



323305

323305

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

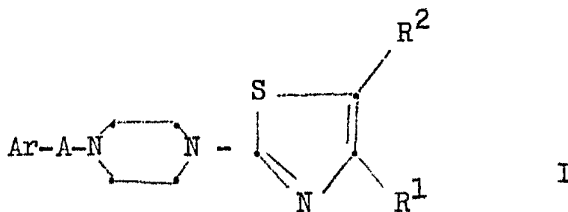
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-ARALQUIL-4-
-(TIAZOLIL-2)-PIPERAZINAS", a favor de la firma alemana
E. MERCK A.G., domiciliada en Darmstadt (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que las 1-aralquil-4-(tiazolil-2)-
-piperazinas de la fórmula I

5.



en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y
significan H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono,

**POOR
QUALITY**

323305



- aralquilo con 7 a 10 átomos de carbono, Cl, Br, J, un radical fenílico substituido eventualmente una o varias veces mediante alquilo o alquiloxi con, en cada caso, 1 a 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, J, trifluorometilo o mediante un grupo metilendioxi o etilendioxi, o significan juntos $-CH=CH-CH=CH-$; A significa alquileno lineal o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono; y Ar significa 3,4-metilendioxifenilo o 3,4-etilendioxifenilo,
- 5.
- 10.

asi como sus sales de adición de ácido, poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Se caracterizan en especial por una acción hipotensiva. Además, se observaron acciones amortiguadoras sobre el sistema nervioso central.

15. El 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- $\sqrt{N'}$ -(4-metiltiazolil-2)-piperazino-7-propeno muestra, por ejemplo en comparación con el preparado existente en el mercado sulfato de 2-(octahidroazocinil-1)-etilguanidina (administrado intravenosamente, a perros narcotizados y despiertos, con dosis 20 veces más inferiores), la misma fuerza hipotensiva. Además, no influye esencialmente las otras funciones circulatorias y al propio tiempo es bien tolerado. Ulteriormente se han observado buenas acciones con el 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- $\sqrt{N'}$ -(4-metiltiazolil-2)-piperazino-7-etano, el 1-(3,4-
- 20.
25. -metilendioxifenil)-2- $\sqrt{N'}$ -(4-metiltiazolil-2)-piperazino-7-

323305



-butano, el 1-(3,4-metilendioxfonil)-4- \overline{N} '-(4-metiltiazolil-2)-piperazino-7-butano y el 1-(3,4-metilendioxfonil)-2- \overline{N} '-(4-metiltiazolil-2)-piperazino-7-pentano.

El objeto de esta invención es un procedimiento

5. para la preparación de 1-aralquil-4-(tiazolil-2)-piperazinas de la fórmula I, así como de sus sales de adición de ácido, que consiste en que un compuesto de la fórmula II



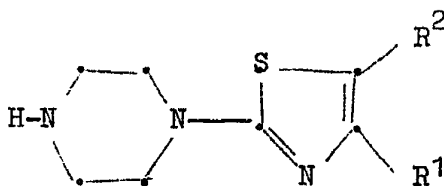
10.

en la que X significa Cl, Br, J, OH, alquilsulfoniloxi con 1 a 6 átomos de carbono o arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono,

15.

se hace reaccionar con una (tiazolil-2)-piperazina de la fórmula III

20.



III

25. o porque una aralquil-piperazina de la fórmula IV

323305



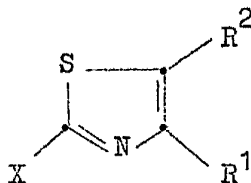
5.



IV

se hace reaccionar con un derivado de tiazol de la fórmula V

10.

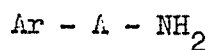


15.

V

o porque una aralquilanina de la fórmula VI

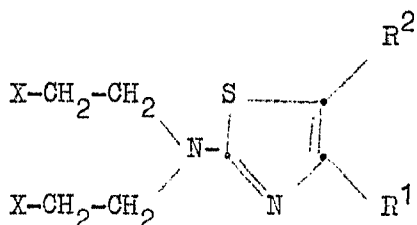
20.



VI

se hace reaccionar con un derivado de aminotiazol de la fórmula VII

323305



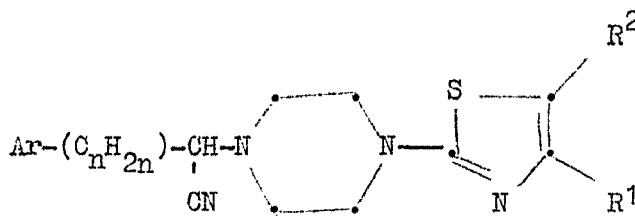
5.

VII

en la que los dos grupos X, junto con la significación antes indicada, también pueden significar juntos un átomo de oxígeno,

10.

o porque un nitrilo de la fórmula VIII



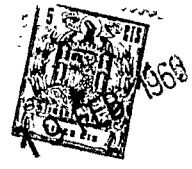
15.

VIII

20.

en la que n significa de 0 a 4,

se hace reaccionar con un compuesto organometálico de la fórmula :IX



323305



IX

5. en la que M significa MgY, o un metal alcalino, de preferencia litio,
 R^3 significa alquilo con 1 a 5 átomos de carbono,
 c
 Y significa Cl, Br o J,
10. pero en donde la suma de \underline{n} y el número de los átomos de carbono en R^3 no debe ser mayor de 5,

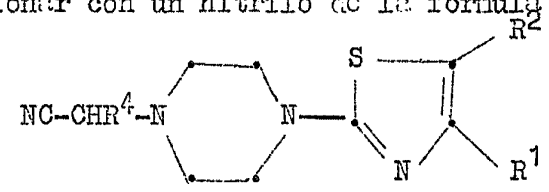
o porque un compuesto organometálico de la fórmula X



X

en la que \underline{n} significa de 0 a 5,

20. se hace reaccionar con un nitrilo de la fórmula XI





en la que R⁴ significa H o (en caso de que n sea inferior de 5) CH₃,

o porque un compuesto de la fórmula I, en la que están presentes adicionalmente uno o varios grupos reemplazables por hidrógeno y/o varias veces enlaces C-C, se hace reaccionar con agentes cedentes de hidrógeno,

o porque una tiourea de la fórmula XII

10.

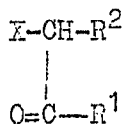


XII

15.

se hace reaccionar con un compuesto carbonílico de la fórmula XIII

20.



XIII

y porque se transforma eventualmente un compuesto de la

323305



fórmula I, mediante tratamiento con ácido, en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente,

o porque una base de la fórmula I se libera de su sal de adición de ácido.

5. En las fórmulas II - XIII, R^1 , R^2 , A, Ar y X tienen las significaciones antes expuestas.

Como grupos alquílicos pueden entrar en consideración en los radicales R^1 y R^2 : metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, además butilo secundario y terciobutilo. R^1 y R^2 pueden además significar, por ejemplo, n-amilo, isoamilo, 2-metilbutilo-(1), pentilo-(2), pentilo-(3), 3-metilbutilo-(2), neopentilo, terciamilo, n-hexilo o isohexilo.

