bencilo, en el xileno a reflujo.

El diclorhidrato correspondiente funde a 207-215°(dec).

EJEMPLO 11

[(metileno dioxy -3'', 4'' bencilo)-1' metil-3' piperacini-4'] -2 pirimidina

10



15

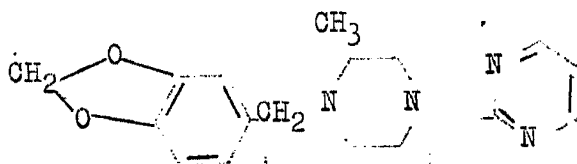
Según el ejemplo 2, a partir del (pirimidil-2')-4 metil-3 piperacina hirviendo a 150-170° bajo 3mm Hg y el cloruro de metileno dioxy-3',4' bencilo, en el dimetil formamida a 130°.

El diclorhidrato correspondiente funde a 189-197° (dec).

EJEMPLO 12

20

[(metileno dioxil -3'',4'' bencilo)-1' metil-2' piperacinil -4'] -2 pirimidina.





306226

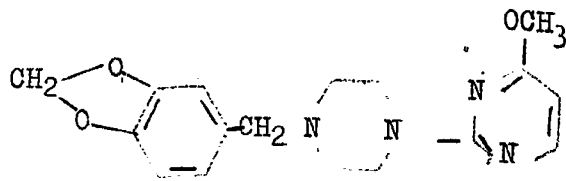
Según el ejemplo i, a partir del (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 metil-2 piperacina hirviendo a 150-160° bajo 1 mm Hg y el cloro - 2 pirimidina, en el DMF a 130°.

El diclorhidrato correspondiente funde a 225-228°(dec).

5

EJEMPLO 13.

metoxy-4 [(metileno dioxy-3'',4'' bencilo)-1' piperacinil-4']
-2 pirimidina



10

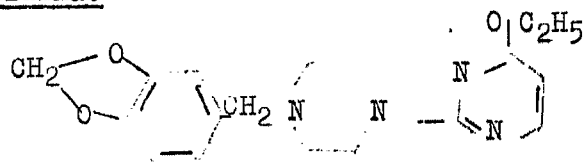
Según el ejemplo i, a partir del cloro - 2 metoxy-4 pirimidina y del (metileno dioxy-3',4'bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130° .

La base funde a 89-90°.

EJEMPLO 14.

15

Etoxy-4 [(metileno dioxy-3'', 4'' bencilo)-1' piperacinil-4']
- 2 pirimidina.



Según el ejemplo 1, a partir del cloro -2 etoxy-4 pirimidina y del (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

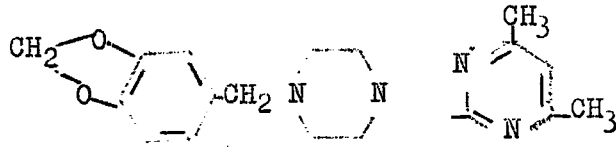
El clorhidrato correspondiente funde a 225° (inst).

EJEMPLO 15

25

Dimetil-4,6 [(metileno dioxy-3'',4'' bencilo)-1' piperacinil-4']
-2 pirimidina

301,226



Según el ejemplo 1, a partir del cloro-2 dimetil-4,6 pirimidina y del (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

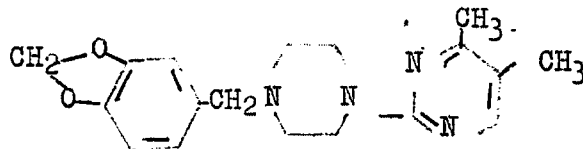
5

El monoclórhidrato correspondiente funde a 256° (inst).

EJEMPLO 16

Dimetil-4,5 [(metileno dioxy -3'',4'' bencilo)-1' piperacínil-4']
- 2 pirimidina

10



Según el ejemplo 1, a partir del cloro-2 dimetil-4,5 pirimidina y del (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

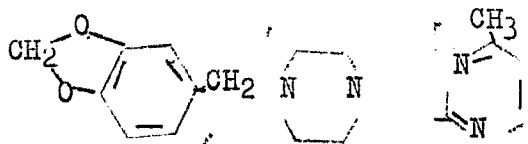
El monoclórhidrato correspondiente funde a 245° (inst).

