

408565



P. - 52.434

DP. LG/Be
Int. Cl.: <u>C07D // A61K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de CHEMISCHE WERKE ALBERT AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en Albertstrasse 10-14, Wiesbaden-Biebrich,
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIAMINAS
CICLICAS DISUSTITUIDAS EN N,N' "
(Clase Internacional C07d, A61k)

408565

29



Se conocen algunas diaminas cíclicas mono-
aciladas y su actividad químico-terapéutica. Estas han
logrado importancia por ejemplo contra parásitos. Así,
el citrato de dietilamida de ácido 4-metil-piperazin-
carboxílico-(1) es empleado con éxito contra infeccio-
nes de Filarias y Dictyocaulus, y la metil-4-(β,β,β -
-tris-(4-cloro-fenil)-propionil)piperazina se emplea
contra infecciones de lombrices lanceoladas (*dicroeni-*
cum lanceatum) y el ácido de piperazín-ditiocarboxíli-
co-(1) se emplea contra Ascáridos.

Se ha encontrado ahora que el cuadro de dia-
midas cíclicas disustituídas en N,N^o para fines tera-
péuticos puede ser ampliado mediante diaminas cíclicas
disustituídas en N,N^o de la fórmula (I) (véase hoja
de fórmulas) terapéuticamente eficaces, en la cual fór-
mula R₁ significa un radical heterocíclico mononuclear
o polinuclear con 4 a 10 átomos de carbono en el sis-
tema de anillo, que eventualmente puede estar al me-
nos parcialmente hidrogenado y/o sustituido por gru-
pos halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, ami-
no o alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, y el que
está presente un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre,
el cual sin embargo está unido con un átomo de carbo-
no al grupo $\text{-C-N} \begin{matrix} \diagdown \\ | \\ \text{x} \end{matrix}$;

25

408565



- 5 R_2 significa un radical carbocíclico o heterocíclico mononuclear o polinuclear con 4 a 10 átomos de carbono en el sistema de anillo, en que el radical está eventualmente al menos parcialmente hidrogenado y/o está sustituido al menos una vez por grupos nitro, halógeno, tales como flúor, cloro, bromo, yodo, y además grupos trifluorometilo, alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi, o amino, y no contiene más de un heteroátomo en el anillo;
- 10 R_3 significa uno o dos sustituyentes en forma de grupos alcoholo con 1 ó 2 átomos de carbono, o de grupos fenilo;
- X significa oxígeno, azufre, o un grupo NH;
- 15 Y significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono en la cadena y con hasta 3 átomos de carbono en las correspondientes cadenas laterales, estando el grupo alcoholeno de cadena recta también sustituido eventualmente por fenilo; y n significa 2 ó 3;
- 20 o mediante sales por adición de ácido de estos compuestos.

Estos compuestos son interesantes sobre todo a causa de su efecto psicoterapéutico.

- 25 En los compuestos de la fórmula (I) R_1 puede significar un radical mononuclear, de cinco ó seis

408565



miembros con 4 ó 5 átomos de carbono en el anillo. Tanto los radicales R_1 mononucleares como también los polinucleares pueden tener uno o varios de los sustituyentes arriba citados. Radicales R_1 apropiados son, por ejemplo, radicales furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, pirilo, dihidropirilo, tetrahidropirilo, pironilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, quinoleilo, dihidroquinoleilo, tetrahidroquinoleilo, isquinoleilo, dihidroisquinoleilo y tetrahidroisquinoleilo, pero preferiblemente radicales de la fórmula (IX) (Véase hoja de fórmulas).

De acuerdo con una forma de realización preferida del invento, Y es un radical alcohileno no ramificado con uno o dos átomos de carbono o un radical alcohileno, preferiblemente metileno, sustituido por un grupo fenilo.

El radical cíclico R_2 puede ser de naturaleza aromática o cicloalifática. Cuando R_2 es un radical heterocíclico, puede ser un anillo de cinco o seis miembros. Agrupaciones R_2 -Y apropiadas son por ejemplo grupos bencilo, ciclohexilmetilo, difenilmetilo, feniletilo, feniletilo(2), fenilpropilo-(2), tetrahidronaftilmetilo, indanilmetilo, furfurilo, tetrahidrofurfurilo, tenilo, quinoleilmetilo o piri-



408565

dilmetilo, que a su vez pueden llevar los sustituyentes arriba especificados.

En los radicales R_1 y R_2 los grupos amino de los sustituyentes pueden estar sustituidos por uno o dos grupos alcoholilo, en cada caso con hasta 3 átomos de carbono. Los grupos alcoxi presentes como sustituyentes pueden contener también hasta 3 átomos de carbono. Tanto en los sustituyentes amínicos como en los sustituyentes alcoxi los radicales alcoholilo pueden estar ramificados o ser de cadena recta.

Cuando las diaminas cíclicas de acuerdo con el invento se presentan en forma de compuestos por adición de ácidos fisiológicamente compatibles, éstos son convenientemente aductos con ácidos monovalentes, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido ciclohexilsulfámico, pero también son apropiadas como aductos sales de ácidos polivalentes, por ejemplo de ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, etc.

