

310663

18 MAY. 1965

P.- 28.828



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 17 de Marzo de 1965, con el número 310.663

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC., entidad norteamericana,
establecida en Elkhart, Indiana, Elkhart, Estados Unidos de
América, por:

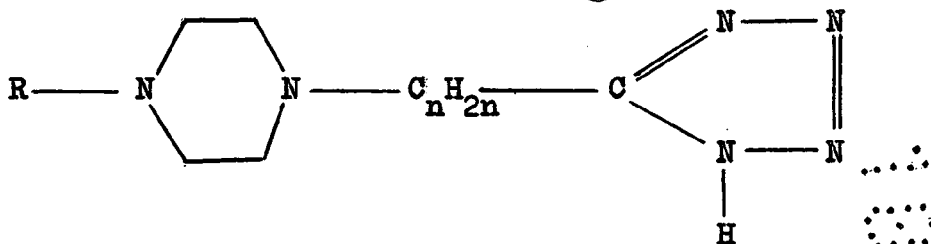
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE
TETRAZOL"

=====

Esta invención se refiere a derivados del tetrazol. En uno
de sus aspectos más particulares, esta invención se refiere a
derivados de piperazil alcoholo de los tetrazoles, que tienen
propiedades farmacológicas estimables.

5 Los compuestos de esta invención pueden representarse por
medio de la fórmula estructural:

3 1 0 6 6 3



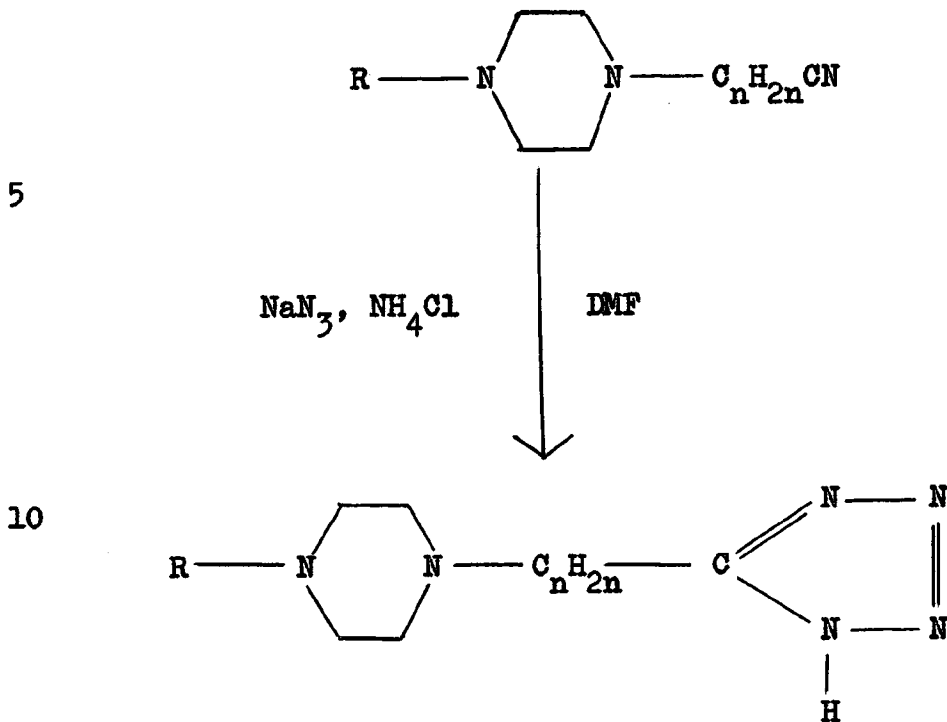
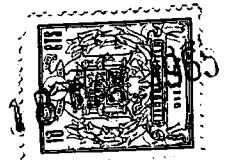
5

en la que R representa un anillo aromático, tal como un anillo de benceno o benceno sustituido, o un anillo heterocíclico tal como piridilo, quinolefio, tienilo o furilo o derivados sustituidos de los mismos, y n es un número entero de 1 a 4. Representativo de estos compuestos es el 5-/2-(4-fenil-1-piperazil)etil-/tetrazol, que puede representarse por la fórmula dada anteriormente, en la que R es fenilo y n es 2.

