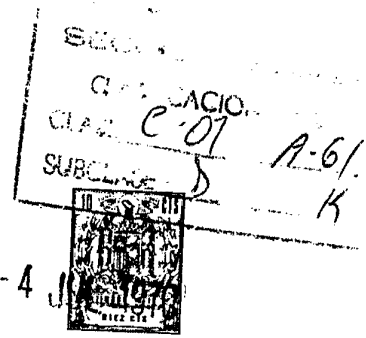


38 14 59



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de LABORATORIOS MADE S. A. y PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA JUAN DE LA CIERVA

entidad ~~de personalidad~~ españolas

con domicilio en Avenida de Burgos Km. 5,850 y Serrano 150, respectivamente, ambas en Madrid.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIPERAZINAS N,N'-DISUSTITUIDAS"

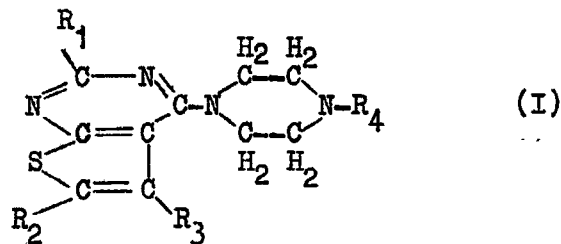
(Clase internacional C07d)

381459



La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de piperazinas N,N'-disustituidas, caracterizadas por la fórmula general (I) siguiente

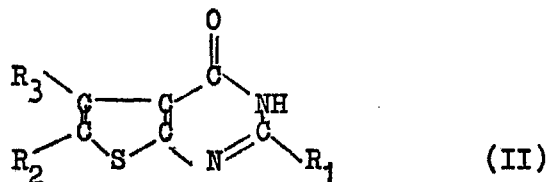
5



10 en la que R_1 y R_4 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo con o sin ramificaciones, o un radical arilo con o sin sustituyentes adicionales, o un grupo aralquilo; R_2 y R_3 representan indistintamente átomos de hidrógeno, grupos alquilo con o sin ramificaciones y con o sin

15 grupos funcionales adicionales, o radicales arilo, o bien, reunidos una cadena polimetilénica de tres a ocho eslabones. En ciertos casos, R_4 puede representar también un grupo alcoxycarbonílico.

20 Este procedimiento se caracteriza porque un compuesto, que tiene la fórmula general (II) siguiente



25 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación antes indicada, y que puede obtenerse siguiendo las indicaciones descritas por W. Ried y R. Giesse (Ann. Chem., 713, 143, 1968), se transforma en otro de fórmula general (III) siguiente

30

38 14 59



sin ningún captador de hidrácido si se desea obtener la correspondiente sal, o en presencia de un captador de hidrácido, tal como la piridina o la trietilamina, si lo que se desea obtener directamente es la correspondiente base libre. En este caso, la reacción puede realizarse también en un disolvente no polar o sin disolvente.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de la invención.

Ejemplo nº 1

10 1-Metil-4-(4-tieno/2,3-d/pirimidinil)-piperazina (I: $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = CH_3$)
15,2 g (0,1 mol) de 4-hidroxi-tieno/2,3-d/pirimidina se tratan con 20,8 g de pentacloruro de fósforo y 100 ml de oxiclорuro de fósforo y la mezcla se calienta a
15 . reflujo hasta conseguir una disolución clara. Al cabo de este tiempo, se destila al vacío el oxiclорuro de fósforo y el residuo se mantiene en vacío, en un desecador sobre potasa. Finalmente, se extrae con cloroformo, se lavan los extractos clorofórmicos con bicarbonato sódico y con agua
20 y, tras secarlos sobre sulfato sódico, se evaporan. El residuo, constituido por 4-clorotieno/2,3-d/pirimidina, se disuelve en 100 ml de nitrometano. Sobre la disolución se añaden 10 g (0,1 mol) de N-metilpiperazina y la mezcla se calienta a reflujo durante cuatro horas. Al cabo de este
25 tiempo, por adición de acetona, se aísla en forma cristalina el hidrocлoruro del producto deseado. Este hidrocлoruro funde a 252°C.

