

403786



P.- 51.228

Nº 1471 E

403786

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCIAF

Int. Cl. ² : C07D

sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
DEL ACIDO 2-ALCOHIL-TIAZOL-5-CARBOXILICO"

(Clase Internacional C07d)

=====

28.6.72.

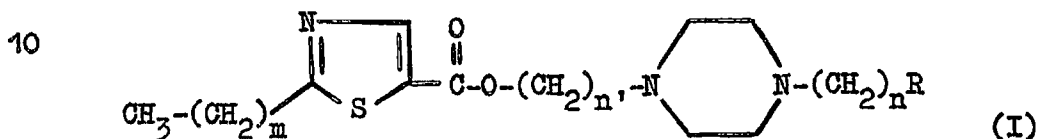
403786

-5 JUL.



La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos ésteres del ácido 2-alcohol-tiazol-5-carboxílico.

La invención tiene por objeto más particularmente un procedimiento de preparación de nuevos ésteres del ácido 2-alcohol-tiazol-5-carboxílico, de fórmula general I:



15 en la que n representa los números enteros 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, n' representa los números enteros 1, 2, 3, 4, ó 5, m representa los números enteros 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y R representa un radical fenilo no sustituido o sustituido, de fórmula general:



25 X_1 y X_2 , idéntico o diferentes, representan hidrógeno, un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un radical alcohilo

28.6.72.



403786

de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trihalometilo, ó R representa un heterociclo que comprende como máximo 6 átomos y que puede llevar uno o varios heteroátomos, así como sales de estos compuestos con un ácido mineral u orgánico.

En los compuestos I, los grupos X_1 y X_2 representan en especial un alcohol tal como un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo o un radical alcoxi tal como un radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, dietilaminoetoxi o trifluoroetoxi. El radical heterocíclico R puede ser en especial un radical piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pيرانilo, tiapيرانilo, oxazinilo o tiofénico, el valor del factor m es de preferencia 0, 1 ó 2.

Como compuestos obtenidos por el procedimiento según la invención se citan en especial:

2-propil-tiazol-5-carboxilato de ω -[4'-(0-metoxifenil)-1'-piperazino]-butilo y su diclorhidrato.

20 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(0,0'-dimetilfenil)-1'-piperazino]-etilo y su monoclorhidrato.

2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -(4'-bencil-1'-piperazino)etilo y su diclorhidrato.

2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -(4'-p-tolil-1'-piperazino)etilo y su diclorhidrato.

25
28.6.72.



403786

- 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -(4'-o-tolil-1'-piperazino)etilo y su clorhidrato.
- 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(p-metoxifenil)-1'-piperazino]-etilo y su diclorhidrato.
- 5 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]-etilo, su maleato y su diclorhidrato.
- 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -(4'- α -piridil-1'-piperazino)etilo y su maleato.
- 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -(4'-fenil-1'-piperazino)etilo y su diclorhidrato.
- 10 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-clorofenil)-1'-piperazino]-etilo y su monoclorhidrato.
- 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(m-trifluorometilfenil)-1'-piperazino]-etilo y su monoclorhidrato.
- 15 2-propil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-etoxifenil)-1'-piperazino]-etilo y su maleato.
- 2-metil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]-etilo y su maleato.
- 2-butil-tiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-piperazino]-etilo y su oxalato.
- 20

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención están dotados de interesantes propiedades fisiológicas. En especial poseen una actividad adrenolítica y vasodilatadora periférica que les hace aptos para ser utilizados en terapéutica, en el tratamiento de la

25
28.6.72.

-5 JUL.



403786

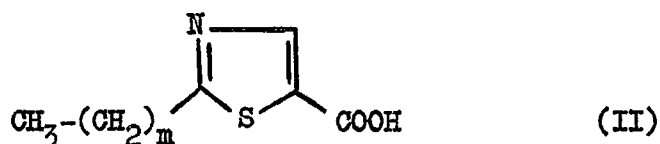
hipertensión, en la mejora de la circulación cerebral y el tratamiento de la jaqueca. Pueden ser utilizados por vía bucal, perlingual, transcutánea o rectal.

5 Pueden presentarse en forma de soluciones o suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, frascos de dosis múltiples, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos sublinguales y supositorios.

10 La posología utilizada puede escalonarse, por ejemplo, entre 10 y 100 mg por día en el adulto por vía parenteral, y entre 100 y 500 mg por vía bucal o rectal.

15 Las formas farmacéuticas tales como soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos sublinguales y supositorios, se preparan según los procedimientos usuales.

20 El procedimiento de preparación de los compuestos I, así como sales de estos compuestos con un ácido mineral u orgánico objeto de la invención, se caracteriza esencialmente por hacer reaccionar el ácido 2-alcohol-tiazol-5-carboxílico de fórmula general II:



25 en la que m tiene el significado anteriormente expuesto,
20.5.72.

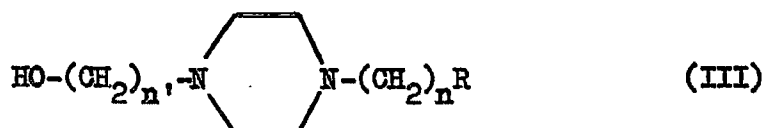
403786

-5 JUL 1972



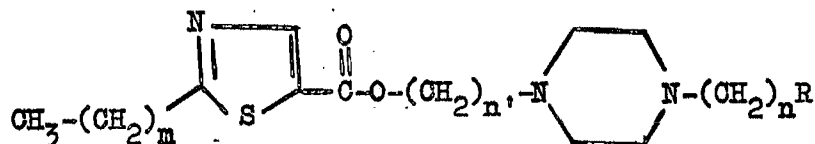
o un derivado funcional de este ácido, con un alcohol de fórmula general III:

5



en la que n', n y R conservan los significados antes expuestos, salificando eventualmente después, según los métodos usuales, el éster de fórmula general I que resulta:

10



15

con un ácido mineral u orgánico.

