



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UTBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101983900000414</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>10/08/1983</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>10/02/1985</b>

<b>Priorità</b>	107223
<b>Nazione Priorità</b>	US
<b>Data Deposito Priorità</b>	11-AUG-82

Titolo

2-PIRIMIDILALCANSOLFONATI, PROCEDIMENTI PER LA LORO PREPARAZIONE E IL LORO IMPIEGO



"2-PIRIMIDILALCANSOLFONATI, PROCEDIMENTI PER LA LORO PREPARAZIONE E IL LORO  
IMPIEGO"

EASTMAN KODAK COMPANY, a

Rochester, New York (U.S.A.)

Inventori designati: Louise O. SANDEFUR, Wojciech SLUSAREK, Burton D.

WILSON, Cataldo A. MAGGIULLI.

Depositata il 10 AGO. 1983

al No. 22500A/83

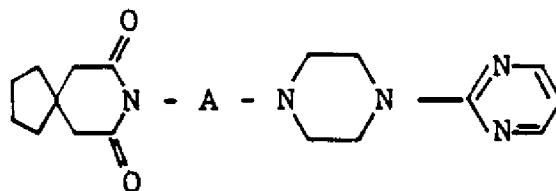
RIASSUNTO - Si preparano nuovi 2-pirimidilalcansolfonati facendo reagire un sale con un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro in presenza di un accettore di acidi. Si impiegano vantaggiosamente i nuovi 2-pirimidilalcansolfonati per preparare 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazine facendoli reagire con una nuova 1-(cianalchil)piperazina in presenza di un accettore di acidi.

=°=°=°=°=°=

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda 2-pirimidilalcansolfonati, procedimenti per la loro preparazione e metodi per il loro impiego nella preparazione di 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazine (che, a loro volta, sono sostanze utili per ottenere composti aventi una utilità farmacologica come sostanze tranquillanti e come sostanze anti-emetiche).

E' noto che 8- $\omega$ -4-(2-pirimidil)-1-piperazinilalchil-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dioni rappresentati dalla formula di struttura

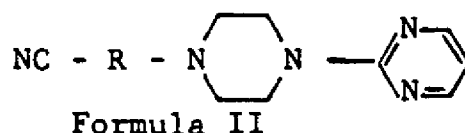


Formula I



in cui A rappresenta un gruppo alchilene avente da 2 a 6 atomi di carbonio, hanno utilità farmacologica come sostanze tranquillanti e come sostanze anti-emetiche.

Sono anche noti procedimenti per preparare i composti di formula I nei quali si usano, come sostanze di partenza, 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazine rappresentate dalla formula di struttura



in cui R rappresenta un gruppo alchilene avente da 1 a 5 atomi di carbonio. Tali procedimenti sono descritti per esempio nei brevetti U.S.A. 3.976.776; 3.907.801; 3.717.634 e 3.398.151, le descrizioni di questi brevetti essendo qui riportate come riferimento.

I suddetti brevetti insieme con il lavoro di Howard e altri, J. Org. Chem. Vol.18, pp.1484-1488 (1953) (che viene qui riportato come riferimento) descrivono anch'essi un procedimento per preparare i composti di formula II. Per esempio, per preparare la 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina, detto procedimento consiste nel fare reagire la piperazina con la 2-cloropirimidina per ottenere la 1-(2-pirimidil)piperazina, che viene quindi fatta reagire con 3-clorobutirronitrile per ottenere il composto desiderato.

Tuttavia tale procedimento presenta numerosi inconvenienti. Ossia, le rese sono relativamente scarse e la sostanza di partenza, 2-cloropirimidina, è relativamente costosa. Il nuovo procedimento, come descritto nei riferimenti riportati sopra, per produrre i composti di formula II



comporta una notevole quantità di scarto della 2-cloropirimidina costosa. Una parte della ragione per questa quantità di scarto è costituita dal fatto che facendo reagire la piperazina con la 2-cloropirimidina per ottenere la 1-(2-pirimidil)-piperazina, si ottiene una quantità molto elevata di sottoprodotto che comprende 1,4-bis(2-pirimidil)piperazina e detto sottoprodotto deve venire separato, perdendo così notevoli quantità di 2-cloropirimidina.

Pertanto, sussiste la necessità di sintesi alternative dei composti di formula II che siano più economiche rispetto alle sintesi descritte nelle tecniche precedenti. La presente invenzione realizza tale sintesi alternativa. Essa consiste nella preparazione di un nuovo 2-pirimidilalcansolfonato, che viene quindi fatto reagire con una nuova cianalchilpiperazina.

Per ciò che riguarda la preparazione di alcansolfonati, Crossland e altri, J. Org. Chem., Vol. 35, pp. 3195-3196 (1970) descrive un procedimento per preparare metansolfonati di idrocarburi facendo reagire metansolfonilcloruro con un idrossi-idrocarburo in un solvente inerte, in presenza di una base, ma non descrive tale procedimento per la preparazione di un alcansolfonato eterociclico da un idrossieterociclo, per esempio 2-idrossipirimidina.

Si deve notare che la Richiedente ha anche inventato altre sintesi alternative dei composti di formula II e ha inventato altri nuovi composti che sono utili in queste sintesi. Queste e altre invenzioni sono descritte nelle domande di brevetto statunitense in corso n° di serie 22499 A/83 depositata il 10 agosto 1983, intitolata "Cianalchilpiperazine, procedimenti per la loro preparazione e loro impiego" e n° di serie

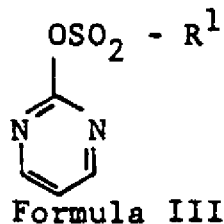


22498 A/83, depositata il 10 agosto 1983, intitolata "Sali di acidi di 1-(cianalchil)-4-guanilpiperazine, procedimenti per la loro preparazione e loro impiego", le cui descrizioni vengono qui riportate come riferimento.

La presente invenzione realizza un nuovo procedimento (che non comporta l'impiego di 2-cloropirimidina e che è più efficiente dal punto di vista dei costi rispetto al procedimento delle tecniche precedenti) per preparare 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazine.

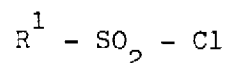
Il nuovo procedimento comprende nuovi metodi intermedi e nuovi composti intermedi.

I nuovi composti della presente invenzione sono 2-pirimidilalcansolfonati rappresentati dalla formula di struttura



in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio.

Uno dei nuovi procedimenti della presente invenzione è un procedimento per preparare un composto rappresentato dalla formula III. Il procedimento consiste nel fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro rappresentato dalla formula di struttura



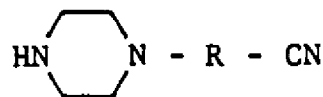
Formula IV

in cui  $\text{R}^1$  ha il significato precedentemente definito, in presenza di un accettore di acidi, per formare un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III.

Un altro dei nuovi procedimenti della presente invenzione è un

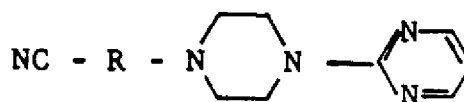


procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula II, partendo da uno dei nuovi composti di formula III. Il procedimento consiste nel fare reagire una cianalchilpiperazina rappresentata dalla formula di struttura



Formula V

in cui R rappresenta un gruppo alchilene avente da 1 a 5 atomi di carbonio, con un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III in presenza di un accettore di acidi, per formare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula di struttura



Formula II

in cui R ha il significato precedentemente definito.