Ejemplo nº 2

30 1-Metil-4-(5-metil-4-tieno/2,3-d/pirimidinil)-piperazina (I: $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = CH_3$)



Se procede como en el ejemplo nº 1, aunque sustituyendo la 4-hidroxi-tieno[2,3-d]pirimidina por la cantidad equivalente (16,6 g, que equivalen a 0,1 moles) de 5-metil-4-hidroxi-tieno[2,3-d]pirimidina. La 5-metil-4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina que se obtiene en la reacción inicial con pentacloruro de fósforo en el seno de oxiclорuro de fósforo se hace reaccionar con 10 g (0,1 moles) de N-metilpiperazina, en las mismas condiciones experimentales que se indican en el ejemplo nº 1. El hidrocлoruro del derivado de piperazina deseado, que así se obtiene, funde a 264°C.

Ejemplo nº 3.

1-Fenil-4-(5-metil-4-tieno[2,3-d]pirimidinil)-piperazina
(I: $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = C_6H_5$)

La 5-metil-4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina (0,1 mol), obtenida como se indica en el Ejemplo nº 2, disuelta en 100 ml de nitrometano, se trata a reflujo, durante seis horas, con una disolución de 16,2 g de N-fenilpiperazina en 50 ml del mismo disolvente. Una vez fría la mezcla de reacción, se precipita mediante la adición de acetona el hidrocлoruro de la piperazina N,N'-disustituida deseada, que funde a 240°C.

Ejemplo nº 4

1-Metil-4-(5,6-tetrametilen-4-tieno[2,3-d]pirimidinil)-piperazina (I: $R_1 = H$, $R_2 + R_3 = (CH_2)_4$, $R_4 = CH_3$)

Se calienta a reflujo, durante cuatro horas, una mezcla de 20,7 g (0,1 mol) de 5,6-tetrametilen-4-hidroxi-tieno[2,3-d]pirimidina, 20,8 g (0,1 mol) de pentacloruro de fósforo y 100 ml de oxiclорuro de fósforo. Al cabo de este tiempo, se destila al vacío el oxiclорuro de fósforo y el residuo se mantiene, también en vacío, sobre potasa,

38 14 59

-4



en un desecador, durante 24 horas. Al cabo de este tiempo, se extrae tal residuo con cloroformo, los extractos cloro-
fórmicos se lavan con solución acuosa de bicarbonato sódico y, una vez secos sobre sulfato sódico, se evaporan a
5 presión reducida. Queda así un residuo constituido por 5,6
-tetrametilen-4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina, fundamental-
mente.

6 g de este residuo (alrededor de 0,026 moles),
disueltos en 20 ml de nitrometano, se tratan con 0,026 mo-
10 les de N-metilpiperazina y la mezcla se calienta a reflujo
durante cuatro horas. Al cabo de este tiempo, y una vez
fría la mezcla de reacción, el hidrocloreuro del derivado
de piperazina esperado se precipita por adición de acetona
o éter. Funde a 285°C.

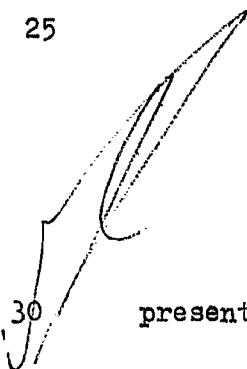
15 Ejemplo nº 5

1-Fenil-4-(5,6-tetrametilen-4-tieno[2,3-d]pirimidinil)-pi-
perazina (I: $R_1 = H$, $R_2 + R_3 = (CH_2)_4$, $R_4 = C_6H_5$)

Se procede como en el ejemplo anterior nº 4, aun-
que sustituyendo los 0,026 moles de N-metilpiperazina por
20 una cantidad equivalente (4,21 g) de N-fenilpiperazina. El
hidrocloreuro del producto deseado funde a 180°C.