Para esterificar el alcohol III se puede utilizar el ácido 2-alcohol-tiazol-5-carboxílico II. Se opera entonces en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido paratoluensulfónico o el ácido clorhídrico, y se elimina el agua formada.

20

Se puede utilizar igualmente el cloruro o el anhídrido del ácido II, operando, de preferencia, en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina o piridina.

25

28.6.72.

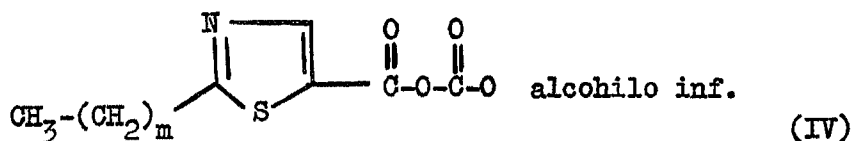


403786

El anhídrido del ácido 2-alcohol-tiazol-5-carboxílico II, puede obtenerse cómodamente haciendo reaccionar el ácido II con la dicitclohexilcarbodiimidina.

5 Para efectuar la esterificación se puede utilizar, igualmente, un anhídrido mixto del ácido II. Para preparar este anhídrido se hace reaccionar una base terciaria sobre el ácido II, y después se somete la sal que resulta a la acción de un cloroformiato de alcohol inferior para obtener el anhídrido mixto de fórmula general IV:

10



que se hace reaccionar con el alcohol III.

La base terciaria que se hace reaccionar con el ácido II es de preferencia, la trietilamina o la piridina.

20 La salificación del ácido II por la amina terciaria se efectúa en el seno de un disolvente orgánico como la acetona.

El cloroformiato de alcohol inferior que se hace reaccionar con la sal, es principalmente el cloroformiato de metilo o de etilo. Esta condensación se efectúa

25
28.6.72.



403786

túa, de preferencia, en medio acetónico.

La condensación del anhídrido mixto IV con el alcohol III, se efectúa de preferencia en medio acetónico. Conjuntamente con el éster deseado I, tiende a formarse un hemicarbonato de alcohol inferior, que se descompone inmediatamente en gas carbónico y el alcohol correspondiente.

La esterificación puede efectuarse igualmente haciendo reaccionar el ácido o uno de sus derivados funcionales con un alcoholato de fórmula:



15

en la que M representa un átomo de metal alcalino.

La eventual salificación de las funciones amina del ciclo piperacínico del éster I, puede ser efectuada en especial por acción del ácido conveniente sobre el éster I. Esta salificación se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona o éter.

20

Los piperazino-alcanoles empleados, están descritos en general en la bibliografía.

25
28.6.72.

El 4-bencilpiperazinoetanol puede obtener-

403786 -5 JUL 1972



se según el procedimiento descrito en *NATURWISSENSCHAFTEN* 52, (16) 405 (1966).

5 El 4- α -piridilpiperazinoetanol puede obtenerse según el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. 2.562.036.

El 4-o-tolilpiperazinoetanol se describe por C.B. POLLARD y T.H. WICKER *J.Am.Chem. Soc.* 76, 1853 (1954).

10 El 4-(p-metoxifenil)piperazinoetanol se describe en la Patente Inglesa 889.223.

El 4-(o-metoxifenil)piperazinobutanol se describe en la Patente de EE.UU. 2.922.788.

15 El 4-p-tolilpiperazinoetanol se describe por C.B. Pollard y T.H. Wicker, *J.Am.Chem. Soc.* 76, 1853 (1954), así como el 4-(o-clorofenil)piperazinoetanol.

20 El 4-(o-etoxifenil)piperazinoetanol, el 4-(2',5'-dimetilfenil)piperazinoetanol, el 4-(3-trifluorometilfenil)piperazinoetanol pueden prepararse por acción del óxido de etileno sobre las piperazinas sustituidas correspondientes. Las preparaciones de estos tres compuestos que no están descritas en la bibliografía, se dan en la parte experimental.

25 Los otros alcoholes de fórmula general V pueden ser preparados por los métodos conocidos, en particular los descritos en las referencias citadas anteriormente.
28.6.72.



403786

riormente.

Los ácidos 2-alcohol-tiazol-5-carboxílicos se obtienen por el procedimiento descrito en la Patente Francesa nº 2.047.876.

5 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

Preparaciones:

A) 4-(0,0'-dimetil-fenil)piperazinoetanol:

10 En una solución de 14,3 g de N-(2,6-dimetil fenil)piperazina en 38 cm³ de metanol, se añaden a -15°C, 43 cm³ de una solución metanólica de óxido de etileno que contiene 200 g/litro, se deja 90 horas en contacto, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y se rectifica el residuo, obteniendo 14,67 g de 4-(0,0'-
15 -dimetilfenil)piperazinoetanol, punto de ebullición = 146°C bajo 0,05 mm de mercurio.

B) 4-(m-trifluorometilfenil)piperazinoetanol:

20 De forma análoga a la del ejemplo anterior, partiendo de 17,3 g de N-(m-trifluorometilfenil)piperazina, se obtienen 15,8 g de 4-(m-trifluorometilfenil)piperazino etanol, punto de ebullición = 143°C bajo 0,1 mm de mercurio.

C) 4-(o-etoxifenil)piperazinoetanol:

25 De forma análoga a la del ejemplo A), partiendo de 10,3 g de N-(o-etoxifenil)piperazina, se obtie-

28.6.72.



-5 ml

403786

nen 7,9 g de 4-(o-etoxifenil)piperazinoetanol, punto de ebullición = 148°C bajo 0,1 mm de mercurio.