Un terzo procedimento della presente invenzione comprende una combinazione sequenziale dei due nuovi procedimenti descritti sopra. Il procedimento è un procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina di formula II, partendo da un sale di un acido della 2-idrossipirimidina. Il procedimento consiste nel fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro di formula IV in presenza di un accettore di acidi per formare un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III e, quindi, fare reagire il 2-pirimidilalcansolfonato con una cianalchilpiperazina di formula V in presenza di un accettore di acidi per formare la 2-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

La presente invenzione viene descritta dettagliatamente qui di

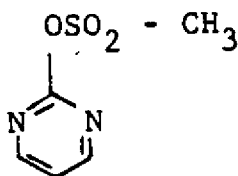


seguito, principalmente riferendosi a forme di realizzazione preferite specifiche, in cui il cui gruppo alchilene rappresentato da R nelle formule II e V è un gruppo propilene, e il gruppo alchile rappresentato da R<sup>1</sup> nelle formule III e IV è un gruppo metile. Queste sono le forme di realizzazione specifiche che si hanno nella produzione del composto di formula II, ossia la 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina, nel modo più economico nell'ambito della presente invenzione. Questo composto specifico è il più utile per produrre alla fine 8-4-4-(2-pirimidil)-1-piperazinil butil-8-azaspiro 4.5 decan-7,9-dione, un composto che è stato denominato nelle tecniche precedenti con il nome buspirone e che è noto come sostanza tranquillante e anti-emetica particolarmente buona tra le sostanze di formula I. Uno scopo particolare della presente invenzione è realizzare mezzi per una produzione più efficiente dal punto di vista dei costi del buspirone. Tuttavia, a meno che non venga diversamente indicato qui di seguito, si deve intendere che qualsiasi discussione di condizioni di reazione, reagenti, procedimenti alternativi generali oppure preferiti, eccetera, è parimenti applicabile alle rimanenti forme di realizzazione entro l'ambito dell'invenzione rivendicata, in cui il gruppo alchilene rappresentato da R è diverso da propilene e il gruppo alchile rappresentato da R<sup>1</sup> è diverso da metile.

Tra i nuovi composti della presente invenzione rappresentati dalla formula III, una forma di realizzazione particolarmente preferita è il 2-pirimidilmetansolfonato a causa della sua utilità, favorevole dal punto di vista dei costi, per la preparazione della 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

Secondo un procedimento della presente invenzione, si prepara

un composto di formula III facendo reagire un sale con un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro di formula IV in presenza di un accettore di acidi, in condizioni sufficienti per formare il corrispondente composto di formula III. Così, in una forma di realizzazione particolarmente preferita, si prepara il 2-pirimidilmetansolfonato, ossia



Formula VI

facendo reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con metansolfonilcloruro in condizioni sufficienti a formare il composto di formula VI.

Si prepara facilmente il sale di un acido della 2-idrossipirimidina usato in questo procedimento, per esempio, facendo reagire urea con tetrametossipropano in un mezzo acido. In forme di realizzazione preferite di questo procedimento, si usa il cloridrato della 2-idrossipirimidina poichè esso è ben noto e viene ottenuto facilmente.

Si realizza il procedimento per produrre 2-pirimidilalcansolfonati in presenza di un accettore di acidi per favorire la condensazione del sale di un acido della 2-idrossipirimidina con l'alcansolfonilcloruro. Come accettore di acidi si impiega una tipica base, per esempio carbonato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di potassio, bicarbonato di potassio oppure trietilammina. La trietilammina è un accettore di acidi preferito per questo procedimento.

Preferibilmente, si effettua il procedimento per produrre 2-pirimidilalcansolfonati in un solvente organico inerte nei confronti della reazione. E' opportuno un comune solvente organico come acetone, ace-



tato d'etile oppure diclorometano. Il diclorometano è un solvente preferito per questo metodo.

Si deve notare che alcuni tentativi intesi ad applicare questo procedimento più ampiamente rispetto a quanto qui descritto (per esempio per produrre 2-pirimidiltoluensolfonato da toluensolfonilcloruro) non hanno dato risultati favorevoli.

Secondo un altro procedimento della presente invenzione, si fa reagire un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III con una cianalchilpiperazina di formula V in presenza di un accettore di acidi, in condizioni tali da formare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)-piperazina di formula II. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, si fa reagire il 2-pirimidilmetansolfonato con la 1-(3-cianpropil)piperazina in presenza di un accettore di acidi per formare la 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina. Questo composto è particolarmente utile come sostanza di partenza per produrre il buspirone mediante il procedimento descritto nei brevetti qui riportati sopra come riferimento.

Le cianalchilpiperazine di formula V usate in questo procedimento sono di per sè composti nuovi, prodotti mediante procedimenti nuovi, per esempio mediante reazione della piperazina con un alogeno-alchil-nitrile in presenza di un accettore di acidi in condizioni tali da ottenere il composto di formula V come prodotto principale. Un nuovo procedimento per preparare una nuova cianalchilpiperazina è descritto più dettagliatamente nell'Esempio 3 che segue. Tali nuovi composti e tali nuovi procedimenti sono descritti anche nella domanda di brevetto statunitense in corso della Richiedente n° di serie 22499 A/83, depositata il 10 agosto 1983,



intitolata "Cianalchilpiperazine, procedimenti per la loro preparazione e loro impiego". In quella domanda di brevetto in corso, la Richiedente descrive anche procedimenti per produrre composti di formula II facendo reagire cianalchilpiperazine di formula V con 2-alogenopirimidine. Tuttavia, non ci si dovrebbe aspettare che il procedimento della presente invenzione per aggiungere un gruppo 2-pirimidile all'azoto dell'anello non sostituito di una 1-(cianalchil)piperazina funzioni partendo da un composto del 2-pirimidile avente qualsiasi gruppo uscente tipico in corrispondenza della posizione-2. Per esempio, invece, non hanno avuto successo tentativi per produrre un composto di formula II con rese accettabili facendo reagire un composto di formula V con un composto del 2-pirimidile avente un gruppo trimetilsilossile oppure un gruppo metilmercaptanico in corrispondenza della posizione 2.

Il procedimento della presente invenzione per produrre i composti di formula II da composti di formula III e V viene effettuato in presenza di un accettore di acidi per favorire la condensazione della cianalchilpiperazina con il 2-pirimidilalcansolfonato. Se si impiega la cianalchilpiperazina in notevole eccesso, la quantità in eccesso può servire come accettore di acido, ma si preferisce invece usare una delle basi meno costose, più comuni, come carbonato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di potassio, bicarbonato di potassio oppure trietilammina. Carbonato di sodio e trietilammina sono accettori di acidi particolarmente preferiti per questo procedimento.

Il procedimento per produrre composti di formula II da composti di formula III viene effettuato preferibilmente in un solvente organico inerte nei confronti della reazione. E' adatto un solvente organico tipico, per



esempio toluene, acetone, xilene oppure etilacetato. Acetone e xilene sono solventi preferiti.