Es objeto del invento también un procedimiento para la preparación de los compuestos según la fórmula (I) o de sus sales por adición de ácido, el cual está caracterizado

a) porque se hace reaccionar una diamina cíclica sustituida en N de la fórmula (III) (véase hoja de fórmulas) con un ácido carboxílico o tiocarboxíli-

408565



co de la fórmula (IV) (véase hoja de fórmulas) en presencia de sustancias que separan agua, favorecedoras de la formación de carbamida, o con un correspondiente derivado de ácido en forma de anhídridos, halogenuros, 5 ésteres, amidas, azidas sin las sustancias que separan agua, teniendo en las fórmulas (III) y (IV) Y, R₁, R₂, R₃ y n los significados indicados en la reivindicación 1, significando X oxígeno o azufre y Z hidrógeno, o en el caso de la reacción de los ácidos carboxílicos o 10 tiocarboxílicos (IV) también un grupo activador de la formación de carbamida en forma de un grupo de éster de ácido fosforoso, un grupo acilo o un grupo fenoxi-carbonilo; o

b) porque en una primera etapa se trabaja según el modo de procedimiento a), empleándose como 15 compuesto (IV) un ácido carboxílico o sus derivados, en donde X es oxígeno, y porque el producto de reacción obtenido en forma de un compuesto acílico es hecho reaccionar después de esto, de manera usual, con 20 un compuesto sulfurado, por ejemplo por calentamiento, para formar un compuesto tioacílico; o

c) porque se hace reaccionar un halogenuro de amino-magnesio de la fórmula (V) (véase hoja de fórmulas) en primer lugar con un nitrilo de la fórmula 25 (VI) (véase hoja de fórmulas) para formar un compuesto

408565

29



de la fórmula (I), en donde X significa un grupo NH,
Hal significa cloro, bromo o yodo e Y, R₁, R₂ y n tie
nen los significados anteriores; o

5 d) porque se hace reaccionar una N-monoacil
diamina de la fórmula (VII) (véase hoja de fórmulas)
con un halogenuro de carbocicloalcoholo o heterociclo
alcoholo de la fórmula (VIII) (véase hoja de fórmulas)
para formar un compuesto de la fórmula (I), en donde
los radicales R₁, R₂, R₃, X, Y y n tienen los signifi
10 cados arriba citados; o

e) Porque se hace reaccionar una diamina cí
clica sustituida en N de la fórmula (III) con un halo
genuro de un ácido carboxílico de la fórmula (IV) en
una solución de dimetilformamida; o

15 f) porque se hace reaccionar una sal de un
ácido ditiocarbámico de la fórmula (XII), en donde el
radical de ácido unido al grupo -CSSH es idéntico al
radical que forma la sal básica de amonio, con un ni
trilo de ácido carboxílico de la fórmula (XII), te
20 niendo en las fórmula (XII) y (XIII) R₁, R₂, R₃ e Y
los significados anteriores y siendo Z hidrógeno, a
temperatura elevada y bajo presión elevada para for
mar un compuesto de la fórmula (I), en donde X signi
fica azufre; o

25 g) porque se hacen reaccionar un éster de

408565



ácido ditiocarboxílico de la fórmula (XIV) con un compuesto de la fórmula (III), teniendo en las fórmulas (III) y (XIV) R_1 , R_2 , R_3 los significados anteriores, significando Z hidrógeno y R_4 un radical alcohilo con 2 a 18, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono o un radical arilo con 6 a 10 átomos de carbono en el sistema de anillo, eventualmente sustituido, mediante am
5 nólisis de éster con separación del correspondiente mer
captano para formar compuestos de la fórmula (I), en
10 donde X significa azufre; o

h) porque en una primera etapa se trabaja se
gún el modo de procedimiento a), pero siendo X en las fórmulas (I) y (IV) sólo oxígeno y Z en la fórmula (III) sólo hidrógeno y no teniendo R_2 ningún sustituyente
15 amínico; o

i) porque en una primera etapa se trabaja se
gún el modo de procedimiento b), pero la reacción con el ácido carboxílico libre (IV) se lleva a cabo en ausencia de sustancias que separan agua, favorecedoras de
20 la formación de carbamida, a 130 hasta 280°C, preferiblemente por encima de 150°C.;
después de lo cual se hacen reaccionar eventualmente los productos obtenidos con ácidos apropiados para formar compuestos por adición de ácido.

25 En la reacción a) se pueden utilizar en ca-

408565



lidad de participantes en la reacción los ácidos libres y las aminas libre. En este caso se trabaja en presencia de las sustancias que favorecen la formación de carbamida. Sin embargo también es posible utilizar en cada caso uno de los participante en la reacción, es decir el componente ácido o el componente amínico, en su forma activada, es decir en forma de los citados derivados de ácido o de amina. En el caso de utilización de los halogenuros de ácido carboxílico se trabaja ventajosamente en presencia de un carbonato de metal alcalino o de una amina terciaria, tal como piridina o picolina, o con un exceso equimolecular de la diamina cíclica, en general en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno o xileno, a una temperatura de 15 a 50°C, preferiblemente hasta de 25°C. La reacción, en caso necesario, puede llevarse a cabo también a temperaturas más elevadas. Los ésteres utilizados como derivados de ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos tienen convenientemente grupos éster con hasta 4 átomos de carbono.

De acuerdo con una forma de realización del invento la reacción b) se efectúa en un disolvente inerte, con pentasulfuro difosforoso, eventualmente en mezcla con sulfuro de metal alcalino, especialmente sulfuro de potasio, para formar el compuesto tioacílico.

408565



Esto se puede efectuar por ejemplo en tolueno, xileno o piridina en calidad de disolvente, pudiendo elevar el rendimiento una adición de carbonatos u óxidos de metal alcalino-térreo. También es posible utilizar en
5 calidad de compuesto sulfurado, por ejemplo, sulfuro de aluminio, preferiblemente en presencia de sales que contienen agua de cristalización.

Cuando se lleva a cabo el modo de procedimiento del tipo d) de acuerdo con el invento, la reacción
10 puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, preferiblemente en xileno, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo a 80 hasta 150°C. También en esta forma de realización se utilizan convenientemente los carbonatos de metal alcalino o aminas terciarias que arriba se han citado o un exceso de la amina que se ha de
15 alcoholar que es equimolecular con relación a la cantidad de amina que se ha de hacer reaccionar, con el fin de recoger el ácido. Sin embargo, también es posible llevar a cabo la reacción d) a temperaturas más bajas, por ejemplo a la temperatura ambiente. Esto ocurre
20 especialmente cuando en calidad de compuestos de la fórmula (VIII) se emplean yoduros o clorometiltiofeno.

