



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 93736 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D295/02 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.04.11	(73) <i>Titular(es):</i> SOC. CONSEILS RECH. APPL. SCI. (S.C.R.A.S.) 51/33 RUE DU DOCTEUR BLANCHE 75016 PARIS FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.04.15 GB 8908587	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.11.20	(72) <i>Inventor(es):</i> PIERRE BRAQUET FR EDUARDO PIROTZKY FR JEAN-JACQUES GODFROID FR FRANÇOIS HEYMANS FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 06/96 1996.06.26	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N,N'-DITRIMETOXI-BENZOIL-PIPERAZINAS 2- SUBSTITUIDAS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 93 736

REQUERENTE: SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLI
CATIONS SCIENTIFIQUES S.C.R.A.S., francesa, in
dustrial e comercial, com sede em 51/53 rue
du Docteur Blanche, 75016 Paris França.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N,N'-DITRIME
TOXI-BENZOIL-PIPERAZINAS 2-SUBSTITUÍDAS "

INVENTORES: Pierre Braquet, Eduardo Pirotzky, Jean-Jac-
ques Godfroid e François Heymans.

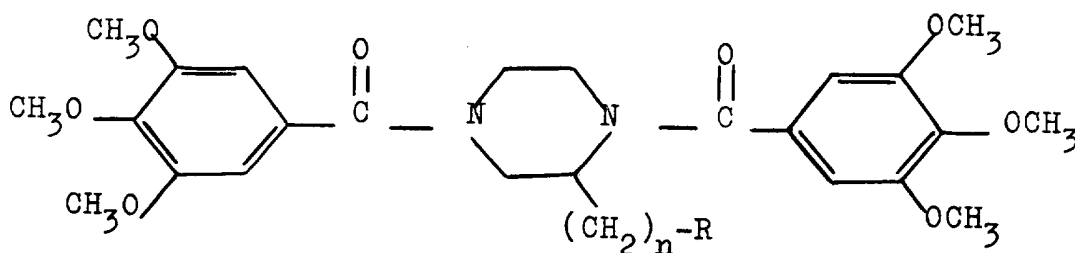
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Grã-Bretanha, em 15 de Abril de 1989, sob
o n.º. 890857.2.

Descrição referente à patente de invenção de SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES S.C.R.A.S. sociedade anónima francesa, industrial e comercial, com sede em 51/53 rue du Docteur Blanche, 75016 Paris França, (inventores: Pierre Braquet, Eduardo Pirotzky, Jean-Jacques Godfroid e François Heymans, residentes na França) para, "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N,N'-DITRIMETOXI-BENZOIL-PIPERAZINAS 2-SUBSTITUÍDAS".

DESCRIÇÃO

A presenta invenção refere-se a um processo de preparação de derivados de piperazina da fórmula geral I



em que

$-(CH_2)_n-$ representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo $n = 1$ a $n = 20$ átomos de carbono,

e

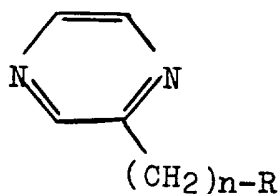
R representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo ramificado, um grupo ciclo-alquilo possuindo de 5 a 10 átomos de carbono, um grupo fenilo, opcionalmente, substituído com um ou vários átomos de cloro, grupo metilo ou metoxi, ou grupos alqueno de cadeia linear ou ramificada possuindo de 3 a 11 átomos de carbono.

Na patente Europeia P.E. 284 359 são descritas piperazinas, 1,4-substituídas com um grupo 3,4,5-(tri-metoxi)benzoilo, mas apenas um dos substituintes é um grupo 3,4,5-(tri-metoxi)-benzoilo, sendo o outro um grupo carbonilo poli-cíclico condensado.