Nell'effettuare la reazione, si mescolano tra di loro nel solvente organico (per esempio xilene) il 2-pirimidilalcansolfonato, la cianalchilpiperazina e l'accettore di acido, si riscalda e si sottopone ad agitazione. Allo scopo di rendere massima la resa nel composto di formula II, è preferibile impiegare la cianalchilpiperazina e l'accettore di acido in quantità lievemente superiori rispetto alle quantità stechiometriche della reazione. La 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina di formula II così ottenuta può venire isolata per esempio mediante lavaggio della soluzione del prodotto con acido cloridrico acquoso e, quindi, mediante concentrazione della soluzione xilenica e aggiunta di eptano per fare precipitare il prodotto di formula II.

Secondo un terzo procedimento della presente invenzione, si realizzano i due procedimenti descritti sopra uno dopo l'altro per produrre una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina di formula II partendo da un sale di un acido della 2-idrossipirimidina. Per esempio, in una forma di realizzazione particolarmente preferita del metodo, si fa reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con metansolfonilcloruro in presenza di un accettore di acidi per formare 2-pirimidilmetansolfonato. Si fa quindi reagire questo prodotto con 1-(3-cianpropil)-piperazina in presenza di un accettore di acidi per formare la 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

Tutte le condizioni preferite, i reagenti, eccetera per le fasi del procedimento conforme alla presente invenzione per la produzione



dei composti di formula II partendo da un sale di un acido della 2-idrossipirimidina sono uguali a quelle precedentemente indicate sopra nella descrizione dettagliata di quelle fasi come singoli procedimenti della presente invenzione.

Gli esempi che seguono vengono presentati allo scopo di illustrare ulteriormente alcune forme di realizzazione preferite della presente invenzione.

#### Esempio 1

Preparazione del 2-pirimidilmetansolfonato dal cloridrato della 2-idrossipirimidina.

In un pallone a 3 colli da 5 litri dotato di agitatore, termometro e imbuto gocciolatore si sono introdotti 2,5 litri di diclorometano e 132,5 g (1 mole) di cloridrato della 2-idrossipirimidina. Si è raffreddata a 5°C la sospensione così ottenuta e, a questa temperatura, si sono aggiunti goccia a goccia nel corso di 30 minuti 348 ml (253,0 g; 2,5 moli) di trietilammina. Si è sottoposta ad agitazione la sospensione densa così ottenuta a 5°C per 15 minuti e, quindi, la si è trattata a questa temperatura con 126 g (1,1 moli) di metansolfonilcloruro.

Si è quindi sottoposta ad agitazione la miscela a temperatura ambiente (circa 23°C) per 18 ore e si è filtrato per separare il cloridrato di trietilammina.

Si è lavato il prodotto solido rimasto con porzioni da 200 ml di diclorometano.

Si sono riunite le soluzioni in diclorometano e si sono lavate successivamente con tre porzioni da 700 ml di acqua calda (a circa 40°C),



due volte con porzioni da 700 ml di acido cloridrico diluito (1:9), una volta con 700 ml di acqua calda, una volta con 700 ml di soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e una volta con 700 ml di acqua calda. Si è anidrificata la soluzione con solfato di magnesio, si è decolorato con carbone decolorante, si è filtrato e si è evaporato a secco a circa 23°C. La resa in 2-pirimidilmetansolfonato solido (punto di fusione: 114-120°C) è stata 117,4 g (0,674 moli; resa 67%). Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche analitiche RMN, IR e TLC (Cromatografia su strato sottile).

#### Esempio 2

Preparazione del 2-pirimidilmetansolfonato dal cloridrato della 2-idrossipirimidina.

Si è sottoposta ad agitazione e si è raffreddata a 10°C una sospensione di 26,5 g (0,2 moli) di cloridrato della 2-idrossipirimidina in 70 ml (50,6 g; 0,5 moli) di trietilammina e 125 ml di diclorometano. Alla sospensione sottoposta ad agitazione si sono aggiunti 25,2 g (0,22 moli) di metansolfonilcloruro goccia a goccia in 30 minuti mantenendo la temperatura a 10-18°C. Si è sottoposta ad agitazione la miscela durante la notte a temperatura ambiente (circa 23°C) quindi si è lavato con 120 ml di acqua. Si è separato lo strato di prodotto in diclorometano, si è concentrato fino a circa mezzo volume e si sono aggiunti 100 ml di eptano. Si è distillato il diclorometano rimasto dalla miscela per completare la precipitazione del prodotto. Si è filtrato il 2-pirimidilmetansolfonato così ottenuto e lo si è essiccato all'aria. Si sono ottenuti 22,6 g (65% della quantità teorica) di 2-pirimidilmetansolfonato (punto di fusione: 116-120°C). Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche analitiche IR

e RMN.

### Esempio 3

Preparazione della 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)-piperazina dal 2-pirimidilmetansolfonato.

In un pallone a 3 colli da 1 litro dotato di imbuto gocciolatore, **agitatore e condensatore di riflusso** si sono introdotti 300 ml di acetone, 35,7 g (0,288 moli) di carbonato sodico monoidrato e 100 g (0,575 moli) di 2-pirimidilmetansolfonato. Si è aggiunta goccia a goccia una soluzione di 79,9 g (0,522 moli) di 1-(3-cianpropil)piperazina in 100 ml di acetone goccia a goccia durante 15 minuti alla miscela così ottenuta, sottoposta ad agitazione a 5°C. Si è quindi posta sotto riflusso la miscela per 5 ore. L'analisi TLC ha indicato che entrambe le sostanze di partenza erano presenti nella miscela di reazione. Si è aggiunto un'ulteriore quantità di 1-(3-cianpropil)piperazina (40 g; 0,26 moli) e carbonato di sodio (32,4 g; 0,26 moli), e si è posta sotto riflusso la miscela per 6 ore. Si è quindi raffreddata la miscela a temperatura ambiente e la si è filtrata. Si è evaporato il filtrato ottenendo così un olio che è stato ripreso in 500 ml di acetato d'etile. Si è lavata la soluzione con due porzioni da 50 ml di soluzione acquosa satura di cloruro di sodio. Si sono estratti i lavaggi una volta con 100 ml di acetato d'etile e si sono anidificate le soluzioni organiche riunite su solfato di sodio. Allontanando il solvente si sono ottenuti circa 120 g di un olio bruno chiaro che è stato frazionato sotto vuoto usando una colonna da 6 pollici (15,24 cm). Si è raccolta la frazione che bolle a 160-164°C / 0,20 mmHg. Come rese si sono ottenuti 110,5 g di 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina (punto di fusione: 53-56°C)



(0,478 moli; resa 83% riferita al 2-pirimidilmetansolfonato). Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche analitiche RMN e IR.