Ejemplo I : Diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -(4'-fenil-1'-piperazino)etilo:

5 Se suspenden 10,27 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico en 70 cm³ de acetona, se añade una solución de 9,10 g de trietilamina en 20 cm³ de acetona y después en veinte minutos y manteniendo la temperatura entre +6°C y +8°C una solución de 8,14 g de cloroformiato de etilo en 30 cm³ de acetona; se deja que la mezcla reaccionante alcance la temperatura ambiente, se filtra con succión y lava el precipitado con acetona; se enfrían los filtrados reunidos a +8°C se añade una solución de 12,37 g de 10 4-fenil-1'-piperazinoetanol (obtenido según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 6, 133-135, 1963) en 30 cm³ 15 de acetona, se deja en contacto durante una noche y se evapora la acetona; se toma el residuo oleoso con 150 cm³ de éter y 10 cm³ de agua, se lava la fase etérea con una solución acuosa al 20% de carbonato potásico para llevar a 20 pH 10, se decanta la fase orgánica y se vuelven a extraer las fases acuosas con éter; se lavan con agua las fases etéreas reunidas, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo, y se filtra y evapora el disolvente; se obtienen 17,5 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de 25 β -(4'-fenil-1'-piperazino)etilo; se disuelven 17,24 g de

28.6.72.

- 3 JUL.



403786

la base obtenida anteriormente en 30 cm³ de etanol, se
 añade la cantidad estequiométrica de solución etanólica
 de ácido clorhídrico 4,29 N, se filtra con succión y seca
 el precipitado. Se purifica el producto por recristaliza-
 5 ción en isopropanol obteniéndose 10 g de diclorhidrato de
 2-propiltiazol-5-carboxilato de β-(4'-fenil-1'-piperazino)
 etilo, en forma de cristales incoloros, solubles en clo-
 roformo, bastante solubles en agua y metanol, poco solu-
 bles en etanol, e insolubles en éter, acetona, y benceno,
 10 que funden a 160°C.

Análisis : C₁₉H₂₅N₃O₂S, 2HCl = 432,41
 Calculado C% 52,77, H% 6,29, Cl% 16,4, N% 9,72, S% 7,41
 Encontrado 52,5 6,1 16,3 9,5 7,6

Espectro U.V. en etanol :
 15 Máximo en 245 nm E₁^{1%} / cm = 502

Espectro I.R. en KBr :
 Picos en 3000, 2960, 2400, 1720, 1600 y 1500 cm⁻¹

Ejemplo II : Diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-car-
boxilato de β-4'-(o-metoxifenil)-1'-
 20 piperazino7etilo:

Se suspenden 10,3 g de ácido 2-propiltia-
 zol-5-carboxílico en 70 cm³ de acetona, se añade una solu-
 ción de 9,1 g de trietilamina en 20 cm³ de acetona, se en-
 fría a +6°C y se añade una solución de 8,1 g de cloroformo
 25 miato de etilo en 35 cm³ de acetona, con agitación y man-
 23.5.72.

403786

-5 III



5 teniendo la temperatura en +6°C; se deja alcanzar la temperatura ambiente y se continúa la agitación durante treinta minutos; se filtra, se lava el precipitado con acetona, se enfrían a +8°C las fases acetónicas reunidas, se añade una solución de 14,2 g de 4-(o-metoxifenil)piperazinoetanol (obtenido según el procedimiento descrito en Chem. Abstr., 52, p. 20216 c, 1958) en 70 cm³ de acetona con agitación y manteniendo la temperatura en +8°C; se deja que la solución alcance la temperatura ambiente, y se mantiene en contacto durante 48 horas; después se evapora a sequedad; se toma el residuo oleoso con 150 cm³ de éter, se lava la fase etérea con agua, después con una solución acuosa al 20% de carbonato de potasio y finalmente con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado; se seca sobre sulfato magnésico, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora a sequedad; se obtienen 16,9 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β-[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo.

20 Se disuelven los 16,9 g de base en 170 cm³ de etanol, se añaden 20 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico 4,3 N, se filtra, se lava el precipitado con etanol y se seca; por recristalización en etanol se obtienen 9,1 g de diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β-[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo en forma de cristales incoloros, solubles en agua, metanol, inso-

25 28.6.72.

403786

75 JU



lubles en éter, benceno y acetona, que funden a 170°C.

Análisis : $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S = 462,43$

Calculado : N% 9,08, S% 6,93, Cl% 15,33

Encontrado: 8,62-8,63 6,58-6,61 15,01-14,94

5 Espectro I.R.-KBr:

Bandas en 3000, 2400, 1700, 1600, 1420, 1280, 1100, 1010,
750 y 630 cm^{-1}

Espectro U.V. en etanol :

Máximo en 247 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 350$

10 Obtención del maleato :

A 1,19 g de ácido maléico en solución en
150 cm^3 de éter, se añaden 4 g de 2-propiltiazol-5-carbo-
xilato de β -[4'-(o-metoxifenil)1'-piperazino]etilo en so-
lución en 50 cm^3 de éter, se deja en contacto durante dos
15 horas y treinta minutos, se aísla el precipitado formado
filtrando con succión, se lava con éter y se recristaliza
en acetato de etilo obteniendo 4,4 g de maleato de 2-pro-
piltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-pipe-
razino]etilo. Punto de fusión = 133°C.

20 Análisis : $C_{24}H_{31}N_3O_7S = 505,595$

Calculado : C% 57,02, H% 6,18, N% 8,31, S% 6,34

Encontrado 56,8 6,0 8,0 6,4

Ejemplo III : Clorhidrato de 2-propiltiazol-5-carbo-
xilato de β -[4'-(o-clorofenil)-1'-pi-
perazino]etilo:

25
28.6.72.