De acuerdo con la forma de realización e) del procedimiento de acuerdo con el invento, que en relación con
25 la reacción halogenuros de ácidos carboxílicos constitu-

408565



ye una variante especial de la forma de realización a), el producto puede servir también como agente colector de ácidos, formándose en una primera etapa al mismo tiempo el halohidrato.

5 Otra ventaja más de esta forma de realización e) es el considerable efecto de purificación de la dimetilformamida. El aislamiento del producto puede efectuarse de manera usual, por ejemplo mediante concentración por evaporación o mediante precipitación.

10 Agentes de precipitación apropiados, en los cuales es difícilmente soluble o insoluble el producto de reacción, son metiletilcetona, dietiléter, diisopropiléter, éter de petróleo, benceno, tolueno, xileno, alcoholes monovalente o polivalente con 1 a 9 átomos de carbono,

15 por ejemplo metanol, etanol, los propanoles, butanoles, pentanoles, hexanoles, octanoles y nonanoles, y eventualmente también agua, pero preferiblemente acetona. Dependiendo de la naturaleza química de los componentes de reacción empleados y/o de los productos de reacción

20 se harán variar estos agentes de precipitación, pudiéndose utilizar también otros disolventes usuales en cantidad de agentes de precipitación, siempre que los productos de reacción sean sólo insolubles o como mucho difícilmente solubles en éstos.

25 En calidad de halogenuros de ácido entran en

408565



consideración sobre todo los cloruros y/o los bromuros. Las sales que resultan de modo primario de acuerdo con la forma de realización e) pueden ser transformadas eventual-
5 mente, de manera de por sí conocida, por ejemplo por doble reacción, en otra sal por adición de ácido.

Otra ventaja más de esta forma de realización consiste en que se pueden obtener porciones adicionales del producto a partir de las aguas madres resultan-
10 tes, por ejemplo por mera concentración y/o mediante adición de más cantidad de agente de precipitación y/o de uno de los componente de la reacción.

El procedimiento de acuerdo con la forma de realización f) se lleva a cabo en general bajo presión elevada a aproximadamente 100 hasta 250°C, preferible-
15 mente hasta de 150°C. Para los compuestos de la fórmula (XII) se utiliza preferiblemente ácido bencilpiperazino-ditiocarbámico con la correspondiente amina. En ca-
lidad de componente de reacción XIII preferido se utiliza habitualmente nitrilo de ácido cumárico (véase
20 ecuación (1) de la hoja de fórmulas).

La reacción g) se lleva a cabo habitualmente bajo presión reducida con lenta elevación de la tempera-
tura hasta aproximadamente 150°C, preferiblemente a 100°C. Sin embargo, también es posible trabajar bajo presión
25 normal. Sustancias de partida especialmente ventajosas

408565



son los ditioésteres de mercaptanos inferiores, especialmente de metilmercaptano, a causa de su fácil volatilidad. De este modo se puede eliminar con especial facilidad desde la mezcla de reacción el mercaptano que resulta durante la reacción (véase ecuación (2) de la hoja de fórmulas). Participantes en la reacción preferidos para esta forma de realización son éster metílico de ácido ditiocumarílico y bencilpiperazina, que son hechos reaccionar entre sí con separación de metilmercaptano.

En la reacción i) la formación de carbamida se lleva a cabo por medio de separación de agua en el margen de temperaturas citado, y de este modo se logra una esencial simplificación del procedimiento.

Convenientemente la mezcla de reacción es mantenida en el margen de temperaturas indicado en el apartado i) hasta tanto que está esencialmente terminada la separación de agua, con lo cual se puede lograr un rendimiento casi cuantitativo.

Aparte de los componente en la reacción preferidos que se indican, pueden hacerse reaccionar también otros compuestos de la fórmulas indicadas.

De acuerdo con el procedimiento del invento se obtienen elevados rendimiento, que pueden elevarse hasta por encima de 95%. Las reacciones de los tipos

408565



a), e) é i) se pueden llevar a cabo en la técnica en general de modo especialmente fácil, para que transcurran con especial rapidez y con rendimiento especialmente bueno. Así, no es necesaria ninguna sustancia adicional colectora de ácidos, la proporción molar de los componentes se puede escoger en un valor de 1:1, - pero también son posibles otras proporciones molares, por ejemplo desde 3:1 hasta 1:3, preferiblemente desde 1,5 :1 hasta 1:1,5 -, se pueden utilizar de nuevo los disolventes eventualmente presentes, y los componentes en la reacción están disponibles de modo favorable.

Para la reacción a) con utilización de ácidos carboxílicos de la fórmula (IV), en donde X = O, en calidad de sustancias que separan agua, que favorecen la formación de carbamida, entran en consideración sobre todo carbodiimidas, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, 1-ciclohexil-3-(2-morfolinometil)-carbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, di-para-tolil-carbodiimida, diisopropilcarbodiimida así como dietilcianamida. Además, son apropiados tanto pirofosfitos, tales como pirofosfito de bis-orto-fenileno, pirifosfito de tetrametilo, pirofosfito de dietil-etileno, como también acetilenos tales como etoxiacetileno. Estas sustancias están presentes convenientemente en la proporción molar de 1:1 hasta

408565



5 1:1,5 con relación al correspondiente participante en la reacción, es decir la diamina o el componente ácido. A veces se puede pasar por encima o por debajo de este margen, pero las condiciones óptimas se presentan dentro de este margen.