15

EJEMPLO 17

Metil-4 [(metileno dioxy -3'', 4'' bencilo)-1' piperacínil-4']
-2 pirimidina

20



Según el ejemplo 1, a partir del cloro-2metil-4 pirimidina y del (metileno dioxy-3', 4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

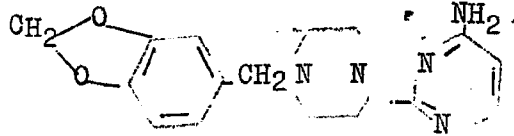
El diclorhidrato correspondiente funde a 212-215°(dec)

306226



EJEMPLO 18

Amino-4 [(metileno dioxy-3'', 4'' bencilo)-1' piperacini] -4'
-2 pirimidina



5

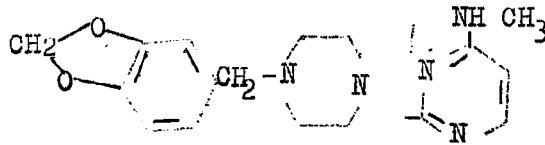
Según el ejemplo 1, a partir del cloro-2 amino-4 pirimidina y del (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

La base funde a 169°.

EJEMPLO 19

10

Metilamino-4 [(metileno dioxy-3'',4'' bencilo)-1' piperaci] -4'
nil -4'] -2 pirimidina



15

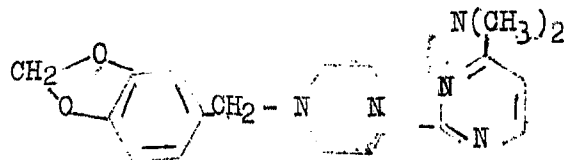
Según el ejemplo 1, a partir del cloro-2 metilamino-4 pirimidina y del (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

El bis metano sulfonato correspondiente funde a 234° (inst)

EJEMPLO 20

20

Dimetilamino-4 [(metileno dioxy-3'',4'' bencilo)-1' piperacini] -4'
nil -4'] -2 pirimidina



25



Según el ejemplo 1 a partir del cloro 2 bimetilamino-4 pirimidina y del (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

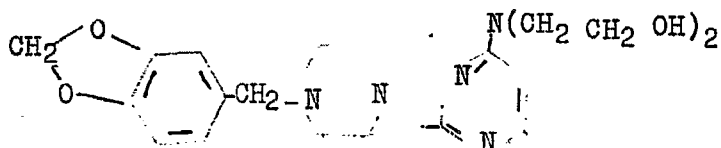
La base funde a 103°

5

EJEMPLO 21

Bis [(β -hidroxyetilo)amino] -4 [(metileno dioxy-3'', 4'' bencilo)-1' piperacini] -4'] -2 pirimidina.

10



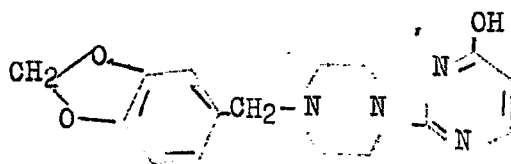
Según el ejemplo 1 a partir del cloro-2 bis (β hidroxy etil) amino-4 pirimidina fundente a 110° y del (metileno dioxy-3', 4' bencilo)-1 piperacina en el DMF a 130°.

El diclorhidrato correspondiente funde a 216-225°(dec).

15

EJEMPLO 22

Hidroxy-4 [(metileno dioxy-3'',4'' bencilo)-1' piperacini] -4'] -2 pirimidina



20

Se calienta durante 6 horas a 130° una mezcla de 24,7 g de cloro-2 benciloxy-4 pirimidina fundente a 80° , y de 22,9 g de (metileno dioxy-3',4' bencilo)-1 piperacina en 200 cm³ de dimetilformamina (DMF), en presencia de 28,7g de carbonato de potasio.



Cuando la reacción está terminada, se destila el DMF bajo presión reducida y se vierte el residuo líquido en 250 cm³ de agua hirviendo.

5 El producto es cristalizado por enfriamiento; se airean los cristales y se recrystalizan en 75 cm³ de isopropanol. Se recogen 36,5 g de benziloxy-4 [(metileno dioxy-3'', 4'' bencilo)-1' piperacínil-4'] -2 pirimidina fundente a 108°.