403786



Se añade una solución de 7,9 g de trietila
mina en 25 cm³ de acetona a una suspensión de 8,9 g de
ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico en 60 cm³ de acetona,
se enfría a +6°C, se añade en veinte minutos una solución
5 de 6,8 g de cloroformiato de etilo en 25 cm³ de acetona,
bajo agitación y manteniendo la temperatura entre +6°C y
+8°C; se deja que la mezcla reaccionante alcance la tem-
peratura ambiente, se filtra, se lava el precipitado con
acetona, se enfrían a +8°C los filtrados reunidos, se
10 añade una solución de 9,6 g de 4'-(o-clorofenil)piperazi-
noetanol en 40 cm³ de acetona con agitación y manteniendo
la temperatura entre 8° y 10°C; se deja que la solución al
cance la temperatura ambiente, se agita durante tres horas
y se deja en contacto durante 12 horas; se evapora la ace-
15 tona, se toma el residuo con 50 cm³ de éter y 10 cm³ de
agua, se lava la fase etérea con una solución acuosa al
10% de carbonato potásico hasta neutralidad de las aguas
de lavado y después con agua, se seca sobre sulfato magné-
sico, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora
20 a sequedad; se obtienen 14,6 g de 2-propiltiazol-5-carbo-
xilato de β- $\left[4'-(o\text{-clorofenil})-1'\text{-piperazino}\right]$ etilo.

Se disuelven los 14,6 g de base obtenida
anteriormente en 250 cm³ de éter y se añaden 8,60 cm³ de
solución etanólica de ácido clorhídrico 4,29 N; se filtra,
25 se lava el precipitado con éter y se seca; se obtienen
10.7.73.



5 JUL 1972

403786

13,8 g de clorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-clorofenil)-1'-piperazino]etilo.

5 Para el análisis se recristaliza el compuesto en isopropanol; el punto de fusión permanece inalterado.

El producto se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en agua, metanol, y etanol, insolubles en éter, que funden a 145°C.

Análisis : $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_2S = 430,39$

10 Calculado C% 53,02, H% 5,85, Cl% 16,48, N% 9,76, S% 7,45

Encontrado 52,8 5,8 16,5 9,6 7,4

Espectro U.V. en etanol :

Máximo en 250 nm $E_{1cm}^{1\%} = 400$

Espectro I.R. - KBr :

15 Bandas en 3080, 2960, 2920, 2880, 2840, 2680, 2500, 1700, 1580, 1440, 1280, 1100, 1010 y 750 cm^{-1}

Ejemplo IV : Diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -(4'-p-tolil-1'-piperazino)-etilo:

20 Se suspenden 9,8 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico en 70 cm^3 de acetona, se añade una solución de 6,4 g de trietilamina en 20 cm^3 de acetona y se enfría a 6°C; se añade una solución de 6,5 g de cloroformiato de etilo en 30 cm^3 de acetona agitando y manteniendo la temperatura entre 6°C y 8°C; se lleva a temperatura ambiente

25
28.6.72.



403786

te, se agita durante cuarenta minutos, se filtra y lava el precipitado con acetona; se enfrían los filtrados reunidos a 82C, se añade una solución de 11 g de 4-p-tolilpiperazinoetanol (obtenido según el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 76, 1854, 1954) en 40 cm³ de acetona y manteniendo la temperatura entre 82 y 102C y se deja en contacto durante cuarenta y ocho horas; se evapora la acetona, se toma el residuo en 200 cm³ de éter y 20 cm³ de agua, se lava la fase etérea con una solución acuosa de carbonato potásico al 20%, y después con agua hasta pH neutro; se seca sobre sulfato magnésico, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora el éter; se toma el residuo con 5 cm³ de éter de petróleo, se recristaliza el precipitado en éter isopropílico y se obtienen 7,8 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β-(4'-p-tolil-1'-piperazino)etilo en forma de cristales incoloros que funden a 502C.

Análisis : C₂₀H₂₇N₃SO₂ = 373,50
 Calculado N%, 11,25 S%, 8,58
 Encontrado 11,11-11,03 8,67-8,67

Se disuelven los 7,8 g del compuesto obtenido anteriormente en 80 cm³ de etanol, se añaden 9,8 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico 4,29 N, se filtra y se recristaliza el precipitado en etanol; se obtienen 7,3 g de diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato

25
 28.6.72.

403786

27



de β -(4'-p-tolil-1'-piperazino)etilo en forma de cristales incoloros, solubles en agua, etanol, metanol y cloroformo, e insolubles en benceno y éter, que funden a 183°C.

Análisis : $C_{20}H_{27}N_3SO_2 \cdot 2HCl = 446,43$

5 Calculado : C%, 53,80 H%, 6,55 Cl%, 15,89 N%, 9,41 S%, 7,18

Encontrado 53,5 6,5 16,0 9,6 6,8

Espectro U.V. en etanol :

Máximo en 247 nm $E_{1cm}^{1\%} = 488$

Espectro I.R. - KBr :

10 Presencia de N^+ a 2440 cm^{-1} , de C=O a 1720 cm^{-1} y de C=O éster aromático a 1100 cm^{-1}

Ejemplo V : Diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -(4'-bencil-1'-piperazino)etilo:

15 Se suspenden 8,9 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico en 60 cm^3 de acetona, se añade una solución de 7,9 g de trietilamina en 25 cm^3 de acetona y se enfría a 6°C; se añade una solución de 6,8 g de cloroformiato de etilo en 25 cm^3 de acetona agitando y manteniendo la temperatura entre 6°C y 8°C; se lleva a temperatura ambiente, se agita durante cuarenta minutos, se filtra y se aclara el filtrado con acetona; se añade a los filtrados reunidos una solución de 8,8 g de 4-bencilpiperazinoetanol (obtenido según el procedimiento descrito en Chem. Abst.