15 Los compuestos de esta invención pueden suministrarse en forma de distintas sales, por ejemplo sales de ácidos minerales, como el clorhidrato. Los compuestos de tetrazol de esta invención pueden también aislarse en forma de sales de distintos ácidos orgánicos, tales como el oxalato o maleato, o en forma de sales internas. En general se utilizan sales que son farmacéu-
20 ticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse convenientemente haciendo reaccionar el nitrilo apropiado con una sal de azida de un catión monovalente, tales como la azida de litio, la azida de sodio, la azida de potasio, la azida de amonio, o una azida de amonio sustituida. Esta secuencia de reacción puede ilustrarse según la ecuación siguiente:

310863



15 donde R y n tienen el significado antes descrito.

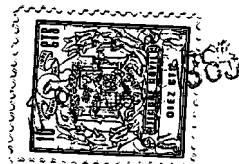
Al llevar a cabo la reacción para la preparación de los tetrazoles de esta invención, es deseable utilizar un disolvente y catalizador adecuados. Como disolvente puede utilizarse cualquier disolvente orgánico que facilite la reacción, es decir, cualquier disolvente ionizante en el que sean solubles los reaccionantes. La dimetilformamida, por ejemplo, es un disolvente adecuado. Como catalizador se prefiere utilizar un compuesto de amonio, tal como el cloruro de amonio, o un clorhidrato de amina. Pueden utilizarse, sin embargo, otros ácidos de Lewis como catalizadores. Las condiciones de reacción no son particularmente críticas, aunque se ha encontrado que es ventajoso someter a reflujo la mezcla de reacción durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo durante aproximadamente 10 a 24 horas. El producto resulta en forma de una sal interna, y puede convertirse en otras sales adecuadas haciendo reaccionar la sal formada

20

25

30

310663



originalmente con el ácido deseado.

Los nuevos derivados de piperazilalcohiltetrazol de esta invención son útiles como agentes anti-hipertensores.

La invención se entenderá mejor por referencia a los ejemplos siguientes, que ilustran en detalle algunos de los compuestos que esta invención comprende y los métodos para su producción. Sin embargo, la invención no ha de considerarse como limitada por ellos en su espíritu o en su objeto.

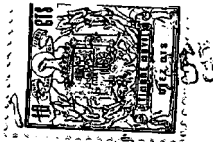
Será evidente, para los concededores de la técnica, que pueden adoptarse numerosas modificaciones en los materiales y métodos, sin apartarse de la invención.

EJEMPLO 1

Diclorhidrato de 5- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazil)etil tetrazol

Se agitó bajo reflujo una mezcla de 1-(2-cianoetil)-4-fenilpiperazina (43'0 g., 0'2 moles), azida de sodio (28'6 g., 0'44 moles) y cloruro de amonio (33'0 g., 0'6 moles) en 200 ml. de dimetilformamida durante 21 horas, hasta dar una disolución de color pardo oscuro. Se separó el disolvente en vacío para dar una mezcla de líquido oscuro y sal inorgánica. Se disolvió en agua, se filtró y se sometió a extracción dos veces con cloroforno y una vez con éter. Los extractos combinados se secaron y se saturaron con cloruro de hidrógeno seco para dar un aceite oscuro, que se transformó en un sólido cristalino cuando se añadió una pequeña cantidad de etanol absoluto. El clorhidrato de color pardo claro fundió a 204° - 209°C (se descompone), y la producción fué de 21'9 g. Del filtrado oscuro se depositó una cantidad adicional de 5'1 g. de clorhidrato pardo, de punto de f. 208° - 210°C (se descompone). La producción total de sólido crudo fué de 27'0 g. (57'3%). Se recristalizó éste a partir de

310663



metanol que contenía cloruro de hidrógeno, para dar un sólido incoloro de p. de f. 220° - 221°C (se descompone), con una producción de 20'4 g. Era diclorhidrato de 1-fenilpiperazina, a juzgar por los datos analíticos y el espectro infrarrojo.

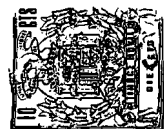
5 Análisis Calculado para $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2ClH$: N, 11'9; ClH, 31'2.
Encontrado: N, 11'3; ClH, 30'4.