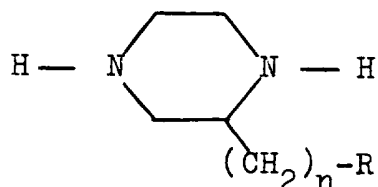
A presente invenção refere-se a compostos piperazina 1,2,4-substituídos que apresentam uma substituição bis-1,4 com um grupo 3,4,5-(tri-metoxi)benzoilo. Esta série de novos derivados de piperazina prepara-se em vários passos e proporciona maiores actividades farmacêuticas do que as piperazinas 1,4-substituídas da técnica anterior.

O processo de preparação de acordo com esta invenção inclui a reacção de um composto de fórmula geral $R-(CH_2)_{n-1}-X$ em que R e n são como atrás definidos e X representa um átomo de bromo ou de cloro com pirazil-metil sódio. O pirazil-metil sódio pode preparar-se a partir de metil-pirazina e amida de sódio em amónia líquida. A reacção efectua-se, adequadamente, numa mistura de amónia líquida/éter di-etílico a $-50^{\circ}C$ (arrefecimento com gelo seco).

A metil-pirazina substituída resultante de fórmula fgeral II



é, então, reduzida com hidrogénio sobre um catalisador de paládio (10%) em carvão (em etanol) ou com sódio em etanol (sendo o último preferencial quando R é insaturado) originando a piperazina de fórmula geral III



a qual em acilação por tratamento com cloreto de 3,4,5-tri-metoxi-benzoilo em benzeno, na presença de tri-etil-amina, à temperatura ambiente, proporciona o produto final da fórmula geral I.

Exemplo 1

N-N'-bis-(3,4,5-tri-metoxi-benzoil) -2-n-octil-piperazina

R = H, n = 8

Passo a

Preparação de n-octil piperazina (composto II em que R = H e n = 8)

A 15,6 g (0,4 moles) de amida de sódio em 400 ml de amónia líquida anidra arrefecida a -50°C , adicionalmente 37,6 g (0,4 moles) de metil-piperazina. Agitou-se a mistura durante meia hora à mesma temperatura.

Adicionou-se, a seguir, brometo de n-heptilo (35,8 g, 0,2 moles), diluído com um volume igual de éter di-etílico anidro, durante um período de 20 minutos e agitou-se a mistura durante mais uma hora. Terminou-se a reacção por adição de 25 g de cloreto de amónio sólido e substituiu-se a amónia por éter di-etílico. Aqueceu-se a mistura até começar o refluxo do éter di-etílico, e verteu-se, então, em gelo, tornou-se fortemente ácida pela adição de HCl concentrado e extraiu-se com éter di-etílico. Tornou-se, depois, a ca-

~~_____~~

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) ppm : 8.43(s largo, 3H, aromático H), 2.73 (m, 2H, CH₂-C = N), 1.55 (m, 2H, CH₂-C-C = N), 0.92 (s, 3H, CH₃).

Passo b

Preparação de 2-(3',3'-dimetil)-butil-piperazina
(Composto III em que R = H , n = 6 e -(CH₂)₆H = -(CH₂)₂C(CH₃)₃).

A uma solução de 6,5 g (40 mmoles) do composto II preparada no passo (a) anterior em 200 ml de etanol absoluto, adicionaram-se, em pequenas porções e durante um período de 1 hora, 9,2 g (44 mmoles) de sódio e agitou-se a mistura durante mais uma hora. Verteu-se, depois, a mistura em gelo, extraiu-se com CHCl₃, lavou-se com água e secou-se sobre Na₂SO₄. a evaporação do solvente proporcionou um resíduo bruto que se utilizou como tal no pano seguinte.

Passo c

Preparação de N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-(3",3"-di-metil)-butil-piperazina
(Composto I em que R = H , n = 6 e (CH₂)₆H = -(CH₂)₂C(CH₃)₃).

Efectuou-se este passo como no exemplo 1, passo (c). Recuperou-se o composto em epígrafe como uma cera.