25 65, 16970 f, 1966) en 25 cm^3 de acetona manteniendo la tem

10.7.73.

-5 JUL 1972



403786

peratura entre 80 y 100C y se deja en contacto durante 18 horas; se evapora la acetona, se toma el residuo con 100 cm³ de éter y 10 cm³ de agua, se lava la fase etérea con una solución acuosa al 10% de carbonato potásico, después con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora el éter. Después de reprecipitar en una mezcla de acetona-agua y lavar los cristales con etanol con 10% de agua, se obtienen 6,4 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β-(4'-bencil-1'-piperazino)etilo que funde a 480C.

Análisis : C₂₀H₂₇N₃SO₂ = 373,50
 Calculado S%, 8,58
 Encontrado 8,57-8,54

Se disuelven los 6,4 g del compuesto obtenido anteriormente, en 35 cm³ de etanol, se añaden 8 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico 4,29 N y se filtra; por recristalización en etanol se obtienen 5,3 g de diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β-(4'-bencil-1'-piperazino)etilo en forma de cristales incoloros solubles en agua, poco solubles en cloroformo, e insolubles en éter y benceno, que funden a 2080C.

Análisis : C₂₀H₂₇N₃SO₂.2HCl = 446,43
 Calculado C% 53,80, H% 6,55, Cl% 15,89, N% 9,41, S% 7,18
 Encontrado 53,8 6,3 15,8 9,3 6,9

28.6.72.

-5 JUL



Espectro U.V. en etanol :

Máximo en 256 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 261$

Espectro I.R. :

5 Presencia de N^+ a 2440 cm^{-1} , de carbonilo a 1715 cm^{-1} , de anillo aromático monosustituído a 750 y 699 cm^{-1} y de tiazol a 1673 y 1653 cm^{-1} .

Ejemplo VI : Diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de ω -4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino/butilo :

10 Se suspenden 6,9 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico en 60 cm^3 de acetona, se añade una solución de 4,5 g de trietilamina en 20 cm^3 de acetona, se enfría a $+6^{\circ}\text{C}$ y se añade una solución de 4,6 g de cloroformiato de etilo en 25 cm^3 de acetona, con agitación y manteniendo
15 do la temperatura entre $+6^{\circ}$ y $+8^{\circ}\text{C}$; se lleva a temperatura ambiente, se agita durante 1 hora, se filtra y enjuaga el filtrado con acetona; se enfrían los filtrados reunidos a $+8^{\circ}\text{C}$, se añade una solución de 9,3 g de 4-(o-metoxifenil)piperazinobutanol (preparado según el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. nº 2.922.788) en 30
20 cm^3 de acetona, manteniendo la temperatura entre $+8^{\circ}$ y $+10^{\circ}\text{C}$ y se deja en contacto durante cuarenta y ocho horas; se evapora a sequedad, se toma el residuo con 200 cm^3 de éter y 20 cm^3 de agua, se separa la fase etérea, se lava
25 con una solución acuosa al 20% de carbonato potásico, y
28.6.72.

403786

27



después con agua; se trata con carbón activo, se filtra, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad; se obtienen 11,3 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de ω -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]butilo.

5 Se disuelven los 11,3 g de base en 14 cm³ de etanol, se añaden 12,6 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico 4,29 N y se filtra; se recristaliza el precipitado en etanol obteniéndose 6,6 g de diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de ω -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]butilo en forma de cristales incoloros, solubles en agua, metanol, etanol y cloroformo, e in-
10 solubles en éter y benceno, que funden a 160°C.

Análisis : C₂₂H₃₁N₃O₃S 2HCl = 490,49

Calculado : C%, 53,86 H%, 6,78 Cl%, 14,46 N%, 8,57 S%, 6,54

15 Encontrado 54,1 6,8 14,2 8,4 6,2

Espectro U.V. en etanol :

Máximo a 243 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 340

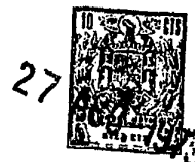
Espectro I.R. - KBr :

20 Presencia de N⁺ a 2380 cm⁻¹, de C=O a 1700 cm⁻¹ y de C=N- tiazol a 1600 cm⁻¹

Ejemplo VII : Clorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(O,O'-dimetilfenil)-1'-piperazino]etilo:

25 Se suspenden 9,85 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico en 70 cm³ de acetona, se añade una solu-
10.7.73.

403786



ción de 6,4 g de trietilamina en 20 cm³ de acetona, se en-
fría a + 6°C y se añade una solución de 6,55 g de cloro-
formiato de etilo en 30 cm³ de acetona, con agitación y
manteniendo la temperatura entre +6° y +8°C; se deja al-
5 canzar la temperatura ambiente, se agita durante una hora,
se filtra y lava el filtrado con acetona; se enfrían los
filtrados reunidos a +6°, +8°C, se añade una solución de
11,72 g de 4'-(O,O'-dimetilfenil)piperazinoetanol (obte-
nido según el procedimiento descrito en la parte A de las
10 preparaciones) en 30 cm³ de acetona, con agitación; se
agita durante treinta minutos y se deja en contacto duran-
te ochenta y cuatro horas; se evapora a sequedad bajo va-
cío, se toma el residuo con 200 cm³ de éter y 20 cm³ de
agua, se separa la fase etérea, se lava con una solución
15 acuosa al 10% de carbonato potásico y después con agua, se
trata con carbón activo, se filtra, se seca sobre sulfa-
to magnésico, se filtra y se evapora a sequedad bajo va-
cío; se obtienen 19,17 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato
de β -[4'-(O,O'-dimetilfenil)-1'-piperazino]etilo.