Si è preparata la 1-(3-cianpropil)piperazina usata in questo esempio nel modo seguente :

In un pallone a 4 colli da 5 litri dotato di efficace agitatore, termometro, condensatore e imbuto gocciolatore, si è sottoposta ad agitazione e si è riscaldata a riflusso (86°C) una sospensione di 1292 g (15,0 moli) di piperazina e 930 g (7,5 moli) di carbonato di sodio in 2,0 litri di acetato d'etile. Si è rimossa la sorgente di calore e dall'imbuto gocciolatore si sono aggiunti 975 g (circa 7,5 moli) di una miscela costituita in peso da circa 60% di 3-clorobutirronitrile, circa 35% di 3-bromobutirronitrile, il resto essendo costituito da glutaronitrile, a una portata tale da mantenere un debole riflusso. E' stata necessaria circa 1 ora. Lo sviluppo di gas ( $CO_2$ ) era modesto durante l'aggiunta ma è aumentato successivamente. Si è sottoposta ad agitazione la sospensione e la si è riscaldata fino a che la reazione è terminata.

Si è filtrata la miscela di reazione e si è pressato il pannello solido così ottenuto sotto un tampone di gomma. I prodotti solidi sono stati lavati due volte ponendoli in sospensione in porzioni da 1 litro di acetato d'etile. Si sono concentrati sotto vuoto i filtrati riuniti per allontanare il solvente e quindi per allontanare la massa della piperazina in eccesso. Da ultimo si è riscaldato il pallone di distillazione a 150-170°C per distillare il resto della piperazina.

Il prodotto è stato successivamente distillato sotto alto vuoto ottenendo così la 1-(3-cianpropil)-piperazina (punto di fusione : 102,5-



103,5°C), la cui struttura è stata verificata mediante tecniche analitiche IR, RMN e TLC. La resa totale è stata 796 g ossia 69,3% dei teorici 1149 g di 1-(3-cianpropil)piperazina.

Si è trovato che il residuo del pallone di distillazione era costituito dal sottoprodotto 1,4-bis(3-cianpropil)piperazina.

#### Esempio 4

Preparazione della 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)-piperazina da 2-pirimi-  
dilmetansolfonato.

Ad una miscela che comprende 10 g (0,057 moli) di 2-pirimidil-  
metansolfonato, 6,4 g (0,063 moli) di trietilammina e 60 ml di xilene si  
sono aggiunti, in un'unica porzione, 9,7 g (0,063 moli) di 1-(3-cianpropil)-  
piperazina, che è stata preparata come descritto nell'Esempio 3. Si è sot-  
toposta ad agitazione la miscela e la si è riscaldata a 90°C per 2 ore,  
quindi la si è raffreddata a temperatura ambiente (circa 23°C). Si è lava-  
ta la miscela con 70 ml di acido cloridrico diluito (60 ml di acqua, 10 ml  
di acido cloridrico concentrato). Si è separato lo strato della soluzione  
in xilolo e lo si è concentrato a metà volumè a pressione ridotta e si sono  
aggiunti 60 ml di eptano per fare precipitare il prodotto. Il prodotto è  
stato filtrato, lavato con una piccola quantità di eptano e essiccato al-  
l'aria. Si è ottenuto una resa di 9,3 g (70% della quantità teorica) di 1-  
(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina (punto di fusione: 50-52°C).

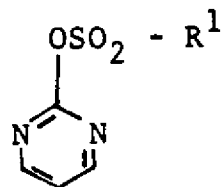
Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche  
analitiche RMN e IR.

La presente invenzione è stata descritta dettagliatamente rife-  
rendosi in particolare a certe sue forme di realizzazione preferite, ma si

intende che si possono effettuare varianti e modifiche entro lo spirito ed entro l'ambito della presente invenzione.

### RIVENDICAZIONI

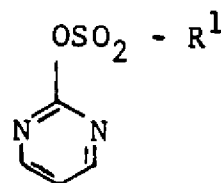
1 - 2-pirimidilalcansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



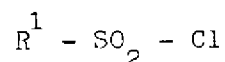
in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio.

2 - 2-pirimidilalcansolfonato come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo metile.

3 - Procedimento per preparare il 2-pirimidilalcansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio, il procedimento consistendo nel fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $\text{R}^1$  ha il significato precedentemente definito, in presenza di un accettore di acidi, per formare il 2-pirimidilalcansolfonato.

4 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui si effettua il procedimento in un solvente organico inerte nei confronti della reazione.

5 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 4, in

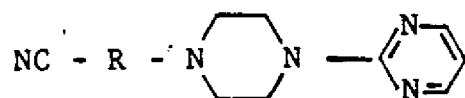
cui il solvente organico è diclorometano.

6 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui l'accettore di acido è trietilammina.

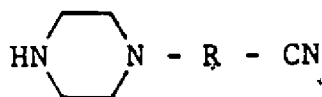
7 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui  $R^1$  rappresenta un gruppo metile.

8 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui il sale di un acido della 2-idrossipirimidina è cloridrato della 2-idrossipirimidina.

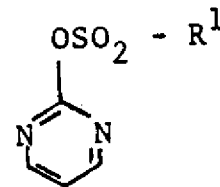
9 - Procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula di struttura



in cui R rappresenta un gruppo alchilene avente da 1 a 5 atomi di carbonio, il procedimento consistendo nel fare reagire una cianalchilpiperazina rappresentata dalla formula di struttura



in cui R ha il significato precedentemente definito, con un 2-pirimidilal-cansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $R^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio, in presenza di un accettore di acidi per formare la 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)-piperazina.

10 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9, in

cui si effettua il procedimento in un solvente organico inerte nei confronti della reazione.

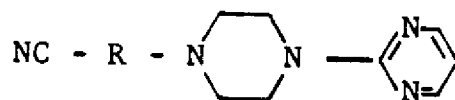
11 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 10, in cui il solvente organico è acetone oppure xilene.

12 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9 in cui l'accettore di acidi è carbonato di sodio oppure trietilammina.

13 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9, in cui R rappresenta un gruppo propilene.

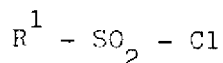
14 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9, in cui il 2-pirimidilalcansolfonato è 2-pirimidilmetansolfonato.

15 - Procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula di struttura

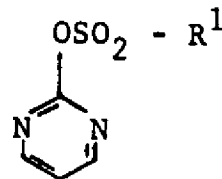


in cui R rappresenta un gruppo alchilene avente da 1 a 5 atomi di carbonio, il procedimento comprendendo le fasi che consistono nel :

(a) fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro avente la formula di struttura

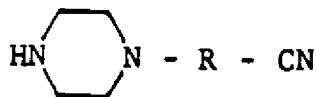


in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio, in presenza di un accettore di acido per formare un 2-pirimidilalcansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $\text{R}^1$  ha il significato precedentemente definito, e

(b) fare reagire il 2-pirimidilalcansolfonato con una cianalchil piperazina rappresentata dalla formula di struttura



in cui R ha il significato precedentemente definito, in presenza di un accettore di acido per formare la 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

16 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui si effettua almeno una delle fasi (a) e (b) in un solvente organico.

17 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui si effettua la fase (a) in un solvente organico che comprende diclorometano.

18 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui si effettua la fase (b) in un solvente organico che comprende acetone oppure xilene.

19 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui l'accettore di acido nella fase (a) è trietilammina.

20 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui l'accettore di acido nella fase (b) è carbonato di sodio oppure trietilammina.