Se trató una muestra (5 g.) con cloruro de tosilo (4'2 g.), bajo condiciones de Schotten-Baumann, y la sulfonamida cruda se recristalizó a partir de metanol acuoso-DMF, para dar agujas
10 incoloras de p. de f. 197° - 198°C, con una producción de 4'8 g. El p. de f., al mezclarlas con una muestra auténtica preparada a partir de 1-fenilpiperazina y cloruro de tosilo, no se redujo. La 1-fenil-4-p-toluenosulfonilpiperazina dió análisis correcto.

15 Anál. Calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_2S$: N, 8'86.
Encontrado: N, 8'82.

Mientras tanto, se evaporó la capa acuosa oscura en vacío hasta dejar una mezcla de aceite oscuro y sal inorgánica. Se calentó en metanol, y se separó por filtración la sal inorgánica insoluble (22'5 g.). El filtrado oscuro se saturó con
20 cloruro de hidrógeno seco para dar una pequeña cantidad de sal inorgánica, que se desechó. La disolución metanólica se diluyó con acetato de etilo, para dar, por rascado, un clorhidrato de color canela, de p. de f. 200° - 202°C (con descomposición), y con una producción de 21'7 g. (32'8%). Se recristalizó a partir de metanol acuoso que contenía cloruro de hidrógeno (con carbón vegetal), para dar una producción de 18'9 g. de un sólido incoloro de punto de fusión 200° - 201°C (se descompone). λ $\frac{CH_2OH}{máx.}$: 207 μ (ϵ , 18, 450), 243'5 μ (ϵ , 13.100),
25 281'5 μ (ϵ , 1.220).
30

310663



Anál. Calculado para $C_{13}H_{18}N_6 \cdot 2ClH$: C, 47'2; H, 6'05;

N, 25'4; Cl, 21'4; equiv. de neutral. 110'3.

Encontrado: C, 47'2; H, 6'31; N, 25'6; Cl, 21'2; equiv. de neut. 110'5.

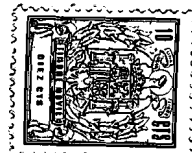
5

EJEMPLO 2

Diclorhidrato de 5- [2-(4-p-fluorofenil-1-piperazil)etil] tetra-
zol

Se sometió a reflujo con agitación una mezcla de 1-(2-cia-
10 noetil)-4-p-fluorofenilpiperazina (50'1 g., 0'215 moles), azida
de sodio (29'4 g., 0'4 moles) y cloruro de amonio (24'0 g.,
0'45 moles) en 200 ml. de DMF durante 7 horas, para dar una
mezcla de color pardo oscuro, que se filtró mientras estaba ca-
liente, y se lavó la sal inorgánica con acetona. El filtrado
15 oscuro se concentró en vacío hasta un volumen menor. Se añadió
agua al residuo, y se concentró de nuevo la disolución. Se aña-
dió agua al residuo y se hizo básico con hidróxido de sodio
acuoso, para dar una disolución transparente que fué sometida
a extracción dos veces con cloroformo y una vez con éter. Se
20 secaron los extractos combinados. Se separó el disolvente en
vacío, y el jarabe restante se disolvió en metanol y se trató
con cloruro de hidrógeno seco para dar 13'1 g. de sólido. Se re-
cristalizó en mezcla acuosa de 2-propanol y acetato de etilo,
para dar una producción de 7'3 g. de un clorhidrato de p. de
25 f. 210° - 217°C. Se suspendió en una disolución de hidróxido
de sodio al 20%, y se añadió cloruro de tosilo (6'5 g., 0'034
moles). Se agitó la mezcla vigorosamente, con un poco de bence-
no, hasta dar una masa sólida. Después de recristalización en
metanol-DMF, la 1-p-fluorofenil-4-p-toluenosulfonilpiperazina
30 fundía a 185°-187°C; producción, 8'8 g.

310663



Anál. Calculado para $C_{17}H_{19}FN_2O_2S$: N, 8'39.

Encontrado: N, 8'21.

Mientras tanto, se neutralizó la disolución acuosa alcalina hasta pH 6 con ácido acético diluido, y la disolución
 5 transparente se evaporó hasta sequedad en vacío, para dejar una masa sólida de color canela. Se sometió a extracción con etanol absoluto caliente, y se desechó el sólido insoluble. El filtrado pardo oscuro se concentró hasta un volumen menor, para dar más sólido, que también se desechó. El filtrado oscuro se
 10 saturó con cloruro de hidrógeno seco para dar un sólido de color canela claro, de p. de f. 189° - 190°C (se descompone); producción, 43'3 g. Se purificó disolviendo el sólido en metanol acuoso caliente, se filtró y se saturó con cloruro de hidrógeno seco para precipitar el clorhidrato. Se repitió este procedi-
 15 miento cuatro veces para obtener el diclorhidrato puro, de p. de f. 194° - 196°C (se descompone); producción, 23'0 g.