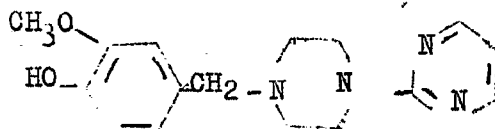
10 Se disuelven los cristales en 900 cm³ de etanol anhidro y se somete la solución a una hidrogenación bajo una presión de 15 atmósferas a temperatura ordinaria en presencia de 9g de negro paladiado con 10% de pladio.

15 Al cabo de 5 horas, una vez absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra el catalizador y se extrae éste con 100 cm³ de ácido clorhídrico al 10%. Los extractos ácidos y etanólicos se mezclan y la solución obtenida se concentra bajo presión reducida. El residuo se vuelve a tomar mediante 75 cm³ de agua y la solución acuosa obtenida se neutraliza con carbonato de potasio, de pH 7. La base liberada cristalizada se filtra y recrystaliza en 60 cm³ de DMF. Se recogen finalmente 9,85 g de cristales blancos que funden a 214° (inst).

EJEMPLO 23

[(metoxy-3'' hidroxy-4'' bencilo)-1' piperacínil-4'] -2 pirimidina

25



Según el ejemplo 1, a partir del (pirimidil-2')-1 piperacina y del cloruro de acetoxy-4 metoxy-3 bencilo.



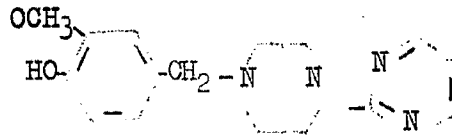
El [(metoxy-3 acetoxy-4 bencilo)-1' piperacinil-4']
-2 pirimidina obtenido se somete a hidrólisis por medio de una
solución hidroalcohólica de potasa a ebullición ; se obtiene
una base oleosa.

5 El diclorhidrato correspondiente funde a 180-188°
(dec) cristalizado con una molécula de agua.

EJEMPLO 24

[(metoxy-3'' hidroxy-4'' bencilo)-1'' piperacinil-4']-2
pirimidina

10



15

Se disuelven 10g de vainillina y 7,19g de (primidil-2')-1
piperacina en 200 cm³ de etanol y se somete la solución obte-
nida a una hidrogenación bajo 4 atmósferas, en presencia de
2g de negro paladiado con 10% de paladio, a una temperatura
de 70g . Al cabo de 2 horas 30, la cantidad de hidrógeno téó-
rica es absorbida. Se filtra el catalizador y se concentra
el filtrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se
disuelve a 50 cm³ de éter y la solución con el éter se extrae
varias veces con ácido clorhídrico al 20% . Los extractos áci-
dos se reunen, después se lavan al éter, se alcaliniza con
carbonato de potasio y se extrae varias veces con cloroformo.
Después del secado y la evaporación del cloroformo, se obtie-
nen 14g de un aceite amarillo.

20

25

Mediante adición del éter clorhídrico a la solución
etanólica de este compuesto, y recristalización de los cris-
tales obtenidos en el metanol, se obtienen, finalmente 9 g
de cristales blancos que funden a 180-188 ° (dec), cristali-
zados con un molécula de agua.

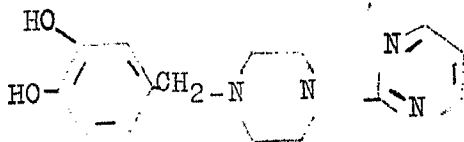
30

306226



EJEMPLO 25

(dihidroxy-3'', 4'' bencilo-1'') piperacinil-4' -2 pirimidina



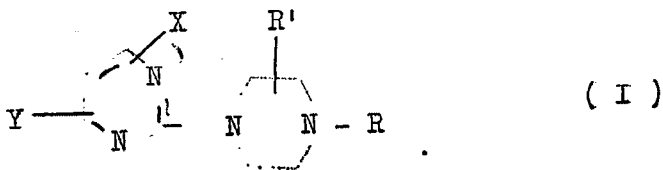
5 Según el ejemplo 22, a partir del protocatecoaldehído y del (pirimidil-2'')-1 piperacina.

