

371412

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>B</u>

PATENTE DE INVENCION

r-17 95 514.9.

371412

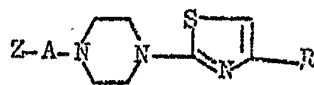
## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-(TIAZOLIL-2)-  
PIPERAZINAS.-

*Solicitante* E.MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residen-  
te en Frankfurter Strasse 250, 61 Darmstadt, Alemania.

Se ha descubierto que las N-(tiazolil-2)-pipe-  
razinas de fórmula I:

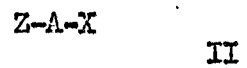


I



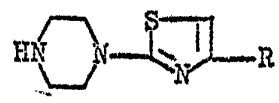
en la que Z significa un resto tiazolilo-5, pirazolilo-3, pirazolilo-5 ó imidazolilo-5, en caso dado sustituido por 1 hasta 3 grupos metilo, A significa alquileo lineal ó ramificado con 1 - 4 átomos de carbono y R significa H ó CH<sub>3</sub>, así como sus sales de adición de ácido, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Junto con una buena compatibilidad, las sustancias tienen unos efectos destacados sobre la circulación y el sistema nervioso central. En especial se presentan efectos reductores de la presión sanguínea, además efectos prolongadores de la narcosis, potenciadores de la narcosis, tranquilizantes y/o neurolépticos. Por ejemplo, la N-[4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil]-N-(4-metiltiazolil-2)piperazina, demostró en ratas despiertas con hipertonia experimental, ya en dosis muy bajas, una fuerte reducción de la presión sanguínea, sin influenciar esencialmente las demás funciones de la circulación y, simultáneamente, junto con una buena compatibilidad.

El objeto de la invención es un procedimiento para preparar las N-(tiazolil-2)-piperazinas de fórmula I, y sus sales de adición de ácido, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula II:



en la que X significa Cl, Br, I ó un resto análogo al halógeno, sustituible por un grupo amino, se hace reaccionar con una (tiazolil-2)-piperazina de fórmula III

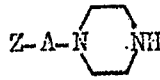
371412



III

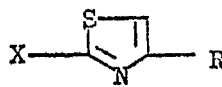


ó sí una alquilo-piperazina sustituida de fórmula IV:



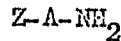
IV

se hace reaccionar con un derivado tiazólico de fórmula V:



V

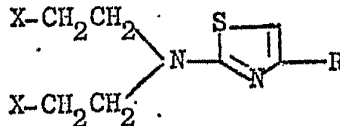
ó sí una amina de fórmula VI:



VI

se hace reaccionar con un derivado aminotiazólico de fórmula VII:

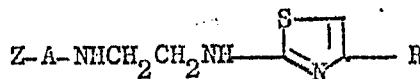
5.



VII

en la que los dos grupos X, además del significado arriba indicado, pueden significar también, juntos, un átomo de oxígeno ó de azufre,

ó sí un derivado etilendiamínico de fórmula VIII:



371412

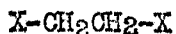
VIII

371412

11 SE



se hace reaccionar con un derivado de etano de fórmula IX:



IX

ó sí un compuesto de fórmula I, donde adicionalmente existen uno o varios grupos sustituibles por hidrógeno y/ó enlaces múltiples C-C, se hace reaccionar con hidrógeno y sí, en caso

5. dado, un compuesto de fórmula I se transforma, mediante tratamiento con un ácido, en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible, ó sí una base de fórmula I se libera de su sal de adición de ácido.

10. En las fórmulas II - IX, Z, A, R y X tienen el significado indicado.

El grupo Z significa tiazolilo-5, pirazolilo-3, pirazolilo-5 ó imidazolilo-5; éstos restos pueden estar sustituidos, preferentemente, por 1 ó 2, además, en caso dado, también por 3 grupos metilo.

15.

El grupo Z significa, por lo tanto, además, preferentemente, 2-metil-tiazolilo-5, 4-metiltiazolilo-5, 2,4-dimetiltiazolilo-5 ó 5-metil-pirazolilo-3; ulteriores grupos típicos de Z son 1-metil-pirazolilo-3, 4-metil-pirazolilo-3,

20. 1,4-dimetil-pirazolilo-3, 1,5-dimetil-pirazolilo-3, 4,5-dimetil-pirazolilo-3, 1,4,5-trimetil-pirazolilo-3; 1-metil-pirazolilo-5, 1,3-dimetil-pirazolilo-5, 1,4-dimetil-pirazolilo-5, 1,3,4-trimetil-pirazolilo-5; 1-metil-imidazolilo-5, 2-metil-imidazolilo-5, 4-metil-imidazolilo-5, 1,2-dimetil-imidazolilo-5, 1,4-dimetil-imidazolilo-5, 2,4-dimetil-

25. -imidazolilo-5 ó 1,2,4-trimetil-imidazolilo-5.

El grupo A significa preferentemente:  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ; además puede tener, por ejemplo, el siguiente significado:  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,

371412



$-\text{CHC}_2\text{H}_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)-$ ,  $-\text{CH}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)-$ .