Anál. Calculado para $C_{13}H_{17}FN_6 \cdot 2ClH$: C, 44'7; H, 5'45;

N, 24'1.

Encontrado: C, 44'7, 44'3; H, 5'03, 5'49; N, 23'8.

20

EJEMPLO 3

Diclorhidrato de 5- $\sqrt{2}$ -(4-m-trifluorometilfenil-1-piperazil)etil- -tetrazol

Se sometió a reflujo con agitación vigorosa, durante 15
 25 horas, una mezcla de 1-m-trifluorometilfenil-4-(2-cianoetil)piperazina (59'7 g. 0'211 moles), azida de sodio (30'4 g., 0'465 moles) y cloruro de amonio (25'0 g., 0'465 moles) en 200 ml. de DMF. La sal inorgánica se separó por filtración mientras estaba caliente, y la disolución oscura se concentró en vacío.

30 El residuo se disolvió en agua y se hizo alcalino con diso-



lución de hidróxido de sodio. La disolución básica se sometió a extracción con cloroformo para separar el material de partida, y la disolución acuosa oscura se neutralizó hasta pH 6 con ácido acético diluido. La disolución neutra se evaporó hasta se-
 5 quedad en vacío hasta dejar una masa sólida parda.

Se agitó en metanol caliente, se filtró, y el filtrado de color pardo oscuro se saturó con cloruro de hidrógeno seco; para dar un sólido de color canela claro de p. de f. $> 250^{\circ}$; producción, 27'1 g. (sal inorgánica en su mayor parte). El filtra-
 10 do oscuro se saturó de nuevo con cloruro de hidrógeno seco; para dar una segunda cosecha, que apareció lentamente al rascar; producción, 26'4 g., p. de f. $184^{\circ} - 188^{\circ}$ (con descomposición). Se recristalizó dos veces disolviéndolo en metanol caliente, y
 15 tratando con carbón vegetal. Se saturó después con cloruro de hidrógeno seco, y se añadió acetato de etilo. El producto incoloro fundía a $184^{\circ} - 186^{\circ}$ (se descompone); producción, 23'2 g.

Anál. Calculado para $C_{14}H_{17}F_3N_6 \cdot 2ClH$: C, 42'2; H, 4'76; N, 21'0.

Encontrado: C, 42'3; H, 4'78; N, 21'2.

20

EJEMPLO 4

A. 5-(4-fenil-1-piperazilmetil)tetrazol

Se sometió a reflujo con agitación, durante 15 horas, una mezcla de 1-cianometil-4-fenilpiperazina (40'2 g., 0'2 moles),
 25 azida de sodio (14'3 g., 0'22 moles) y cloruro de amonio (11'8 g., 0'22 moles), en 200 ml. de DMF. La mezcla caliente de reacción se filtró para separar la sal inorgánica, y el filtrado se evaporó en vacío, hasta dejar una masa sólida de color canela. Se añadió agua a la mezcla, y se recogió el sólido sobre
 30 un filtro; producción 22,2 g. (45'5%); p. de f. $> 250^{\circ}$. Se re-

310663



cristalizó dos veces en DMF acuosa, para dar un sólido incoloro de p. de f. 271° (se descompone), con reblandecimiento a 265°; producción, 16'6 g.

Anál. Calculado para $C_{12}H_{16}N_6$: C, 59'0; H, 6'55; N, 34'5.

5 Encontrado: C, 58'0; H, 6'43; N, 35'0.

B. Diclorhidrato de 5-(4-fenil-1-piperazilmetil)tetrazol

El sólido se suspendió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno seco para dar un sólido incoloro de p. de f. 208° - 210° (se descompone); producción, 21'6 g. Se disolvió en metanol acuoso caliente, se trató con cloruro de hidrógeno seco, y se recogió el sólido que se separó; producción, 18'4 g.; p. de f. 200° - 202° (con descomposición).

Anál. Calculado para $C_{12}H_{16}N_6 \cdot 2ClH$: C, 45'4; H, 4'90; N, 26'5.

15

Encontrado: C, 44'8; H, 4'90; N, 26'4.

EJEMPLO 5

5/3-(4-fenil-1-piperazil)propil7tetrazol

20 Se calentó bajo reflujo con agitación, durante 20 horas, una mezcla de 4-fenil-1-(3-cianopropil)piperazina (71 g., 0'31 moles), azida de sodio (40'3 g., 0'62 moles), cloruro de amonio (33'2 g., 0'62 moles) y 200 ml. de DMF. Se separó el disolvente en vacío, y el concentrado se suspendió en agua para formar un sólido. Se recogió el sólido y se recrystalizó en una disolución de metanol acuoso-éter. Producción, 32'5 g. (38'5%), p. de f. 188° - 189° (se descompone).

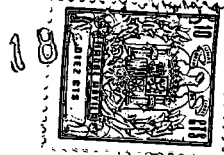
25

Anál. Calculado para $C_{14}H_{20}N_6$: C, 61'76; H, 7'35; N, 30'88.

Encontrado: C, 61'61; H, 7'22; N, 30'64.

30

310663

EJEMPLO 65- $\sqrt{3}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazil)propil7tetrazol

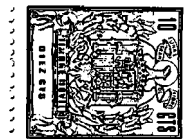
Se sometió a reflujo durante 17 horas, con agitación, una mezcla de 1-(3-cianopropil)-4-m-clorofenilpiperazina (57'7 g., 0'219 moles), cloruro de amonio (26'2 g., 0'49 moles) y azida de sodio (31'9 g., 0'49 moles) en 200 ml. de DMF, para dar una mezcla de disolución de color pardo oscuro y sal inorgánica. Se separó el disolvente en vacío, y el residuo pastoso se trató con agua. El sólido insoluble en agua se recogió por succión, se lavó con agua y con éter. El sólido de color pardo claro pesó 54'8 g. (81'6%); p. de f. 160 - 162°. Se recristalizó dos veces en metanol acuoso-éter para dar 27'6 g. de un sólido amarillo pálido de p. de f. 165° - 166°.

Anál. Calculado para $C_{14}H_{19}ClN_6$: C, 54'7; H, 6'20; N, 27'4.
Encontrado: C, 54'7; H, 6'47; N, 27'4.

EJEMPLO 7A. Triclorhidrato de 5- $\sqrt{4}$ -(4-fenil-1-piperazil)butil7tetrazol.

Se sometió a reflujo durante 18 horas, con agitación, una mezcla de 1-(4-cianobutil)-4-fenilpiperazina (59'5 g., 0'245 moles), azida de sodio (35'8 g., 0'55 moles) y cloruro de amonio (29'5 g., 0'55 moles) en 200 ml. de DMF. La sal inorgánica se separó por filtración, y la disolución de color pardo oscuro se concentró en vacío. El residuo oscuro se trató con agua para dar una capa aceitosa oscura que pudo extraerse con cloroformo. El disolvente se separó en vacío de nuevo hasta dejar un jarabe oscuro que solidificó parcialmente por reposo. El residuo se calentó en metanol, y la disolución oscura transparente se saturó con cloruro de hidrógeno seco para dar un sólido de color canela

310663



claro que se recogió por succión, se lavó con acetato de etilo -éter y se secó al aire; producción, 77'8 g.; p. de f. 188° - 195° (se descompone). Se disolvió en metanol caliente, se filtró y se saturó con cloruro de hidrógeno seco, para dar
 5 un sólido incoloro, que se secó en vacío sobre lentejas de hidróxido de sodio; producción, 73'6 g.; p. de f. 198° - 199° (con descomposición). El análisis mostró que el producto era un triclorhidrato.

Anál. Calculado para $C_{15}H_{22}N_6 \cdot 3ClH$: C, 45'5; H, 6'32;
 10 N, 21'2; Cl, 26'9.

Encontrado: C, 45'7; H, 6'20; N, 21'1; Cl, 26'0.