10 De acuerdo con la reacción a), en lugar de los ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos son apropiados también sus halogenuros o ésteres, por ejemplo ésteres alcohólicos, ésteres fenólicos o ésteres de N-hidroxipiridina, N-hidroxipiperidina, N-hidroxifitalimida o N-hidroxisuccinimida. Las amidas de ácido carboxílico también apropiadas para la reacción a) pueden ser preparadas, por ejemplo, haciendo reaccionar ácidos carboxílicos y N,N'-carbonilimidazol o N,N'-carbonildis-triazina en presencia de agentes que separan agua.

15 La diaminas cíclicas de la fórmula (III) apropiadas de acuerdo con el modo de trabajo a) son, por ejemplo N-bencilpiperazina o N-bencilhomopiperazina, N-bencil-N'-acilpiperazina, tales como N-bencil-N'-formilpiperazina, N-bencil-N'-fenoxycarbonilpiperazina, N-bencil-N'-diéster de ácido fosforoso-piperazina, así como los correspondientes compuestos de homopiperazina.

25 Las citadas aminas que contienen fósforo pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de dietilclo

408565

15



5 rofosfonito e etilénclorofosfonito y correspondientes
aminas, y las fenoxi-carbonilaminas se pueden preparar
por reacción de bencilpiperazina con carbonato de bis-
-(2,4-dinitrofenilo). Las aminas que contienen fósfo-
ro arriba citadas se representan con ayuda de dos com-
puestos de las fórmulas (X) y (XI) (véase hoja de fó-
mulas).

10 Una ventaja del modo de procedimiento d) es
la estabilidad en almacenamiento de las piperazidas,
especialmente favorable.

15 También es posible que, de acuerdo con la for-
ma de realización i), se ayude a la eliminación de agua
mediante la corriente de un gas que no participa en la
reacción, tal como un gas inerte, por ejemplo nitróge-
no, hidrógeno o gas noble.

20 Con ayuda de la cromatografía en capa delga-
da se puede vigilar el desarrollo de la reacción y se
puede hacer cesar la síntesis al alcanzarse el rendi-
miento óptimo. Los índices R_f obtenidos en este caso
sirven al mismo tiempo para caracterizar y definir las
nuevas diamidas, entendiéndose como índice R_f el valor
que se obtiene cuando se divide la distancia entre el
punto de partida de la sustancia y el punto central
de la mancha por la distancia entre la línea de parti-
da y el frente de agente eluyente.

408565

29



El aislamiento de los productos preparados de acuerdo con el invento puede efectuarse por ejemplo mediante destilación y/o cristalización.

5 Diaminas cíclicas de la fórmula (III) apropiadas son, por ejemplo, alcoholilpiperazinas o alcoholilhomopiperazinas, tales como bencilpiperazina, feniletilpiperazina, feniletil-2-piperazina, fenilpropil-2-piperazina, tetrahironaftil-metilpiperazina, indanilmetilpiperazina, difenilmetilpiperazina, naftilmetilpiperazina
10 así como los compuestos de homopiperazina correspondientes en cada caso; además cicloalcohol-alcoholilpiperazinas, tales como ciclopentilmetilpiperazina, ciclohexilmetilpiperazina, ciclopentiletilpiperazina, ciclohexiletilpiperazina así como los correspondientes compuestos
15 de homopiperazina; además heteroalcoholilpiperazinas y heteroalcoholilhomopiperazinas, tales como furfurilpiperazina, tetrahydrofurfurilpiperazina, tenilpiperazina, piridilmetilpiperazina, quinoleilmetilpiperazina, isoquinoleilmetilpiperazina, piperidilmetilpiperazina, así
20 como los correspondientes compuestos de homopiperazina, y además derivados halogenados, nitrados, alcoholados, alcoxiados o hidroxilados en cada caso en el núcleo aromático de los compuestos arriba citados.

25 Ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos de la fórmula (IV) apropiados, son por ejemplo ácido furancar

408565

15



boxílico, ácido dihidrofurancarboxílico, ácido tetra-
hidrofurancarboxílico, ácido pirancarboxílico, ácido
dihidropirancarboxílico, ácido tetrahidropirancarboxí-
lico, ácido cumarílico, ácido dihidrocumarílico, áci-
do dihidrotiofencarboxílico, ácido pirrolicarboxílico,
5 ácido dihidropirrolicarboxílico, ácido pirrolidincar-
boxílico, ácido piperidincarboxílico, ácido dihidro-
piridincarboxílico, o los correspondientes ácidos
tiocarboxílicos de los compuestos precedentes, ade-
10 más ácido piridincarboxílicos, ácido tiofencarboxí-
licos, ácidos cromo(3)-ilcarboxílicos y ácido 5-bro-
mocumarílico, o los productos de sustitución de los
ácidos arriba citados con los sustituyentes descri-
tos en R₁.

15 En lugar de los ácidos se puede utilizar
en cada caso, en las condiciones especiales del pro-
cedimiento a), también el correspondiente halogenuro
de ácido, preferiblemente el bromuro o cloruro, o los
correspondientes ésteres alcohólicos de alcoholes con
20 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo los ésteres metí-
lico, etílico o similares.

También es posible que los productos prepa-
rados de acuerdo con el invento según la forma de rea-
lización a) sean hechos reaccionar, de acuerdo con la

408565



forma de realización b), por reacción con un compues-
to sulfurado, tal como especialmente pentasulfuro di-
fosforos, eventualmente en mezcla con un sulfuro de
metal alcalino, especialmente sulfuro de potasio, pa-
5 ra formar el compuesto tioacílico (véase compuesto 52
de la Tabla 2). Esta reacción puede efectuarse por
ejemplo en los disolventes arriba citados, eventual-
mente añadiendo los compuestos de metal alcalino-té-
rreo allí citados. También es posible utilizar como
10 compuesto sulfurado, por ejemplo, sulfuro de alumi-
nio, preferiblemente en presencia de sales que contie-
nen agua de cristalización.