20 Se trituran 19 g de la base con 105 cm³
de ácido clorhídrico N, se filtra con succión, se empas-
ta el residuo con éter, se filtra con succión, se lava el
residuo con acetona y se recrystaliza en agua; se obtienen
6,53 g de clorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de
25 β -[4'-(O,O'-dimetilfenil)-1'-piperazino]etilo en forma de

10.7.73.



403786

cristales incoloros solubles en metanol, etanol, cloroformo y agua, e insolubles en benceno y éter, que funden a 195°C.

Análisis : $C_{21}H_{30}ClN_3O_2S = 424,00$

5 Calculado : C%, 59,48 H%, 7,13 Cl%, 8,36 N%, 9,91 S% 7,56

Encontrado: 59,6 7,1 8,5 9,6 7,7

Espectro I.R. - KBr :

Presencia de $\equiv CH$ a 2940 cm^{-1} , de N^+ , Cl^- a 2540 cm^{-1} , de $C=O$ éster a 1700 cm^{-1} y de $\equiv C-O$ a 1290 y 1100 cm^{-1}

10 Ejemplo VIII : Clorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(m-trifluorometilfenil)-1'-piperazino]etilo:

Operando como en el ejemplo VII, a partir de 9,85 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico, 6,4 g de trietilamina, 6,55 g de cloroformiato de etilo y 13,72 g de 4'-(m-trifluorometilfenil)piperazinoetanol, (obtenido según el procedimiento descrito en la parte B de las preparaciones), se obtienen 21,45 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(m-trifluorometilfenil)-1'-piperazino]etilo. Haciendo actuar 104 cm^3 de ácido clorhídrico N sobre 21,2 g de base, se obtienen 6,7 g de clorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(m-trifluorometilfenil)-1'-piperazino]etilo.

25 El compuesto se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en agua, metanol y etanol, e 28.6.72.



403786

a 198°C.

Análisis : $C_{20}H_{27}N_3O_2S$, HCl = 409,97

Calculado : C%, 58,59 H%, 6,88 Cl% 8,65 N%, 10,25 S%, 7,82

Encontrado: 58,8 6,5 8,9 10,4 7,7

5 Espectro U.V. en etanol:

Máximo en 247 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 338$

Espectro I.R. - KBr :

Presencia de N^+ a 2560 cm^{-1} , de C=O éster a 1720 cm^{-1} y de C=N-tiazol a 1600 cm^{-1} .

10 El 4-(o-tolil)piperazino etanol se obtiene según el procedimiento descrito por POLLARD y colaboradores, J.Am. Chem Soc. 76, 1853-5, 1954.

Ejemplo X : 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(p-metoxifenil)1'-piperazino]etilo y su diclorhidrato:

15 Operando como en el ejemplo VII, a partir de 8,8 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico, 5,8 g de trietilamina, 5,9 g de cloroformiato de etilo y 10,6 g de 4-(p-metoxifenil)piperazinoetanol, se obtienen 11,4 g de 20 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(p-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo en forma de cristales incoloros, solubles en metanol, éter, benceno, acetona y cloroformo, e insolubles en agua, que funden a 77°C.

10.7.73.



403786

Análisis : $C_{20}H_{27}N_3O_3S = 389,50$

Calculado : S%, 8,23 N%, 10,78

Encontrado: 7,91-7,89 10,65-10,62

5 El 4-(p-metoxifenil)piperazinoetanol se ob-
tiene según el procedimiento descrito en la Patente ingle-
sa nº 889.223 (C.A. 1962, 57, 13778 a).

Haciendo reaccionar 15 cm³ de solución eta-
nólica de ácido clorhídrico 3,15 N con 9,2 g de la base,
se obtienen 5,9 g de diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-
10 carboxilato de β -[4'-(p-metoxifenil)-1'-piperazino]eti-
lo, en forma de cristales incoloros, solubles en agua, me-
tanol y cloroformo, poco solubles en etanol, e insolubles
en éter y benceno, que funden a 168°C.

Análisis : $C_{20}H_{27}N_3O_3S, 2HCl = 462,43$

15 Calculado : C%, 51,94 H%, 6,32 Cl%, 15,33 N%, 9,08 S% 6,93

Encontrado: 52,0 6,0 15,3 9,3 6,6

Espectro U.V. etanol :

Máximo a 242 nm $E_{1cm}^{1\%} = 465$

Espectro I.R - KBr :

20 Presencia de N^+ a 2400 cm⁻¹, de C=O éster a 1720 cm⁻¹ y de
C=N-tiazol a 1620 cm⁻¹

Ejemplo XI : 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -(4'-
- α -piridil-1'-piperazino)etilo y su
maleato :

25
28.6.72.

Operando como en el ejemplo VII a partir de

9,8 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico, 6,4 g de trietilamina, 6,5 g de cloroformiato de etilo y 10,2 g de 4-(α' -piridil)piperazinoetanol, se obtienen 5,4 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -(4'- α -piridil-1'-piperazino) etilo, en forma de cristales incoloros solubles en éter, etanol, benceno y acetona e insolubles en agua, que funden a 56°C.

Análisis : $C_{18}H_{24}N_4O_2S = 360,47$
Calculado : C%, 59,97 H%, 6,71 N%, 15,54 S%, 8,90
10 Encontrado: 59,7 6,6 15,5 8,7

El 4-(α' -piridil)piperazinoetanol se obtiene según el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. nº 2.562.036.

Haciendo reaccionar una solución de 1,45 g de ácido maléico en 100 cm³ de éter con una solución de 4,5 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -(4'- α -piridil-1'-piperazino)etilo en 50 cm³ de éter, se obtienen 4 g de maleato en forma de cristales incoloros, solubles en metanol, poco solubles en agua y etanol, e insolubles en éter, que funde a 154°C.