15. Como grupos aralquílicos en los radicales R^1 y R^2 son de citar, por ejemplo: bencilo, o-metilbencilo, n-metilbencilo y p-metilbencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo.

- Además, R^1 y R^2 pueden significar: fenilo, o-tolilo, n-tolilo o p-tolilo, 2,4-dimetilfenilo, o-etilfenilo, n-etilfenilo o p-etilfenilo, p-isopropilfenilo, 2-metil-5-isopropilfenilo, o-metoxifenilo, n-metoxifenilo o p-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, o 3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, o-etoxifenilo,

323305



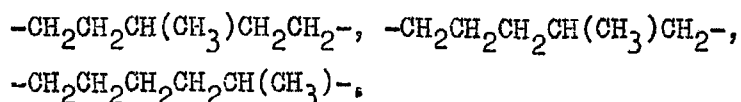
- m-etoxifenilo o p-etoxifenilo, 2,3-metilendioxifenilo o 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-ctilendioxifenilo o 3,4-ctilendioxifenilo, o-fluorfenilo, m-fluorfenilo o p-fluorfenilo, o-clorofenilo, m-clorofenilo o p-clorofenilo, o-bromofenilo, m-bromofenilo o p-bromofenilo, o-yodofenilo, m-yodofenilo, o p-yodofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4-dibromofenilo, o-trifluormetilfenilo, m-trifluormetilfenilo o p-trifluormetilfenilo.

10. R^1 y R^2 pueden asimismo significar juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; además forman, junto con el anillo de tiazol, un anillo de benzotiazol.

- El grupo A significa de preferencia: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHC}_2\text{H}_5-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$; además puede tener, por ejemplo, la significación siguiente:

20. $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{iso-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{sek.-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{tert.-C}_4\text{H}_9)-$,
25. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

323305 19



- X significa, además de Cl, Br, J u OH, de preferencia metansulfoniloxi o p-toluolsulfonil-oxi. También
5. es posible trabajar bajo condiciones reductoras con compuestos de partida que corresponden a las fórmulas II, VII o XIII, que sin embargo contienen, en lugar de uno o dos radicales CHX, grupos aldehídicos, ceto, éster u otros grupos análogos, que se reducen a OH bajo las condiciones reaccionales.
- 10.

Con la expresión "grupos reemplazables por hidrógeno" se comprenden en primer lugar átomos de halógeno, de preferencia átomos de cloro o de bromo y además grupos carboniloxi o hidroxilo.

15. Como enlaces múltiples C-C pueden entrar en consideración, en primer lugar, los enlaces dobles, pero también los enlaces triples se dejan transformar en condiciones saturadas mediante el tratamiento con agentes cedentes de hidrógeno.
20. Como compuestos de partida de la fórmula II pueden entrar en consideración sobre todo los siguientes: los derivados 3,4-metilendioxiifenílicos, como por ejemplo el bromuro 2-(3,4-metilendioxiifenil)-etilico; el bromuro de 1-(3,4-metilendioxiifenil)-propil-(2); el bromuro de 1-(3,4-metilendioxiifenil)-butilo-(2); el bromuro de 1-(3,4-metilendioxiife-
- 25.

323305



nil)-pentilo-(2); el bromuro 3-(3,4-metilendioxfenil)-propílico; el bromuro de 2-(3,4-ctilendioxfenil)-etilico; el bromuro de 1-(3,4-ctilendioxfenil)-propilo-(2); el bromuro de 1-(3,4-ctilendioxfenil)-butilo-(2); el bromuro de

5. 1-(3,4-ctilendioxfenil)-pentilo-(2); el bromuro de 3-(3,4-ctilendioxfenil)-propílico; en lugar de los bromuros también pueden utilizarse los yoduros, cloruros o alcoholes correspondientes, así como sus ésteres, en especial sus metansulfonatos y p-toluolsulfonatos.

10. Como compuestos de la fórmula III pueden entrar en consideración, por ejemplo, las piperazinas siguientes: la N-tiazolil-(2)-piperazina; la N-(4-metiltiazolil-2)-piperazina; la N-(5-metiltiazolil-2)-piperazina; la N-(5-clorotiazolil-2)-piperazina; la N-(4-metil-5-clorotiazolil-2)-piperazina; la N-(benzotiazolil-2)-piperazina.

- Las piperazinas de cadena recta de la fórmula I son obtenibles, de preferencia, mediante reacción de los compuestos de la fórmula II con las (tiazolil-2)-piperazinas de la fórmula III. Los compuestos de la fórmula II son en su mayor parte conocidos o pueden ser preparados fácilmente de modo similar a los compuestos conocidos. Los alcoholes primarios (II, X = OH) son obtenibles, por ejemplo, mediante reducción de los ácidos carboxílicos correspondientes o sus ésteres, secundarios y terciarios, de las cetonas correspondientes mediante reducción o reacción con compuestos orga-
- 20.
- 25.

323305



nonotállicos. El tratamiento con cloruro de tionilo, ácido
bromhídrico, tribromuro de fósforo o compuestos halogenados
similares produce los haluros correspondientes (II, X = Cl
o Br). Los compuestos de yodo correspondientes se obtienen,
5. por ejemplo, mediante acción del yoduro potásico sobre el
éster de ácido p-toluolsulfónico correspondiente. Los com-
puestos sulfoxiloxi son obtenibles a partir de alcoholes
Ar-A-OH mediante reacción con los cloruros de ácido corres-
pondientes. Las piperazinas III son obtenibles mediante
10. reacción de 2-amino-tiazoles con dietanolamina, morfolina
o bis-(2-cloroetil)-amina o también a partir de piper-
zina y derivados de tiazol de la fórmula V, de preferencia
2-cloro-tiazol o 2-bromotiazol.

La reacción de los compuestos II y III transcurre
15. según métodos que son conocidos, para la alquilación de
aminas, en la literatura. Se trabaja sin disolvente mediante
fusión entre si de los componentes, eventualmente en tubo
cerrado o en autoclave, asimismo en presencia eventualmente
de un disolvente indiferente como el benceno, tolueno, xileno,
20. acetona, butanona u otras cetonas, metanol, etanol u otros
alcoholes, tetrahidrofurano o dioxano, asimismo eventualmente
en mezcla de estos disolventes entre si o en mezcla con
agua. Es apropiada la adición de un agente ligador de
ácido, por ejemplo un hidróxido, carbonato, bicarbonato u
25. otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o

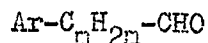
323305



- alcalinotérreos, de preferencia de potasio, sodio o calcio o la adición de una base orgánica, como trietilamina, dietilanilina, piridina o quinoleína o de un exceso del derivado piperazínico de la fórmula III. El tiempo reaccional se halla, según las condiciones utilizadas, entre unos minutos y 14 días. La temperatura reaccional entre 0 y 200°, normalmente de 100° a 130°. Si se trabaja sin disolvente a unos 120°, la reacción finaliza en el término de 1/2 a 2 horas. La utilización de disolventes es para alcanzar buenos rendimientos, siendo a veces necesario calentar de 12 a 24 horas.