El clorhidrato correspondiente funde a 207-212°(dec), cristalizado con una molécula de agua.

NOTA DE REIVINDICACIONES

10 Se reivindica como propio y nuevo a favor de Science-Union et Cie., Société Française de Recherche Médicale, domiciliada en 14, rue du Val d'Or, Suresnes (Seine / Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

15 PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la pirimidina así como de sus sales de adición, de fórmula general I.

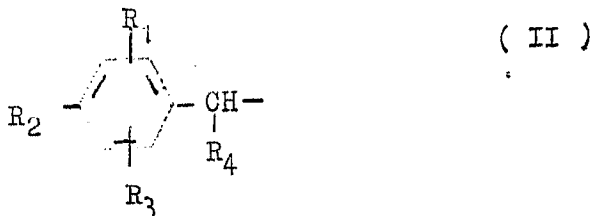


20

en la cual:

- R puede representar

1º) un radical bencilo de fórmula general II:



25



en la cual R_1, R_2, R_3 , tomados separadamente o en combinación pueden representar un átomo de hidrógeno, un radical oxhidrilo OH, un grupo acetoxo $CH_3COO -$, un grupo alcoxy inferior hasta en C_5 o una cadena alcoileno dioxy $- O - (CH_2)_n - O -$ en la cual n puede tomar los valores 1 ó 2 y R_4 puede representar un átomo de hidrógeno, un radical alcoilo inferior hasta en C_5 o un núcleo fenil, eventualmente sustituido por radicales o grupos R_1, R_2, R_3 de la misma naturaleza que los mencionados arriba.

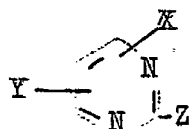
2º) un núcleo fenil mono-o disustituido por un átomo de halógeno tal como fluor, cloro o bromo, un radical alcoilo o alcoxy inferior hasta en C_5 , un radical trifluorometilo CF_3 , un radical oxhidrilo OH.

- R' puede representar un átomo de hidrógeno o un radical metilo.

- X e Y pueden representar alternativa o simultáneamente un átomo de hidrógeno, un radical alcoilo o alcoxy inferior hasta en C_5 , un grupo benciloxy, un radical oxhidrilo OH, un grupo amino- $NR''R'''$ en la cual $R'' R'''$ representan alternativa o simultáneamente un átomo de hidrógeno, un radical alcoilo inferior hasta en C_5 , o un grupo hidroxyetilo,

caracterizado en que se condensa

a) bien un derivado halogenado de una pirimidina de fórmula general III



(III)

donde X e Y toman los valores anteriormente definidos y Z representa un átomo de cloro o de bromo, sobre una piperaci-



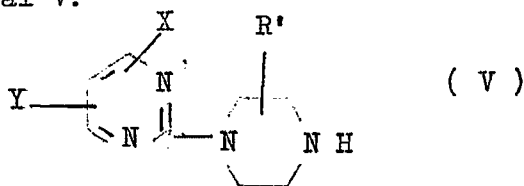
na N- monosustituída de fórmula general IV



donde R y R' pueden tomar los valores arriba definidos.

5

b) bien un derivado del piperacínil-pirimidina de fórmula general V:



10

donde R', X e Y pueden tomar uno de los valores anteriormente definidos, sobre un derivado halogenado de fórmula general R - Z donde R representa los valores definidos en el párrafo , arriba citado y Z los mismos valores que anteriormente, estando la piperacina apropiada en solución en un disolvente polar, tal como el butanol, el pentanol, el dimetil formamida o el dimetil acetamida, o no polar, tal como el tolueno o el xileno, a la temperatura comprendida entre 110 y 140 C, en presencia de un aceptador de hidracida, o en exceso de la piperacina.

15

20

En el caso donde uno u otro de los sustituyentes X e Y representan un radical benciloxy y uno de los sustituyentes R₁, R₂, R₃ representan un radical acetoxo, el producto de la concentración se somete a hidrólisis o a hidrogenólisis a fin de eliminar el grupo protector bencilo o acetilo.

25

SEGUNDA.- El mismo procedimiento de preparación a que se refiere la primera reivindicación, caracterizado en que se hace reaccionar un benzaldehido de fórmula general VI:

