

347766

P.- 36.807

U.S. Ser. N° 635699

**Memoria descriptiva**

13 DIC. 1967



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC.

entidad ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1127 Myrtle Street, Elkhart, Indiana,  
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRAZOL"  
(Clase Internacional C07d)

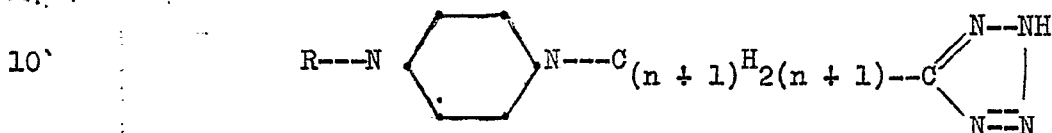
6.12.67



La presente invención se refiere a la síntesis de derivados de tetrazol, y más en particular a un procedimiento nuevo para sintetizar derivados piperacilalcohólicos de tetrazoles, que tienen propiedades farmacológicas beneficiosas.

5

Los compuestos sintetizados según el procedimiento de la invención se pueden representar mediante la fórmula estructural:

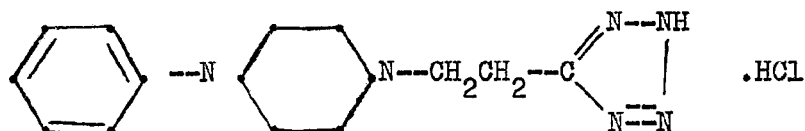


donde R representa un miembro elegido de un grupo que consta de fenilo y fenilo sustituido, donde los sustituyentes se eligen del grupo que consta de cloro, fluoro y trifluorometilo, y n es un entero entre aproximadamente 1 a 3.

15

Los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de diversas sales, por ejemplo en forma de sales de ácidos minerales, tal como el clorhidrato, o en forma de sales de ácidos orgánicos, tal como un oxalato o maleato. En general, se usan las sales que sean farmacológicamente aceptables. Entre estos compuestos en forma desal, es representativo el monoclóridato de 5- $\int$ -2-(4-fenil-1piperacil)-etil $\int$ -tetrazol, que tiene la fórmula:

25

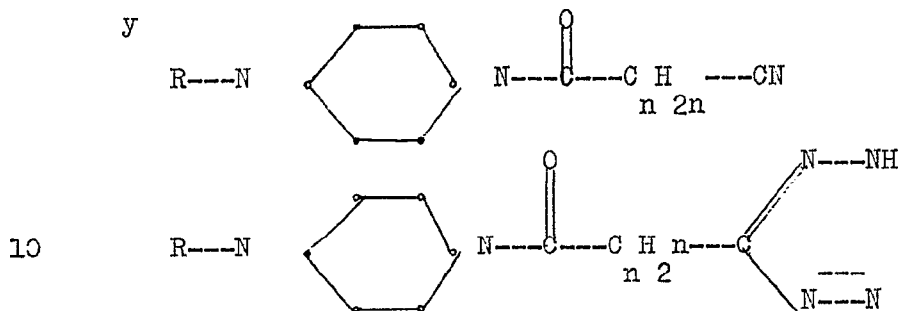


30



Los nuevos derivados de piperacilalcoholtetrazol de la invención son útiles como agentes anti-hipertensores.

5 En el procedimiento de la invención se forman nuevos compuestos oxo que tienen la fórmula estructural:



que son útiles como compuestos intermedios en el procedimiento de la invención.

15 En la patente EE.UU. Nº 3.231.574, expedida el 25 de enero de 1966 a Wallace Glenn Strycker y Shin Hayao, y cedida al presente cesionario, se describe un procedimiento para sintetizar derivados de tetrazol correspondientes a los derivados de tetrazol preparados por el

20 nuevo procedimiento de la invención. Los derivados de tetrazol se preparan en la patente EE.UU. Nº 3.231.574, haciendo reaccionar el nitrilo apropiado con una sal de azida de un catión monovalente. Por tanto, es necesario disponer de la 4-aril-1-(omega-cianoalcohol)-piperacina apropiada para la conversión al tetrazol.