En una variante del método precedente, puede hacerse reaccionar un aldehído de la fórmula XIV

15.



XIV

en la que n significa 0 - 5,

20. con piperazinas de la fórmula III bajo condiciones de una hidrogenación catalítica. Las condiciones reaccionales corresponden a las conocidas en la literatura para las alquilaciones reductivas. Los aldehídos XIV son accesibles mediante oxidación de los alcoholes primarios correspondientes de la fórmula II (X = OH) o mediante hidrogenación de
- 25.



323305

Los cloruros de ácido correspondientes en presencia de catalizadores $Pd/BaSO_4$.

- Los compuestos de la fórmula I son obtenibles además mediante reacción de una aralquilpiperazina de la
5. fórmula IV con un derivado de tiazol de la fórmula V.

- Las aralquilpiperazinas de la fórmula IV son obtenibles ya sea mediante reacción de haluros aralquílicos de la fórmula II con 1-bencilpiperazina y a continuación eliminación reductiva del grupo bencílico, ya sea mediante
10. reacción de aralquilaminas de la fórmula VI con dictanolamina, norfolina o bis-(2-cloroetil)-amina. Particularmente pueden utilizarse las aralquilpiperazinas siguientes de la fórmula IV: la 2-(3,4-metilendioxifenil)-etilpiperazina, la 1-(3,4-metilendioxifenil)-propil-(2)-piperazina; la
15. 1-(3,4-metilendioxifenil)-butil-(2)-piperazina; la 2-(3,4-etilendioxifenil)-etil-piperazina; la 1-(3,4-etilendioxifenil)-propil-(2)-piperazina; la 1-(3,4-etilendioxifenil)-butil-(2)-piperazina y la 3-(3,4-metilendioxifenil)-propil-piperazina.

20. Los derivados de tiazol de la fórmula V son conocidos o pueden obtenerse con facilidad según el método conocido en la literatura de la síntesis de los 2-halogenotiazoles. La reacción de los compuestos IV y V se efectúa según el método expuesto anteriormente de la N-alkilación.

25. Los compuestos de la fórmula I son obtenibles además mediante síntesis del anillo de piperazina en produc-



tos previos apropiados. Así, pueden hacerse reaccionar aralquilaminas de la fórmula VI (obtenibles a partir de los compuestos II con ftalimida potásica o también mediante reducción de los nitrilos correspondientes) con compuestos

5. de la fórmula VII (preparados ya sea mediante reacción de 2-halogentiazoles de la fórmula V con dictanolaminas, ya sea mediante 2-aminotiazoles con óxido de etileno y transformación subsiguiente de los grupos hidroxilo en átomos de halógeno, por ejemplo con cloruro de tionilo).

10. Como compuestos de partida para estas reacciones pueden entrar en consideración de preferencia los siguientes:

Fórmula VI:

15. la 2-(3,4-metilendioxifenil)-etilamina; la 1-(3,4-metilendioxifenil)-propil-(2 o 3)-amina; la 1-(3,4-metilendioxifenil)-butil-(2)-amina; la 2-(3,4-etilendioxifenil)-etilamina; la 1-(3,4-etilendioxifenil)-propil-(2)-amina; la 1-(3,4-etilendioxifenil)-butil-(2)-amina.

20. Fórmula VII:

- el 2- $\sqrt{\text{bis}}$ -(2-cloroetil)-amino $\sqrt{\text{tiazol}}$ y el 2- $\sqrt{\text{bis}}$ -(2-bromoetil)-amino $\sqrt{\text{tiazol}}$ y sus derivados 4-metilo o 5-metilo, 5-cloro y 4-metil-5-cloro, el 2- $\sqrt{\text{bis}}$ -(2-cloroetil)-amino $\sqrt{\text{benzotiazol}}$ y el 2- $\sqrt{\text{bis}}$ -(2-bromoetil)-amino $\sqrt{\text{benzotiazol}}$;
25. la N-(4-metil-tiazolil-2)-norfolina; la N-(4,5-

323305



-dimetil-tiazolil-2)-morfolina.

- Una reacción de los nitrilos de la fórmula VIII con compuestos organometálicos de la fórmula IX (de preferencia compuestos de Grignard de la fórmula R^3-Mg-Y) o una
5. reacción de compuestos organometálicos de la fórmula X (de preferencia, compuestos de Grignard de la fórmula $Ar-(C_nH_{2n})-MgY$) con nitrilos de la fórmula XI conduce en especial a los compuestos descritos de la fórmula I. Los compuestos de la fórmula VIII son obtenibles a partir de los
10. aldehidos correspondientes de la fórmula $Ar-(C_nH_{2n})-CHO$ mediante transformación en el compuesto bisulfito y reacciones siguientes con una N-tiazolil-2-piperazina de la fórmula III y con cianuro alcalino, de preferencia cianuro potásico. Como compuestos de la fórmula VIII pueden entrar en consideración de preferencia los siguientes:
15. el (3,4-metilendioxifenil)-ciano- \sphericalangle N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -etano, el 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-ciano-2- \sphericalangle N'-(tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -etano, el 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-ciano-2- \sphericalangle N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -etano,
20. el 1-(3,4-metilendioxifenil)-3-ciano-3- \sphericalangle N'-(tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -propano, el 1-(3,4-metilendioxifenil)-3-ciano-3- \sphericalangle N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -propano, el 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-ciano-2- \sphericalangle N'-(tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -etano, el 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-ciano-2- \sphericalangle N'-(4-
25. -metiltiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -etano, el 1-(3,4-metilendioxi-

323305

19 FEB



fenil)-3-ciano-3- \overline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -propano, el
1-(3,4-etilendioxifenil)-3-ciano-3- \overline{N} '-(4-metiltiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -propano.

Compuestos organometálicos apropiados de la

5. fórmula IX son, en primer lugar, el yoduro metilmagnésico, el cloruro etilmagnésico, el bromuro etilmagnésico y el yoduro etilmagnésico; el cloruro n-propilmagnésico, el bromuro n-propilmagnésico y el yoduro n-propilmagnésico; el cloruro isopropilmagnésico, el bromuro isopropilmagnésico
10. y el yoduro isopropilmagnésico; el cloruro n-butilmagnésico, el bromuro n-butilmagnésico y el yoduro n-butilmagnésico; además, el metil-litio, el etil-litio, el n-propil-litio, el isopropil-litio y el n-butil-litio.