IV (película) : 2930, 2850 (C-H), 1625 (C=O), 1585 (Ar C=C) cm⁻¹.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) ppm : 6.58 (d, 4H, Ar H), 4.5-3.95 (m, 2H, CH₂NCO), 3.81 (s, 18H, CH₃O), 3.37-2.65 (m, 5H, CH₂NCO e CHNCO), 1.57 (m, 2H, CH₂-C-NCO), 1.31-1.00 (m, 2H, CH₂CMe₃), 0.82 (s, 9H, CH₃).

Exemplo 3

zina

R = H , n = 15

Procedendo como descrito no exemplo 1, passos (a), (b), (c), mas partindo com brometo de n-tetra-decanilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como um pó branco; p.f.: 68°C.

IV (em óleo de parafina) : o mesmo do composto descrito no exemplo 1.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6.56 (d, 4H, Ar H), 4.47-3.90 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.80 (s largo, 18 H, CH₃O), 3.40-2.87 (m, CH₂NCO), 1.85-1.40 (m, 2H, CH₂-C-NCO), 1.17 (s largo, 26H, (CH₂)₁₃), 0.82 (t, 3H, CH₃).

Exemplo 6

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-nonadecil-piperazina

R = H, n = 19

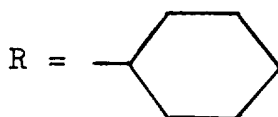
Procedendo como descrito no exemplo 1, passos (a), (b), (c), mas partindo com brometo de n-octadecilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como um pó branco; p.f. : 76°C.

IV (em óleo de parafina) : o mesmo do composto descrito no exemplo 1.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6.51 (d, 4H, Ar H), 4.61-4.10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.85 (s largo, 18H, CH₃O), 3.45-2.90 (m, 4H, CH₂NCO), 1.85-1.47 (m, 2H, CH₂-C-NCO), 1.22 (s largo, 34H, (CH₂)₁₇), 0.83 (t, 3H, CH₃).

Exemplo 7

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(ciclo-hexil-etil)-
-piperazina.

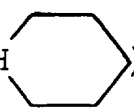


n = 2

Procedendo como descrito no exemplo 1, passos (a), (b) e (c), mas partindo com brometo de ciclo-hexil-metilo em vez de brometo de n-heptilo) recuperou-se o composto em epígrafe como um pó branco; p.f.: 123-125°C.

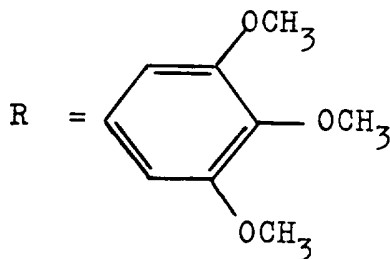
IV : o mesmo do exemplo 1.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6.52 (d, 4H, Ar H), 4.60-4.10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.80 (s largo, 18H, CH₃O), 3.50-2.77 (m, 4H, CH₂NCO), 1.84-1.40 (m, 3H,

CH₂-C-NCO + CH ); 1.22 (s largo, 12H, CH₂-ciclo-hexilo + CH₂ do ciclo-hexilo

Exemplo 8

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(3,4,5-tri-metoxi)-
-fenetil)-piperazina.



N = 2

~~CONFIDENTIAL~~

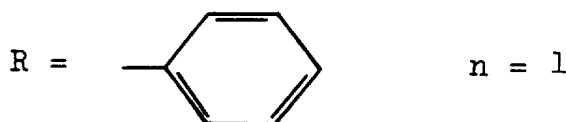
P Procedendo como descrito no exemplo 2, passos (a), (b) e (c), mas partindo com cloreto de 3,4,5-(tri-metoxi)-benzilo em vez de brometo de n-hemtilo, recuperou-se o composto em epígrafe como cristais brancos; p.f.: 117-121°C.

