



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

(19) ES	(21) NUMERO	(20) A I
	474468	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	24 OCT. 1978	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
773167	25 Octubre 1977	Finlandia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(64) TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la preparación de piperacina -l-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas"

(71) SOLICITANTE (S)

FERMION OY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

P.O. Box 28 - SF -02101 Espoo 10 (Finlandia)

(72) INVENTOR (ES)

Heinrich THALER

(73) TITULAR (ES)

FERMION OY

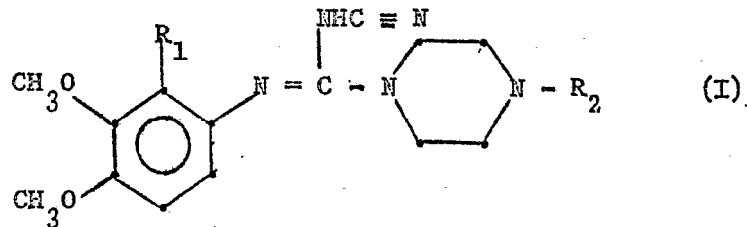
(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

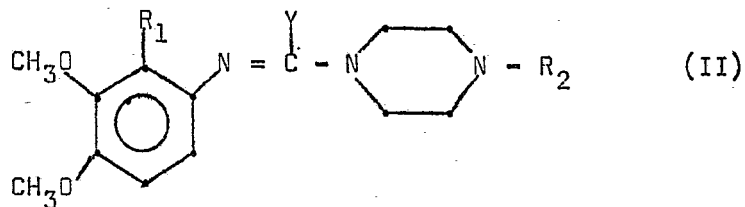
Este invento se refiere a nuevas piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas, que pueden utilizarse como materiales de partida o intermediarios para la síntesis de 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-substituido-piperacina-1-il)-quinazolininas y 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-(4-substituido-piperacina-1-il)-quinazolininas rebajadoras de la presión sanguínea.

10. Las nuevas piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas de la fórmula



15. pueden prepararse

1) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



20.

o una sal respectiva con cianamida o una de sus sales en el caso de  $Y = NH_2$  con un haluro de cianógeno, de preferencia en presencia de una cantidad equivalente de una base inorgánica u orgánica, en un disolvente inerte, o

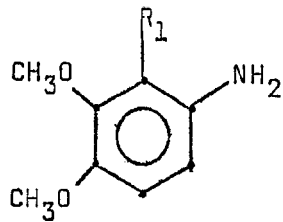
25.

2) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



o una sal respectiva con un compuesto de la fórmula

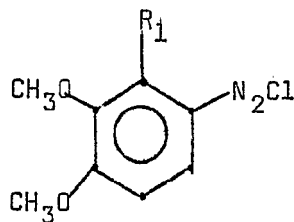
5.



(IV)

o una sal respectiva en un disolvente inerte y en el caso de  $Y = NH_2$  con una sal de diazonio de la fórmula

10.

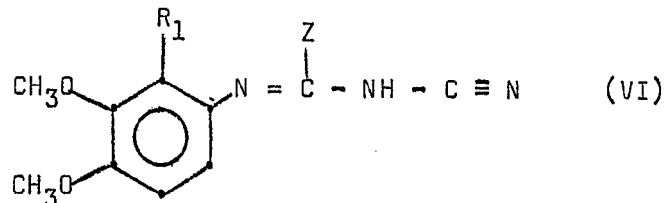


(V)

y disociando el nitrógeno del intermediario resultante o

15.

3) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



(VI)

20.

o una sal respectiva con un compuesto de la fórmula

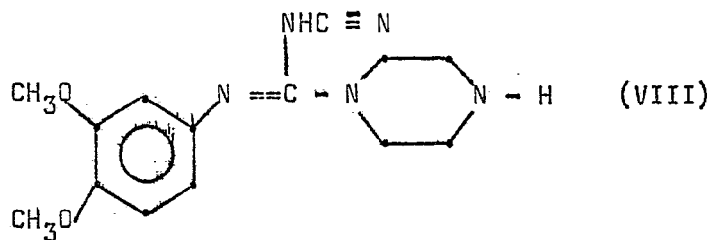


(VII)

en un disolvente inerte y en caso de  $Z = SH$  en presencia de un agente desulfurante y en el caso de  $Z = OH$  en presencia de trifenildiclorofosforano o trifenilfosfina/ $CCl_4$  o

25.

4) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



5.

con un compuesto de la fórmula  $R_2X$  en un disolvente inerte y en donde  $R_1$  es hidrógeno o metoxilo o  $R_2$  es alqueno, con 3 a 5 átomos de carbono, benzoilo, furoilo, tienil-carbonilo, ciclopentilcarbonilo, alcoxicarbonilo, con 2 a 5 átomos de carbono, alqueniloxicarbonilo, con 4 o 5 átomos de carbono o un grupo de la fórmula

10.



15.

en donde

$R_3$  es un grupo de alquilo, con 1 a 6 átomos de carbono o el grupo de bencilo,

Y es Cl, Br,  $NH_2$ , SH,  $SR_3$  o  $OR_3$ , en donde  $R_3$  tiene el significado antes indicado,

20.

Z es OH, SH,  $SR_3$  o  $OR_3$ , en donde  $R_3$  tiene el significado antes indicado y

X en el caso en donde  $R_2$  es alqueno, representa Cl, Br, metansulfonilo o p-toluensulfonilo, y en otros casos

25.

es Cl, Br o fenoxilo.

Estos cuatro métodos difieren en tanto que en el método 1) se preparan primero amidas de ácido piperacín-1-(N-aril)-carboxílico o amidas de ácido piperacín-1-(N-aril)-tiocarboxílico 4-substituidas, que mediante reacción con

- cianamida o haluros de cianógeno se transforman en piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas, mientras que en el método 2) se utilizan como materiales de partida amidas de ácido piperacina-1-(N-ciano)-carboxílico o amidas de ácido piperacina-1-(N-ciano)-tiocarboxílico 4-substituidas, las cuales se hacen reaccionar con arilaminas o las sales de diazonio antes citadas y en el método 3) se hace reaccionar N-aril-N'-ciano-ureas o -tio-ureas, de preferencia después de transformación en un intermedio más reactivo, con piperacinas  $R_2$ -substituidas. El método 4 es una variante del método 3) en donde en lugar de piperacinas  $R_2$  substituidas se hace reaccionar piperacina con los intermediarios preparados a partir de N-aril-N'-ciano-ureas o -tioureas correspondientes y el grupo  $R_2$  se adiciona mediante reacción con  $R_2X$ . En el esquema 1 se resumen estos 4 métodos.
- 5.
- 10.
- 15.

La mayoría de los métodos utilizados se describen en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", parte VIII, "Kohlensäurederivate" y parte IX, "Schwefelhaltige Kohlensäurederivate", en lo sucesivo designado por la abreviación HW, representando los números la página.

- En los esquemas 2 a 5 se exponen los pasos de síntesis para los compuestos I a partir de distintos materiales de partida. De entre ellos, los esquemas 2 y 3 exponen las diversas alternativas para el método 1); mientras el esquema 4 expone el método 2) y el esquema 5 expone los métodos 3) y 4), y en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y y Z tienen el significado antes indicado.
- 20.
- 25.