Compuestos de partida ventajosos de la fórmula X

15. son el cloruro 3,4-metilendioxibencilmagnésico, el bromuro 3,4-metilendioxibencilmagnésico o el yoduro 3,4-metilendio-
xibencilmagnésico; el cloruro 2-(3,4-metilendioxifenil)-
-etilmagnésico, el bromuro 2-(3,4-metilendioxifenil)-etilmag-
nésico o el yoduro 2-(3,4-metilendioxifenil)-etilmagnésico;
20. el cloruro 3-(3,4-metilendioxifenil)-propilmagnésico, el bromuro 3-(3,4-metilendioxifenil)-propilmagnésico o el yoduro 3-(3,4-metilendioxifenil)-propilmagnésico; el cloruro 3,4-
-etilendioxibencilmagnésico, el bromuro 3,4-etilendioxiben-
cilmagnésico o el yoduro 3,4-etilendioxibencilmagnésico; el
25. cloruro 2-(3,4-etilendioxifenil)-etilmagnésico, el bromuro

323305



2-(3,4-ctilendioxifenil)-ctilmagnésico o el yoduro 2-(3,4-
-ctilendioxifenil)-ctilmagnésico; el cloruro 3-(3,4-ctilen-
dioxifenil)-propilmagnésico, el bromuro 3-(3,4-ctilendioxif-
fenil)-propilmagnésico o el yoduro 3-(3,4-ctilendioxifenil)-
5. -propilmagnésico; así como los compuestos orgánicos de
litio correspondientes.

Los nitrilos de la fórmula XI son fácilmente obte-
nibles a partir de las (tiazolil-2)-piperazinas de la
fórmula III con formaldehído (o bien acetaldehído) y cianuro
10. potásico. Representantes típicos de esta clase de compues-
to son el N'-tiazolil-(2)-piperazino-acetonitrilo, el
N'-(4-ctil-tiazolil-2)-piperazino-acetonitrilo, el N'-(5-
-ctil-tiazolil-2)-piperazino-acetonitrilo, el N'-(5-cloro-
tiazolil-2)-piperazino-acetonitrilo, el N'-(benzotiazolil-
15. -2)-piperazino-acetonitrilo, el alfa-(N'-tiazolil-2-pipera-
zino)-propionitrilo, el alfa- $\overline{N'}$ -(4-ctil-tiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -propionitrilo.

La reacción de los nitrilos VIII o bien XI con
los compuestos organometálicos IX o bien X, se efectua en
20. general añadiendo lentamente el nitrilo, en solución o en forma
sólida, a una solución del compuesto organometálico, eventual-
mente bajo refrigeración, y a continuación calentando o hirvien-
do la mezcla obtenida hasta finalizar la reacción. Como disol-
vente son adecuados, en primer lugar, el éter dietílico,
25. el éter disopropílico o el tetrahidrofurano; además, el



- anisol, el éter dibencílico, el dioxano, el benceno, el tolueno o el cloruro metilénico; además, también los éteres superiores o los hidrocarburos, así como mezclas de estos disolventes entre sí. En muchos casos se recomienda la
5. adición de sales inorgánicas, como el bromuro magnésico, o el cloro de cobre (I). El tiempo reaccional y la temperatura no son críticos; en general, se realiza sin embargo la reacción a temperaturas comprendidas entre 0° y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado y finaliza
 10. después de 1/2 a 48 horas, de preferencia después de 4 a 6 horas de ebullición. La elaboración se efectúa en forma de por sí conocida, mediante hidrólisis de la mezcla, por ejemplo con agua, ácidos diluidos o solución de cloruros amónicos, y a continuación aislamiento de las bases o de sus sales.
 15. Además es posible obtener un compuesto de la fórmula I partiendo de un producto previo, que contiene adicionalmente o en lugar de los átomos de hidrógeno uno o varios grupos reemplazables por hidrógeno y/o enlaces dobles C=C y/o enlaces triples C≡C, y éstos se tratan con agentes que
 20. ceden hidrógeno. Por ejemplo, puede substituirse los átomos de cloro o bromo por los átomos de hidrógeno en los anillos aromáticos o en las cadenas mediante hidrogenólisis catalítica o mediante tratamiento con agentes reductores químicos. Además es posible, por ejemplo, hacer reaccionar las tiazolil-
 25. -2-piperazinas de la fórmula III con cloruros de ácido



cinámico para llegar a las amidas correspondientes, cuya función carbonilo puede reducirse luego con hidruros complejos, como el hidruro de litio y aluminio, y sus enlaces dobles, mediante hidrogenación catalítica.

5. Las reacciones con hidruro de litio y aluminio se realizan de preferencia en éter, tetrahidrofurano o éter di-n-butílico, preferentemente a calor de ebullición. Con ello resulta a veces ventajoso extraer continuamente las materias de partida difícilmente solubles con el disolvente hirviente. Fundamentalmente se puede trabajar según los métodos descritos en la literatura.

- Para las hidrogenaciones y/o hidrogenólisis catalíticas son apropiados como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metales nobles, de níquel y de cobalto. Los catalizadores de metales nobles pueden presentarse sobre soportes (por ejemplo, paladio sobre carbono, carbonato cálcico o carbonato de estroncio), como catalizadores de óxido (por ejemplo, el óxido de platino), o como catalizadores de metal finamente dividido. Los catalizadores de níquel y de cobalto se disponen de preferencia como metales Raney, asimismo níquel sobre tierra de diatomeas o piedra pómez como soporte. La hidrogenación puede realizarse a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura elevada y/o presión elevada. Se trabaja de preferencia a presión entre 1 y 100 atmósferas y a temperatura entre -80° y $+150^{\circ}$; de preferencia, entre la

323305



- temperatura ambiente y $\pm 100^{\circ}$. La reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente, como agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, acetato etílico, dioxano, ácido acético o tetrahidrofurano; también pueden utilizarse mezclas de estos disolventes entre sí. Para la hidrogenación pueden disponerse las bases libres o las sales correspondientes, por ejemplo los clorhidratos. Las condiciones de la hidrogenación deben elegirse de modo que el anillo fenílico y el de tiazol no resulten atacados con ello. En la hidrogenación de enlaces múltiples se trabaja preferentemente a presión normal, de modo que la hidrogenación es interrumpida tras la fijación de la dosis calculada de hidrógeno.
- 5.
- 10.

- La reacción de las tiourcas de la fórmula XII con compuestos carbonílicos de la fórmula XIII, de preferencia alfa-halocetonas, se efectúa según los métodos citados en la literatura. Las tiourcas de la fórmula XII son obtenibles, por ejemplo, mediante reacción de las aralquil-piperazinas IV con nitrourea y a continuación reacción de la carboxamida de piperazina con pentasulfuro de fósforo. Los compuestos carbonílicos XIII son en general conocidos. De preferencia se utilizan como materias de partida de la fórmula XII, la 1- $\underline{2}$ -(3,4-metilendioxfenil)-etil-4-(tio-carboxamido)-piperazina, la 1- $\underline{1}$ -(3,4-metilendioxfenil)-propil-2-4-(tio-carboxamido)-piperazina, la 1- $\underline{3}$ -(3,4-metilendioxfenil)-propil-4-(tio-carboxamido)-piperazina, la 1- $\underline{4}$ -(3,4-
- 15.
- 20.
- 25.