IV (em óleo de parafina) : 3060, 3015, 3000 (aromatico C-H), 2940, 2860 (C-H), 1630 (C=O), 1585 (ArC=C)cm⁻¹.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6.60 (s largo, 6H, ARH), 4.60-4.12 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.80 (s largo, 27H, CH₃O), 3.50-2.40 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂ϕ(OMe)₃), 1.70 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

Exemplo 9

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(benzil)-piperazi-
na



Procedendo como descrito no exemplo 1, passos (a), (b) e (c), mas partindo com brometo de fenilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como um pó branco; p.f. : 168-170°C.

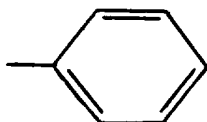
IV : o mesmo do exemplo 8.

RMN¹H : (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7.24 (s largo, 5H, C₆H₅), 6.55 (d, 4H, trimetoxifenilo ArH), 4.58-4.10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.80 (s largo, 18H, CH₃O), 3.50-2.72 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂ϕ).

Exemplo 10

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(fenetil)-piperazina

R =



n = 2

Procedendo como descrito no exemplo 2, passos (a), (b) e (c), mas partindo com brometo de benzilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como um pó branco; p.f.: 153-156°C.

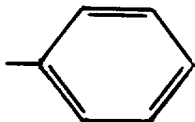
IV : o mesmo do exemplo 8.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) : ppm : 7.25 (s largo, 5H, C₆H₅), 6.58 (d, 4H, tri-metoxifenilo ArH), 4.60-4.10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.80 (s largo, 18H, CH₃O), 3.50-2.70 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂ϕ), 2.03 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

Exemplo 11

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(fenil-n-propil)-piperazina

R =



n = 3

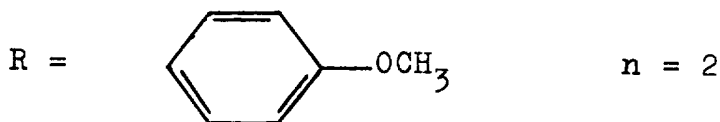
Procedendo como descrito no exemplo 2, passos (a), (b) e (c), mas partindo com brometo de fenetilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como cristais; p.f. : 133-135°C.

IV : o mesmo do exemplo 8

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) ppm : 7.22 (slargo, 5H, C₆H₅), 6.55 (d, 4H, tri-metoxifenilo ArH), 4.56-4.10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.78 (s largo, 18H, CH₃O), 3.47-2.70 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂ϕ), 1.80-1.45 (m, 4H, CH₂-C-NCO + CH₂-C-ϕ).

Exemplo 12

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(p-(metoxi)-fene-til)-piperazina



Procedendo como descrito no exemplo 2, passos (a), (b) e (c), mas partindo com cloreto de p-(metoxi)-benzilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como cristais; p.f. : 99-103^oC.

IV : o mesmo do exemplo 8

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) ppm : 7.09 (d, 2H, orto mono metoxifenilo ArH), 6.80 (d, 2H, meta mono-metoxi-fenilo ArH), 6.60 (d, 4H, tri-metoxi-benzoilo ArH), 4.60-4.08 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.78 (s largo, 21H, CH₃O), 3.45-2.60 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂ϕOMe), 1.92 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

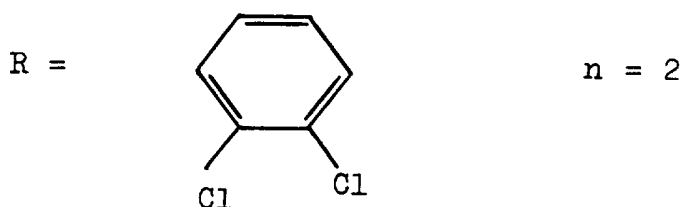
Exemplo 13

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(p-(metil)-fenil-propil)-piperazina

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7.38 (s, 4H, p-cloro-fenilo ArH), 6.60 (d, 4H, tri-metoxi-fenilo ArH), 4.60-4.10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.78 (s largo, 18H, CH₃O), 3.52-2.65 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂Cl), 2.0 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