Análisis : $C_{22}H_{28}N_4O_6S = 476,54$
Calculado : C%, 55,45 H%, 5,92, N%, 11,76 S%, 6,73
20 Encontrado: 55,4 5,8 11,5 6,4

Espectro I.R. - KBr :

25 Presencia de C=O éster a 1720 cm⁻¹ y de C=N tiazol a 1600
28.6.72.

403786



cm⁻¹

Ejemplo XII : 2-metiltiazol-5-carboxilato de β-4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino7etilo y su maleato:

5 A la suspensión de 8,59 g de ácido 2-metil
tiazol-5-carboxílico (compuesto descrito por RUBLEW Ann.
259, 271) en 60 cm³ de acetona, se añaden 7,28 g de trie-
tilamina en 30 cm³ de acetona, después en treinta minutos
a + 50°C, se añaden 7,16 g de cloroformiato de etilo en so-
10 lución en 30 cm³ de acetona, se agita durante una hora a
temperatura ambiente, se elimina por filtración el clorhi-
drato de trietilamina formado, se añaden al filtrado en
quinze minutos, 14,1 g de 4-(o-metoxifenil)piperazinoeta-
nol, se deja en contacto durante cuarenta horas, se elimi-
15 na la acetona por destilación a presión reducida, se di-
suelve el residuo en éter, se lava la solución etérea
con carbonato potásico, y con agua, se seca y elimina el
disolvente por destilación, se recristaliza el residuo en
hexano, se prepara el diclorhidrato por acción de una so-
20 lución etanólica de ácido clorhídrico, se recristaliza el
diclorhidrato en etanol, y se aísla la base por adición
de carbonato potásico obteniéndose 7,15 g de 2-metiltia-
zol-5-carboxilato de β-4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazi-
no7etilo. Punto de Fusión 73°C.

10.7.73.

403786



Análisis : $C_{18}H_{23}N_3O_3S = 361,46$

Calculado : C%, 59,81 H%, 6,41 N%, 11,62, S%, 8,87

Encontrado: 60,1 6,3 11,6 8,7

A 4 g de 2-metiltiazol-5-carboxilato de
5 β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo, en solución
en 145 cm³ de éter seco, se añaden 1,27 g de ácido maléi-
co en solución en 200 cm³ de éter, se aísla por filtrado
con succión el precipitado formado, y se recristaliza en
10 agua obteniéndose 5 g de maleato de 2-metiltiazol-5-car-
boxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo.
Punto de fusión 108-109°C.

Análisis : $C_{22}H_{27}N_3O_7S = 477,53$

Calculado : C%, 55,33, H%, 5,70, N%, 8,80, S% 6,71

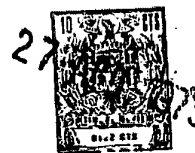
Encontrado 55,1 5,8 8,7 6,5

15 Ejemplo XIII : Maleato de 2-propiltiazol-5-carboxila-
to de β -[4'-(o-etoxifenil)-1'-piperazino]etilo:

De modo análogo al del ejemplo VII a par-
tir de 5,5 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico, de 7
20 g de 4-(o-etoxifenil)piperazinoetanol (obtenido según el
procedimiento descrito en la parte C de las preparaciones),
de 3,6 g de trietilamina y de 3,7 g de cloroformiato de
etilo, se obtienen 4,8 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato
de β -[4'-(o-etoxifenil)-1'-piperazino]etilo. Punto de fu-
25 sión 42°C.

28.6.72.

403786



Análisis : $C_{21}H_{29}N_3O_3S = 403,53$

Calculado : C%, 62,50 H%, 7,24, N% 10,41, S% 7,95

Encontrado: 62,7 7,3 10,7 7,8

5 A una solución de 1,25 g de ácido maléico en 80 cm³ de éter se añaden 4,35 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-etoxifenil)-1'-piperazino]etilo en solución en 20 cm³ de éter, se aislan por filtrado con succión los cristales formados, y se recristaliza en isopropanol, obteniéndose 5,2 g de maleato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-etoxifenil)-1'-piperazino]etilo. Punto de fusión = 77°C.

10 Análisis : $C_{25}H_{33}N_3O_3S = 519,60$

Calculado : C%, 57,78, H%, 6,40, N%, 8,09, S%, 6,17

Encontrado: 57,5 6,3 8,2 5,9

15 Ejemplo XIV : Diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo:

a) anhídrido del ácido 2-propil-tiazol-5-carboxílico:

20 En una solución de 950,76 g de ácido 2-propiltiazol-5-carboxílico en seis litros de tetrahidrofurano, se introduce en una hora, una solución de 573,6 g de dicitclohexilcarbodiimida en 4,5 litros de tetrahidrofurano, se agita durante tres horas y se elimina por filtración la dicitclohexilurea formada.

10.7.73.

25 JUN 1972



403786

b) esterificación :

Al filtrado obtenido anteriormente se añaden en cuarenta minutos 655 g de 4-(o-metoxifenil)piperazinoetanol en solución en 2,2 litros de tetrahidrofurano, se abandona la solución reaccionante durante dos días, se concentra a sequedad por destilación a presión reducida, se añade éter al residuo, se elimina por filtración un ligero residuo insoluble, se lava la solución etérea con una solución acuosa de carbonato potásico, se extraen los lavados alcalinos con éter, se reúnen las soluciones etéreas se lava con agua y seca, se añade carbón activo, se agita, se elimina el carbón activo por filtración, se concentra a sequedad por destilación a presión reducida, se disuelve el residuo en éter, se elimina por filtración un ligero residuo insoluble, se concentra a sequedad por destilación a presión reducida, se disuelve el residuo en éter, se elimina nuevamente por filtración el residuo insoluble, se concentra casi a sequedad por destilación a presión reducida, se aíslan por filtrado con succión los cristales formados, se les lava con éter de petróleo (punto de ebullición 65-75°C) y se les seca obteniendo 692 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo, Punto de fusión = 59°C.