Para el modo de trabajo c) entran en consi-
deración como componentes amínicos para el halogenu-
15 ro de amino-magnesio, por ejemplo, las piperazinas u
homopiperazinas citadas. En calidad de halogenuros de
amino-magnesio cíclicos de acuerdo con la fórmula (V)
son apropiados sobre todo los bromuros y cloruros.
Esta reacción transcurre en general en solución eté-
20 rea, a partir de la cual se pone en libertad a conti-
nuación de manera usual el compuesto deseado. Nitri-
los apropiados de la fórmula (VI) son por ejemplo los
nitrilos de los ácidos arriba citados.

Cuando se hacen reaccionar monoacilaminas
25 de la fórmula (VII) de acuerdo con el modo de trabajo

408565



a) se partirá por ejemplo de las piperazinas u homopiperazinas de los ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos arriba citados.

5 Cuando se quiere obtener, por ejemplo, en calidad de compuesto de acuerdo con el invento, N-bencilpiperazina de ácido cumárico, esta sustancia puede ser preparada de acuerdo con diferentes modos de trabajo. De acuerdo con el modo de procedimiento a) se hacen reaccionar por ejemplo ácido cumárico y bencilpiperazina en presencia de dicitclohexilcarbodiimida. En 10 lugar del ácido se puede hacer reaccionar también el correspondiente cloruro o el correspondiente éster metílico. De acuerdo con el modo de procedimiento b) se hace reaccionar piperazina de ácido cumárico con cloruro de bencilo. 15

Compuestos de acuerdo con el invento son por ejemplo los que están de acuerdo con las fórmulas 1 a 58 (véase Tabla 2). La estructura de las sustancias preparadas de acuerdo con el invento fue determinada de diferentes maneras, a saber mediante el punto de 20 fusión, mediante cromatografía en capa delgada, y por espectroscopia de ultravioletas y de infrarrojos. Los puntos de fusión también están indicados en la hoja de fórmulas aneja.

25 Los compuestos de acuerdo con el invento po

408565

14 NOV 1964



seen valiosas propiedades terapéuticas. Por ejemplo, pueden ser utilizados como medicamentos psicoterapéuticos, que están relativamente libre de complicaciones o efectos secundarios indeseables - por razón de los cuales es estrechada la amplitud de utilización terapéutica de otros medicamentos -. Algunas sustancias con efecto anti depresivo no muestran en dosis terapéuticamente interesantes ni un efecto sedante ni una excitación del sistema central. Por medio de estos compuestos no se influye prácticamente sobre el sistema nervioso vegetativo. No aparecen efectos perjudiciales para el corazón. Por consiguiente los compuestos del invento se diferencian ventajosamente de las sustancias anti depresivas conocidas comparables. Por el contrario, diferentes compuestos manifiestan también efectos anti dolorosos, inhibidores de la inflamación, anticolvulsivos, dilatadores de los vasos así antifébriles. Además los compuestos, a causa de su baja toxicidad, manifiestan una buena compatibilidad. La estabilidad de los compuestos, que la mayor parte de las veces se obtienen en forma cristalina, hace posible la producción de preparados medicamentosos, por ejemplo para administración por vía oral, parenteral y rectal.

25 La producción de estos preparados puede ser

408565



1972

lizarse de acuerdo con la práctica usual, agregando a la mezcla sustancias auxiliares adecuadas y compatibles, tales como almidón, lactosa, derivados de celulosa, ácido esteárico o sus sales, disolventes, agentes favorecedores de la disolución masas para supositorios, cloruros, fosfatos y carbonatos, por ejemplo bicarbonato de sodio, a saber, de manera de por sí conocida, para formar polvos, tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, soluciones o suspensiones.

10

Ensayos comparativos.

La actividad terapéutica de las sustancias de acuerdo con el invento se ensayó mediante el antagonismo contra la reserpina (B. Rubin y otros "J. Pharmacol. exp. Therap." volumen 120 (1957) página 125) y mediante la influencia sobre el comportamiento de lucha de ratones luchadores en la disposición de ensayo de G. Y. Yen y otros (Arch. Int. Pharmacodyn, volumen 123 (1959), página 179).

20

Los valores obtenidos con el ensayo de la reserpina pueden verse en la siguiente Tabla 1.

25

408565

Tabla 1.

Sustancia nº	Influencia sobre la ptosis con reserpina en % 1 h después de administración peroral de 25 mg/kg de sustancia	LD ₅₀ mg/kg i.p. en ratón
1	-50	320 (2050 peroral)
3	-22	1000-1500
5	-50	100-250
16	-54	100-250 (1980 peroral)
20	-32	100-150
22	-23	250-500
42	-49	100-250
Clorhidrato de 5-- -(3'-dimetilamino propil)-10,11-di- hidro-5-H-dibenzo- -b,f-azepina (sustancia compa- rativa)	-76	130 (380 peroral)

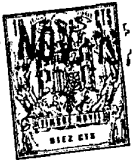
A partir de la Tabla puede observarse que los compuestos de acuerdo con el invento tienen una DL₅₀ más favorable que la sustancia comparativa, la cual, desde

408565



luego, muestra una elevada actividad, pero al mismo tiempo una alta toxicidad.

Los compuestos de acuerdo con el invento fueron ensayados además en cuanto a su actividad en lo que se refiere a la circulación por la coronaria, en cuanto al cardiomecanograma, y a su efecto espasmolítico. El ensayo citado en último término se llevó a cabo en los intestinos de cobaya aislados de acuerdo con R. Magnus ("Pflügers Archiv", volumen 102 (1.904) página 123). En este caso el efecto espasmolítico fue determinado en cada caso frente a la acetilcolina, en una dosis de 10^{-7} g/ml, de 10^{-7} g/ml de histamina y 10^{-4} mg/ml de cloruro de bario, y la dosis eficaz (DE_{50}) fue recopilada en μ g/ml. Los resultados pueden verse en la Tabla la. Como comparación se indica también la eficacia del producto comercial Imipramina como sustancia comparativa.