21 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui R rappresenta un gruppo propilene.

22 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui R<sup>1</sup> rappresenta un gruppo metile.

Il Mandatario:

~~Dr. Ing. G. MODIANO~~



DIPARTIMENTO DI COMMERCIO DEGLI S.U.  
Ufficio Brevetti e Marchi degli Stati Uniti

01343

28 Dicembre 1982

(Data)

CON IL PRESENTE SI CERTIFICA che l'allegato è una copia fedele dagli archivi di questo Ufficio della domanda di Louis O. Sandefur, Burton D. Wilson e Cataldo A. Maggiulli, come originariamente depositata, l'11 Agosto 1982, Serie Numero 407.223, per 2-Pirimidilalcansolfonati e Procedimenti per la loro Preparazione e il loro Uso.

Per Autorizzazione del  
DIRETTORE DELL'UFFICIO BREVETTI E MARCHI  
F.to M.R.Johnson  
Ufficiale Rogante.

11 Agosto 1982

76043/0000/200 407223  
(Lc/AMB/AB)

"2-PIRIMIDILALCANSOLFONATI E PROCEDIMENTI PER LA LORO PREPARAZIONE E IL LORO  
IMPIEGO"

EASTMAN KODAK COMPANY, a  
Rochester, New York (U.S.A.)

Inventori designati: Louise O. SANDEFUR, Wojciech SLUSAREK, Burton D.  
WILSON, Cataldo A. MACGIULLI.

Depositata il \_\_\_\_\_ al No. \_\_\_\_\_

RIASSUNTO - Si preparano nuovi 2-pirimidilalcansolfonati facendo reagire un sale con un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro in presenza di un accettore di acidi. Si impiegano vantaggiosamente i nuovi 2-pirimidilalcansolfonati per preparare 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazine facendoli reagire con una nuova 1-(cianalchil)piperazina in presenza di un accettore di acidi.

BASE DELL' INVENZIONE

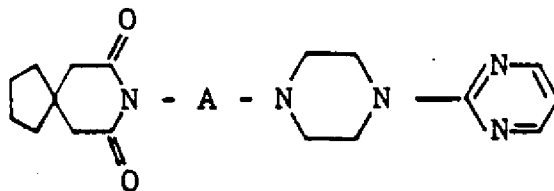
Corpo dell' invenzione

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda 2-pirimidilalcansolfonati, procedimenti per la loro preparazione e metodi per il loro impiego nella preparazione di 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazine (che, a loro volta, sono sostanze utili per ottenere composti aventi una utilità farmacologica come sostanze tranquillanti e come sostanze anti-emetiche).

Descrizione relativa alla tecnica precedente

E' noto che 8- $\omega$ -4-(2-pirimidil)-1-piperazinilalchil-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dioni rappresentati dalla formula di struttura



Formula I



comporta una notevole quantità di scarto della 2-cloropirimidina costosa. Una parte della ragione per questa quantità di scarto è costituita dal fatto che facendo reagire la piperazina con la 2-cloropirimidina per ottenere la 1-(2-pirimidil)-piperazina, si ottiene una quantità molto elevata di sottoprodotto che comprende 1,4-bis(2-pirimidil)piperazina e detto sottoprodotto deve venire separato, perdendo così notevoli quantità di 2-cloropirimidina.

Pertanto, sussiste la necessità di sintesi alternative dei composti di formula II che siano più economiche rispetto alle sintesi descritte nelle tecniche precedenti. La presente invenzione realizza tale sintesi alternativa. Essa consiste nella preparazione di un nuovo 2-pirimidilalcan-solfonato, che viene quindi fatto reagire con una nuova cianalchilpiperazina.

Per ciò che riguarda la preparazione di alcansolfonati, Crossland e altri, J. Org. Chem., Vol. 35, pp. 3195-3196 (1970) descrive un procedimento per preparare metansolfonati di idrocarburi facendo reagire metansolfonilcloruro con un idrossi-idrocarburo in un solvente inerte, in presenza di una base, ma non descrive tale procedimento per la preparazione di un alcansolfonato eterociclico da un idrossieterociclo, per esempio 2-idrossipirimidina.

Si deve notare che la Richiedente ha anche inventato altre sintesi alternative dei composti di formula II e ha inventato altri nuovi composti che sono utili in queste sintesi. Queste e altre invenzioni sono descritte nelle domande di brevetto statunitense in corso n° di serie 22499 A/83 depositata il 10 agosto 1983, intitolata "Cianalchilpiperazine, procedimenti per la loro preparazione e loro impiego" e n° di serie

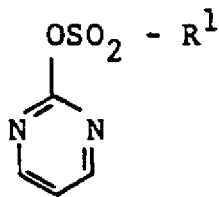
22498 A/83, depositata il 10 agosto 1983, intitolata "Sali di acidi di 1-(cianalchil)-4-guanilpiperazine, procedimenti per la loro preparazione e loro impiego", le cui descrizioni vengono qui riportate come riferimento.

### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione realizza un nuovo procedimento (che non comporta l'impiego di 2-cloropirimidina e che è più efficiente dal punto di vista dei costi rispetto al procedimento delle tecniche precedenti) per preparare 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazine.

Il nuovo procedimento comprende nuovi metodi intermedi e nuovi composti intermedi.

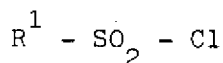
I nuovi composti della presente invenzione sono 2-pirimidilalcansolfonati rappresentati dalla formula di struttura



Formula III

in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio.

Uno dei nuovi procedimenti della presente invenzione è un procedimento per preparare un composto rappresentato dalla formula III. Il procedimento consiste nel fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro rappresentato dalla formula di struttura

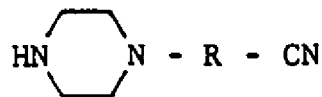


Formula IV

in cui  $\text{R}^1$  ha il significato precedentemente definito, in presenza di un accettore di acidi, per formare un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III.

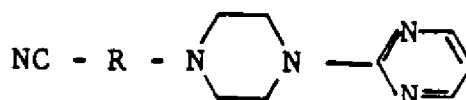
Un altro dei nuovi procedimenti della presente invenzione è un

procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula II, partendo da uno dei nuovi composti di formula III. Il procedimento consiste nel fare reagire una cianalchilpiperazina rappresentata dalla formula di struttura



Formula V

in cui R rappresenta un gruppo alchilene avente da 1 a 5 atomi di carbonio, con un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III in presenza di un accettore di acidi, per formare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula di struttura



Formula II

in cui R ha il significato precedentemente definito.