Los materiales de partida necesarios para el

- método 1) pueden prepararse de muchas formas distintas, utilizando reacciones conocidas en el arte. Por ejemplo piperacina con el sustituyente  $R_2$  en un nitrógeno puede hacerse reaccionar con fenilcloroformato, siguiendo el método conocido (HW VIII/138), para ofrecer los fenilpiperacina-1-carboxilatos 4-sustituidos correspondientes que, con métodos conocidos (HW VIII/16), reaccionan con arilaminas para ofrecer piperacina-1-(N-aril)-carboxamidas 4-sustituidas. Estos compuestos pueden prepararse también mediante reacción de arilaminas con fenilcloroformato (HW VIII/138), y haciendo reaccionar los N-arilcarbamatos de fenilo obtenidos con piperacinas  $R_2$ -sustituidas, de preferencia bajo nitrógeno, o haciendo reaccionar arilaminas con fosgeno (HW VIII/120) y tratando los arilisocianatos resultantes con piperacinas  $R_2$ -sustituidas (HW VIII/157). Estas piperacina-1-(N-aril)-carboxamidas 4-sustituidas, que pueden considerarse también como ureas N,N,N'-trisustituidas, se convierten siguiendo métodos conocidos (review R. Appel, Angew, Chem. 87, 863 - 874 (1975), así como R. Appel et. al., Chem. Ber. 106, 2093 - 2097 (1973), R Appel et. al., Chem. Ber. 107, 698-705 (1974), R. Appel, Chem. Ber. 108, 606 - 617 (1975), R. Appel et Al., Chem. Ber. 110, 2382 - 2384 (1977)), utilizando el sistema de trifenilfosfina-tetracloruro de carbono o utilizando trifenildihalo-
5. método conocido (HW VIII/138), para ofrecer los fenilpiperacina-1-carboxilatos 4-sustituidos correspondientes que, con métodos conocidos (HW VIII/16), reaccionan con arilaminas para ofrecer piperacina-1-(N-aril)-carboxamidas 4-sustituidas. Estos compuestos pueden prepararse también mediante reacción de arilaminas con fenilcloroformato (HW VIII/138), y haciendo reaccionar los N-arilcarbamatos de fenilo obtenidos con piperacinas  $R_2$ -sustituidas, de preferencia bajo nitrógeno, o haciendo reaccionar arilaminas con fosgeno (HW VIII/120) y tratando los arilisocianatos resultantes con piperacinas  $R_2$ -sustituidas (HW VIII/157). Estas piperacina-1-(N-aril)-carboxamidas 4-sustituidas, que pueden considerarse también como ureas N,N,N'-trisustituidas, se convierten siguiendo métodos conocidos (review R. Appel, Angew, Chem. 87, 863 - 874 (1975), así como R. Appel et. al., Chem. Ber. 106, 2093 - 2097 (1973), R Appel et. al., Chem. Ber. 107, 698-705 (1974), R. Appel, Chem. Ber. 108, 606 - 617 (1975), R. Appel et Al., Chem. Ber. 110, 2382 - 2384 (1977)), utilizando el sistema de trifenilfosfina-tetracloruro de carbono o utilizando trifenildihalo-
10. mediante reacción de arilaminas con fenilcloroformato (HW VIII/138), y haciendo reaccionar los N-arilcarbamatos de fenilo obtenidos con piperacinas  $R_2$ -sustituidas, de preferencia bajo nitrógeno, o haciendo reaccionar arilaminas con fosgeno (HW VIII/120) y tratando los arilisocianatos resultantes con piperacinas  $R_2$ -sustituidas (HW VIII/157). Estas piperacina-1-(N-aril)-carboxamidas 4-sustituidas, que pueden considerarse también como ureas N,N,N'-trisustituidas, se convierten siguiendo métodos conocidos (review R. Appel, Angew, Chem. 87, 863 - 874 (1975), así como R. Appel et. al., Chem. Ber. 106, 2093 - 2097 (1973), R Appel et. al., Chem. Ber. 107, 698-705 (1974), R. Appel, Chem. Ber. 108, 606 - 617 (1975), R. Appel et Al., Chem. Ber. 110, 2382 - 2384 (1977)), utilizando el sistema de trifenilfosfina-tetracloruro de carbono o utilizando trifenildihalo-
15. Estas piperacina-1-(N-aril)-carboxamidas 4-sustituidas, que pueden considerarse también como ureas N,N,N'-trisustituidas, se convierten siguiendo métodos conocidos (review R. Appel, Angew, Chem. 87, 863 - 874 (1975), así como R. Appel et. al., Chem. Ber. 106, 2093 - 2097 (1973), R Appel et. al., Chem. Ber. 107, 698-705 (1974), R. Appel, Chem. Ber. 108, 606 - 617 (1975), R. Appel et Al., Chem. Ber. 110, 2382 - 2384 (1977)), utilizando el sistema de trifenilfosfina-tetracloruro de carbono o utilizando trifenildihalo-
20. utilizando el sistema de trifenilfosfina-tetracloruro de carbono o utilizando trifenildihalo-
25. genfosforano y trietilamina (Halógeno = Cl, Br) y utilizando un disolvente orgánico inerte como cloruro de metileno, benceno o acetonitrilo, en los haluros de ácido piperacina-1-(N-aril)-carboximídico 4-sustituidos. Estos compuestos, que son altamente reactivos y sensibles a la hume-

dad, no se aislan, sino que se transforman directamente mediante reacción con cianamida, en piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas. Cuando se utiliza benceno como disolvente los halohidratos de estos compuestos se separan en forma de un precipitado cristalino o en forma de aceite insoluble en benceno. Mediante tratamiento con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  los productos se convierten en los compuestos libres y luego se purifican mediante recristalización a partir de un disolvente orgánico apropiado tal como tolueno; isopropanol; acetato de etilo, etc.

5.

10.

Alternativamente los haluros de ácido piperacina-1-(N-aril)-carboximídicos 4-substituidos pueden transformarse en éster de ácido piperacina-1-(N-aril)-carboximídico 4-substituidos haciéndolos reaccionar con un alcohol alifático inferior, que a su vez reacciona con cianamida para ofrecer los compuestos deseados, liberando al mismo tiempo el alcohol antes utilizado. Sin embargo este procedimiento no ofrece ninguna ventaja particular.

15.

20.

Los materiales de partida para el método 1) pueden obtenerse también haciendo reaccionar clorhidratos de arilamina con tiofosgeno (HW IX/877). Los arilisotiocianatos resultantes se hacen reaccionar con piperacinas  $\text{R}_2$ -monosubstituidas para ofrecer amidas de ácido piperacina-1-(N-aril)-tiocarboxílico 4-substituidas (HW IX/891). Estos compuestos, mediante reacción con haluros alquílicos (HW IX/900), dan derivados de S-alquilo, que reaccionan con cianamida, utilizando un disolvente apropiado tal como alcoholes alifáticos inferiores o mezclas de alcohol-agua, de preferencia en presencia de dos equivalentes de una ba-

25.

- es apropiada, como NaOH, KOH o NaOCH<sub>3</sub>, NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, etc., bajo liberación de un mercaptano para ofrecer piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas. Para el aislamiento se separa el disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en un disolvente orgánico acuoinso-  
5. soluble como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, etc. y esta solución se lava frecuentemente con agua. Luego se separa el disolvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en un disolvente orgánico apropiado.
10. Alternativamente las arilaminas pueden hacerse reaccionar con 1-ciano-piperacinas 4-substituidas (HW VIII/180) para ofrecer piperacina-1-(N-aril)-carboximidamidas 4-substituidas, que pueden utilizarse como material de partida para la preparación de las piperacina-1-  
15. -(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas requeridas. Estos materiales de partida pueden prepararse también mediante la adición de mercaptanos al grupo ciano de 1-ciano-piperacinas 4-substituidas (HW IX/904) e intercambiando el grupo mercapto con una función aril-amínica (HW VIII/184).
20. Además, utilizando métodos conocidos (HW VIII/175, IX/877, 888, 890, 894, 900, 904) y a partir de aril-aminas pueden prepararse aril-cianamidas y N-aril-S-alkil-isotioureas que, utilizando métodos conocidos (HW VIII/182, 184) se transforman en piperacina-1-(N-aril)-carboximidamidas 4-substituidas mediante reacción con piperacinas R<sub>2</sub>-substituidas.  
25.

Estas piperacina-1-(N-aril)-carboximidamidas 4-substituidas obtenidas mediante uno de los pasos de síntesis antes citados se hacen reaccionar con una cantidad

equivalente de un haluro de cianógeno, utilizando un disolvente orgánico apropiado tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , etc. y de preferencia bajo adición de un equivalente de trietilamina. El proceso de aislamiento es el mismo que el antes indicado; la solución se lava con agua, se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo en un disolvente orgánico apropiado.