323305



-metilendioxfenil)-butil-4-(tio-carboxamido)-piperazina,
la 1-2-(3,4-etilendioxfenil)-etil-4-(tio-carboxamido)-
-piperazina.

Materiales de partida apropiados de la fórmula XIII

5. son, por ejemplo, la cloroacetona o la bromoacetona, la 3-clorobutanona-(2) o la 3-bromobutanona-(2); el aldehído cloroacético o el aldehído bromoacético o los compuestos en los que se originan estos aldehídos en el curso de la reacción, como sus acetales o los ésteres 1,2-dihalogendictílicos.
- 10.

Los productos obtenidos según uno de los métodos precedentes, de la fórmula I, se aíslan de la manera usual, por ejemplo mediante extracción de las mezclas reaccionales y se purifican mediante destilación o cristalización de las bases o de sus sales, especialmente de los clorhidratos.

15. También son aplicables para la aislación y purificación los métodos cromatográficos.

- Uno de los derivados de piperazina de la fórmula I obtenidos según el procedimiento de la invención, puede transformarse con un ácido, en forma usual, en la sal de adición de ácido correspondiente. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que forman sales que no son nocivas fisiológicamente. Así, pueden utilizarse ácidos orgánicos o inorgánicos, como por ejemplo los ácidos carboxílicos o sulfónicos, mono o polibásicos, alifáticos, alicíclicos
- 20.
- 25.

19 FEB



323305

cos, alicifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido pivalínico, el ácido dietilacético, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimelínico,

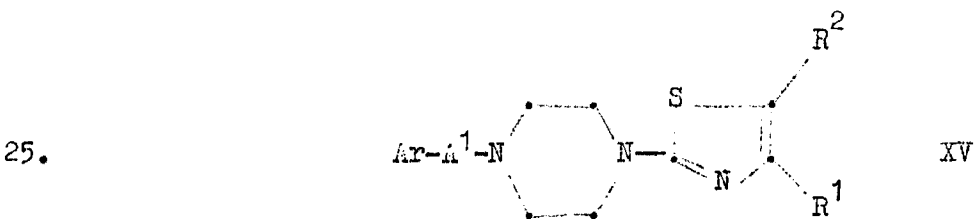
5. el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sulfamínico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido isonicotínico,

10. el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido p-toluolsulfónico, el ácido naftalín-monosulfónico, el ácido naftalín-disulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los hidrácidos como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, o los ácidos fos-

15. fóricos como el ácido ortofosfórico. Las bases libres de la fórmula I pueden obtenerse, en caso deseado, a partir de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como el hidróxido sódico o potásico y el carbonato sódico o potásico.

De preferencia, pueden prepararse de acuerdo con

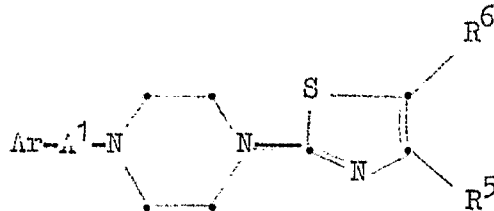
20. esta invención, los compuestos de las fórmula siguientes y sus sales de adición de ácido:





en la que R^1 , R^2 y Ar tienen la significación arriba indicada y A^1 significa un radical alquilonico con 1 a 4 átomos de carbono.

5.

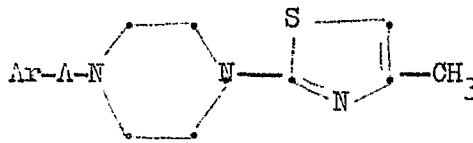


XVI

10.

en la que Ar y A^1 tienen la significación arriba indicada, y R^5 significa H, CH_3 o Cl, y R^6 significa H o CH_3 .

15.



XVII

20.

en la que Ar y A tienen la significación antes indicada.



XVIII

25.

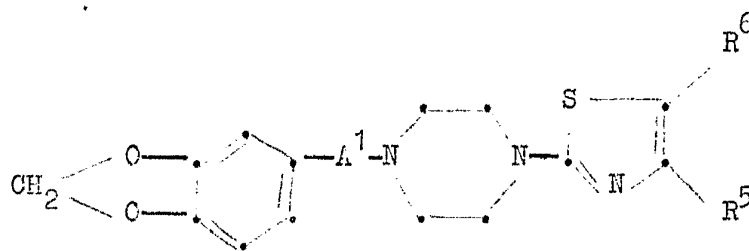
323305



19 FEB.

en la que Ar y A tienen la significación antes
expuesta.

5.

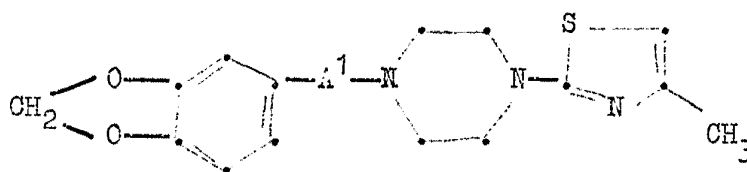


XIX

10.

en la que A¹, R⁵ y R⁶ tienen la significación
expuesta antes.

15.



XX

20.

en la que A¹ tiene la significación antes
expuesta.

Los nuevos compuestos pueden disponerse en mezcla
con vehículos de medicamentos usuales en la medicina humana

25. o en veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden



- entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo el agua, los aceites
5. vegetales, los polietilenglicoles, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato magnésico, el talco, la vaselina, la colestestina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o
10. implantados. Para la aplicación entérica, pueden utilizarse además tabletas o grageas; para la aplicación tópica, ungüentos o cremas, que eventualmente se esterilizan o se tratan con materias auxiliares, como los agentes de conservación, de estabilización o humectantes o sales para influenciar la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 15.

Las sustancias de acuerdo con la invención se aplican, de preferencia, en dosificación de 0,1 a 50 mg por unidad de dosificación.

20. EJEMPLO 1.

- A partir de 3,5 g de magnesio y 21 g de yoduro metílico se prepara el compuesto de Grignard en 80 cc de éter absoluto. Se le adiciona, bajo agitación, una solución
25. de 10 g de 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- N^+ -(4-metil-tiazolil-



323305

-2-)-piperazino γ -2-ciano-etano (punto de fusión, 114-115°) en 120 cc de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se hierve la mezcla, durante 5 horas, a reflujo. Tras del enfriado, se descompono con ácido clorhídrico diluido y se elabora en la forma usual. La base bruta obtenida (9,9 g) se purifica como clorhidrato. El diclorhidrato obtenido de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2- Δ N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazino γ -propano funde a 238-240°.