14

408565

TABLA 1a

Sustancia número	Dosis en µg	Variación	Circulación por la coronaria		Duración minutos	Efecto sobre el car- diomecanograma (+)	Efecto espasmolítico frente a	Acetil- colina	Hista- mina	Bac1 2
			Duración	por la						
DE50 en µg/ml										
<u>Sustancia comparativa</u>										
Imipramina	10	+19/-18	0,5/21			-				0,01-0,1 0,001 0,1-1,0
	20	+28/-29	0,6/26			-				
	30	+84/-22	-/ >10			-				
<u>Sustancias de acuerdo con el invento</u>										
1	10	+10	0,5			∅				10 1-10 1-10
	30	+38	1,0			∅				
	100	+120	26,0			-				
2							>1	1-10	1-10	
16							∅	∅	∅	

408565

29



17	10	48	1,0	∅		
	30	425	1,0	∅		
20	10	425			3	1
	50	450				0,3
21					∅	0,1
					∅	∅
24					∅	∅
25	6	418	8,0	(-)	1-10	1-10
	30	431	27,0			>10
26	30	413	5			
	100	421	>12			
28					∅	∅
					∅	∅
29					> 10	> 10
					> 10	> 10
30	10	490	12			

(-) = 10 %
 (+) = 25 %
 - = 50 %
 ∅ = prácticamente ningún efecto.

26

408565



Tal como puede verse en las Tablas, la sustancia comparativa manifiesta, desde luego, en el efecto sobre los vasos de la coronaria, primero un corto aumento, el cual sin embargo a continuación se convierte en un largo estrechamiento y por consiguiente tiene como consecuencia un daño para el corazón.

A diferencia de ello, los compuestos de acuerdo con el invento no manifiesta ningún estrechamiento de los vasos de la coronaria, sino sólo una dilatación.

En cuanto al efecto sobre el cardiomecanograma, la sustancia comparativa en una dosis de 10 o 20 μg muestra una disminución de 25% de la fuerza del músculo cardíaco y con una dosis de 30 μg /manifiesta una disminución de 50% de esta fuerza. En comparación con ello, las sustancias de acuerdo con el invento no muestran prácticamente ningún efecto en este ensayo, con excepción del compuesto 1, que sólo muestra una disminución del 25% con una dosis de 100 μg . No obstante, dado que por otro lado con esta dosis se obtiene al mismo tiempo una intensa elevación de la circulación por la coronaria sin subsiguiente estrechamiento de los vasos, no está unido con ello ningún daño, tal como ocurre con la sustancia comparativa. El compuesto 25, sólo con una dosis de 30 μg tiene un pequeño efecto

408565



menor de 25%.

También el efecto espasmolítico de las sustancias de acuerdo con el invento es relativamente pequeño.

5 Por lo tanto de la Tabla la se deduce que el sistema nervioso vegetativo periférico no es prácticamente afectado por las sustancias anti-depresivas de acuerdo con el invento.

10 Estas, en dosis terapéuticas, no producen ni una excitación ni un efecto sedante. Además de ello inhiben la agresividad de los ratones de lucha. A pesar de las buenas propiedades anti-depresivas no se obtiene ningún indeseable efecto secundario o complicación, tal como efectos anticolinérgicos, antihistamínicos, simpato-
15 líticos, simpatomiméticos, antiserotonínicos, etc.

Basándose en los efectos de los compuestos tricíclicos conocidos no podía esperarse que las sustancias de acuerdo con el invento tuviesen, además del antagonismo contra la reserpina, es decir por lo tanto un efecto anti-depresivo y del simultáneo efecto tran-
20 quilizante, manifestasen sólo una débil o ninguna influencia sobre el sistema nervioso vegetativo periférico así como ningún efecto sobre el corazón o sobre la circulación que fuese desfavorable. Por lo tanto
25 tienen un nuevo espectro de efectos y además de ello

408565

14



una toxicidad más favorable que las sustancias comparativas.

Ejemplo 1.

5

Clorhidrato de N-(2,4,6-trimetilbencil)-N-2-metil-5,6-
-dihidro-piran-(3)-carbonil-piperazina (número 26, véase
Tabla 2)

10

Una solución de 43,6 g de 2,4,6-trimetilbencil-piperazina (0,2 moles) en 250 ml de xileno es mezclada con 30,4 g de carbonato de potasio (0,22 moles) anhidro, finamente pulverizado. Bajo intensa agitación se agregan a la temperatura ambiente en el espacio de 5 minutos 32,1 g de cloruro de ácido 2-metil-5,6-dihidro-piran-(3)-carboxílico (0,2 moles) de punto de ebullición 106°C a presión reducida de 10 mm de Hg en 200 ml de xileno. La mezcla de reacción es mantenida en ebullición a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente la solución es filtrada con succión del producto sólido y el producto filtrado es concentrado en vacío. El residuo de concentración por evaporación es recogido en 300 ml de metanol y es mezclado con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado obtenido es lavado con acetona y éter. El

15

20

25

408565



rendimiento del clorhidrato arriba citado es de 68,0 g, lo cual corresponde a un rendimiento porcentual de 89,8%. Para la ulterior purificación, la sustancia es recristalizada en isopropanol.