10. En el método 2 se utiliza como material de partida piperacinas N-monosustituidas. Estas pueden transformarse en piperacín-1-(N-ciano)-carboxamidas 4-sustituidas siguiendo métodos conocidos (HW VIII/16). Estos compuestos pueden referirse como ureas N,N,N'-trisustituidas, que se transforman en cloruros de ácido piperacín-1-(N-ciano)-carboximídico siguiendo métodos conocidos (R. Appel. loc. cit.), que sin aislamiento se hacen reaccionar con arilaminas para ofrecer las piperacín-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-sustituidas correspondientes, que se aíslan de igual modo que se ha indicado anteriormente. Asimismo en este caso los cloruros de ácido piperacín-1-(N-ciano)-carboximídico 4-sustituidos pueden transformarse, por reacción con alcoholes, en ésteres de ácido piperacín-1-(N-ciano)-carboximídico 4-sustituidos que, mediante tratamiento con arilaminas, reaccionan para formar los compuestos deseados bajo separación del alcohol. Asimismo este método
15. no ofrece ventajas especiales.
- 20.
- 25.

En una alternativa del método 2) las piperacinas N-monosustituidas se hacen reaccionar con ésteres de ácido N-ciano-ditio-carbámico (HW IX/895-6) para ofrecer piperacín-1-(N-ciano)-tiocarboxamidas 4-sustituidas

que, después de alquilación del átomo de azufre, se hacen reaccionar con aril-aminas para ofrecer piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas bajo liberación simultánea de mercaptanos.

5. Adicionalmente el método 2) puede llevarse a cabo mediante reacción de sales de piperacina N-monosubstituidas con dicianamida sódica siguiendo métodos conocidos (F. H. Curd et al., Soc. 1948, 1630) para proporcionar piperacina-1-(N-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas que,

10. con el método conocido (F.H. Curd et al., Soc. 1946, 729, HW VIII/210), reaccionan con sales de aril-diazonio para proporcionar derivados de triacina, que no se caracterizan en detalle y de los que, mediante tratamiento con ácido clorhídrico, se disocia nitrógeno para obtener piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas.

15. En el método 3) se utilizan arilaminas como materiales de partida que, mediante reacción con fosgeno (HW VIII/120) o tiofosgeno (HW IX/877) dan los aril-isocianatos o aril-isotiocianatos correspondientes. Estos reaccionan con cianamida sódica para ofrecer N-aril-N'-ciano-ureas (HW VIII/134) o N-aril-N'-ciano-tioureas (HW IX/892). Mediante la disociación de agua de las N-aril-N'-ciano-ureas, por ejemplo con el método de R. Appel (loc. cit.) utilizando trifenilfosfina/tetracloruro de carbono o diclorotrifenilfosforano se obtienen N-aril-N'-ciano-carbodiimidas que,

20. sin aislamiento, se tratan con piperacinas N-monosubstituidas para ofrecer piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4 substituidas.

25.

Cuando se utilizan N-aril-N'-ciano-tioureas

éstas se tratan con un agente desulfurante como HgO, PbO, Ag<sub>2</sub>O; etc. (HW VIII/183) en presencia de piperacinas N-monosustituidas. Asimismo, en este caso las N-aril-N'-ciano-carbodiimidias resultan como intermediarios que inmediatamente reaccionan con las piperacinas N-monosustituidas para ofrecer piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidaminas 4-sustituidas.

10. En una variante del procedimiento antes citado las N-aril-N'-ciano-tioureas se alquilan con haluros de alquilo para ofrecer N-aril-N'-ciano-S-alquil-isotioureas (HW IX/900), que mediante reacción con piperacinas N-monosustituidas forman piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-sustituidas bajo liberación de mercaptanos.

15. Para preparar los materiales de partida para el método 4) las N-aril-N'-ciano-S-alquil-isotioureas citadas antes en el método 3) se tratan con un exceso de piperacina (HW VIII/182) para ofrecer piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas. Utilizando métodos conocidos como el procedimiento de Schotten-Baumann o Einhorn estos compuestos se hacen reaccionar con R<sub>2</sub>X para ofrecer piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximidamidas 4-sustituidas.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el invento con mayor detalle.

EJEMPLO 1.

25. Se instilan 2,9 cc de tetracloruro de carbono a una suspensión de 10,8 g de 4-(furo-2-il)-piperacina-1-(N-3,4-dimetoxifenil)-carboxamida y 10,2 g de trifenilfosfina en 250 cc de benceno seco. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche y luego se so-

mete a reflujo durante una hora. La solución de color amarillo límpida resultante de cloruro de ácido 4-(furo-2-il)-piperacina-1-(N-3,4-dimetoxifenil)-carboximídico se enfría hasta la temperatura del ambiente y se instila, bajo agitación

5. Una solución saturada de 1,4 g de cianamida en benceno seco. La 4-(furo-2-il)-piperacina-1-(N-cianó-N'-(3,4-dimetoxifenil)-7-carboximidamida precipita en forma del clorhidrato y se aísla mediante filtración.

EJEMPLO 2.

10. Se repite el procedimiento del ejemplo 1, pero la 4-(furo-2-il)-piperacina-1-(N-3,4-dimetoxifenil)-carboxamida se sustituye por una cantidad equivalente de los compuestos siguientes:

4-alil-A

15. 4-benzoil-A

4-(furo-3-il)-A

4-(aliloxicarbonil)-A

4-(2-metilprop-2-eniloxicarbonil)-A y

4-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-A

20. en donde A = piperacina-1-(N-3,4-dimetoxifenil)-carboxamida.

De este modo se obtienen los compuestos siguientes

4-alil-B

4-benzoil-B

25. 4-(furo-3-il)-B

4-(aliloxicarbonil)-B

4-(2-metilprop-2-eniloxicarbonil)-B y

4-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-B

en forma de clorhidratos, teniendo B el significado de

piperacín-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil) $\sqrt{7}$ -carboximidida.

EJEMPLO 3.

5. A una suspensión de 10,3 g de yodhidratos de éster de ácido 4-(furo-2-il)-piperacín-1- $\sqrt{N}$ -3,4-dimetoxifenil)-S-metil $\sqrt{7}$ -carboximidotioico en 100 cc de metanol seco se adiciona primero una solución de 0,9 g de cianamida en 10 cc de metanol seco y luego una solución de 2,2 g de metilato sódico en 20 cc de metanol seco y se agita la mezcla bajo nitrógeno y a la temperatura del ambiente durante 24
10. horas. Se separa el disolvente bajo presión reducida y se agita el residuo con 100 cc de cloruro de metileno y 50 cc de agua durante un breve tiempo. Se separa la fase de cloruro de metileno y se lava con pequeñas cantidades de agua hasta que el agua resulta neutra. Se evapora el cloruro
15. de metileno y el residuo oleoso se cristaliza en acetato de etilo. La 4-(furo-2-il)-piperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil) $\sqrt{7}$ -carboximidamida obtenida es idéntica a la base libre del producto del ejemplo 1.

EJEMPLO 4

20. Se disuelven 7,7 g de N-(2,3,4-trimetoxifenil)-S-metil-isotiourea y 6,2 g de 1-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonil)-piperacina en 100 cc de cloruro de metileno y se calienta bajo reflujo, hasta que cesa la evolución de metil-mercaptano. Se enfría la mezcla hasta 0°C, se adic
25. cionan 4,5 cc de trietilamina y luego se instila una solución de 3,2 g de bromuro de cianógeno en 25 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla durante 6 horas a la temperatura del ambiente. Se lava la solución varias veces con agua para separar el bromhidrato de trietilamina y luego

se seca con sulfato sódico. La solución así obtenida contiene 4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonil)-piperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(2,3,4-trimetoxifenil) $\sqrt{7}$ -carboximidamida, que puede aislarse en la forma expuesta en el ejemplo 3 mediante evaporación del disolvente y cristalización del residuo.

5.

EJEMPLO 5.

Se instilan 4,9 cc de tetracloruro de carbono a una suspensión de 9,7 g de 4-alil-piperacina-1-(N-ciano)-carboxamida y 17,0 g de trifenilfosfina en 200 cc de benceno seco y se agita la mezcla durante 24 horas a la temperatura del ambiente bajo exclusión de humedad. A la solución amarilla resultante de cloruro de ácido 4-alil-piperacina-1-(N-ciano)-carboximídico se instila una solución saturada de 9,2 g de 2,3,4-trimetoxianilina en benceno seco y se agita la mezcla durante dos horas a la temperatura del ambiente. La 4-alil-piperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(2,3,4-trimetoxifenil) $\sqrt{7}$ -carboximidamida precipitada se aísla mediante filtración.