A partir del filtrado etéreo y del éter de petróleo, se recupera una segunda fracción de 72 g de
25
28.6.72.



2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)]-1'-piperazino/etilo.

c) diclorhidrato :

Se disuelven 671 g de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)]-1'-piperazino/etilo, anteriormente obtenido, en 6 litros de etanol, se añaden 937 cm³ de una solución alcohólica de clorhídrico gaseoso de 3,67 moles/litro, se abandona la mezcla reaccionante durante quince horas a 0°C, se aíslan por filtrado con succión los cristales formados, se les lava con éter y se les recrystaliza en etanol tratando con carbón activo, obteniéndose 642 g de diclorhidrato de 2-propiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)]-1'-piperazinoetilo, punto de fusión = 190°C.

Análisis : C₂₀H₂₉N₃O₃SCl₂ = 462,43
 Calculado : Cl%, 15,33 S%, 6,92 N%, 9,08
 Encontrado: 15,51 7,06 9,15

Este compuesto es idéntico al obtenido por el procedimiento del ejemplo II.

Ejemplo XV : Oxalato de 2-butiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)]-1'-piperazino/etilo:

Se mezclan bajo nitrógeno 10,66 g de 2-butiltiazol-5-carboxilato de etilo y 11,82 g de 4-(o-metoxifenil)piperazinoetanol, se añaden 10,6 g de metilato de

25
28.6.72.

403786

27



sodio, se lleva la mezcla a 140°C manteniéndola durante tres horas treinta minutos, se enfría, se añade éter, se deja en contacto 1 hora, se decanta, se filtra con succión las fases etéreas reunidas, se lava el filtrado con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a sequedad bajo presión reducida obteniendo un aceite que se cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla de cloroformo-acetona (2 : 1).

Se aislan de esta manera 9,9 g de 2-butiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo.

d) oxalato

Se disuelven 7,7 g de base obtenida anteriormente en 15 cm³ de etanol, se añade una solución de 2,41 g de ácido oxálico en 15 cm³ de etanol, se lleva la mezcla a ebullición, se enfría, se filtra con succión, se lava el filtrado con etanol y después con éter, y se recristaliza el residuo en etanol obteniéndose 5,17 g de oxalato de 2-butiltiazol-5-carboxilato de β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazino]etilo, en forma de producto sólido de color ocre, soluble en ácido acético, poco soluble en etanol, benceno y acetona, e insoluble en éter y agua.

10..7..73.



403786

Análisis : $C_{23}H_{31}N_3O_7S = 493,57$

Calculado : C%, 55,96, H%, 6,33 N%, 8,51 S%, 6,49

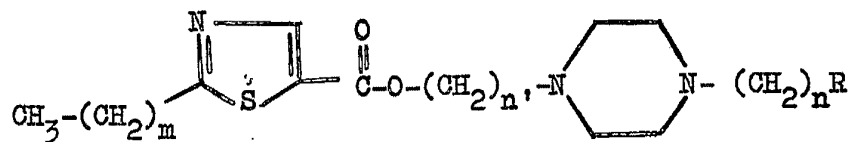
Encontrado: 56,0 6,5 8,5 6,3.

5 La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Francia, el 14 de Junio de 1971, bajo el Nº
71-21466, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

10 Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si
guientes:

1.- Un procedimiento de preparación de com
puestos de fórmula general I:



(I)

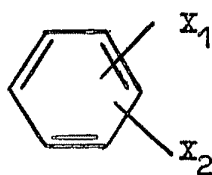
28.6.72.



403786

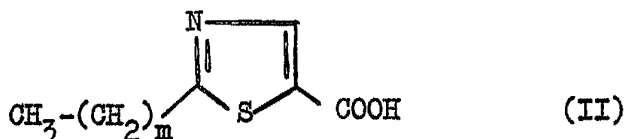
en la que n representa un número entero que varía entre 0 y 5, n' representa un número entero que varía entre 1 y 5, m representa un número entero que varía entre 0 y 5, y R representa un radical fenilo no sustituido o sustituido de fórmula general:

5



X_1 y X_2 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un radical alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trihalógenometilo, o R representa un heterociclo que comprende 6 átomos como máximo y que puede llevar uno o varios heteroátomos, así como sales de estos compuestos con un ácido mineral u orgánico, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido 2-alcohitiazol-5-carboxílico de fórmula general II:

10



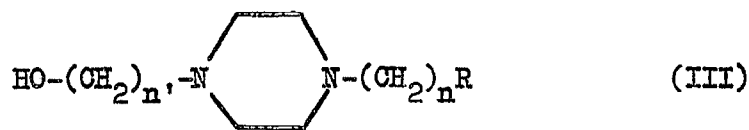
15
28.6.72.

en la que m tiene el significado anteriormente expuesto,



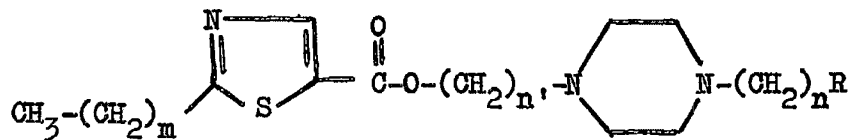
403786

o un derivado funcional de este ácido, con un alcohol de fórmula general III:



en la que n' , n y R tienen el significado antes expuesto, salificando eventualmente después el éster de fórmula general I que resulta :

5



(I)

con un ácido mineral u orgánico.

2.- Un procedimiento de preparación de nuevos ésteres del ácido 2-alcohol-tiazol-5-carboxílico.

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

10

28.6.72.



-5 JUL

403786

Esta Memoria consta de treinta y siete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

-5 JUL. 1972

P. A.

Alberto de Elzaburu
por Poder.

G.D.S.
28.6.72.