Un terzo procedimento della presente invenzione comprende una combinazione sequenziale dei due nuovi procedimenti descritti sopra. Il procedimento è un procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)-piperazina di formula II, partendo da un sale di un acido della 2-idrossipirimidina. Il procedimento consiste nel fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro di formula IV in presenza di un accettore di acidi per formare un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III e, quindi, fare reagire il 2-pirimidilalcansolfonato con una cianalchilpiperazina di formula V in presenza di un accettore di acidi per formare la 2-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

#### DESCRIZIONE DELLE FORME DI REALIZZAZIONE PREFERITE

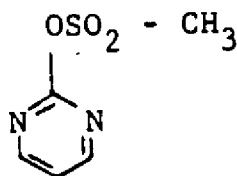
La presente invenzione viene descritta dettagliatamente qui di

seguito, principalmente riferendosi a forme di realizzazione preferite specifiche, in cui il cui gruppo alchilene rappresentato da R nelle formule II e V è un gruppo propilene, e il gruppo alchile rappresentato da R<sup>1</sup> nelle formule III e IV è un gruppo metile. Queste sono le forme di realizzazione specifiche che si hanno nella produzione del composto di formula II, ossia la 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina, nel modo più economico nell'ambito della presente invenzione. Questo composto specifico è il più utile per produrre alla fine 8-4-4-(2-pirimidil)-1-piperazinil butil-8-azaspiro 4.5 decan-7,9-dione, un composto che è stato denominato nelle tecniche precedenti con il nome buspirone e che è noto come sostanza tranquillante e anti-emetica particolarmente buona tra le sostanze di formula I. Uno scopo particolare della presente invenzione è realizzare mezzi per una produzione più efficiente dal punto di vista dei costi del buspirone. Tuttavia, a meno che non venga diversamente indicato qui di seguito, si deve intendere che qualsiasi discussione di condizioni di reazione, reagenti, procedimenti alternativi generali oppure preferiti, eccetera, è parimenti applicabile alle rimanenti forme di realizzazione entro l'ambito dell'invenzione rivendicata, in cui il gruppo alchilene rappresentato da R è diverso da propilene e il gruppo alchile rappresentato da R<sup>1</sup> è diverso da metile.

Tra i nuovi composti della presente invenzione rappresentati dalla formula III, una forma di realizzazione particolarmente preferita è il 2-pirimidilmetansolfonato a causa della sua utilità, favorevole dal punto di vista dei costi, per la preparazione della 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

Secondo un procedimento della presente invenzione, si prepara

un composto di formula III facendo reagire un sale con un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro di formula IV in presenza di un accettore di acidi, in condizioni sufficienti per formare il corrispondente composto di formula III. Così, in una forma di realizzazione particolarmente preferita, si prepara il 2-pirimidilmetansolfonato, ossia



Formula VI

facendo reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con metansolfonilcloruro in condizioni sufficienti a formare il composto di formula VI.

Si prepara facilmente il sale di un acido della 2-idrossipirimidina usato in questo procedimento, per esempio, facendo reagire urea con tetrametossipropano in un mezzo acido. In forme di realizzazione preferite di questo procedimento, si usa il cloridrato della 2-idrossipirimidina poichè esso è ben noto e viene ottenuto facilmente.

Si realizza il procedimento per produrre 2-pirimidilalcansolfonati in presenza di un accettore di acidi per favorire la condensazione del sale di un acido della 2-idrossipirimidina con l'alcansolfonilcloruro. Come accettore di acidi si impiega una tipica base, per esempio carbonato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di potassio, bicarbonato di potassio oppure trietilammina. La trietilammina è un accettore di acidi preferito per questo procedimento.

Preferibilmente, si effettua il procedimento per produrre 2-pirimidilalcansolfonati in un solvente organico inerte nei confronti della reazione. E' opportuno un comune solvente organico come acetone, ace-

tato d'etile oppure diclorometano. Il diclorometano è un solvente preferito per questo metodo.

Si deve notare che alcuni tentativi intesi ad applicare questo procedimento più ampiamente rispetto a quanto qui descritto (per esempio per produrre 2-pirimidiltoluensolfonato da toluensolfonilcloruro) non hanno dato risultati favorevoli.

Secondo un altro procedimento della presente invenzione, si fa reagire un 2-pirimidilalcansolfonato di formula III con una cianalchilpiperazina di formula V in presenza di un accettore di acidi, in condizioni tali da formare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)-piperazina di formula II. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, si fa reagire il 2-pirimidilmetansolfonato con la 1-(3-cianpropil)piperazina in presenza di un accettore di acidi per formare la 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina. Questo composto è particolarmente utile come sostanza di partenza per produrre il buspirone mediante il procedimento descritto nei brevetti qui riportati sopra come riferimento.

Le cianalchilpiperazine di formula V usate in questo procedimento sono di per sè composti nuovi, prodotti mediante procedimenti nuovi, per esempio mediante reazione della piperazina con un alogeno-alchil-nitrile in presenza di un accettore di acidi in condizioni tali da ottenere il composto di formula V come prodotto principale. Un nuovo procedimento per preparare una nuova cianalchilpiperazina è descritto più dettagliatamente nell'Esempio 3 che segue. Tali nuovi composti e tali nuovi procedimenti sono descritti anche nella domanda di brevetto statunitense in corso della Richiedente n° di serie 22499 A/83, depositata il 10 agosto 1983,

intitolata "Cianalchilpiperazine, procedimenti per la loro preparazione e loro impiego". In quella domanda di brevetto in corso, la Richiedente descrive anche procedimenti per produrre composti di formula II facendo reagire cianalchilpiperazine di formula V con 2-alogenopirimidine. Tuttavia, non ci si dovrebbe aspettare che il procedimento della presente invenzione per aggiungere un gruppo 2-pirimidile all'azoto dell'anello non sostituito di una 1-(cianalchil)piperazina funzioni partendo da un composto del 2-pirimidile avente qualsiasi gruppo uscente tipico in corrispondenza della posizione-2. Per esempio, invece, non hanno avuto successo tentativi per produrre un composto di formula II con rese accettabili facendo reagire un composto di formula V con un composto del 2-pirimidile avente un gruppo trimetilsilossile oppure un gruppo metilmercaptanico in corrispondenza della posizione 2.

Il procedimento della presente invenzione per produrre i composti di formula II da composti di formula III e V viene effettuato in presenza di un accettore di acidi per favorire la condensazione della cianalchilpiperazina con il 2-pirimidilalcansolfonato. Se si impiega la cianalchilpiperazina in notevole eccesso, la quantità in eccesso può servire come accettore di acido, ma si preferisce invece usare una delle basi meno costose, più comuni, come carbonato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di potassio, bicarbonato di potassio oppure trietilammina. Carbonato di sodio e trietilammina sono accettori di acidi particolarmente preferiti per questo procedimento.

Il procedimento per produrre composti di formula II da composti di formula III viene effettuato preferibilmente in un solvente organico inerte nei confronti della reazione. E' adatto un solvente organico tipico, per

esempio toluene, acetone, xilene oppure etilacetato. Acetone e xilene sono solventi preferiti.

Nell'effettuare la reazione, si mescolano tra di loro nel solvente organico (per esempio xilene) il 2-pirimidilalcansolfonato, la cianalchilpiperazina e l'accettore di acido, si riscalda e si sottopone ad agitazione. Allo scopo di rendere massima la resa nel composto di formula II, è preferibile impiegare la cianalchilpiperazina e l'accettore di acido in quantità lievemente superiori rispetto alle quantità stechiometriche della reazione. La 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina di formula II così ottenuta può venire isolata per esempio mediante lavaggio della soluzione del prodotto con acido cloridrico acquoso e, quindi, mediante concentrazione della soluzione xilenica e aggiunta di eptano per fare precipitare il prodotto di formula II.