Por tanto, un objeto de la invención es propor-

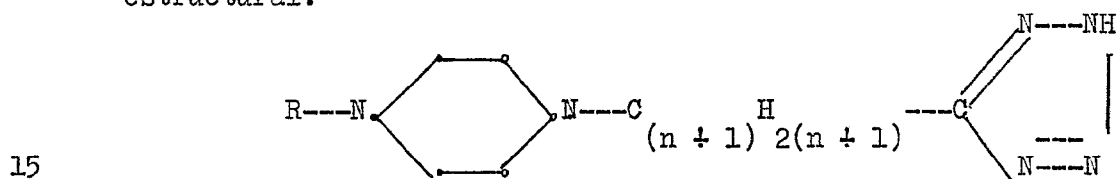


cionar un nuevo procedimiento para sintetizar derivados de tetrazol.

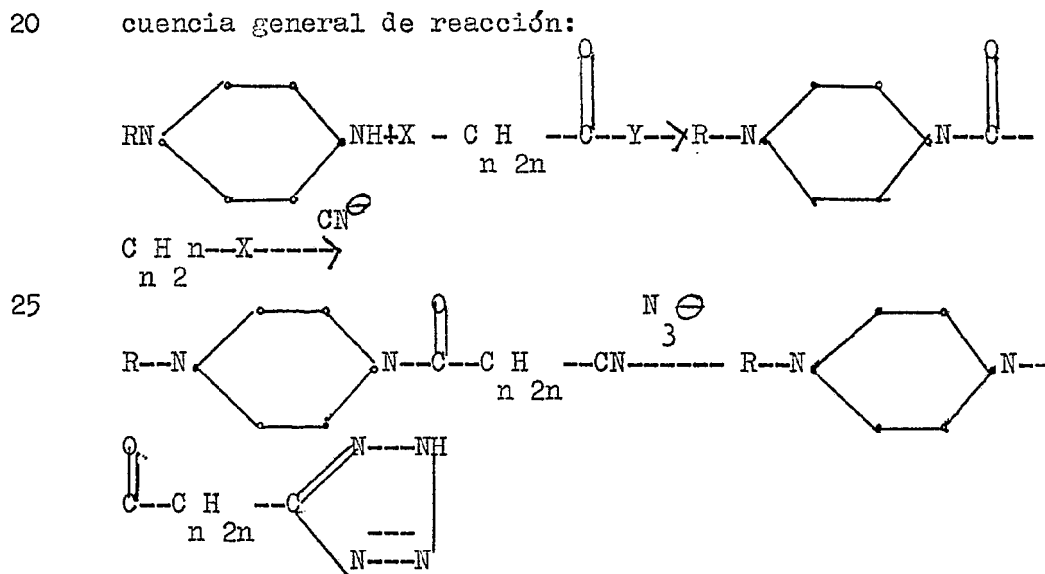
Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para sintetizar derivados de tetrazol deseables, con reaccionantes de los que se dispone fácilmente, el cual procedimiento tiene rendimientos globales satisfactorios.

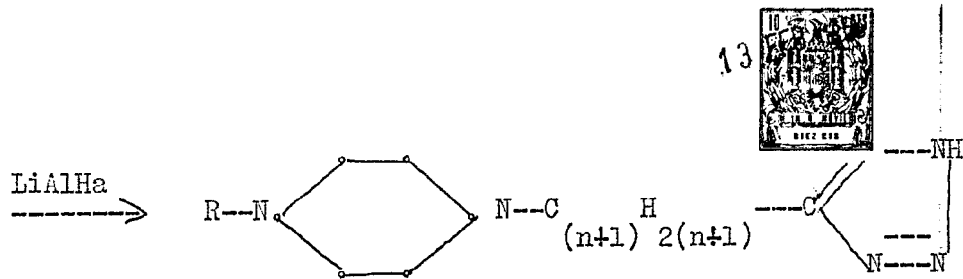
Otros objetos y ventajas de la invención serán evidentes por la descripción siguiente.

La invención está incorporada, en general, en un procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula estructural:



donde R y n corresponden, respectivamente, a la descripción anterior de las mismas. Se puede preparar un compuesto de esta fórmula estructural según la siguiente secuencia general de reacción:





5 X e Y son átomos de halógeno, y pueden ser iguales o diferentes.

La primera operación de esta secuencia de reacción es una acilación de una piperacina con haluro de haloalcanoíl adecuado, para formar una N-(omega-haloalcanoíl)-piperacina. En una reacción de sustitución con ión cianuro, la N-(omega-haloalcanoíl)-piperacina resultante es convertida en una N-(omega-cianoalcanoíl)-piperacina. El cierre del anillo se efectúa haciendo reaccionar la N-(omega-cianoalcanoíl)piperacina con ión azido, tal como procedente de una sal de azida de un catión monovalente o ácido hidrazoico. La reducción con  $\text{LiAlH}_4$  produce el compuesto deseado.