10.

15.

EJEMPLO 6.

Una solución de 3,16 g de metilato sódico en 20 cc de metanol se adiciona a una suspensión de 15,6 g de clorhidrato de éster de ácido 4-(furo-2-il)-piperacina-1-(N-ciano-S-bencil)-carboximidotioico en 150 cc de metanol seco y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se adicionan 6,2 g de 3,4-dimetoxianilina y se calienta la mezcla bajo reflujo hasta que la formación de mercaptano es cuantitativa. Se separa el disolvente bajo presión reducida y se agita el residuo con cloruro de metileno-agua. El proceso de sigue como en el ejemplo 3. El producto es 4-(furo-2-il)-

20.

25.

-piperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil) $\sqrt{7}$ -carboximidamida.

EJEMPLO 7.

5. Una solución de sal de diazonio, obtenida, mediante diazoación de 6,1 g de 3,4-dimetoxianilina, se adiciona a una solución enfriada de 4-etoxi-carbonil-piperacina-1-(N-ciano)-carboximidamida en agua. Durante la adición se adiciona en porciones una solución saturada de carbonato sódico para mantener la mezcla ligeramente alcalina. Después de la adición se agita la mezcla durante un breve tiempo y luego se filtra. Se lava el precipitado con agua fría y luego a la temperatura del ambiente se adiciona a una mezcla de 150 cc de etoxi-etanol y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se elimina el nitrógeno. Se agita la mezcla durante un breve tiempo y luego se ajusta el pH a 7 mediante la adición de una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico. El producto final, la 4-etoxi-carbonilpiperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil) $\sqrt{7}$ -carboximidamida precipitada se filtra y se purifica mediante recristalización en acetato de etilo.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 8

25. Se disuelven 7,75 g de N-ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)-urea y 11,9 g de trifenil-fosfina en 125 cc de cloruro de metileno, se adicionan 5 cc de trietilamina y luego se instilan 3,4 cc de tetracloruro de carbono. Se agita la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente. A la solución resultante de N-ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)-carbodiimida se adiciona una solución de 6,4 g de 1-(furo-2-il)piperacina en 50 cc de cloruro de metileno. Se agita

la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y luego se calienta bajo reflujo durante una hora. Se lava la solución de cloruro de metileno con agua varias veces para separar el clorhidrato de trietilamina. Se separa el

5. disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo oleoso en benceno seco y precipita el clorhidrato de 4-(furo-2-il)-piperacina-1- $\overline{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)7-carboximidamida mediante la adición de ácido clorhídrico alcohólico y se aísla por filtración.

10. EJEMPLO 9.

Se adicionan 25 g de óxido de mercurio (II) a una solución de 5,35 g de N-ciano-N'-(2,3,4-trimetoxifenil)-tiourea y 3,7 g de 1-(furo-2-il)piperacina en 100 cc de cloruro de metileno y se calienta bajo reflujo con agita-

15. ción, utilizando un separador de agua. Se prosigue el calentamiento hasta que ha finalizado la separación de agua, lo que toma, usualmente, de 10 a 15 horas. Se separa por filtración el sulfuro de mercurio (II) resultante. El producto reaccional, la 4-(furo-2-il)-piperacina-1- $\overline{N}$ -ciano-N'-(2,3,4-trimetoxifenil)7-carboximidamida puede aislarse de la solución de cloruro de metileno, separando el disolvente y cristalización de igual modo que ya se ha indicado anteriormente.

20. EJEMPLO 10.

25. Se disuelven 12,6 g de N-ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)-S-metil-isotiourea y 12,9 g de piperacina en 150 cc de isopropanol y se calienta la mezcla bajo reflujo hasta que ha terminado la evolución de metil-mercaptano. Se enfría la solución hasta -15°C, con lo que cristaliza

la piperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)-7-carboximidamida. Esta se aísla mediante filtración.

EJEMPLO 11.

5. Se disuelven 5,8 g de piperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)-7-carboximidamida y 3,0 cc de trietilamina en 75 cc de cloruro de metileno. Se adiciona una solución de 3,6 g de cloruro de ácido 5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico en 25 cc de cloruro de metileno y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 5 horas. El clorhidrato de trietilamina se separa mediante varios lavados con agua. El cloruro de metileno se evapora y se cristaliza el residuo en acetato de etilo, lo que dá 4-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-piperacina-1- $\sqrt{N}$ -ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)-7-carboximidamida.

10. EJEMPLO 12.

15. Con la repetición del ejemplo 11, pero utilizando, en lugar de cloruro de ácido 4-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico, una cantidad equivalente de éster alílico de ácido p-toluensulfónico,
20. cloruro de ácido furan-carboxílico,  
cloruro de ácido tiofen-carboxílico,  
éster propílico de ácido clorofórmico y  
cloruro de ácido ciclopentil-carboxílico  
se obtiene
25. 4-alil-B'  
4-benzoil-B'  
4-furan-carbonil-B'  
4-tienil-carbonil-B'  
4-propiloxicarbonil-B' y

4-ciclopentilcarbonil-B',  
en donde B' significa piperacina-1-(N-ciano-N'-(3,4-dimetoxi-  
fenil)7-carboximidamida y puede aislarse en la forma ante-  
riormente descrita.

5.

= . =

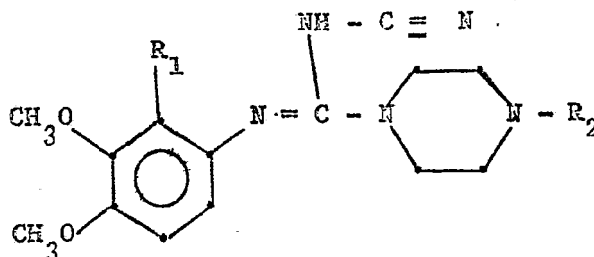
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se de-  
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-  
dicaciones.

10.

1. Procedimiento para la preparación de piperacina-1-(N-aryl-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas, de la fórmula general

15.



en donde

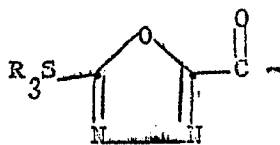
R<sub>1</sub> representa hidrógeno o metoxilo y

20.

R<sub>2</sub> representa alquenoilo con 3 a 5 átomos de carbono, benzoilo, furoilo, tienil-carbonilo, ciclo pentil-carbonilo, alcoxi-carbonilo con 2 a 5 átomos de carbono, alquenoiloxicarbonilo con 4 o 5 átomos de carbono, (2-hidroxi-alcoxi)-carbonilo

25.

con 4 o 5 átomos de carbono o un grupo de la fórmula



5.

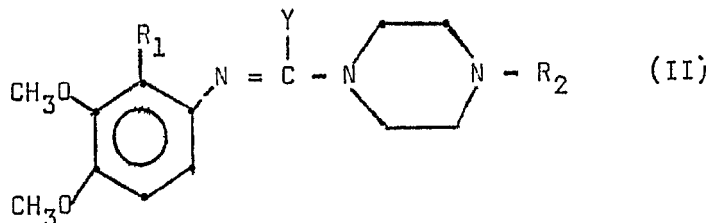
en donde

R<sub>3</sub> es un grupo de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o el grupo de bencilo.

que son intermediarias en la producción de 6,7-dimetoxi o 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-(4-substituido-piperacín-1-il)-

10.

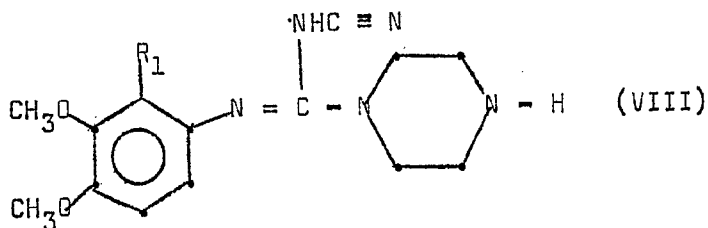
-quinazolinás farmacológicas valiosas, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



15.

o una de sus sales con cianamida o una sal respectiva y en el caso de que Y=NH<sub>2</sub> con un haluro de cianógeno, preferentemente en presencia de una cantidad equivalente de una base orgánica ó inorgánica, u opcionalmente, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

20.