5 Los datos físicos del nuevo compuesto están especificados en la Tabla 3 con el número 26.

Del mismo modo pueden prepararse también los compuestos N-bencil-piperazida de ácido cumárico (número 1, véase Tabla 2), N-tetrahidrofuran-(2)-metil-10 -piperazida de ácido cumárico (número 15) y N-bencil-piperazida de ácido tiofen(2)-carboxílico (número 31) y sus clorhidratos, así como los compuestos números 37 hasta 43 (véase Tabla 2)

15 Ejemplo 2.

N-bencil-piperazida de ácido cumárico (número 1, véase Tabla 2)

A una solución de 902,5 g (5 moles) de cloruro de ácido cumárico recientemente destilado de punto de ebullición 138°C a una presión de 12 mm de Hg en 2 litros de benceno se añade la solución de 1.760 g de N-bencilpiperazina (10 moles en 10 litros de benceno) de una sola vez bajo agitación muy intensa, para que en lo posible, antes de la separación del precipitado, se presente una mezcla homogénea. Se forma con 25

408565

29 NOV 1972



5 rapidez un precipitado espeso, que permite solidificar la mezcla de reacción. Se agita o se remueve de modo frecuente a lo largo de un espacio de tiempo de alrededor de 2 horas. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el producto sólido es filtrado con succión en un filtro de aspiración, es lavado con benceno y a continuación con acetona. La sustancia sólida consiste en clorhidrato de N-bencilpiperazina, a partir de la cual se puede recuperar la base. El producto filtrado (solución en benceno-acetona) es concentrado en vacío y el residuo es destilado en alto vacío. Después de una pequeña fracción previa de N-bencilpiperazina pasa por destilación la desesada ácido N-bencil-piperazida de cumárico a 220-270°C y 0,1 Torr, que inmediatamente solidifica en forma cristalina.

15 Rendimiento: 1.445 g (90% de la teoría); en ciertos casos el rendimiento puede también ser hasta de 95%.

20 Después de fuerte acidificación con ácido clorhídrico alcohólico se separa de la solución obtenida un precipitado incoloro. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se filtra con succión el precipitado en un filtro de aspiración y se lava con acetona. El clorhidrato de N-bencil-pipera-

408565



zida de ácido cumarílico puede ser purificado también por recristalización en metanol o en dimetilformamida-acetona, pero también mediante sublimación en vacío. El producto obtenido tiene propiedades especialmente ventajosas.

5

Rendimiento: 1.600 g (casi cuantitativo).

Punto de fusión: 238°C, con descomposición (sublimación a partir de aproximadamente 170°C).

10

De igual modo se pueden preparar también los productos por adición de ácido de otros ácidos monovalentes o polivalentes, resultando en general sales ácidas cuando se utilizan ácidos polivalentes.

15

De acuerdo con el presente Ejemplo pueden ser preparados también los compuestos 2 hasta 14, 16 hasta 25 y 27 hasta 29.

Ejemplo 3.

N-bencil-piperazida de ácido cumarílico

20

(número 1, véase tabla 2, y véase también el Ejemplo 2).

25

Una solución de 18,0 g de cloruro de ácido cumarílico (0,1 moles en 180 ml de piridina es mezclada con una solución de 17,6 g (0,1 moles) de N-ben-

408565

14



5 cilpiperazina en 70 ml de piridina. La mezcla se deja en ebullición a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el precipitado, un aducto con piridina, es separado y es puesto en ebullición con 200 ml de agua.

10 Después del enfriamiento se aísla la N-bencil-piperazida de ácido cumarílico solidificada y se la recoge en cloruro de metileno. Después de esto la solución es extraída dos veces con agua y a continuación es secada con sulfato de sodio. Después de eliminación del cloruro de metileno se obtienen, mediante trituración con éter, 26 g de N-bencil-piperazida de ácido cumarílico con un punto de fusión de 85°C. A partir de las aguas madres en piridina puede aislarse otra porción adicional del producto final reseado.

15

El rendimiento es superior a 85% de la teoría.

Ejemplo 4.

20 N-bencil-piperazida de ácido indol-(2)-carboxílico
(número 30 véase Tabla 2)

25 18,9 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido indol-(2)-carboxílico y 17,6 g (0,1 moles) de N-bencil piperazina son calentados a ebullición en el refrigerador de reflujo en 100 ml de xileno, hasta que el ensa-

408565



yo por cromatografía en capa delgada indica una reacción total.

5 Para el tratamiento de la carga, el xileno se concentra por evaporación en vacío y el residuo se recoge en un poco de éter. Después de la adición de aproximadamente 100 ml de éter de petróleo se separa algo de producto sólido. La solución sobrenadante es concentrada por evaporación. El residuo que queda ahora es llevado a cristalización en éter. Se obtiene la deseada N-bencil-piperazida de ácido indol-(2)-carboxílico en forma de agujas incoloras de punto de fusión 150°C.

Ejemplo 5.

15 N-bencil-piperazida de ácido indol-(2)-carboxílico

(número 30, véase Tabla 2, véase también Ejemplo 4).

20 24,14 g de ácido indol-(2)-carboxílico (0,15 moles) y 26,4 g de N-bencilpiperazina (0,15 moles) son calentados en 300 ml de xileno hasta obtener solución transparente. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se agrega a esto una solución de 30,9 g de dicitclohexilcarbodiimida (0,15 moles) y a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento se separa el pro-

408565

29



ducto sólido, la solución en xileno se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza varias veces en éter. Se obtienen agujas incoloras de punto de fusión 150°C.

5 De este modo puede ser preparado también el compuesto número 1 (véase Tabla 2).

Ejemplo 6.

10 Clorhidrato de N-bencil-piperazida de ácido cumarílico

(número 1, véase Tabla 2, véase también el Ejemplo 2).

2,3 g de piperazida de ácido cumarílico (0,01 moles) son suspendidos en 10 ml de xileno y son mezclados con una solución de 0,6 g de cloruro de bencilo (0,005 moles) en 5 ml de xileno. La mezcla se mantiene 1 hora a la temperatura de ebullición, se enfría, se separa el clorhidrato de piperazida de ácido cumarílico y se mezcla el producto filtrado con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado obtenido es aislado y recristalizado en metanol o agua.

20 Punto de fusión: 238°C con descomposición.

Rendimiento: por encima de 95%.