10  
15

Más específicamente, se hace reaccionar una piperacina con haluro de haloalcanoíl adecuado, preferiblemente un haluro de haloacetilo, tal como cloruro de cloroacetilo. Esta reacción se efectúa en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido o carbonato. El hidróxido sódico o carbonato sódico son ejemplos de bases que se pueden usar. Aunque no se consideran críticas las condiciones de reacción, para mayor ventaja los reaccionantes,

20  
25

7.2.68



son mezclados lentamente, mientras se mantienen a una temperatura baja. Se considera satisfactoria una temperatura de mezclado de aproximadamente 0°C. Preferiblemente, la solución resultante es agitada durante 3 o más horas, mientras es mantenida aproximadamente entre 0 y 10°C.

La amida resultante de la primera operación de la secuencia de reacción es sustituida luego con un ión cianuro procedente de una fuente adecuada, formando una amida. La fuente de ión cianuro puede ser un compuesto inorgánico de cianuro, y preferiblemente es un compuesto tal como cianuro sódico, cianuro potásico, etc. Para facilitar la reacción, los reaccionantes se disuelven generalmente en disolventes adecuados, tal como metanol y agua, respectivamente. Los reaccionantes son calentados, y son mantenidos beneficiosamente a reflujo durante más de 4 horas. De nuevo, no se consideran críticas las condiciones de reacción, que pueden ser variadas obteniendo aún resultados satisfactorios.

Se forma convenientemente un tetrazol haciendo reaccionar el compuesto intermedio amida-nitrilo con una sal de azida de un catión monovalente ó ácido hidrazoico. Entre los ejemplos de tal sal de azida se incluyen la azida de litio, azida de sodio, azida de potasio, azida amónica, y azidas amónicas sustituidas. Para esta reacción es deseable utilizar un disolvente y un catalizador adecuados. Como disolvente se puede usar cualquier disolvente orgánico que facilite la reacción, es decir, cualquier disolvente ionizador en el que sean solubles los reaccionantes. La dimetilformamida (DMF), por ejemplo, es un disolvente adecuado. Como catalizador se prefiere usar un



compuesto amónico tal como cloruro amónico o un clorhidrato de amina. Las condiciones de reacción no son críticas, aunque ha resultado ser ventajoso el tratamiento de la mezcla de reacción a reflujo, durante un periodo extenso de tiempo, por ejemplo de aproximadamente 6 a 24 horas.

El tetrazol formado por el cierre del anillo se hace reaccionar con  $\text{LiAlH}_4$ , para reducir la función amida. En esta operación se usa beneficiosamente tetrahidroturano (THF) seco como disolvente. Esta reacción se efectúa a temperaturas elevadas, preferiblemente con reflujo, durante periodos mayores de aproximadamente 6 horas. El tetrazol deseado puede ser concentrado y recriсталizado en este momento, o se puede formar una sal aceptable, en una operación adicional.

La invención se describirá más en el siguiente ejemplo, que ilustra la preparación de un derivado específico de tetrazol, según el procedimiento de síntesis de la invención. No se ha de considerar que el ámbito de la invención esté limitado por este ejemplo, ya que será evidente que se pueden preparar de forma similar otros compuestos numerosos, por este nuevo procedimiento, sin salor de la invención.

Ejemplo

5- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperacil)etil $\sqrt{7}$ -tetrazol

A. 4-fenil-1-cloroacetilpiperacina

Se añadieron a 32,4 g (0,20 moles) de fenilpiperacina en 150 ml de benceno 50 ml de hidróxido sódico al 20%, y 22,5 g (0,20 moles) de cloruro de cloroacetilo, gota a gota, con agitación, a aproximadamente 0°C. Una vez completada la adición, la solución fué agitada durante



3, horas a aproximadamente de 0 a 10°C. Las capas fueron separadas, y la capa de benceno fue lavada con agua y secada sobre  $MgSO_4$ . El benceno fue concentrado bajo vacío, dejando un material sólido que fue filtrado y lavado con éter. Rendimiento, 28,0 g; p.f. de 74 a 75°C;  $\frac{CHCl_3}{max.} = 1660 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo amídico).