Exemplo 15

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(2,3-(di-cloro)-fenetil)-piperazina



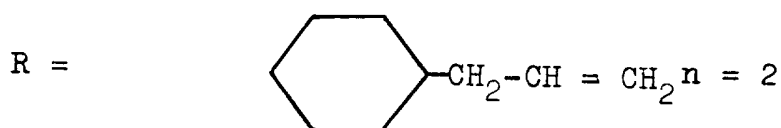
Procedendo como descrito no exemplo 2, passos (a), (b) e (c), mas partindo com brometo de 2,3-(di-cloro)-benzilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como cristais; p.f. : 108-110^oC.

IV (em óleo de parafina) : o mesmo do exemplo 8.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 7.38 (m, 3H, C₆H₃), 6.60 (d, 4H, tri-metoxi-fenilo ArH), 4.55-4.12 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.82 (s largo, 18H, 3.55-2.65 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂Cl₂), 2.30 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

Exemplo 16

N,N'-bis-(3',4',5'-tri-metoxi-benzoil)-2-n-(p-(alil)-fenetil)-piperazina



~~SECRET~~

Procedendo como descrito no exemplo 1, passos (a), (b) e (c), mas partindo com brometo de p-(alil)-benzilo em vez de brometo de n-heptilo, recuperou-se o composto em epígrafe como um pó branco; p.f. : 111-114°C.

IV (em óleo de parafina) : 3080 (=C-H), 3060, 3030, 3000 (ArC-H), 1640 (C=O e C=C), 1585 (ArC=C)cm⁻¹.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃, HMDS) ppm : 7.12 (s, 4H, C₆H₄), 6.58 (d, 4H, tri-metoxi-fenilo ArH), 5.94 (m, 1H, CH=), 5.05 (m, 2H, =CH₂), 4.50-4.10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3.81 (s largo, 18H, CH₃O), 3.50-2.63 (m, 8H, CH₂NCO + CH₂/CH₂), 2.0 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

Toxicologia

Administrou-se o composto desta invenção a ratos para determinar o LD₅₀ agudo. Para todos os compostos desta invenção, o LD₅₀ foi superior a 600 mg/kg.

Farmacologia

Foi feita uma prova do interesse farmacêutico dos compostos desta invenção por meio da experiência farmacêutica seguinte:

1.- Inibição da agregação das plaquetas em coelhos da Nova Zelândia

Os derivados da presente invenção revelaram uma interessante actividade antagonista de PAF relativamente à agregação de plaquetas induzida por 2,5 nm de PAF em plasma rico em plaquetas (PRP) de acordo com o método de Born.

Esta actividade foi evidenciada por estudos de ligação num homogeneizado de plaquetas de coelho. Nesta preparação, os derivados inibiram a ligação específica

de 3[H] -PAF, enquanto que não têm efeito significativo na ligação dos ligantes apropriados em homogeneizados de tecido ricos em receptores benzodiazepínicos (central e periférico), histaminérgicos (H_1 e H_2) e adrenérgicos (a_1 , a_2 , β_1 , β_2), à angiotensina II ou a ANF. A sua afinidade é assim, características de receptores PAF.

A experiência efectuou-se em plaquetas do plasma de coelhos de Nova Zelândia.

Retiraram-se amostras de sangue da artéria auricular e colocaram-se num tampão citrato (3,8%; pH 7,4); centrifugou-se ainda o sangue durante 15 minutos a 1200 rpm.

Preparou-se a amostra de ensaio em DMSO, verteu-se depois em plasma rico em plaquetas durante 1 minuto, e depois adicionou-se uma dose de 2,5 nm de PAF.