- En la definición de X se entienden bajo restos análogos al halógeno, sustituibles por un grupo amino, aquellos que en la reacción con una amina se pueden sustituir en igual forma como los átomos de halógeno por un grupo amino, preferentemente los siguientes: hidroxilo, aciloxi, preferentemente alcanciloxi con 1 - 6 átomos de carbono, tal como acetoxi, alcansulfoniloxi con preferentemente 1 - 4 átomos de carbono, tal como metanosulfoniloxi, arilsulfoniloxi con preferentemente 6 - 10 átomos de carbono, tal como p-toluenosulfoniloxi. También es posible trabajar, bajo condiciones reductoras, con los compuestos de partida que corresponden a las fórmulas II, VII ó IX, que, sin embargo, en lugar de 1 ó 2 restos de CHX contienen grupos aldehído, éster u otros análogos que se pueden reducir, bajo las condiciones de reacción, a grupos tales como CHOH. Bajo "grupos sustituibles por hidrógeno" se entienden, ante todo, los átomos de halógeno, preferentemente los átomos de cloro ó de bromo, además oxígeno carbonílico, grupos hidroxilo ó bencilo.
5. ...
10. ...
15. ...
20. ...

Como enlaces múltiples C-C entran, ante todo, en consideración los dobles enlaces, pero también los triples enlaces se pueden transformar, mediante el tratamiento con medios donadores de hidrógeno, en enlaces saturados.

25. A continuación se explican con más detalle las distintas posibilidades de obtención de las piperazinas de fórmula I.

- Como productos de partida de fórmula II entran, ante todo, los siguientes en consideración: 1-(tiazolil-5)-2-cloro-etano; 1-(tiazolil-5)-3-cloro-propano; 1-(tiazolil-
30. ...

11 SET 1966



- 5)-4-cloro-butano; 1-(2-metil-tiazolil-5)-2-cloro-etano;
- 1-(2-metil-tiazolil-5)-3-cloro-propano; 1-(2-metil-tiazolil-5)-4-cloro-butano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-2-cloro-etano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-3-cloro-propano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-4-cloro-butano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-2-cloro-etano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-3-cloro-propano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-4-cloro-butano; 1-(pirazolil-3)-2-cloro-etano, 1-(pirazolil-3)-3-cloro-propano, 1-(pirazolil-3)-4-cloro-butano, 1-(1-metil-pirazolil-3)-2-cloro-etano, 1-(1-metil-pirazolil-3)-3-cloro-propano, 1-(1-metil-pirazolil-3)-4-cloro-butano, 1-(5-metil-pirazolil-3)-2-cloro-etano, 1-(5-metil-pirazolil-3)-3-cloro-propano, 1-(5-metil-pirazolil-3)-4-cloro-butano, 1-(1-metil-imidazolil-5)-2-cloro-etano, 1-(1-metil-imidazolil-5)-3-cloro-propano, 1-(1-metil-imidazolil-5)-4-cloro-butano. En lugar de los cloruros se pueden emplear también los correspondientes bromuros, yoduros ó los alcoholes, así como sus ésteres, especialmente sus metano- y p-toluenosulfonatos.

Los compuestos de fórmula III son la 1-(tiazolil-2)-piperazina y la 1-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina.

Las piperazinas de fórmula I se obtienen, preferentemente, por reacción de los compuestos de fórmula II con las tiazolil-2-piperazinas de fórmula III. Los compuestos de fórmula II son parcialmente conocidos, tal como, por ejemplo el 1-(4-metil-tiazolil-5)-2-cloro-etano ó el 4(5)-hidroximetil-imidazol, ó se pueden obtener fácilmente como los compuestos análogos conocidos. Por ejemplo, se puede clorar la 7-cloroheptanona-(2), conocida por la literatura, con SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la 3,7-dicloroheptanona-(2), cuyo cierre de anillo tiazólico, efectuado según métodos conocidos con

371412



- tioformamida ó tioacetamida, conduce al 1-(4-metil-tiazolil-5)-4-clorobutano ó al 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-4-clorobutano. Para la obtención de los compuestos de fórmula II, en la que Z significa un resto pirazolilo-3, se puede reducir, por ejemplo, el pirazol-3-carboxilato catalíticamente, ó con  $\text{LiAlH}_4$ , a los 3-hidroximetil-pirazoles. Las 2-hidroxi-4-pironas se pueden hacer reaccionar, con hidrazina, a las hidrazidas del ácido pirazol-3-acético, de las cuales, por alcoholólisis, se obtienen los correspondientes ésteres y, por su reducción, los correspondientes 3-(2-hidroxi-etil)-pirazoles. Los 3-(3-hidroxipropil)- ó bien 3-(4-hidroxibutil)-pirazoles se obtienen, por condensación de acetona con  $\gamma$ -butirolactona ó bien  $\delta$ -valerolactona al 2-hidroxi-2-acetilmetil-tetrahidrofurano ó bien -tetrahidropirano, y ulterior reacción con hidrazina. Los compuestos de fórmula II, en los cuales Z significa un resto 1-metil-imidazolilo-5, se pueden obtener, por ejemplo, del 1-metil-5-formil-imidazol. La reducción suministra, por ejemplo, el 1-metil-5-hidroximetil-imidazol, la reacción con cloruro tionílico el derivado 5-clorometílico. La cadena lateral clorometílica ó 2-cloroetílica se puede prolongar, en un grupo metilénico sí el halógeno se intercambia por el grupo nitrilo, éste se transforma en un grupo éster, el éster se reduce con  $\text{LiAlH}_4$  al alcohol y éste se transforma, por tratamiento con cloruro tionílico, en el haluro. Una prolongación en dos grupos metilénicos se logra mediante reacción del haluro con malonato sódico, saponificación, descarboxilación, nueva esterificación, reducción del éster al alcohol y su reacción al haluro. Por lo general se obtienen los alcoholes primarios Z-A-OH, por ejemplo, por reducción de los correspondien-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