Secondo un terzo procedimento della presente invenzione, si realizzano i due procedimenti descritti sopra uno dopo l'altro per produrre una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina di formula II partendo da un sale di un acido della 2-idrossipirimidina. Per esempio, in una forma di realizzazione particolarmente preferita del metodo, si fa reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con metansolfonilcloruro in presenza di un accettore di acidi per formare 2-pirimidilmetansolfonato. Si fa quindi reagire questo prodotto con 1-(3-cianpropil)-piperazina in presenza di un accettore di acidi per formare la 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

Tutte le condizioni preferite, i reagenti, eccetera per le fasi del procedimento conforme alla presente invenzione per la produzione

dei composti di formula II partendo da un sale di un acido della 2-idrossipirimidina sono uguali a quelle precedentemente indicate sopra nella descrizione dettagliata di quelle fasi come singoli procedimenti della presente invenzione.

Gli esempi che seguono vengono presentati allo scopo di illustrare ulteriormente alcune forme di realizzazione preferite della presente invenzione.

#### Esempio 1

Preparazione del 2-pirimidilmetansolfonato dal cloridrato della 2-idrossipirimidina.

In un pallone a 3 colli da 5 litri dotato di agitatore, termometro e imbuto gocciolatore si sono introdotti 2,5 litri di diclorometano e 132,5 g (1 mole) di cloridrato della 2-idrossipirimidina. Si è raffreddata a 5°C la sospensione così ottenuta e, a questa temperatura, si sono aggiunti goccia a goccia nel corso di 30 minuti 348 ml (253,0 g; 2,5 moli) di trietilammina. Si è sottoposta ad agitazione la sospensione densa così ottenuta a 5°C per 15 minuti e, quindi, la si è trattata a questa temperatura con 126 g (1,1 moli) di metansolfonilcloruro.

Si è quindi sottoposta ad agitazione la miscela a temperatura ambiente (circa 23°C) per 18 ore e si è filtrato per separare il cloridrato di trietilammina.

Si è lavato il prodotto solido rimasto con porzioni da 200 ml di diclorometano.

Si sono riunite le soluzioni in diclorometano e si sono lavate successivamente con tre porzioni da 700 ml di acqua calda (a circa 40°C),

due volte con porzioni da 700 ml di acido cloridrico diluito (1:9), una volta con 700 ml di acqua calda, una volta con 700 ml di soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e una volta con 700 ml di acqua calda. Si è anidrificata la soluzione con solfato di magnesio, si è decolorato con carbone decolorante, si è filtrato e si è evaporato a secco a circa 23°C. La resa in 2-pirimidilmetansolfonato solido (punto di fusione: 114-120°C) è stata 117,4 g (0,674 moli; resa 67%). Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche analitiche RMN, IR e TLC (Cromatografia su strato sottile).

#### Esempio 2

Preparazione del 2-pirimidilmetansolfonato dal cloridrato della 2-idrossipirimidina.

Si è sottoposta ad agitazione e si è raffreddata a 10°C una sospensione di 26,5 g (0,2 moli) di cloridrato della 2-idrossipirimidina in 70 ml (50,6 g; 0,5 moli) di trietilamina e 125 ml di diclorometano. Alla sospensione sottoposta ad agitazione si sono aggiunti 25,2 g (0,22 moli) di metansolfonilcloruro goccia a goccia in 30 minuti mantenendo la temperatura a 10-18°C. Si è sottoposta ad agitazione la miscela durante la notte a temperatura ambiente (circa 23°C) quindi si è lavato con 120 ml di acqua. Si è separato lo strato di prodotto in diclorometano, si è concentrato fino a circa mezzo volume e si sono aggiunti 100 ml di eptano. Si è distillato il diclorometano rimasto dalla miscela per completare la precipitazione del prodotto. Si è filtrato il 2-pirimidilmetansolfonato così ottenuto e lo si è essiccato all'aria. Si sono ottenuti 22,6 g (65% della quantità teorica) di 2-pirimidilmetansolfonato (punto di fusione: 116-120°C). Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche analitiche IR

e RMN.

Esempio 3

Preparazione della 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)-piperazina dal 2-pirimidilmetansolfonato.

In un pallone a 3 colli da 1 litro dotato di imbuto gocciolatore, agitatore e condensatore di riflusso si sono introdotti 300 ml di acetone, 35,7 g (0,288 moli) di carbonato sodico monoidrato e 100 g (0,575 moli) di 2-pirimidilmetansolfonato. Si è aggiunta goccia a goccia una soluzione di 79,9 g (0,522 moli) di 1-(3-cianpropil)piperazina in 100 ml di acetone goccia a goccia durante 15 minuti alla miscela così ottenuta, sottoposta ad agitazione a 5°C. Si è quindi posta sotto riflusso la miscela per 5 ore. L'analisi TLC ha indicato che entrambe le sostanze di partenza erano presenti nella miscela di reazione. Si è aggiunto un'ulteriore quantità di 1-(3-cianpropil)piperazina (40 g; 0,26 moli) e carbonato di sodio (32,4 g; 0,26 moli), e si è posta sotto riflusso la miscela per 6 ore. Si è quindi raffreddata la miscela a temperatura ambiente e la si è filtrata. Si è evaporato il filtrato ottenendo così un olio che è stato ripreso in 500 ml di acetato d'etile. Si è lavata la soluzione con due porzioni da 50 ml di soluzione acquosa satura di cloruro di sodio. Si sono estratti i lavaggi una volta con 100 ml di acetato d'etile e si sono anidificate le soluzioni organiche riunite su solfato di sodio. Allontanando il solvente si sono ottenuti circa 120 g di un olio bruno chiaro che è stato frazionato sotto vuoto usando una colonna da 6 pollici (15,24 cm). Si è raccolta la frazione che bolle a 160-164°C / 0,20 mmHg. Come rese si sono ottenuti 110,5 g di 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina (punto di fusione: 53-56°C)

(0,478 moli; resa 83% riferita al 2-pirimidilmetansolfonato). Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche analitiche RMN e IR.

Si è preparata la 1-(3-cianpropil)piperazina usata in questo esempio nel modo seguente :

In un pallone a 4 colli da 5 litri dotato di efficace agitatore, termometro, condensatore e imbuto gocciolatore, si è sottoposta ad agitazione e si è riscaldata a riflusso (86°C) una sospensione di 1292 g (15,0 moli) di piperazina e 930 g (7,5 moli) di carbonato di sodio in 2,0 litri di acetato d'etile. Si è rimossa la sorgente di calore e dall'imbuto gocciolatore si sono aggiunti 975 g (circa 7,5 moli) di una miscela costituita in peso da circa 60% di 3-clorobutirronitrile, circa 35% di 3-bromobutirronitrile, il resto essendo costituito da glutaronitrile, a una portata tale da mantenere un debole riflusso. E' stata necessaria circa 1 ora. Lo sviluppo di gas ( $\text{CO}_2$ ) era modesto durante l'aggiunta ma è aumentato successivamente. Si è sottoposta ad agitazione la sospensione e la si è riscaldata fino a che la reazione è terminata.