De manera análoga se obtienen:

10. con bromuro etilmagnésico:
 - el diclorhidrato de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2- Δ N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazino γ -butano, de punto de fusión 236-238°;
 - con el bromuro n-propilmagnésico:
15. - el diclorhidrato de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2- Δ N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazino γ -pentano, de punto de fusión 204-206°;
- a partir de 3,4-metilendioxfenil- Δ N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino γ -acetnitrilo; de punto de fusión 133-135°;
20. - el 1-(3,4-metilendioxfenil)-1- Δ N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino γ -etano; punto de ebullición $0,1$ 236-239°; diclorhidrato, punto de fusión 256-258° (descomposición); a partir del 1-(3,4-metilendioxfenil)-2- Δ N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino γ -2-cianoetano (punto de fusión, 141-143°):
- 25.

323305

19



- el 1-(3,4-etilendioxiifenil)-2- Δ N'-(4-metil-tiazolil-2)-
-piperazino γ -propano; diclorhidrato, punto de fusión
246-250° (descomposición);
- 5. - el 1-(3,4-etilendioxiifenil)-2- Δ N'-(4-metil-tiazolil-
-2)-piperazino γ -butano; diclorhidrato, punto de fusión
220-224° (descomposición);
a partir del 1-(3,4-metilendioxiifenil)-3- Δ N'-(4-metil-
-tiazolil-2)-piperazino γ -3-ciano-propano Δ obtenido como
un aceite a partir del aducto de bisulfito y aldehido
- 10. 3-(3,4-metilendioxiifenil)-propiónico, N-(4-metil-tiazolil-
-2)-piperazina y cianuro potásico γ :
- el 1-(3,4-metilendioxiifenil)-3- Δ N'-(4-metil-tiazolil-
-2)-piperazino γ -butano; punto de ebullición 0,05 215-218°;
diclorhidrato, punto de fusión 222-224°;
- 15. a partir del 1-(3,4-metilendioxiifenil)-4- Δ N'-(4-metil-
-tiazolil-2)-piperazino γ -4-ciano-butano (punto de fusión,
85-87°):
- el 1-(3,4-metilendioxiifenil)-4- Δ N'-(4-metil-tiazolil-
-2)-piperazino γ -pentano, de punto de ebullición 0,05
225-230°; disulfato, punto de fusión 169-172° (descom-
posición);
a partir de 1-(3,4-metilendioxiifenil)-2- Δ N'-(4-metil-
-tiazolil-2)-piperazino γ -2-ciano-propano (punto de fusión
138-140°):
- 25. - la 1-(3,4-metilendioxiifenil)-2-metil-2- Δ N'-(4-metil-



323305

- tiazolil-2)-piperazino7-propano, de punto de fusión 95-96°; disulfato, punto de fusión 208-209° (descomposición);
- el 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-metil-2-N'-(4-metil-
- 5. - tiazolil-2)-piperazino7-butano, de punto de ebullición 0,3 223-228°; disulfato, punto de fusión 216-218° (descomposición).

E J E M P L O 2.

10.

9,2 g de cloruro 3,4-metilendioxi-bencilico y 18,3 g de N-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina se calientan, durante 2 horas, a 120-130°. Tras el enfriado, se machaca con amoníaco acuoso diluido, se extrae con benceno y el

15.

residuo bencénico se libera en alto vacío de la piperazina de partida excedente. El residuo recristaliza en éter. Se obtienen 11 g de 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino7-etano, de punto de fusión 83°. El diclorhidrato funde a 258-260°.

20.

De manera similar se obtienen:

a partir del cloruro 3,4-metilendioxi-bencilico:

- el diclorhidrato de 3,4-metilendioxi-fenil-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino7-etano, de punto de fusión 257-259°;

25.

a partir del 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-3-cloropropano (punto



de ebullición $_{12}$ 154-156°):

- el 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-3- \sphericalangle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -propano, de punto de ebullición $_{0,1}$ 220-223°; diclorhidrato, punto de fusión 221-223°;

5. a partir del 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-bromopropano;

- el 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-2- \sphericalangle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -propano; diclorhidrato, punto de fusión 238-240°;

a partir del cloruro 3,4-etilendioxi-fenctílico:

- 10. - el 1-(3,4-etilendioxi-fenil)-2- \sphericalangle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -etano; punto de ebullición $_{0,05}$ 229-233°; diclorhidrato, punto de fusión 282-284° (descomposición);

a partir de 1-(3,4-etilendioxi-fenil)-3-cloropropano:

- el 1-(3,4-etilendioxi-fenil)-3- \sphericalangle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -propano, de punto de ebullición $_{0,05}$ 230-235°; diclorhidrato, punto de fusión 223-225°;

a partir de 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-4-clorobutano (punto de ebullición $_{0,1}$ 112-114°):

- 20. - el 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-4- \sphericalangle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -butano, de punto de ebullición $_{0,1}$ 212-216°; diclorhidrato, punto de fusión 230-232°;

a partir del 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-5-cloropentano (punto de ebullición $_{12}$ 180-185°):

- 25. - el 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-5- \sphericalangle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino \sphericalangle -pentano, de punto de ebullición $_{0,05}$ 220-224°;



hidrato del diclorhidrato, punto de fusión doble 130°
(con pérdida del agua de cristalización) y 194-197°;
a partir del 1-(3,4-metilendioxifenil)-6-clorohexano (punto
de ebullición $d,2$ 145-150°):

5. - el 1-(3,4-metilendioxifenil)-6- \overline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -hexano, de punto de ebullición $d,01$ 223-226°;
hidrato del diclorhidrato, punto de fusión 194-197°;
disulfato, punto de fusión 167-170°.

10. E J E M P L O 3.

- 35,6 g de 3,4-metilendioxifenil-acetona y 73,2 g
de N-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina se disuelven en 250 cc
de metanol y se hidrogena en presencia de 50 g de níquel
15. Raney a 100 atmósferas y a una temperatura de 106°, hasta
finalizar la fijación de hidrógeno. Tras succionar el
catalizador y evaporar el disolvente se fija el residuo en
éter y se extrae con ácido clorhídrico. Del extracto ácido
se separan las bases mediante adición de lejía de sosa, se
20. fija en éter y se destila tras el evaporado del disolvente.

Tras un primer licor de destilación de N-(4-metil-
-tiazolil-2)-piperazina se obtiene el 1-(3,4-metilendioxife-
nil)-2- \overline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -propano, de punto
de ebullición $d,05$ 220-225°; diclorhidrato, punto de fusión
25. 238-240°.



323305

19 FEB

EJEMPLO 4.

- 3,1 g de 1-(3,4-metilendioxiifenil)-2-piperazino-
-propano (punto de ebullición 0,01 142-146º, obtenido median-
5. te hidrogenólisis de diclorhidrato de 1-(3,4-metilendioxi-
fenil)-2-(N'-benzilpiperazino)-propano en carbono paladiado
al 5% en etanol) forman al calentar con 1,7 g de 2-cloro-
-4-metil-tiazol y 12,5 g de picolina, a 125º, el 1-(3,4-
-metilendioxiifenil)-2-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino-
10. -propano. Diclorhidrato, punto de fusión 238-240º.

EJEMPLO 5.