371412 11 SET. 1960



- tes ácidos carboxílicos ó sus ésteres, Los secundarios y terciarios de las cetonas correspondientes por reducción ó reacción con compuestos organometálicos. El tratamiento de los alcoholes Z-A-OH con cloruro tionílico, bromuro de hidrógeno, tribromuro de fósforo, ó compuestos halogenados similares, suministra los correspondientes haluros Z-A-Cl, ó bien Z-A-Br. Los compuestos sulfoniloxi se obtienen de los alcoholes Z-A-OH por reacción con los correspondientes cloruros de ácido. Los compuestos de yodo
5. Z-A-I se obtienen, por ejemplo, por reacción de yoduro potásico sobre los correspondientes p-toluenosulfonatos. Las piperazinas III se obtienen de piperazina y derivados tiazólicos de fórmula V, preferentemente los 2-cloro- ó 2-bromotiazoles.
- 10.
15. La reacción de los compuestos II y III se desarrolla según métodos adecuados para la alquilación de aminas. Se trabaja sin disolvente, mediante fusión de los componentes entre sí, en caso dado, en tubo cerrado ó en el autoclave, en caso dado, también en presencia de un disolvente indiferente, tal como benceno, tolueno,
20. xileno, acetona, butanona ú otras cetonas, metanol, etanol ú otros alcoholes, tetrahidrofurano ó dioxano, en caso dado, también en mezclas de éstos disolventes entre sí ó en mezcla con agua. Es favorable la adición de un aceptor de ácido, por ejemplo, de un hidróxido, carbonato, bicarbonato ó de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos ó alcalino-térreos, preferentemente del potasio, sodio ó calcio ó la adición de una base orgánica, tal como
25. trietilamina, dimetilaminilina, piridina ó quinolina, ó de un exceso del derivado piperazínico de fórmula III. Los
- 30.

371412

11 SET.



- tiempos de reacción se encuentran, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre 0 y 200°, normalmente en 100-130°C. Si se trabaja sin disolvente a unos 120°C, entonces termina la reacción aproximadamente en el plazo de 1/2 - 2 horas. Al emplear disolventes es a veces necesario calentar durante 12 - 24 horas para obtener buenos rendimientos.
- 5.

Según una variante del método arriba mencionado se puede reaccionar un aldehído de fórmula X:



X

- donde m significa 1 - 3, con piperazinas de fórmula III, bajo las condiciones de una hidrogenación catalítica. Las condiciones de reacción corresponden a las de las alquilaciones reductivas. Los aldehídos X se obtienen por oxidación de los correspondientes alcoholes primarios de fórmula II (X=OH) ó por hidrogenación de los correspondientes cloruros de ácido en presencia de catalizadores de Pd/BaSO<sub>4</sub>.
- 15.

- Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, mediante reacción de una piperazina de fórmula IV con un derivado tiazólico de fórmula V.
- 20.

- Las piperazinas de fórmula IV se obtienen, ó bien por reacción de haluros de fórmula Z-A-Cl, ó bien Z-A-Br, con 1-bencilpiperazina y ulterior eliminación reductiva del grupo bencílico, ó por reacción de aminas de fórmula VI con dietanolamina, morfolina ó bis-(2-cloroetil)-amina. Preferentemente se pueden emplear las siguientes piperazinas de fórmula IV: 1-(tiazolil-5)-2-piperazino-etano; 1-(tiazolil-5)-3-piperazino-propano; 1-(tiazolil-5)-4-piperazino-butano;
- 25.
- 1-(2-metil-tiazolil-5)-2-piperazino-etano; 1-(2-metil-tiazo-
- 30.

371412



- lil-5)-3-piperazino-propano; 1-(2-metil-tiazolil-5)-4-piperazino-butano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-2-piperazino-etano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-3-piperazino-propano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-4-piperazino-butano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-2-piperazino-etano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-3-piperazino-propano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-4-piperazino-butano; 1-(pirazolil-3)-2-piperazino-etano; 1-(pirazolil-3)-3-piperazino-propano; 1-(pirazolil-3)-4-piperazino-butano; 1-(1-metil-pirazolil-3)-2-piperazino-etano;
- 10. 1-(1-metil-pirazolil-3)-3-piperazino-propano; 1-(1-metil-pirazolil-3)-4-piperazino-butano; 1-(5-metil-pirazolil-3)-2-piperazino-etano; 1-(5-metil-pirazolil-3)-3-piperazino-propano; 1-(5-metil-pirazolil-3)-4-piperazino-butano; 1-(1-metil-imidazolil-5)-2-piperazino-etano; 1-(1-metil-imidazolil-5)-3-piperazino-propano; 1-(1-metil-imidazolil-5)-4-piperazino-butano.

20. Los derivados tiazólicos de fórmula V, ó bien son conocidos, ó se pueden obtener fácilmente según los métodos para la síntesis de los 2-halógeno-tiazoles. La reacción de los compuestos IV y V se efectúa según los métodos de la N-alquilación arriba mencionados.

25. Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por sintetización del anillo piperazínico de productos previos adecuados. Así se pueden reaccionar, o bien las aminas de fórmula VI (obtenibles de los compuestos II con potasio ftalimídico, ó también por reducción de los correspondientes nitrilos) con derivados aminotiazólicos de fórmula VII (obtenidos, por ejemplo, por reacción de 2-halógeno-tiazoles de fórmula V con dietanolamina, ó de 2-amino-

371412

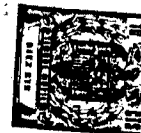


- tiazol, ó bién de 2-amino-4-metiltiazol, con óxido etilénico y ulterior transformación de los grupos hidroxí en átomos de halógeno, por ejemplo, con cloruro tionílico). Como compuestos de partida de fórmula VI entran, preferentemente, en consideración:
5. 1-(tiazolil-5)-2-amino-etano; 1-(tiazolil-5)-3-amino-propano; 1-(tiazolil-5)-4-amino-butano; 1-(2-metil-tiazolil-5)-2-amino-etano; 1-(2-metil-tiazolil-5)-3-amino-propano; 1-(2-metil-tiazolil-5)-4-amino-butano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-2-amino-etano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-3-amino-propano; 1-(4-metil-tiazolil-5)-4-amino-butano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-2-amino-etano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-3-amino-propano; 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-4-amino-butano; 1-(pirazolil-3)-2-amino-etano; 1-(pirazolil-3)-3-amino-propano; 1-(pirazolil-3)-4-amino-butano; 1-(1-metil-pirazolil-3)-2-amino-etano; 1-(1-metil-pirazolil-3)-3-amino-propano; 1-(1-metil-pirazolil-3)-4-amino-butano; 1-(5-metil-pirazolil-3)-2-amino-etano; 1-(5-metil-pirazolil-3)-3-amino-propano; 1-(5-metil-pirazolil-3)-4-amino-butano; 1-(1-metil-imidazolil-5)-2-amino-etano; 1-(1-metil-imidazolil-5)-3-amino-propano; 1-(1-metil-imidazolil-5)-4-amino-butano.
- 10.
- 15.
- 20.

- Como compuestos de fórmula VII son adecuados: el 2-[bis-(2-cloroetil)-amino]- y 2-[bis-(2-bromoetil)-amino]-tiazol y sus derivados 4-metílicos, la N-(tiazolil-2)-morfolina y la N-(4-metil-tiazolil-2)-morfolina.
- 25.

- Los compuestos de fórmula I se pueden obtener, además, sí con ayuda de la síntesis de piperazinas según Bischoff, las etilendiaminas de fórmula VIII se hacen reaccionar con cloruro etilénico, dibromuro etilénico ó compuestos análogos de fórmula IX, ven
- 30.

371412



tajósamente, en presencia de agentes aceptores de ácido. Los compuestos VIII se obtienen, si los aldehidos de la fórmula X de arriba se hacen reaccionar, con una N-tiazolil-etilendiamina correspondiente, a la base de Schiff y ésta se hidrogena catalíticamente. Como compuestos de fórmula VIII sean mencionados, por ejemplo:

5. N- $\int$ 3-(3-metil-pirazolil-5)-propil-1 $\int$ -N'-(tiazolil-2)-etilendiamina; N- $\int$ 4-(1,3-dimetil-pirazolil-5)-butil-1 $\int$ -N'-(tiazolil-2)-etilendiamina; N- $\int$ 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-propil-2 $\int$ -N'-(tiazolil-2)-etilendiamina; N- $\int$ 4-(4-metil-tiazolil-5)-butil-1 $\int$ -N'-(4-metil-tiazolil-2)-etilendiamina.

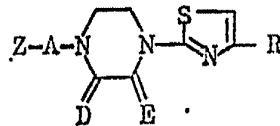
15. También la síntesis de Bischoff se efectúa bajo las condiciones de la N-alquilación, pero, por lo general, se emplean condiciones más fuertes. Por ejemplo, se calienta, en caso dado en presencia de un disolvente inerte de punto de ebullición más elevado y una base fuerte, tal como hidróxido ó carbonato sódico, bajo agitación, durante 6 - 8 horas, a temperaturas entre 120 y 160°C.

20. Finalmente es posible obtener un compuesto de fórmula I, si se parte de un producto previo que, adicionalmente, ó en lugar de átomos de hidrógeno, contiene uno ó varios grupos sustituibles por hidrógeno y/o dobles enlaces C=C y/o triples enlaces C $\equiv$ C, y éstos se tratan con agentes donadores de hidrógeno. Por ejemplo, se pueden sustituir por hidrógeno los átomos de cloro, ó de bromo, en los anillos heterocíclicos, ó en la cadena, por hidrogenólisis catalítica, ó mediante tratamiento con agentes de reducción químicos. Por ejemplo se puede hidrogenar la N- $\int$ 4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil-1 $\int$ -N'-(4-hidroximetiltiazo-
- 25.
- 30.

371412



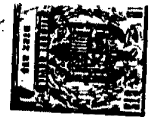
- lil-2)-piperazina con hidrógeno catalíticamente activado al correspondiente derivado N'-(4-metil-tiazolilo-2). Además, es posible reaccionar, por ejemplo, las (tiazolil-2)-piperazinas de fórmula III con un ácido, ó tioácido, de
5. fórmula general  $Z-C_mH_{2m}-COOH$  ó  $Z-C_mH_{2m}-CSOH$ , ó con derivados funcionales de tales ácidos carboxílicos ó ácidos tiocarboxílicos, a las correspondientes amidas, ó bien tioamidas, que, entonces, por reducción de la función carbonilo con hidruros complejos, tales como hidruro de litio-aluminio, se pueden transformar en compuestos de fórmula I.
10. Los ácidos de fórmula  $Z-C_mH_{2m}-COOH$  se obtienen por oxidación de los correspondientes alcoholes primarios de fórmula II ( $X = OH$ ) ó de los correspondientes aldehídos de fórmula X ó por intercambio del halógeno en los compuestos de
15. fórmula II por el grupo nitrilo y su saponificación. Los derivados de ácido, los ácidos tiocarboxílicos y los derivados de ácido tiocarboxílico se obtienen de los ácidos de fórmula  $Z-C_mH_{2m}-COOH$  según métodos conocidos. Adicionalmente se pueden reaccionar los derivados etilendiamínicos de
20. fórmula VIII con ácido oxálico ó ácidos haloacéticos, ó sus derivados funcionales, ó análogos de azufre, a compuestos de fórmula general:



donde D y E significan  $H_2$ , O ó S, no pudiendo significar D y E simultáneamente  $H_2$ .