Si è filtrata la miscela di reazione e si è pressato il pannello solido così ottenuto sotto un tampone di gomma. I prodotti solidi sono stati lavati due volte ponendoli in sospensione in porzioni da 1 litro di acetato d'etile. Si sono concentrati sotto vuoto i filtrati riuniti per allontanare il solvente e quindi per allontanare la massa della piperazina in eccesso. Da ultimo si è riscaldato il pallone di distillazione a 150-170°C per distillare il resto della piperazina.

Il prodotto è stato successivamente distillato sotto alto vuoto ottenendo così la 1-(3-cianpropil)-piperazina (punto di fusione : 102,5-

103,5°C), la cui struttura è stata verificata mediante tecniche analitiche IR, RMN e TLC. La resa totale è stata 796 g ossia 69,3% dei teorici 1149 g di 1-(3-cianpropil)piperazina.

Si è trovato che il residuo del pallone di distillazione era costituito dal sottoprodotto 1,4-bis(3-cianpropil)piperazina.

#### Esempio 4

Preparazione della 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)-piperazina da 2-pirimidilmetansolfonato.

Ad una miscela che comprende 10 g (0,057 moli) di 2-pirimidilmetansolfonato, 6,4 g (0,063 moli) di trietilammina e 60 ml di xilene si sono aggiunti, in un'unica porzione, 9,7 g (0,063 moli) di 1-(3-cianpropil)-piperazina, che è stata preparata come descritto nell'Esempio 3. Si è sottoposta ad agitazione la miscela e la si è riscaldata a 90°C per 2 ore, quindi la si è raffreddata a temperatura ambiente (circa 23°C). Si è lavata la miscela con 70 ml di acido cloridrico diluito (60 ml di acqua, 10 ml di acido cloridrico concentrato). Si è separato lo strato della soluzione in xilolo e lo si è concentrato a metà volume a pressione ridotta e si sono aggiunti 60 ml di eptano per fare precipitare il prodotto. Il prodotto è stato filtrato, lavato con una piccola quantità di eptano e essiccato all'aria. Si è ottenuto una resa di 9,3 g (70% della quantità teorica) di 1-(3-cianpropil)-4-(2-pirimidil)piperazina (punto di fusione: 50-52°C).

Si è verificata la struttura del prodotto mediante tecniche analitiche RMN e IR.

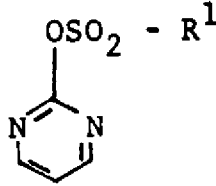
La presente invenzione è stata descritta dettagliatamente riferendosi in particolare a certe sue forme di realizzazione preferite, ma si

intende che si possono effettuare varianti e modifiche entro lo spirito ed entro l'ambito della presente invenzione.

*Ciò che si rivendica è:*

RIVENDICAZIONI

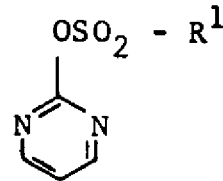
1 - 2-pirimidilalcansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



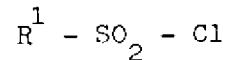
in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio.

2 - 2-pirimidilalcansolfonato come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo metile.

3 - Procedimento per preparare il 2-pirimidilalcansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio, il procedimento consistendo nel fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $\text{R}^1$  ha il significato precedentemente definito, in presenza di un acettore di acidi, per formare il 2-pirimidilalcansolfonato.

4 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui si effettua il procedimento in un solvente organico inerte nei confronti della reazione.

5 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 4, in

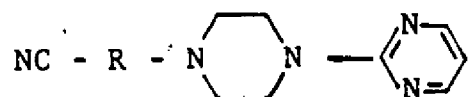
cui il solvente organico è diclorometano.

6 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui l'accettore di acido è trietilammina.

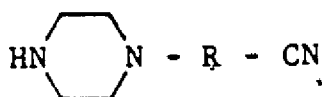
7 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui  $R^1$  rappresenta un gruppo metile.

8 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 3, in cui il sale di un acido della 2-idrossipirimidina è cloridrato della 2-idrossipirimidina.

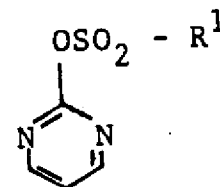
9 - Procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula di struttura



in cui R rappresenta un gruppo alchilene avente da 1 a 5 atomi di carbonio, il procedimento consistendo nel fare reagire una cianalchilpiperazina rappresentata dalla formula di struttura



in cui R ha il significato precedentemente definito, con un 2-pirimidilal-cansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $R^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio, in presenza di un accettore di acidi per formare la 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)-piperazina.

10 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9, in

cui si effettua il procedimento in un solvente organico inerte nei confronti della reazione.

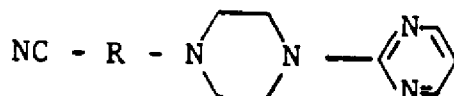
11 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 10, in cui il solvente organico è acetone oppure xilene.

12 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9 in cui l'acceptore di acidi è carbonato di sodio oppure trietilammina.

13 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9, in cui R rappresenta un gruppo propilene.

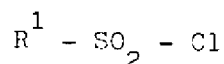
14 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 9, in cui il 2-pirimidilalcansolfonato è 2-pirimidilmetansolfonato.

15 - Procedimento per preparare una 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina rappresentata dalla formula di struttura

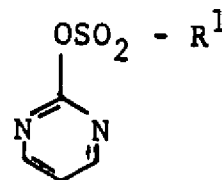


in cui R rappresenta un gruppo alchilene avente da 1 a 5 atomi di carbonio, il procedimento comprendendo le fasi che consistono nel :

(a) fare reagire un sale di un acido della 2-idrossipirimidina con un alcansolfonilcloruro avente la formula di struttura

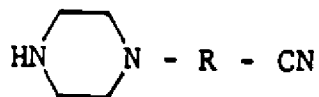


in cui  $\text{R}^1$  rappresenta un gruppo alchile avente da 1 a 3 atomi di carbonio, in presenza di un acceptore di acido per formare un 2-pirimidilalcansolfonato rappresentato dalla formula di struttura



in cui  $\text{R}^1$  ha il significato precedentemente definito, e

(b) fare reagire il 2-pirimidilalcansolfonato con una cianalchil piperazina rappresentata dalla formula di struttura



in cui R ha il significato precedentemente definito, in presenza di un accettore di acido per formare la 1-(cianalchil)-4-(2-pirimidil)piperazina.

16 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui si effettua almeno una delle fasi (a) e (b) in un solvente organico.

17 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui si effettua la fase (a) in un solvente organico che comprende diclorometano.

18 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui si effettua la fase (b) in un solvente organico che comprende acetone oppure xilene.

19 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui l'accettore di acido nella fase (a) è trietilammina.

20 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui l'accettore di acido nella fase (b) è carbonato di sodio oppure trietilammina.

21 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui R rappresenta un gruppo propilene.

22 - Procedimento come rivendicato nella rivendicazione 15, in cui R<sup>1</sup> rappresenta un gruppo metile.

~~Il Mandatario:~~

~~Dr. Ing. G. MODIANO~~

**DOCUMENTAZIONE  
RILEGATA**