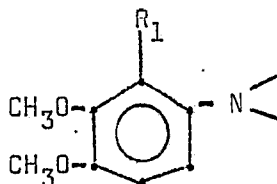


25.

con un compuesto de la fórmula R<sub>2</sub>X, en cuyas fórmulas los substituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expresado antes, conduciéndose la reacción en ambos casos en un disolvente inerte.

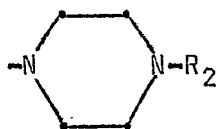
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porqué, en una alternativa de su realización se hacen reaccionar entre sí, en un disolvente inerte, un compuesto portador del grupo carboximídico, (o precursor del mismo), de la fórmula

5.



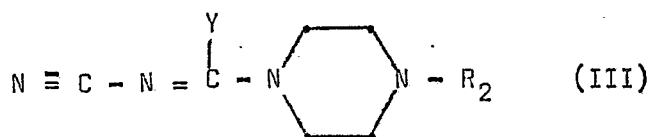
10.

con un compuesto portador del grupo piperacínico N-N'-substituido, de fórmula



15.

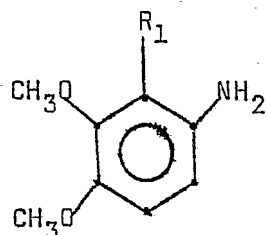
aportando uno u otro el grupo ciano de enlace intermedio entre ambos, más especialmente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



20.

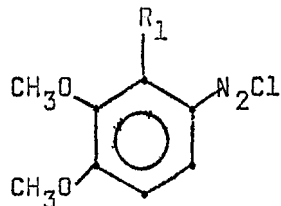
o una de sus sales, con un compuesto de la fórmula

25.



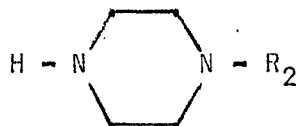
(IV)

y, en el caso de que  $\text{Y}=\text{NH}_2$ , con una sal de diazonio de la fórmula



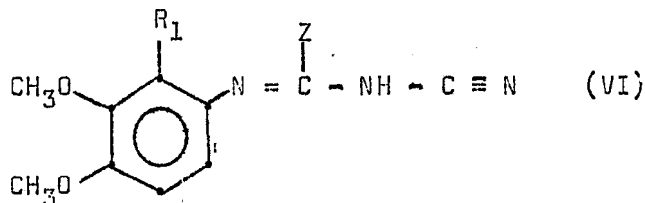
(V)

5. disociando el nitrógeno del producto intermediario, u opcionalmente, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



(VII)

10. con un compuesto de la fórmula



(VI)

15. y cuando Z=SH, en presencia de un agente desulfurante, o bien en presencia de trifenildiclorofosforano o trifenilfosfina en CCl<sub>4</sub> si Z=OH, teniendo en dichas fórmula R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> el mismo significado dado en la reivindicación 1.

20. 3. Procedimiento para la preparación de piperacina -1-(N-aryl-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p.a.

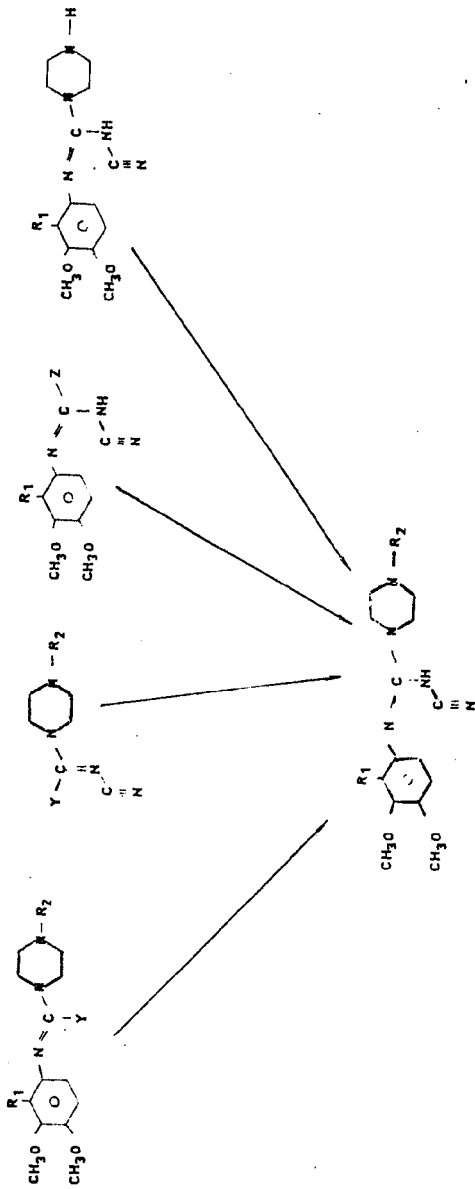
JAI ME ISERN

p. p.



Firmado: JESUS PICAZO

ESQUEMA.1

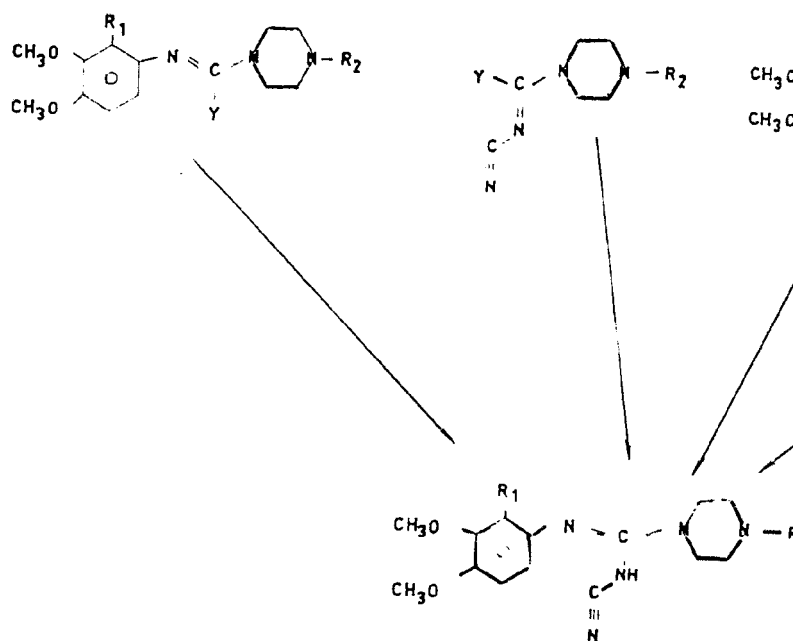


MADRID. a 24 OCT. 1978  
P.A.