25. Estos compuestos se pueden reducir a compuestos de fórmula

371412



I, asimismo en forma reductiva, por ejemplo, con hidru-  
ro de litio-aluminio ó catalíticamente.

- Las reacciones con hidruro de litio-alumi-  
nio se efectúan, en un disolvente inerte, preferéntemen-  
te en éter, tetrahidrofurano ó di-n-butiléter, prefe-  
réntemente bajo el calor de ebullición. Aquí es a veces  
ventajoso extraer los productos de partida, de difícil  
solución, en forma continua con los disolventes hirvien-  
do.
- 5.
10. Para las hidrogenaciones catalíticas, y/ó hidro-  
génólisis, son adecuados como catalizadores, por ejemplo,  
los catalizadores de metal noble, de níquel y de cobalto.  
Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre  
soportes, (por ejemplo, paladio sobre carbón, carbonato de  
calcio ó carbonato de estroncio), como catalizadores de  
óxido, (por ejemplo, óxido de platino), ó como catalizado-  
res de metal finamente desmenuzado. Los catalizadores de  
níquel y de cobalto se emplean convenientemente como meta-  
les Raney, el níquel también sobre tierra de infusorios ó  
piedra pómez, como vehículo. La hidrogenación se puede  
realizar a temperatura ambiente y presión normal, ó tam-  
bién a temperatura más elevada, y/o presión más elevada.  
Preferéntemente, se trabaja a presiones entre 1 y 100 atm.  
y a temperaturas entre -80 y + 150°C, en primer lugar en-  
tre temperatura ambiente y + 100°C. La reacción se realiza,  
convenientemente, en presencia de un disolvente tal como  
agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, acetato etí-  
lico, dioxano, ácido acético ó tetrahidrofurano; también  
se pueden emplear las mezclas de éstos disolventes entre sí.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Para la hidrogenación se pueden emplear las bases libres

371412



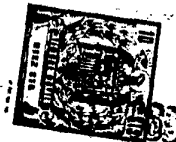
ó las sales correspondientes, por ejemplo, los hidroccloruros. Las condiciones de la hidrogenación se deben seleccionar de manera que el anillo fenílico y el anillo tiazólico no sean aquí asimismo atacados. En la hidrogenación de enlaces múltip-

5. ples y en la hidrogenólisis de grupos bencílicos se trabaja, por lo tanto, preferentemente, a presión normal interrumpiendo la hidrogenación después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada.

10. Los productos de fórmula I, obtenidos según uno de los métodos anteriores, se aísla de las mezclas de reacción en la forma usual, por ejemplo, por extracción y se limpian por destilación ó cristalización de las bases ó de sus sales, preferentemente de los hidroccloruros. Para el aislamiento y purificación se pueden emplear también métodos cromatográficos.

15. Un derivado de piperazina de fórmula I, obtenido según los procedimientos de la invención, se puede transformar con un ácido, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran aquellos ácidos en consideración que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido carboxílicos ó sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ó heterocíclicos, mono- ó polibásicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malóico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tártrico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucóico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido  $\beta$ -hidroxieta-
- 20.
- 25.
- 30.

371412

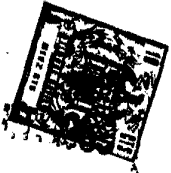


nosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalen-  
-mono- y -disulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico,  
hidrácido halogenado, tal como el ácido clorhídrico ó  
el ácido bromhídrico, ó los ácidos fosfóricos, tales co-  
5. mo el ácido ortofosfórico. Las bases libres de fórmula  
I se pueden, si se desea, obtener de sus sales, mediante  
tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido só-  
dico ó potásico, carbonato sódico ó potásico.

Compuestos preferentes de fórmula I son aque-  
10. llos donde Z significa un resto tiazolilo-5, en caso da-  
do sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, un resto pirazoli-  
lo-3, 1-metil-pirazolilo-3, 5-metilpirazolilo-3 ó 1-me-  
til-imidazolilo-5, A significa  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ó  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y/ó R significa  $\text{CH}_3$ .

15. Los nuevos compuestos se pueden emplear en mez-  
cla con excipientes usuales en la medicina humana y vete-  
rinaria. Como sustancias excipientes entran en considera-  
ción aquellos productos, orgánicos ó inorgánicos, que son  
adecuados para aplicación parenteral, enteral ó topical y  
20. que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como,  
por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles,  
gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco,  
vaselina, colessterina, etc. Para la aplicación parenteral  
sirven especialmente las soluciones, preferentemente las  
25. soluciones oleaginosas ó acuosas, así como las suspensio-  
nes, emulsiones ó implantados. Para la aplicación enteral  
se pueden emplear además las tabletas ó grageas, para la  
aplicación topical los unguentos ó cremas que, en caso dado,  
están esterilizadas y/o mezcladas con adyuvantes, tales como  
30. agentes de conservación, estabilización ó humectación, ó sales

371412



para influenciar la presión osmótica ó con sustancias tam-  
pón.