25

- REIVINDICACIONES -



30

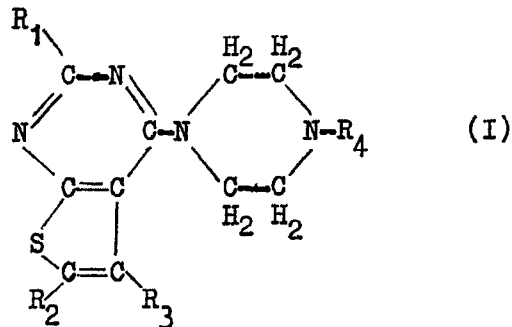
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-



te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

12.- Un procedimiento para la obtención de piperazinas N,N'-- disustituidas, de fórmula general (I)

5

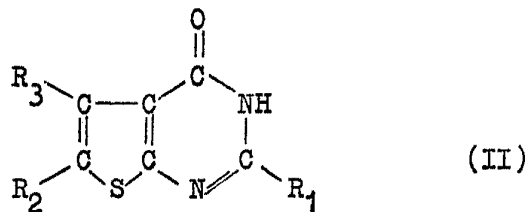


10

en la que los sustituyentes R_1 y R_4 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con o sin sustituyentes adicionales, o un grupo aralquilo; R_2 y R_3 representan indistintamente átomos de hidrógeno, grupos alquilo con o sin ramificaciones y con o sin grupos funcionales adicionales, o radicales arilo, o bien, reunidos, una cadena polimetilénica de tres a ocho eslabones; pudiendo en ciertos casos R_4 representar también un grupo alcoxicarbonílico, caracterizado porque un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (II)

15

20



25

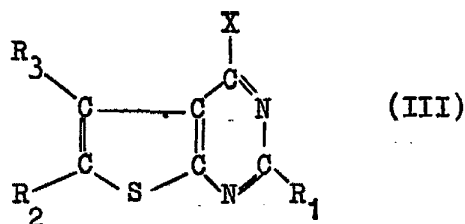
en la que se mantiene idéntica significación para los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 a la que se indicó anteriormente, se transforma en otro de fórmula general (III)

30

3-7-70

381459

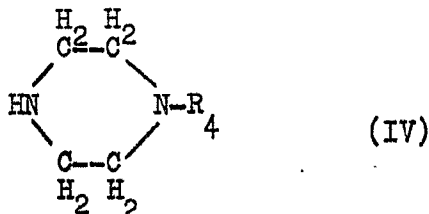
-4



5

en la que R_1 , R_2 y R_3 mantienen la significación anterior y X representa un átomo de halógeno, que, finalmente se hace reaccionar con un derivado de piperazina N-monosustituido de fórmula general (IV)

10



15

en la que R_4 tiene la significación dada anteriormente.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear una mezcla de pentahaluro y oxihaluro de fósforo para llevar a término la transformación de los compuestos de fórmula general (II) en otros de fórmula general (III), ya indicadas.

20

3ª.- Un procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear N-metilpiperazina.

4ª.- Un procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear N-fenilpiperazina.

25

5ª.- Un procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por emplear 4-hidroxi-tieno[2,3-d]pirimidina.

6ª.- Un procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por emplear 5-metil-4-hidroxi-tieno[2,3-d]pirimidina.

30

381450

4 JUL 1970

7^a.- Un procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado por emplear 5,6-tetrametilen-4-hidroxi-tieno[2,3-d]pirimidina.

5 8^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIPERAZINAS N,N'-- DISUSTITUIDAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, -4 JUL 1970
P.A.

Alberto de las Casas
Por Poderes *Alberto de las Casas*

15

20

25

30

3-7-70

R.M.J.

- 9 -