B. 4-fenil-1-cianoacetilpiperacina

Se añadieron gota a gota a 5,8 g (0,12 moles) de cianuro sódico en 10 ml de agua 28,0 g (0,11 moles) de 1-fenil-4-cloroacetilpiperacina en 200 ml de metanol. Luego se calentó la solución en un baño de vapor de agua durante 4 horas, y se filtró en caliente, para separar el cloruro sódico. El metanol fue concentrado bajo vacío, dejando un sólido color canela. El sólido color canela fue 15 recristalizado con una mezcla de metanol, cloroformo y éter, dando 14,0 g de producto que fundía a de 130 a 132°C;  $\frac{CHCl_3}{max.} = 2260 \text{ cm}^{-1}$  (nitrilo),  $1660 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo amídico).

C. 4-fenil-1-(5-tetrazolilacetil)-piperacina

20 Se añadieron a 18,0 g (0,078 moles) de 1-fenil-4-cianoacetil-piperacina en 75 ml de DMF 5,85 g (0,09 moles) de azida sódica y 4,8 g (0,09 moles) de cloruro amónico. Luego se calentó la mezcla en un baño de cera a de 125 a 130°C, con agitación, durante 6 horas. La DMF fue 25 concentrada bajo vacío, y quedó un sólido marrón que fue recristalizado dos veces con una mezcla de metanol y DMF. Rendimiento, 5,5 g; p.f. de 132 a 134°C.

Análisis.- Calc. para  $C_{13}H_{16}N_6O$ : C, 57,34; H, 5,92; N, 30,87

30 Hallado: C, 56,98; H, 5,93; N, 30,91



13 DEC 67

D. Clorhidrato de 5- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperacil)-etil<sup>7</sup>tetrazol

Se añadieron a 1,5 g de hidruro de litio y aluminio, en 100 ml de THF seco, 6,0 g (0,022 moles) de  
5 4-fenil-1(5-tetrazolilacetil)-piperacina en 50 ml de THF, con agitación. Luego se trató la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas. El exceso de hidruro de litio y aluminio fué destruído añadiendo 2 ml de una solución acuosa de THF al 10%, 2 ml de hidróxido sódico al  
10 20% y 6 ml de agua. Se filtró la solución, y el filtrado fué concentrado bajo vacío, dejando un sólido color canela. Se preparó una sal clorhidrato añadiendo un exceso de HCl, 28N, en alcohol isopropílico, a la base libre antes formada, en metanol. Al añadir éter se formó un sólido  
15 que fué recristalizado dos veces con una mezcla acuosa de metanol y éter.

Rendimiento, 4,5 g; p.f. de 206 a 207°C.

Análisis.9 Calc. para  $C_{13}H_{19}ClN_6$ : C, 52,98; H, 6,50; N, 28, 51

20 Hallado: C, 52,66; H, 6,61; N, 28,57

En la tabla 1 se muestran otros compuestos que se pueden preparar de forma similar, con sus características físicas y químicas.

7.12.67



13 Feb 1964

TABLA I

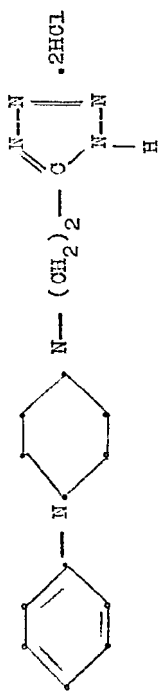
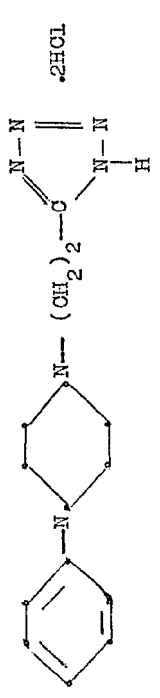
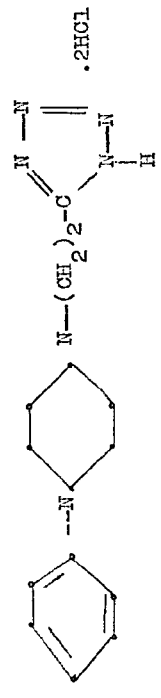
Compuesto	Nombre químico y estructura	Punto de fusión °C	Fórmula	Calculado		Hallado	
				C	H	C	H
1	Diclorhidrato de 5-(2-(4-fenil-1-piperacil)-etil)-tetrazol 	200-201 (desc.)	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> ·2HCl	47,2	6,05	25,4	47,2 6,31 25,6
2	5-(2-(4-Fluorofenil-1-piperacil)-etil)-tetrazol 	194-196 (desc.)	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>6</sub> ·2HCl	44,7	5,45	25,1	44,7 5,03 44,3 5,49 23,6
3	Diclorhidrato de 5-(2-(4-m-trifluorometilfenil-1-piperacil)-etil)-tetrazol 	184-186	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>6</sub> ·2HCl	42,2	4,76	21,0	42,3 4,78 21,2