B. Clorhidrato de 5- $\sqrt{4}$ -(4-fenil-1-piperazil)butil7te-
 trazol

Este triclorhidrato se disolvió en 2-propanol acuoso ca-
 15 liente y se filtró. Se añadió éter para dar un sólido cristalino incoloro de p. de f. 195° - 196° (se descompone); producción, 46'8 g. (monoclorhidrato).

Anál. Calculado para $C_{15}H_{22}N_6 \cdot ClH$: C, 55'7; H, 7'12; N, 26'0.

Encontrado: C, 55'6; H, 7'12; N, 26'0.

20 Los distintos compuestos descritos en los ejemplos anteriores se muestran en la Tabla 1, con sus características físicas y químicas.



TABLA 1

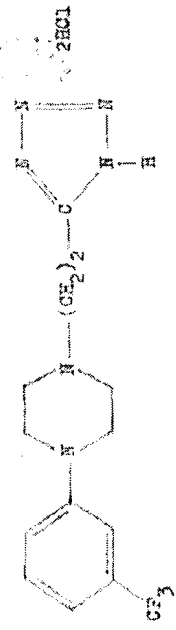
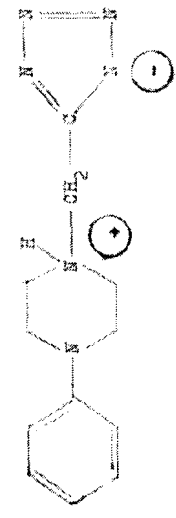
Ejemplo Nº	Denominación química y estructura	Punto de fusión °C	Fórmula	Análisis					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
1	Diclorhidrato de 5-[2-(4-fenil)-1-piperazil]etil]tetrazol 	200 - 201 (desc.)	$C_{13}H_{18}N_6$.2HCl	47,2	6,05	25,4	47,2	6,31	25,6
2	5-[2-(4- <i>p</i> -fluorofenil)-1-piperazil]etil]tetrazol 	194 - 196 (desc.)	$C_{13}H_{17}FN_6$.2HCl	44,7	5,45	24,1	44,7	5,03	23,8

(continúa)

310863

310863

(Tabla 1. Continuación)

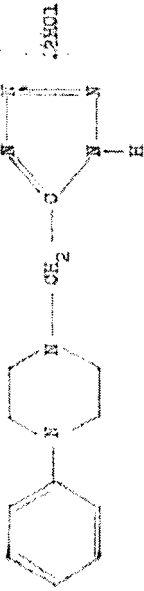
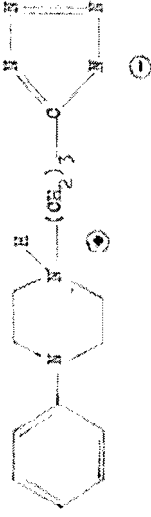
Ejemplo Nº	Denominación química y estructura	Punto de fusión °C	Fórmula	Análisis					
				Calculado		Encontrado			
				C	H	N	C	H	N
3	Diclorhidrato de 5-[2-(4-trifluorometilfenil)-1-piperazil]etil tetrazol. 	184 - 186 (desc.)	$C_{14}H_{17}N_6 \cdot 2HCl$	42,2	4,76	21,0	42,3	4,78	21,2
4A	5-(4-fenil-1-piperazilmetil)tetrazol. 	271 (desc.)	$C_{12}H_{16}N_6$	59,0	6,55	34,5	58,0	6,43	35,0

(Continúa)

310883

310883

(Tabla 1, Continuación)

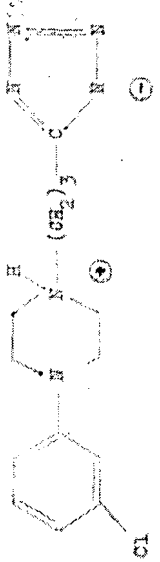
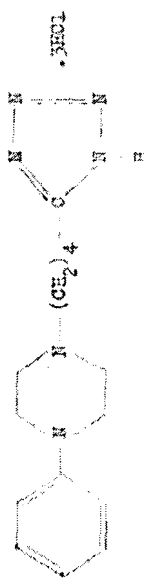
Ejemplo Nº	Denominación química y estructura	Punto de fusión °C	Fórmula	Análisis							
				Calculado				Encontrado			
				C	H	N	O	C	H	N	O
4B	Diclorhidrato de 5-(4-fenil-1-piperazilmetil)tetracol 	200 - 202 (desc.)	$C_{12}H_{16}N_6$.2HCl	45,4	4,90	25,5	44,8	4,90	26,4	4,90	26,4
5	5- <i>S</i> -(4-fenil-1-piperazil)propil tetracol 	188 - 189 (desc.)	$C_{14}H_{20}N_6$	61,76	7,35	30,88	61,61	7,22	30,64	7,22	30,64