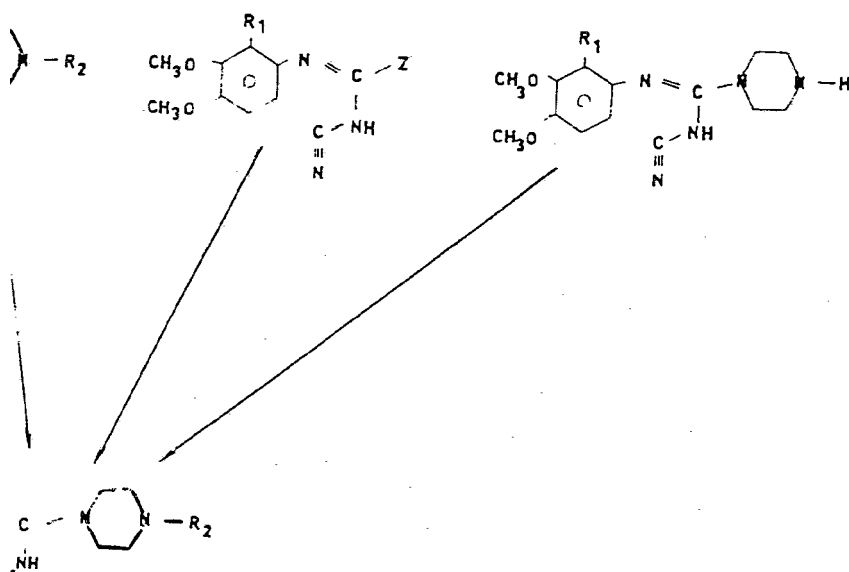
JAIMES IERN

*[Signature]*  
Firmado: JOSÉ F. NIETO

ESQUEMA.1



UEMA.1



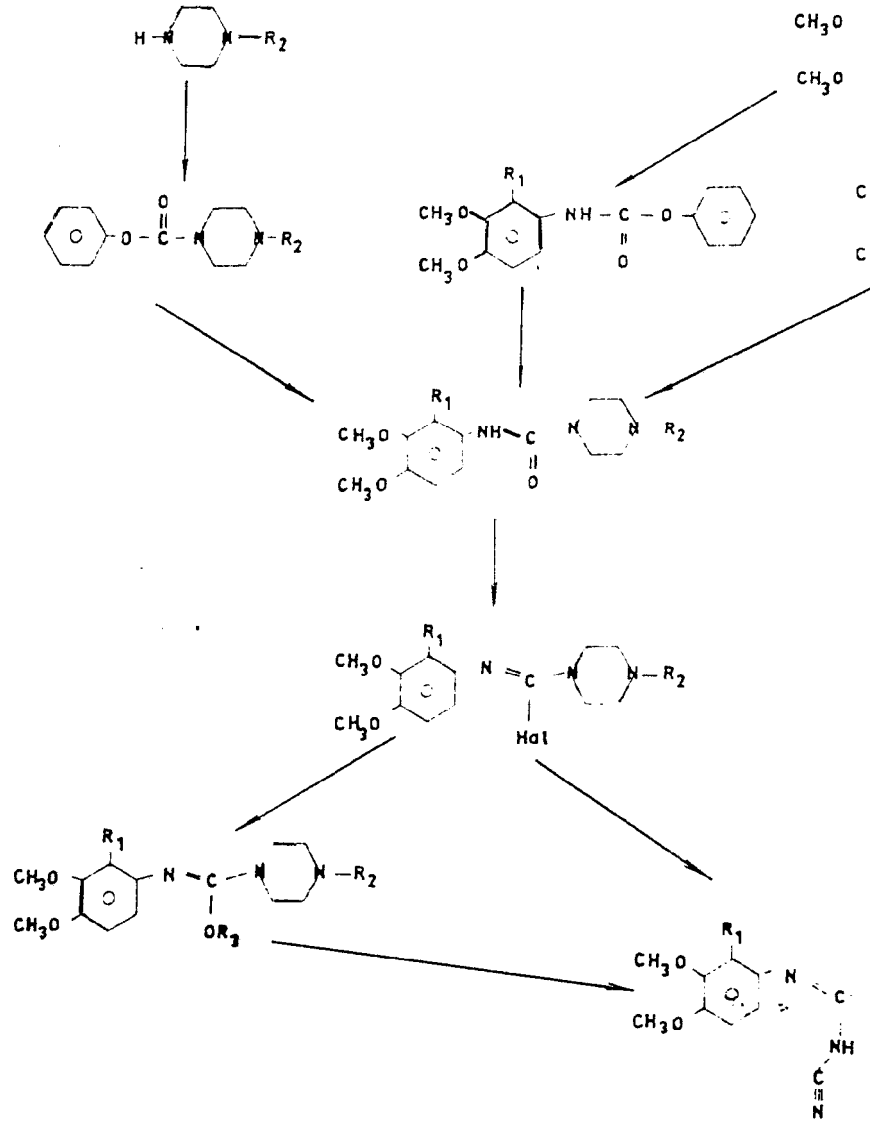
MADRID. a 24 OCT. 1978.  
P.A.

JAIME ISERN  
p. p.