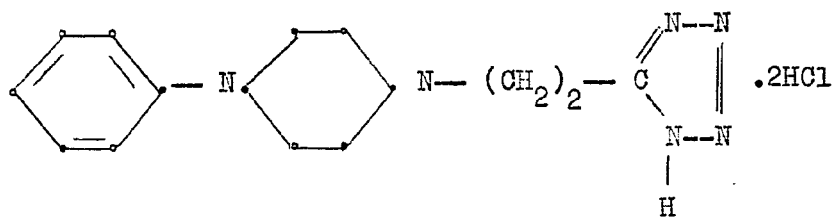
TABLA I

Compuesto	Nombre químico y estructura	Punt o
-----------	-----------------------------	-----------

1

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

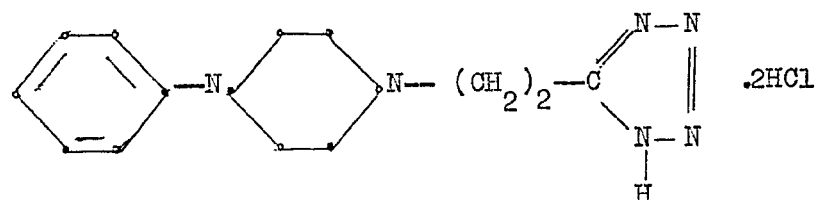
200  
(de



2

5- $\sqrt{2}$ -4-p-Fluorofenil-1-piperacil)-etil-tetrazol

194  
(de



3

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

18.

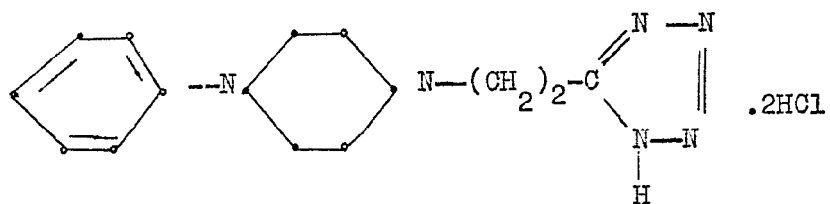

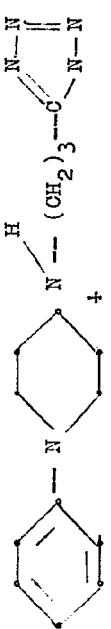
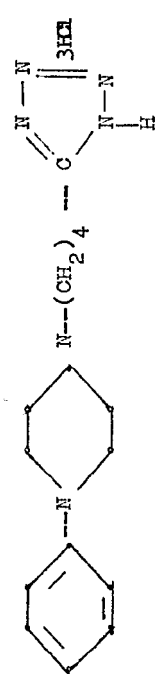




TABLA I (Continuación)

Compuesto	Nombre químico y estructura	Punto de fusión °C	Fórmula	Calculado			Hallado		
				C	H	N	C	H	N
4	5-[2-(4-p-fluorofenil-1-piperacil)-propil]-tetrazol 	188-189 (desc.)	$C_{14}H_{20}N_6$	61,76	7,35	30,88	61,61	7,22	30,64
5	5-[3-(4-m-clorofenil-1-piperacil)-propil]-tetrazol 	165-166	$C_{14}H_{19}ClN_6$	54,7	6,20	27,4	54,7	6,47	27,4
6	Triclorhidrato de 5-[4-(4-fenil-1-piperacil)-butil]-tetrazol 	198-199 (desc.)	$C_{15}H_{22}N_6 \cdot 3HCl$	45,5	6,32	21,2	45,7	6,20	21,1

Compuesto	Nombre químico y estructura	Punto de f °C
4	5- <u>2</u> -(4-p-fluorofenil-1-piperacil) -propil- <u>7</u> -tetrazol	188-189 (desc.)
		-
5	5- <u>3</u> -(4-m-clorofenil-1-piperacil) -propil- <u>7</u> -tetrazol	165-166
		-
	Cl	
6	Triclorhidrato de 5- <u>4</u> -(4-fenil-1- piperacil)-butil- <u>7</u> -tetrazol	198-199 (desc.)