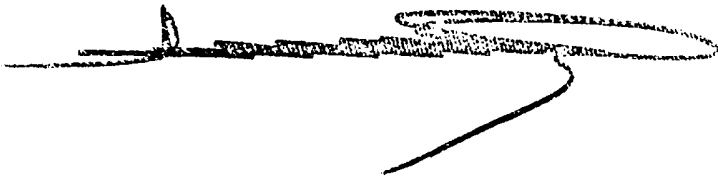
Fez-se a determinação num aparelho Cronolog Coultronics, o qual determina a percentagem de transmissão correspondente à altura máxima do pico antes da desagregação.

Calcula-se a percentagem de variação de inibição relativamente à percentagem de transmissão (controlo: DMSO puro).

Este método foi descrito com pormenor em LABORATORY INVESTIGATIONS, Vol. 41, No. 3, p.275,1979, JEAN-PIERRE CAZENAVE, Dr. MED., JACQUES BENVENISTE, DR. MED., e J. FRASER MUSTARD, M.D., "Aggregation of rabbits platelets by platelet-activating factor is independent of the release reaction and the arachidonate pathway and inhibited by membrane-active drugs".

Os resultados apresentam-se na tabela seguinte:

EXEMPLOS	AGREGAÇÃO IC50 (Mol)		LIGAÇÃO IC50 (Mol)
1	$1.2 \cdot 10^{-7}$		$6.2 \cdot 10^{-8}$
2	$7.1 \cdot 10^{-7}$		$2.5 \cdot 10^{-7}$
3	$5.6 \cdot 10^{-7}$		$6.7 \cdot 10^{-7}$
4	$1.9 \cdot 10^{-7}$		$3.2 \cdot 10^{-8}$
5	$5.8 \cdot 10^{-6}$		$6.3 \cdot 10^{-6}$
6	$2.4 \cdot 10^{-6}$		$4.7 \cdot 10^{-6}$
7	$4.3 \cdot 10^{-7}$		$7.4 \cdot 10^{-7}$
8	$7.1 \cdot 10^{-8}$		$3.8 \cdot 10^{-8}$
9	$4.1 \cdot 10^{-7}$		$7.3 \cdot 10^{-7}$
10	$5.4 \cdot 10^{-6}$		$4.1 \cdot 10^{-6}$
11	$1.1 \cdot 10^{-8}$		$3.1 \cdot 10^{-8}$
12	$6.2 \cdot 10^{-8}$		$6.0 \cdot 10^{-8}$
13	$3.5 \cdot 10^{-7}$		$1.4 \cdot 10^{-7}$
14	$1.7 \cdot 10^{-7}$		$4.5 \cdot 10^{-7}$
15	$3.7 \cdot 10^{-7}$		$6.8 \cdot 10^{-7}$
16	$2.9 \cdot 10^{-7}$		$5.3 \cdot 10^{-7}$



2. - Anafilaxia cutânea passiva (ratazanas)

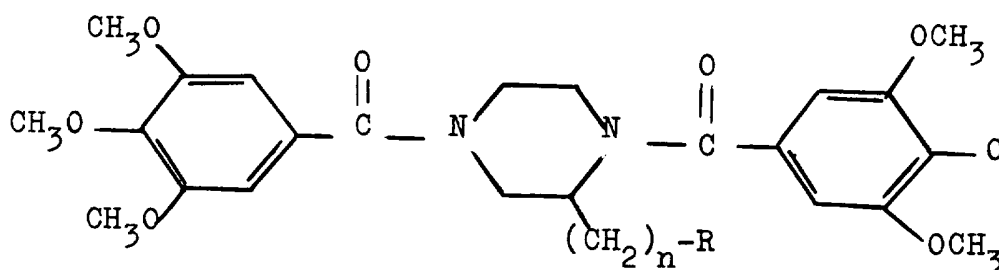
Os derivados de acordo com esta invenção, quando administrados a 6,5 e 12,5 mg/kg, por via IP, em ratazanas, antagonizam pelo efeito de dose, significativamente a reacção de anafilaxia cutânea passiva (sensibilização local induzida por injeção de imuno-soro homólogo rico em IgE, depois reacção de hiper-sensibilidade imediata por injeção sistémica do antigéne),. Esta actividade protectora foi recuperada depois da administração oral de 25mg/kg de qualquer um dos compostos desta invenção (variando a protecção entre 39 e 83% de acordo com o composto).