Las sustancias según la presente invención se aplican  
preferentemente en una dosificación de 0,1 hasta 50 mg por  
unidad de dosificación.

5.

Ejemplo 1

14,5 g de 3-metil-5-(2-cloroetil)-pirazol y 36,6  
g de N-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina se mezclan y se in-  
troducen en un baño de calentamiento de 100°. Se calienta  
10. a 120 - 130°, después de lo cual sube la temperatura rápi-  
damente a unos 150 - 160° para después volver a bajar; la  
mezcla solidifica así parcialmente. 5 minutos después de  
alcanzarse el máximo de temperatura se enfría, se extrae  
con éter, se filtra y se evapora. El residuo se filtra, en  
15. una mezcla de 4 (partes en volúmen) de acetona, 3 de ben-  
ceno, 2 de cloroformo y 1 de metanol, a través de 100 g de  
gel de sílice. Los eluados se evaporan, la N- $\sqrt{2}$ -(3-metil-  
pirazolil-5)-etil- $\sqrt{N}$ -(4-metiltiazolil-2)-piperazina en  
bruto, obtenida, se disuelve en etanol y se mezcla con áci-  
do clorhídrico etérico. Se obtiene el correspondiente hi-  
drato del trihidrocloruro de p.f. 254 - 256°.

20.

En formas análogas se obtienen:

del 4-metil-5-(2-cloroetil)-tiazol:

25.

la N- $\sqrt{2}$ -(4-metil-tiazolil-5)-etil- $\sqrt{N}$ -(4-metil-tiazolil-  
2)-piperazina, p.eb. 184 - 188°/0,05 mm; trihidrocloruro  
p.f. 226 - 228°;

del 4-metil-5-(4-clorobutil)-tiazol:

la N- $\sqrt{4}$ -(4-metil-tiazolil-5)-butil- $\sqrt{N}$ -(4-metil-tiazolil-  
2)piperazina, p.eb. 195 - 198°/0,05 mm;

30.

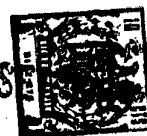
del 2,4-dimetil-5-(2-bromoetil)-tiazol:

371412



- la N- $\sqrt{2}$ -(2,4-dimetil-tiazolil-5)-etil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 200 - 205<sup>o</sup>/0,05 mm;  
del 2,4-dimetil-5-(3-cloropropil)-tiazol:  
la N- $\sqrt{3}$ -(2,4-dimetil-tiazolil-5)-propil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 202 - 204<sup>o</sup>/0,01 mm;  
5. del 2,4-dimetil-5-(4-clorobutil)-tiazol:  
la N- $\sqrt{4}$ -(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 210<sup>o</sup>/0,01 mm; dimaleato, p.f. 130 - 131<sup>o</sup>;  
10. del 1,5-dimetil-3-(2-cloroetil)-pirazol:  
la N- $\sqrt{2}$ -(1,5-dimetil-pirazolil-3)-etil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 202 - 205<sup>o</sup>/0,05 mm;  
del 1,5-dimetil-3-(3-cloropropil)-pirazol:  
la N- $\sqrt{3}$ -(1,5-dimetil-pirazolil-3)-propil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 203 - 206<sup>o</sup>/0,05 mm;  
15. del 1,5-dimetil-3-(4-clorobutil)-pirazol:  
la N- $\sqrt{4}$ -(1,5-dimetil-pirazolil-3)-butil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 206 - 208<sup>o</sup>/0,05 mm;  
del 1,3-dimetil-5-(2-cloroetil)-pirazol:  
20. la N- $\sqrt{2}$ -(1,3-dimetil-pirazolil-5)-etil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 200 - 203<sup>o</sup>/0,05 mm;  
del 1,3-dimetil-5-(4-clorobutil)-pirazol:  
la N- $\sqrt{4}$ -(1,3-dimetil-pirazolil-5)-butil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 208<sup>o</sup>/0,05 mm;  
25. del 4(5)-(2-cloroetil)-imidazol:  
la N- $\sqrt{2}$ -(imidazolil-4(5)-etil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, dimaleato p.f. 129 - 131<sup>o</sup>;  
del 4(5)-(4-clorobutil)-imidazol:  
la N- $\sqrt{4}$ -(imidazolil-4(5)-butil- $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, dimaleato p.f. 130 - 132<sup>o</sup>;  
30.

371412



del 1-metil-5-(2-cloroetil)-imidazol:

la N- $\sqrt{2}$ -(1-metil-imidazolil-5)-propil  $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 201 - 204<sup>o</sup>/0,05 mm;

del 1-metil-5-(4-clorobutil)-imidazol:

5. la N- $\sqrt{4}$ -(1-metil-imidazolil-5)-butil  $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 206 - 208<sup>o</sup>/0,05 mm;

Empleando como producto de partida la N-(tiazolil-2)-piperazina se obtiene:

con el 2,4-dimetil-5-(4-bromobutil)-tiazol:

10. la N- $\sqrt{4}$ -(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil  $\sqrt{N'}$ -(tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 206 - 208<sup>o</sup>/0,05 mm;

con el 3-metil-5-(2-bromoetil)-pirazol:

la N- $\sqrt{2}$ -(3-metil-pirazolil-5)-etil  $\sqrt{N'}$ -(tiazolil-2)-piperazina, dimaleato, p.f. 129 - 130<sup>o</sup>;

15. con el 4(5)-(2-bromoetil)-imidazol:

la N- $\sqrt{2}$ -(imidazolil-4(5))-etil  $\sqrt{N'}$ -(tiazolil-2)-piperazina, dimaleato, p.f. 130 - 132<sup>o</sup>.