13 FEB 

(Continuación)

Punto de fusión °C	Fórmula	Análisis					
		Calculado			Hallado		
		C	H	N	C	H	N
188-189 (desc.)	$C_{14}H_{20}N_6$	61,76	7,35	30,88	61,61	7,22	30,64
165-166	$C_{14}H_{19}ClN_6$	54,7	6,20	27,4	54,7	6,47	27,4
198-199 (desc.)	$C_{15}H_{22}N_6 \cdot 3HCl$	45,5	6,32	21,2	45,7	6,20	21,1

*[Handwritten signature]*



La anterior descripción y ejemplo muestran que la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para sintetizar derivados piperacilalcohólicos de tetrazoles, y los análogos oxo de los mismos, que tienen propiedades farmacológicas beneficiosas.

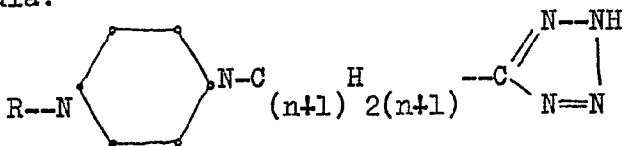
Además, con el procedimiento de la invención se pueden sintetizar derivados deseables de tetrazol, a partir de reaccionantes de los que se dispone fácilmente, con rendimientos globales satisfactorios.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 3 de mayo de 1.967, bajo el Nº 635.699, se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

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:

1.- Procedimiento para preparar derivados de tetrazol de fórmula:

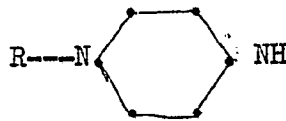


5.12.67

13 DIC



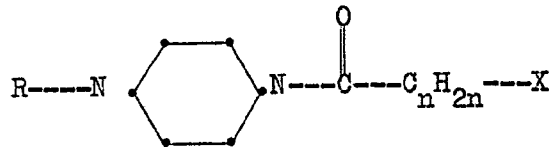
don R es un miembro elegido del grupo que consta de fenilo  
 y fenilo sustituido, donde los sustituyentes se eligen del  
 grupo que consta de cloro, fluoro y trifluorometilo, y n  
 es un entero de aproximadamente 1 a 3, que comprende aci-  
 5 lar una piperacina de fórmula



10

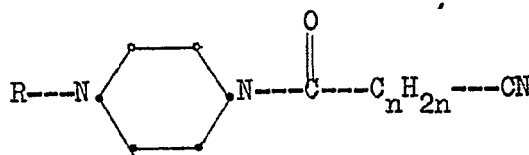
con un haluro de haloalcanoilo de fórmula  $X-C_nH_{2n}-C-$   
 Y, donde X e y son átomos de halógeno que pueden ser igua-  
 les o diferentes, para formar un compuesto de fórmula:

15



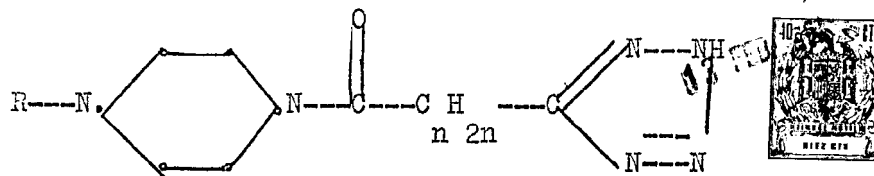
hacer reaccionar este compuesto con ión cianuro, formando  
 un nitrilo de fórmula:

20



25

hacer reaccionar este compuesto con ión azido, para efec-  
 tuar el cierre del anillo y formar un tetrazol de fór-  
 mula:



5 y reducir este compuesto, para producir el compuesto deseado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde la piperazina es acilada con un haluro de acilo, en presencia de un catalizador básico.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde el ión cianuro se deriva del grupo que consta de NaCN, KCN, LiCN y NH<sub>4</sub>CH.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde el ión azido se deriva de una sal de azida de un catión monovalente elegida del grupo que consta de azida de litio, azida de sodio, azida de potasio, azida amónica y una azida amónica sustituida.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde se hace reaccionar el nitrilo con azida sódica, en presencia de un catalizador de cloruro amónico.

20 6.- Un procedimiento para preparar derivados de tetrazol.

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

25

7.2.68