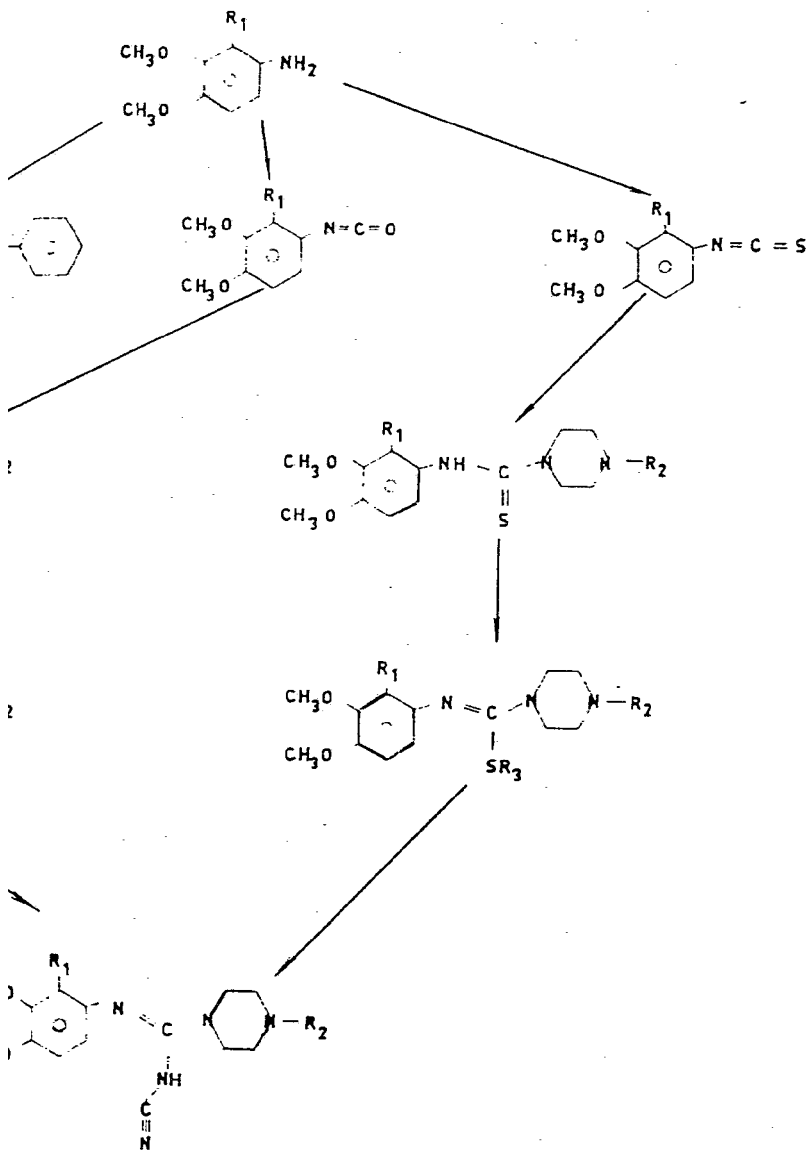
Firmado: JOSÉ F. NIETO



ESQUEMA.2



QUEMA. 2

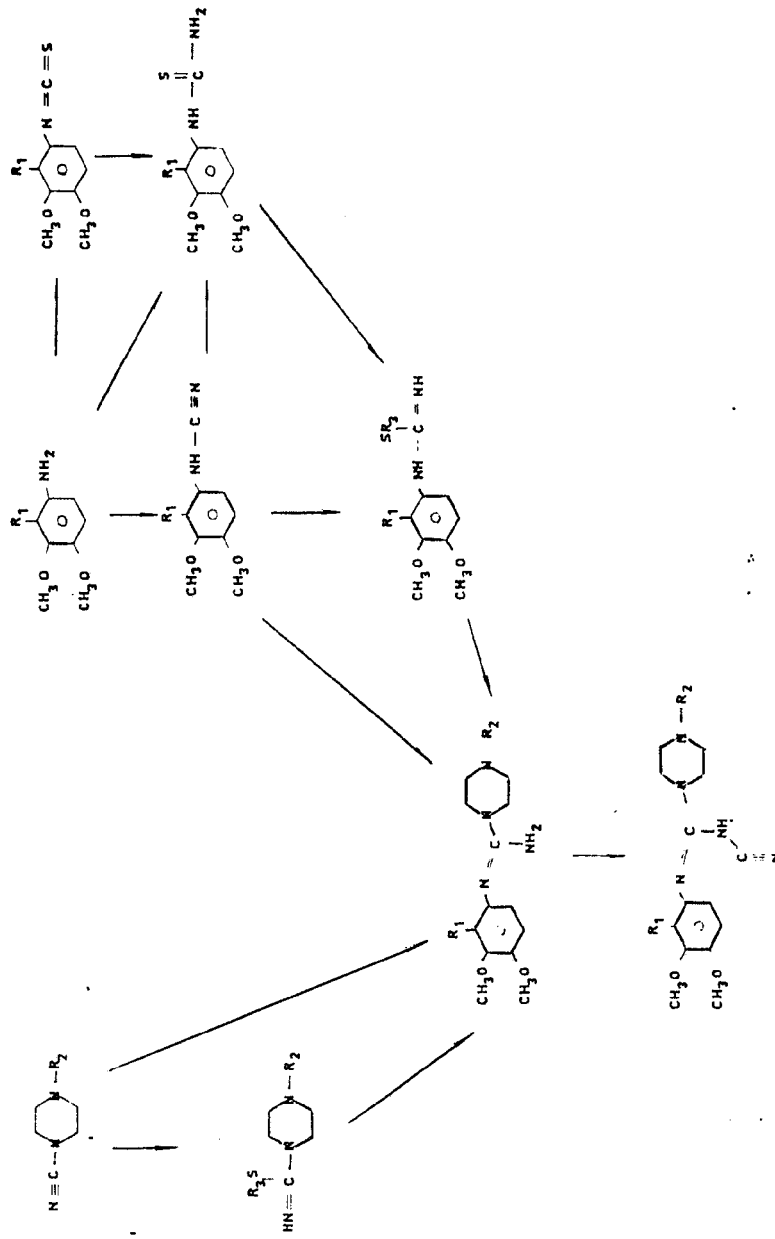


MADRID. a 24 OCT. 1978.  
P.A.

JAIME ISERN  
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

ESQUEMA. 3

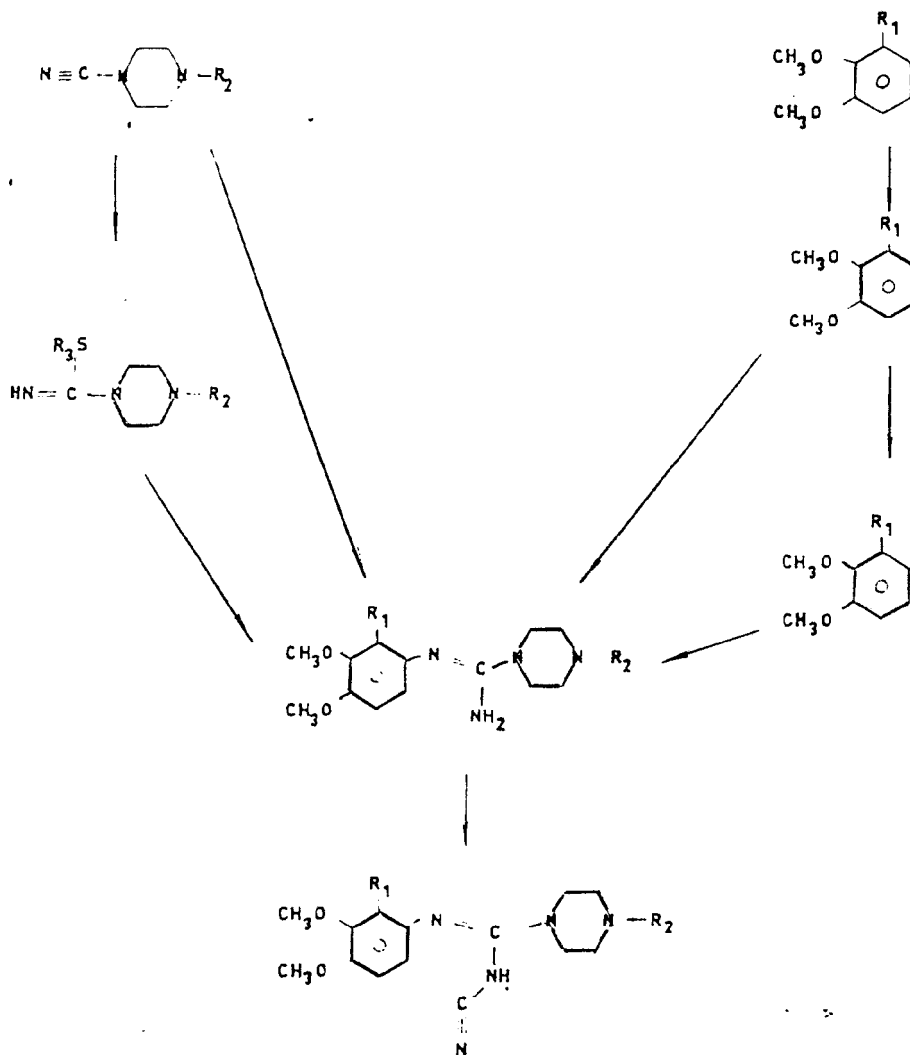


MADRID. a 24 Oct. 1973  
P.A.