- 5,8 g de 4-(3,4-metilendioxiifenil)-butilamina
15. Obtenida mediante reacción de 1-(3,4-metilendioxiifenil)-4-
-clorobutano con ftalimida potásica y a continuación hidrólisis
y 5,1 g de 2-bis-(2-p-toluolsulfoniloetil)-amino-4-
-metiltiazol (obtenido mediante reacción de 2-cloro-4-metil-
-tiazol con dietanolamina y reacción subsiguiente con cloruro
20. p-toluolsulfónico en piridina) se hierven durante 24 horas
en una mezcla de 150 cc de acetona y 150 cc de agua. A conti-
nuación se elimina la acetona en vacío, la mezcla acuosa se
alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con benceno. A par-
tir del extracto de benceno se obtiene, tras varios fraccio-
25. nados, el 1-(3,4-metilendioxiifenil)-4-N'-(4-metil-tiazolil-



323305

-2)-piperazino γ -butano, de punto de ebullición $0,1$ $212-216^{\circ}$; clorhidrato, punto de fusión $230-232^{\circ}$.

E J E M P L O 6.

5. 3,4-g de N-(3,4-metilendioxi-hidrocinanoil)-N'-
--(4-metil-tiazolil-2)-piperazina seca (obtenida mediante
reacción de cloruro 3,4-metilendioxi-hidrocinanoílico con
N-(metil-tiazolil-2)-piperazina en éter absoluto en presencia
de dietilamina) se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano
10. absoluto. Se adiciona la solución, a gotas, bajo agitación
y paso de nitrógeno seco, a una suspensión de 0,5 g de
hidruro de litio y aluminio en 25 cc de éter absoluto. La
mezcla reaccional se hierve durante 20 horas y se elabora de
la manera usual. Tras destilación fraccionada se obtiene el
15. 1-(3,4-metilendioxi-fenil)-3- γ -N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino γ -propano, de punto de ebullición $0,1$ $220-223^{\circ}$; clorhidrato, punto de fusión $221-223^{\circ}$.

E J E M P L O 7.

20. 0,3 g de 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-(N'-carboxanido-piperazino)-propano γ (obtenido mediante reacción de
1-(3,4-metilendioxifenil)-2-piperazino-propano con nitrourea
en etanol bajo calentamiento γ y 50 g de pentasulfuro difos-
25. fórico se suspenden en 1 cc de benceno absoluto. Se gotea



bajo agitación 0,1 g de cloroacetona en 0,3 cc de benceno absoluto, se hierve la mezcla durante una hora, se deja enfriar y se adiciona ácido clorhídrico diluido. Las fases se separan, se alcaliniza la fase acuosa con lejía de sosa y

5. se extrae con éter. Del extracto etéreo se obtiene, mediante microdestilación, el 1-(3,4-metilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -propano, que se transforma con ácido clorhídrico etérico en el diclorhidrato (punto de fusión, 238-240°).

10.

E J E M P L O 8.

Una mezcla de 6 g de limaduras de magnesio y 6 g de polvo de magnesio se agitan fuertemente en 100 cc de tetra-

15. hidrofurano hirviente. Se gotean 17 g de cloruro 3,4 metilendioxi-bencilico en 100 cc de tetrahidrofurano, se deja enfriar y se decanta bajo nitrógeno. A la solución del compuesto de Grignard se adiciona una solución de 8 g de alfa- \overline{N} '-(4-metil-

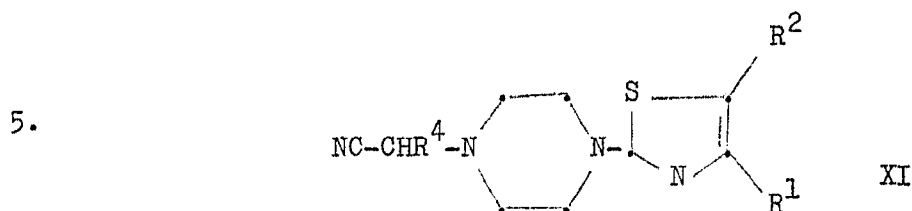
20. -tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -propionitrilo (punto de fusión, 77°; preparado mediante reacción de N'-(4-metil-tiazolil-2)-

-piperazina con aldehído acético y cianuro potásico) en 50 cc de tetrahidrofurano, y se calienta a continuación durante 5 horas. Tras la elaboración usual, se obtienen 12 g del

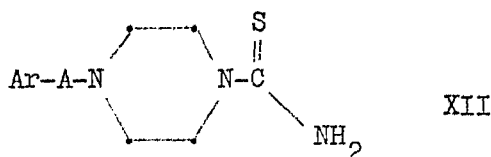
25. 1-(3,4-metilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -propano, de punto de ebullición 0,05 220-225°.



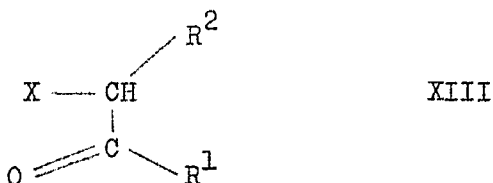
en la que \underline{m} significa de 0 a 5,
se hace reaccionar con un nitrilo de la fórmula XI



10. en la que R^4 significa H o (en caso de que \underline{m} sea menor de 5) CH_3 ,
o porque un compuesto de la fórmula I, en la que están presentes adicionalmente uno o varios grupos reemplazables mediante hidrógeno y/o enlaces múltiples C-C, se hacen reaccionar con agentes que ceden hidrógeno,
15. o porque una tiourea de la fórmula XII



20. se hace reaccionar con un compuesto carbonílico de la fórmula XIII



19 FEB 1958



- cl 1-(3,4-etilendioxifenil)-1- Δ N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino Δ -etano,
- cl 1-(3,4-etilendioxifenil)-2- Δ N'-(tiazolil-2)-piperazino Δ -propano,
- 5. - cl 1-(3,4-etilendioxifenil)-2- Δ N'-(tiazolil-2)-piperazino Δ -butano,
- cl 1-(3,4-etilendioxifenil)-2- Δ N'-(4-fenil-tiazolil-2)-piperazino Δ -propano,
- cl 1-(3,4-etilendioxifenil)-2- Δ N'-(4-fenil-tiazolil-2)-piperazino Δ -butano,
- 10. - cl 1-(3,4-etilendioxifenil)-2- Δ N'-(tiazolil-2)-piperazino Δ -pentano,
- cl 1-(3,4-etilendioxifenil)-2- Δ N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino Δ -pentano, y
- 15. - cl 2-(3,4-etilendioxifenil)-3- Δ N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino Δ -butano.

E J E M P L O 10.