#### Ejemplo 2

20. 14,1 g de 2,4-dimetil-5-formil-tiazol y 18,3 g de N-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina se agitan, en presencia de 1 g de níquel-Raney, en 300 cc de etanol a 90 atm. de hidrógeno y 40 - 70<sup>o</sup> durante 10 horas. Se filtra, se evapora y se obtiene la N-(2,4-dimetil-tiazolil-5-metil)-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 170 - 175<sup>o</sup>/0,01 mm.

25. En forma análoga se obtiene:

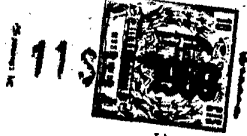
con el 2,4-dimetil-5-(3-formilpropil)-tiazol:

la N- $\sqrt{4}$ -(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil  $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 210<sup>o</sup>/0,01 mm;

con el 3-metil-pirazolil-5-acetaldehido:

30. la N- $\sqrt{2}$ -(3-metil-pirazolil-5)-etil  $\sqrt{N'}$ -(4-metil-tiazolil-

371412



2)-piperazina, hidrato del trihidrocloruro, p.f. 254 - 256°;

Ejemplo 3

5. 25,3 g de N-[4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil]-piperazina (p.eb. 152 - 155°/0,01 mm) y 9 g de 2-bromo-4-metil-tiazol se calientan, durante 1 hora, a 100°. Después de enfriar se mezcla con amoníaco acuoso y se extrae con éter. La mezcla de bases que queda después de evaporar el éter se destila. Se obtiene la N-[4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil]-N'-(4-metiltiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 210°/0,01 mm.

10. En forma análoga se obtiene:

con la N-[2-(3-metil-pirazolil-5)-etil]-piperazina:

la N-[2-(3-metil-pirazolil-5)-etil]-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, hidrato del trihidrocloruro, p.f. 254 - 256°.

Ejemplo 4

15. 18,4 g de 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-4-amino-butano (p.eb. 103 - 105°/0,05 mm) obtenible en forma conocida de 1-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-4-clorobutano y 23,9 g de 2-bis-(2-cloroetil)-amino-4-metil-tiazol (obtenible de 2-bromo-4-metil-tiazol por reacción con dietanolamina y ulterior cloración del producto de reacción con cloruro tionílico), se hierven en una mezcla de 600 cc de acetona y 600 cc de agua, durante 24 horas, bajo reflujo. A continuación se concentra por evaporación, se alcaliniza con lejía sódica y se extrae con benceno. Después de secar y evaporar la solución bencénica se

20. obtiene la N-[4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil]-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 210°/0,01 mm.

En forma análoga se obtiene:

con el 1-(3-metil-pirazolil-5)-2-aminoetano:

25. la N-[2-(3-metil-pirazolil-5)-etil]-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, hidrato del trihidrocloruro, p.f. 254 - 256°.

30.

371412



Ejemplo 5

3 g de N-(4-metil-tiazolil-2)-N'-[4-(2',4'-dime-  
til-tiazolil-5')-butil]-etilendiamina, obtenible de 1-(2,4-  
dimetil-tiazolil-5)-4-amino-butano y etilenimina en presencia  
5. de cloruro de aluminio y reacción del derivado etilendiami-  
nico con 2-bromo-4-metil-tiazol, se agitan en 500 cc de xi-  
leno hirviendo en presencia de 2 g de bromuro etilénico y  
25 g de carbonato sódico pulverizado, anhidro, durante 10  
10. horas. Después de la elaboración cromatográfica del produc-  
to de reacción se obtiene la N-[4-(2,4-dimetil-tiazolil-  
5)-butil]-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina; p.eb. 205 -  
210°/0,01 mm.

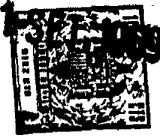
En forma análoga se obtiene:

con la N-[2-(3-metil-pirazolil-5)-etil]-N'-(4-metil-tia-  
15. zolil-2)-etilendiamina:  
la N-[2-(3-metil-pirazolil-5)-etil]-N'-(4-metil-tiazolil-2)-  
piperazina, hidrato del trihidrocloruro, p.f. 254 - 256°.

Ejemplo 6

3 g de N-(tiazolil-2)-N'-[3-(2,4-dimetil-tiazolil-  
20. 5)-alil]-piperazina (obtenible por condensación del 2,4-  
dimetil-tiazol-5-aldehído con ácido maléico al correspon-  
diente ácido tiazolilacrílico, reacción del ácido con dia-  
zometano, reducción del éster con hidruro de litio-aluminio  
al alcohol tiazolil-alílico, transformación del alcohol en  
25. el metanosulfonato y reacción del mismo con N-(tiazolil-2)-  
piperazina se hidrogenan bajo adición de 0,5 g de cataliza-  
dor de carbón de paladio al 5%, en 40 cc de metanol a pre-  
sión normal y temperatura ambiente hasta parar. Se filtra,  
se evapora, el residuo se mezcla con ácido clorhídrico eté-  
rico y se obtiene el trihidrocloruro de la N-[3-(2,4-dime-  
30.