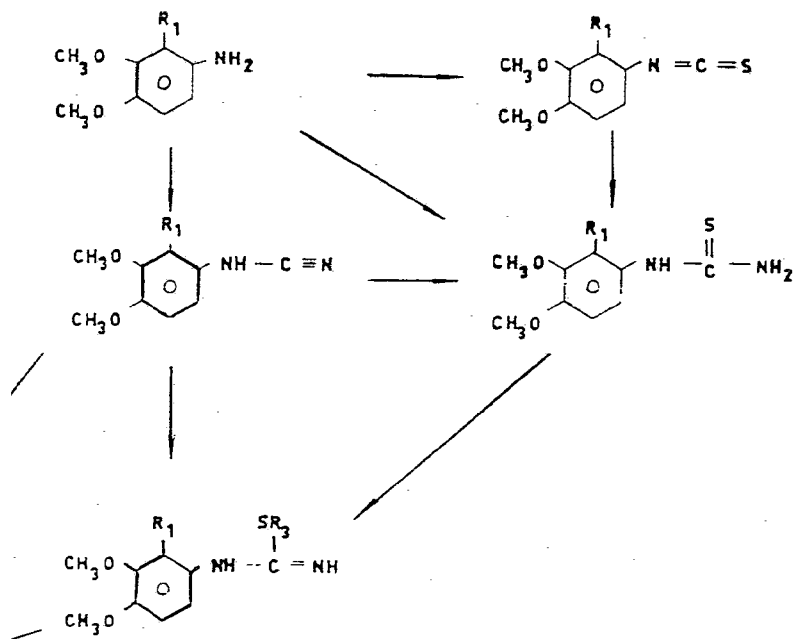
JAIMIE ISERN

Jose F. Nieto

ESQUEMA. 3



HEMA.3

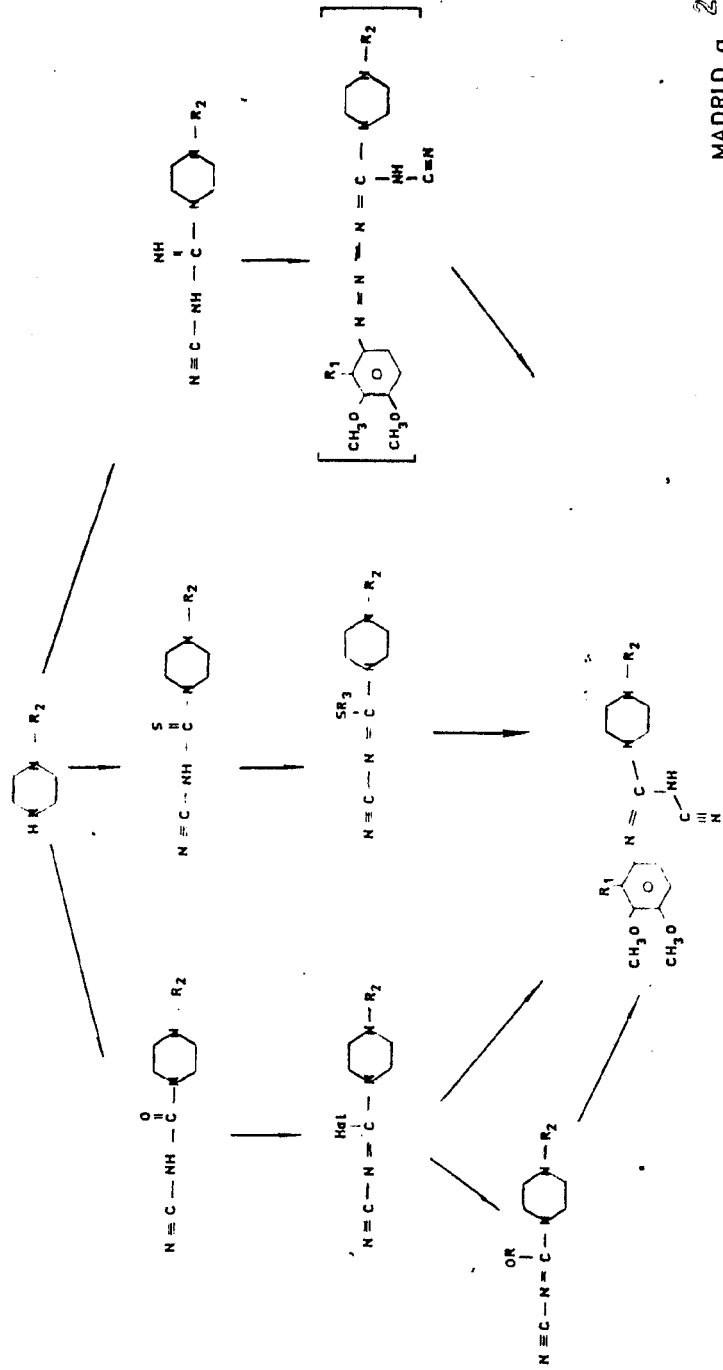


MADRID. a 24 OCT. 1978  
P.A.

JAIME ISERN  
p. p.

Firmado JOSE F. NIETO

ESQUEMA. 4

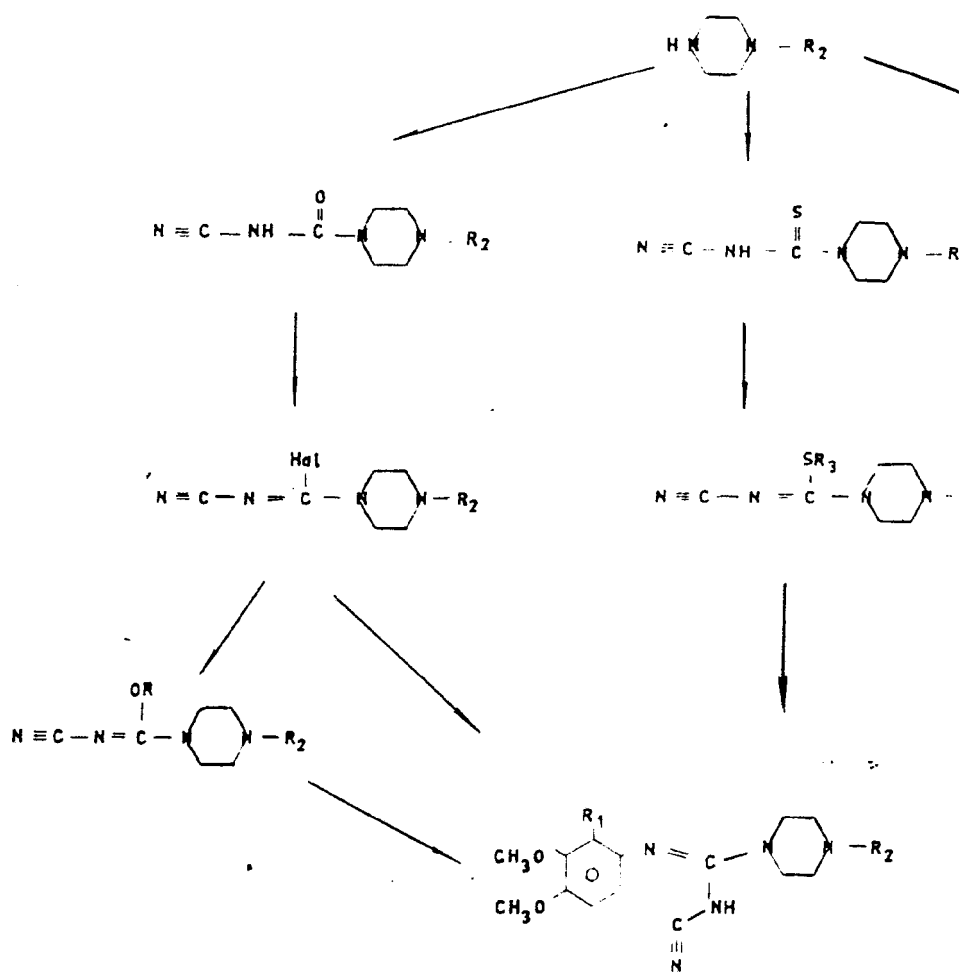


MADRID. a 24 de Oct. 1958  
P. A.

JAIMIE ISERN

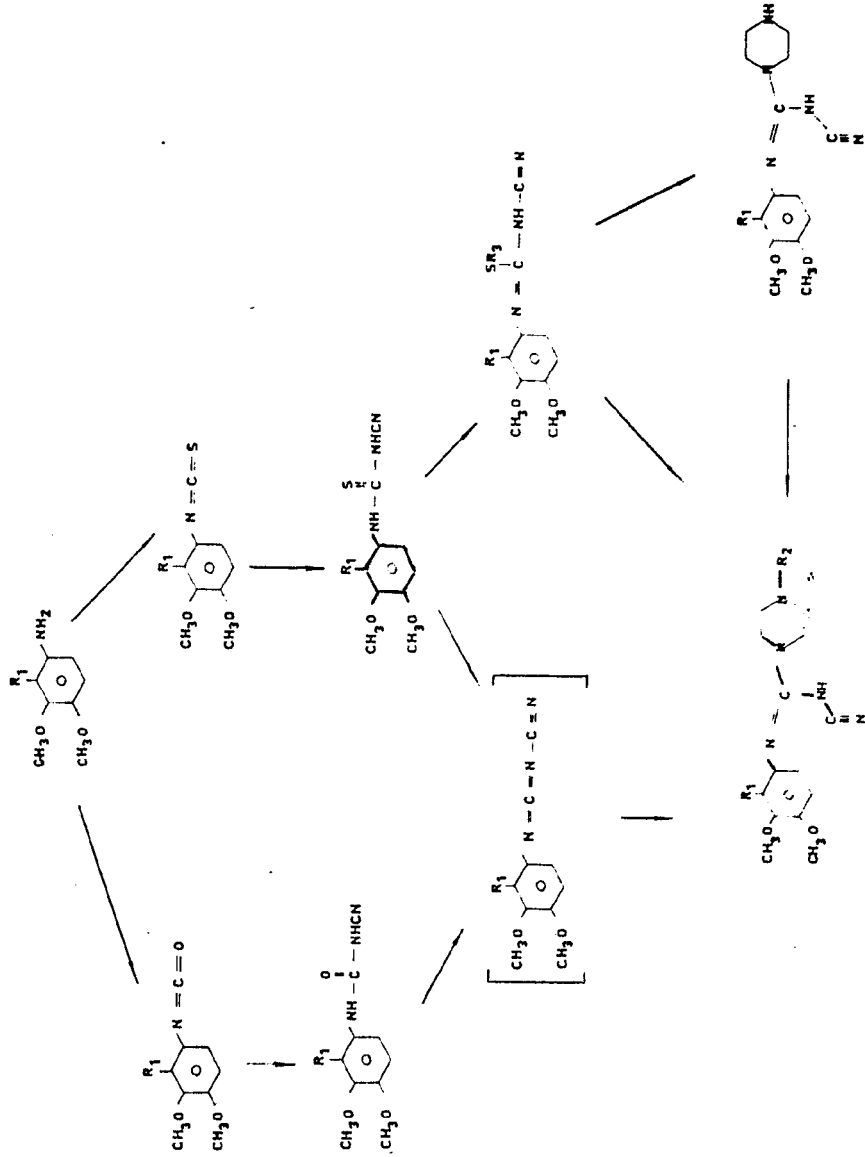
Elmado: JOSE F. NIETO

ESQUEMA. 4





# ESQUEMA.5



MADRID. a 24 OCT 1966  
P.A.

JAIMES ISEERN  
P. P.

Indicada: JOSE F. NIETO

ESQUEMA.5