20. De manera similar al Ejemplo 2 se obtienen, mediante reacción de los bromuros (3,4-metilendioxifenil)-alquílicos o bien (3,4-etilendioxifenil)-alquílicos correspondientes con las N'-(tiazolil-2)-piperazinas, los 1-(3,4-metilendioxifenil)-alcanos siguientes:

323305



- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- \underline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -etano,
- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- \underline{N} '-(5-metil-tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -etano,
- 5. - cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- \underline{N} '-(4,5-dimetil-tiazolil)-2)-piperazino $\underline{7}$ -etano,
- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- \underline{N} '-(4-fenil-tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -etano,
- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- \underline{N} '-(4-metil-4-cloro-tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -etano,
- 10. - cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-2- \underline{N} '-(benzotiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -etano,
- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-3- \underline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -propano,
- 15. - cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-4- \underline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -butano,
- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-5- \underline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -pentano,
- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-6- \underline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -hexano, y
- 20. - además cl 2-(3,4-metilendioxifenil)-3- \underline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -propano,
- cl 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-metil-3- \underline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\underline{7}$ -propano,
- 25. - cl 2-(3,4-metilendioxifenil)-3-metil-4- \underline{N} '-(4-metil-

323305



- tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -butano,
- cl (3,4-etilendioxfenil)- \overline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -octano,
asi como los 1-(3,4-etilendioxfenil)-alcanos siguientes:
5. - cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -octano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(4-fenil-tiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -octano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(4,5-dimetil-tiazolil-
10. -2)-piperazino $\overline{7}$ -octano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(4-metil-5-cloro-
-tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -octano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(benzotiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -octano,
15. - cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-2- \overline{N} '-(5-metil-tiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -octano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-3- \overline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -propano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-4- \overline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -butano,
20. - cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-4- \overline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -butano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-5- \overline{N} '-(tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -pentano,
25. - cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-5- \overline{N} '-(4-metil-tiazolil-2)-
-piperazino $\overline{7}$ -pentano,

323305



- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-6- \angle N'-(tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -hexano,
- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-6- \angle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -hexano,
- 5. -- cl 1-(3,4-etilendioxfenil)-2-metil-2- \angle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -propano, y
- cl 2-(3,4-etilendioxfenil)-3- \angle N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazino $\overline{7}$ -butano.

10. EJEMPLO 11.

De manera similar al Ejemplo 2, se obtienen, a partir del 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-clorobutano y las N-(tiazolil-2)-piperazinas correspondientes, las N- \angle (3,4-

15. -metilendioxfenil)-butil $\overline{7}$ -piperazinas con los substituyentes siguientes en posición N':

- 4-etil-tiazolil-2,
- 4-n-propil-tiazolil-2,
- 4-n-hexil-tiazolil-2,
- 20. - 4-bencil-tiazolil-2,
- 4-(4'-fenilbutil)-tiazolil-2,
- 4-cloro-tiazolil-2,
- 4-bromo-tiazolil-2,
- 4-yodo-tiazolil-2,
- 25. - 4-(p-tolil)-tiazolil-2,

323305



- 4-(p-isopropilfenil)-tiazolil-2,
- 4-(p-otoxifenil)-tiazolil-2,
- 4-(3,4-dinotoxifenil)-tiazolil-2,
- 4-(p-fluorfenil)-tiazolil-2,
- 5. - 4-(o-clorofenil)-tiazolil-2,
- 4-(m-bromofenil)-tiazolil-2,
- 4-(p-trifluorometilfenil)-tiazolil-2,
- 4-(3,4-metilendioxifenil)-tiazolil-2,
- 4-(3,4-etilendioxifenil)-tiazolil-2,
- 10. - 4-metil-5-fenil-tiazolil-2,

= . =



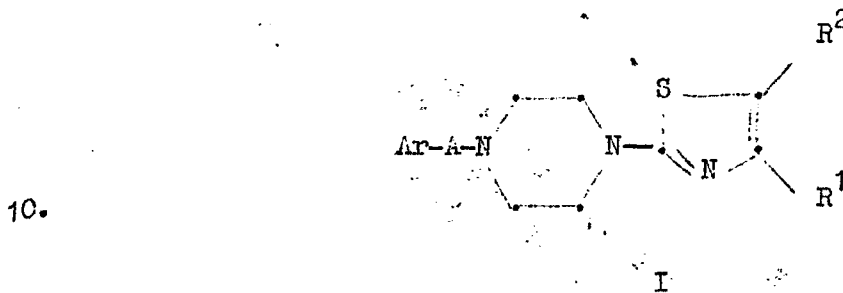
1965

323305

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana núm. M 64 244 IVd/12p, depositada el 20 de Febrero de 1.965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 1-aralquil-4-(tiazolil-2)-piperazinas de la fórmula I



15. en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y significan H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo con 7 a 10 átomos de carbono, Cl, Br, J, un radical fenílico eventualmente substituido una o varias veces mediante alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso, F, Cl, Br, J, trifluorometilo o mediante un grupo metilendioxi o
- 20.



etilendioxi, o significan juntos -CH=CH-CH=CH-,

A significa alquileno lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, y

Ar significa 3,4-metilendioxiifenilo o 3,4-etilendioxiifenilo,

5.

asi como de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



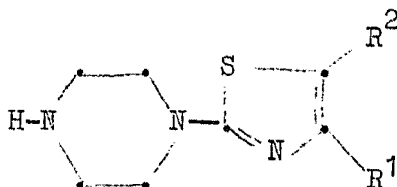
10.

II

en la que X significa Cl, Br, J, OH, alquilsulfoxilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilsulfoxilo con 6 a 10 átomos de carbono,

15.

se hace reaccionar con una (tiazolil-2)-piperazina de la fórmula III



20.

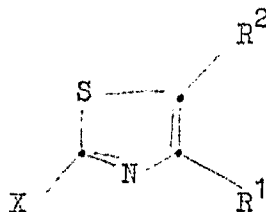
III

25. o porque una aralquil-piperazina de la fórmula IV



IV

5. se hace reaccionar con un derivado de tiazol de la fórmula V

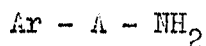


10.

V

o porque una aralquilamina de la fórmula VI

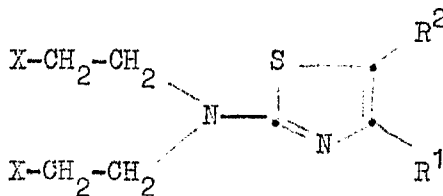
15.



VI

se hace reaccionar con un derivado de aminotiazol de la fórmula VII

20.



25.

VII

323305



y porque se transforma eventualmente un compuesto de la fórmula I, mediante tratamiento con ácido, en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente, o porque se libera una base de la fórmula I de su sal de adición de ácido.

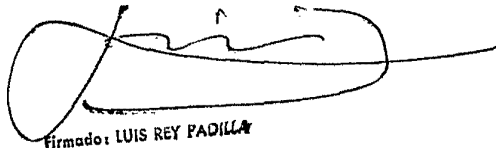
2. Procedimiento para la preparación de 1-aralquil-4-(tiazolil-2)-piperazinas, de

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 46 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 FEB 1966

E. MERCK A.G.

P. S. JAIME ISERN
E. P.



firmado: LUIS REY PADILLA