371412



til-tiazolil-5)-propil-N'-tiazolil-2)-piperazina. Descomposición a partir de 250°.

En forma análoga se obtiene de la N-4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-3-buten-1-il-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina:

5.

la N-4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 210°/0,01 mm.

Ejemplo 7

10. 3,3 g de N'-(tiazolil-2)-piperazina del ácido 4-(4-metil-tiazolil-5)-butírico (obtenible de 4-(4-metil-tiazolil-5)-butirato de etilo y N-(tiazolil-2)-piperazina) se hierven, en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto, con 1 g de hidruro de litio-aluminio durante 24 horas, bajo nitrógeno. Después de mezclar con acetato de etilo se agregan 4 cc de agua y 1 cc de lejía sódica al 15%, se aspira, se lava con etanol absoluto y los filtrados se evaporan. El residuo se destila. Se obtiene la N-4-(4-metil-tiazolil-5)-butil-N'-(tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 190 - 195°/0,01 mm.

15.

Análogo se obtiene:

20. de la N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazida del ácido 4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butírico:

la N-4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 210°/0,01 mm:

25. de la N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazida del ácido 3-metil-pirazolil-5-acético:

la N-2-(3-metil-pirazolil-5)-etil-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, hidrato del trihidrocloruro, p.ef. 254 - 256°.

Ejemplo 8

30. 248 g de 2,4-dimetil-5-(4-bromobutil)-tiazol, 183 g de N-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina y 84 g de bicarbonato

371412



sódico se hierven, en 2500 cc de etanol, durante 24 horas bajo agitación. Se filtra, se evapora y después de la destilación se obtiene la N-[4-(2,4-dimetil-tiazolil-5)-butil]-N'-(4-metil-tiazolil-2)-piperazina, p.eb. 205 - 210°/0,01 mm.

5.

En lugar de etanol se puede emplear también metanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, benceno, tolueno ó acetona acuosa, en lugar de bicarbonato sódico también cantidades equivalentes de carbonato sódico ó potásico.

10.

Aquí se prolonga ó bien acorta el tiempo de reacción de acuerdo con el punto de ebullición del disolvente.

15.

Además es posible emplear, en lugar de 2,4-dimetil-5-(4-bromobutil)-tiazol, también el sulfonato del 2,4-dimetil-5-(4-hidroxbutil)-tiazol, por ejemplo, el 2,4-dimetil-5-(4-metansulfoniloxibutil)-tiazol, 2,4-dimetil-5-(4-benzosulfoniloxibutil)-tiazol ó 2,4-dimetil-5-(4-p-toluenosulfoniloxibutil)-tiazol.

N O T A

20.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada

25.

en Alemania con fecha y número siguientes: 11 de septiembre de 1968, nº P 17 95 314.9; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años

30.

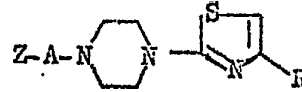
en España sobre: Procedimiento para la obtención de N-(tia-

371412!11 SEP 1954



zolil-2)-piperazinas; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de N-(tiazolil-3)-piperazinas, de fórmula I:



I

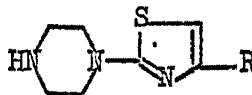
5. en la que Z significa un resto tiazolilo-5, pirazolilo-3, pirazolilo-5 ó imidazolilo-5, en caso dado sustituido por 1 - 3 grupos de metilo, A significa alquileo recto ó ramificado con 1 - 4 átomos de carbono y R significa H ó CH<sub>3</sub>, así como sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula II:

10.



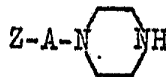
II

en la que X significa Cl, Br, J ó un resto análogo al halógeno, sustituible por un grupo amino, se hace reaccionar con una (tiazolil-2)-piperazina de fórmula III:



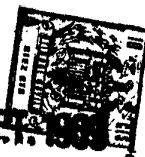
III

ó porque una alquilpiperazina sustituida de fórmula IV:

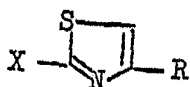


IV

15. se hace reaccionar con un derivado tiazólico de fórmula V:



371412



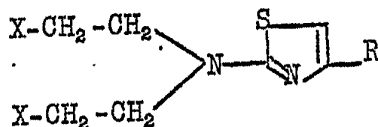
V

ó porque una amina de fórmula VI:



VI

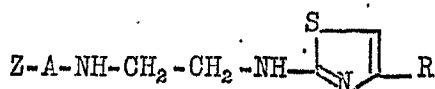
se hace reaccionar con un derivado aminotiazólico de fórmula VII:



VII

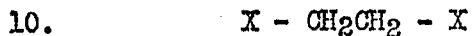
5. donde los dos grupos X, además del significado arriba indicado, pueden representar, juntos, un átomo de oxígeno ó un átomo de azufre,

ó porque un derivado etilendiamínico de fórmula VIII:



VIII

se hace reaccionar con un derivado etánico de fórmula IX:



IX

ó porque un compuesto de fórmula I, donde, adicionalmente, existen uno ó varios grupos sustituibles por hidrógeno y/ó enlaces múltiples C-C, se hace reaccionar con agentes donadores de hidrógeno, y porque, en caso dado, un compuesto de

3714121s



fórmula I se transforma mediante tratamiento con ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible, ó porque una base de fórmula I se libera de su sal de adición de ácido.

5. 2.- Procedimiento para la obtención de N-(tiazolil-2)-piperazinas; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT

E. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO  
S. A. Filiales E. Heintzenberg

11 SET. 1969