(Continúa)

310883

310883

(Tabla I, Continuación)

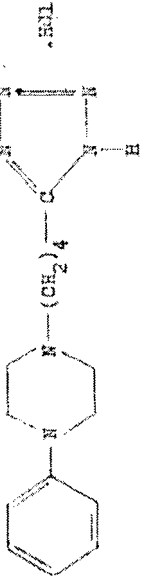
Ejemplo Ns	Denominación química y estructura	Punto de Fusión °C	Fórmula	Análisis					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	O	H	N
6	5-[5-(4-clorofenil)-1-piperazil]propil-tetrazol 	165 - 166	$C_{14}H_{19}ClN_6$	54,7	6,20	27,4	54,7	6,47	27,4
7A	Triclorhidrato de 5-[4-(4-fenil-1-piperazil)butil]tetrazol 	188 - 199 (deso.)	$C_{15}H_{22}N_6 \cdot 3HCl$	45,5	6,32	21,2	45,7	6,20	21,1

(Continúa)

3 - 0360

310363

(Tabla 1, Continuación)

Ejemplo Nº	Denominación química y estructura	Punto de fusión °C	Fórmula	Análisis					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
7B	Clorhidrato de 5-[4-(4-fenil-1-piperazil)butil] tetrazol 	195 - 196 (desc.)	$C_{15}H_{22}N_6$.HCl	55,7	7,12	26,0	55,6	7,12	26,0



En resumen, esta invención se refiere a ciertos derivados de piperazilalcohol tetrazol, tal y como se han definido por medio de la fórmula estructural dada anteriormente, que se han encontrado útiles como agentes antihipertensores.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el día 19 de Marzo de 1.964, bajo el número 353.273, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

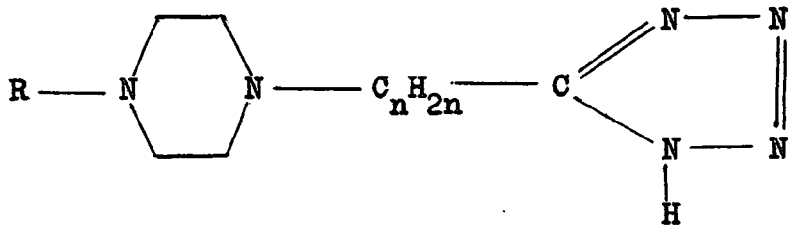
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

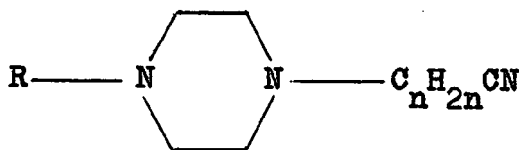
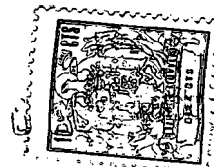
1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

20



en la que R es un miembro seleccionado del grupo que consta de fenilo, piridilo, quinolilo, tienilo, furilo, fenilo sustituido, piridilo sustituido, quinolilo sustituido, tienilo sustituido y furilo sustituido y n es un número entero desde aproximadamente 1 hasta 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula,

25



5
10
15
20
25

con una sal ácida de un catión monovalente en presencia de un ácido de Lewis como catalizador y un disolvente para dichos reaccionantes.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal de azida es un miembro seleccionado del grupo que consta de azida de litio, azida de sodio, azida de potasio, azida de amonio y azida de amonio sustituida.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la azida es azida de sodio, el catalizador es cloruro amónico y el disolvente es dimetilformamida.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que los reaccionantes son hechos reaccionar por reflujo durante un período de tiempo de aproximadamente 10 a 24 horas.

5.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de tetrazol.

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

Esta Memoria consta de diez y nueve hojas escritas a máquina

310663



por una sola cara.

Madrid,

6 AGO. 1965

P.A.

Alberto de Elzaburo

Un. P. A.

Vertical column of dots, likely a barcode or tracking mark.

A.F.A.