3. - Imuno-bromo-espasmo em cobaias

Estudaram-se também os compostos desta invenção para o imuno bronco-espasmo induzido por injeção de antigene numa cobaia passiva imuno-soro heterólogo contendo IgE. A dose de 25mg/kg per os de qualquer um dos compostos reduz este bronco-espasmo de 15 a 49% e a dose IV de 5mg/kg de 25% a 53% de acordo com o composto.

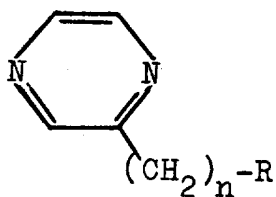
REIVINDICAÇÃO

Processo para a preparação de derivados dos de piperazina de fórmula geral I



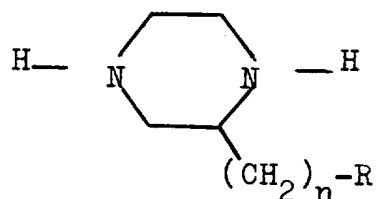
em que $-(\text{CH}_2)_n$ -representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre $n = 1$ e $n = 20$ átomos de carbono, e R representa um átomo de hidrogénio, um resíduo alquilo ramificado, um grupo de ciclo-alquilo possuindo entre 5 e 10 átomos de carbono, um grupo fenilo, eventualmente substituído por um ou vários átomos de cloro, grupos metilo ou metoxi, ou grupos alcenilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 3 e 11 átomos de carbono caracterizado por

- a) se fazer reagir um composto da fórmula geral $\text{R}-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{-X}$ em que R e n são como definido anteriormente e X é um átomo de bromo ou cloro com pirazilmetil sódio
- b) se reduzir a metilpirazina substituída resultante da fórmula geral II



ou com hidrogénio sobre um catalizador de paládio sobre carvão (10%) (em etanol) ou por sódio em etanol conduzindo à

piperazina substituída da fórmula geral III



e

c) se acilar III com cloreto de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo, em benzeno, na presença de trietilamina, à temperatura ambiente.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 15 de Abril de 1989, sob o Nº 8908587.2.

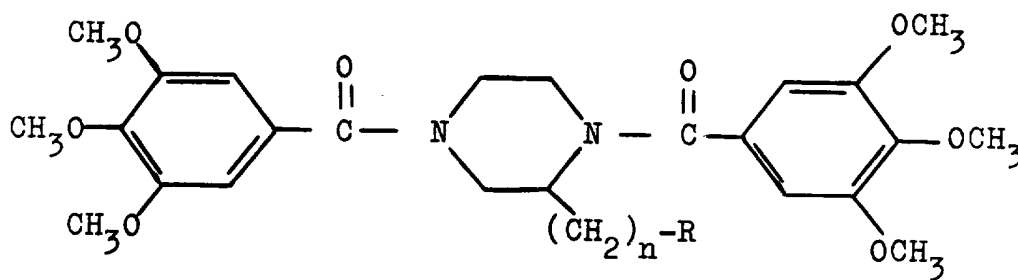
Lisboa, 11 de Abril de 1990
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

~~SECRET~~

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N,N'-DITRIMETOXI-PIPERAZINAS-
2-SUBSTITUÍDA"

A invenção refere-se ao processo
para a preparação de derivados de piperazina da fórmula geral
I



em que $-(\text{CH}_2)_n-$ representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre $n = 1$ e $n = 20$ átomos de carbono; e R representa várias substituintes, que compreende fazer reagir $\text{R}-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{X}$ em pirazil-sódio, reduzindo depois o composto de pirazina resultante para se obter o derivado piperazina correspondente e finalmente bis N-acilando o mesmo por cloreto de 3,4,5-trimetoxi-benzoil.