25 El clorhidrato de piperazida de ácido cumarílico aislado puede ser utilizado en cargas ulteriores después de haber liberado la base.

408565



Ejemplo 7.

Clorhidrato de N-bencil-piperazida de ácido tiocumarílico
(número 32)

5 32,0 g de piperazida de ácido N-bencil-cumari-
rílico (0,1 moles) son calentados a ebullición en el
refrigerador a reflujo en 300 ml de tolueno y son mez-
clados en porciones con 11,5 g de pentasulfuro difos-
foroso (0,052 moles). Se pone en ebullición a reflujo
durante 1,5 horas y a continuación la solución de reac-
10 ción es separada por decantación de una pequeña canti-
dad de subproductos no disueltos que resultan en for-
ma resinosa. Después de la concentración por evapora-
ción, el residuo es recogido en éter.

15 La solución de la base es clarificada median-
te filtración y es mezclada con solución etérea de áci-
do clorhídrico. El clorhidrato de N-bencil-piperazida
de ácido tiocumarílico tiene, después de la recrista-
lización en etanol, un punto de fusión de 204 a 205°C.

Análogamente al Ejemplo 7 se obtienen:

20 N-bencil-piperazida de ácido furan(2)-tiocarboxílico
(número 33, véase Tabla 2).

N-bencil-N'-[6-metil-2,3-dihidropiran (5)-tiocarbo-
nil]-piperazina (número 34, véase Tabla 2)

25 N-3,4-diclorobencil-N'-[6-metil-2,3-dihidropiran-(5)-
-tiocarbonil]-piperazina (número 35, véase Tabla 2),



así como los clorhidratos de estos compuestos.

Ejemplo 8.

5 Diclorhidrato de N-bencil-N'-benzofuran-(2)-carbimido-piperazina. (número 36, véase Tabla 2)

10 4,9 g de virutas de magnesio (0,2 átomos-gramo) son cubiertos con 50 ml de éter y son mezclados gota a gota con agitación en el espacio de 20 minutos con una solución de 21,8 g de bromuro de etilo (0,2 moles) en 20 ml de éter. Después de esto la mezcla de reacción se mantiene durante 30 minutos a ebullición. Seguidamente se añade gota a gota una solución de 35,2 g de N-bencilpiperazina (0,2 moles) en 15 200 ml de éter en el espacio de 20 minutos. Después de añadir gota a gota una cantidad adicional de una solución de 28,6 g de nitrilo de ácido cumarílico (p. de f. 33 a 34°C) (0,2 moles) en 400 ml de benceno se hace hervir a reflujo durante 1 hora la solución, 20 que ahora es transparente. Después del enfriamiento se agrega bajo agitación una solución acuosa de 2 moles de cloruro de amonio, la fase orgánica es separada y secada. Después de la concentración, la N-bencil-N'-benzofuran (2) -carbimido-piperazina es 25 transformada en el clorhidrato. El producto cris-

408565



taliza en acetona/agua con 1,5 moles de agua de cristalización.

Punto de fusión: 253°C con descomposición (punto de fusión de la base 150°C).

5 Rendimiento: 14,8 g (38% de la teoría).

A partir de las aguas madres se obtiene una porción adicional del producto final deseado.

Ejemplo 9.

10 Una solución de 17,6 g (0,1 moles) de N-bencil-piperazina en 40 ml de dimetilformamida es mezclada bajo intensa agitación con una solución de 18,1 g de cloruro de ácido cumarílico (0,1 moles) en 30 ml de dimetilformamida. A partir de la solución inicialmente homogénea se separa, después de reacción exotérmica, un precipitado blanco, que pasa de nuevo a disolución al poner en ebullición en el refrigerador a reflujo. La mezcla de reacción de color pardo claro es puesta en ebullición durante 1 hora y, todavía en estado caliente, es vertida con agitación en 150 ml de acetona. A partir de la solución inicialmente homogénea precipita el producto deseado. Después del enfriamiento la carga es acidificada con 3 ml de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado es filtrado con succión, lavado con acetona y secado. En este caso la

15

20

25

408565

29 10 72



sustancia resulta con un grado de pureza especialmente elevado. Rendimiento: 33,5 g de producto incoloro (94% de la teoría).

5

La sustancia puede ser recristalizada en agua o metanol.

Punto de fusión: 238-243°C (con descomposición).

10

Después de concentrar por evaporación las aguas madres en dimetilformamida originales se puede aislar todavía una pequeña porción adicional de producto final.

15

Si en lugar de la N-bencilpiperazina se hace reaccionar la cantidad equimolecular (20,4 g, (0,1 moles)) de N-(2-fenil-propil)-piperazina, se obtiene el clorhidrato de N-(2-fenil-propil)-piperazina de ácido cumarílico con rendimiento igualmente bueno.

20

De modo correspondiente al procedimiento de preparación que se indica en el Ejemplo 2 se obtuvieron las siguientes diaminas especificadas en la Tabla 2 y sus sales.

Nº 2.- N-(4-cloro)-bencil-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato;

Nº 3.- N-(3,4-dicloro-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.

25

28-10-72

408565

14



- Nº 4.- N-(2,4-diclorobencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato;
- Nº 5.- N-(4-flúor-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- 5 Nº 6.- N-(4-bromo-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- Nº 7.- N-(4-metil-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- Nº 8.- N-(2,4,6-trimetil-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- 10 Nº 9.- N-(4-metoxi-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- Nº 10.- N-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- 15 Nº 11.- N-(4-hidroxi-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- Nº 12.- N-(4-nitro-bencil)-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- Nº 13.- N-difenilmetil-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- 20 Nº 14.- N-feniletíl-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.
- Nº 16.- N-tenil-piperazida de ácido cumarílico así como su clorhidrato.

25

28-10-72

408565

14



- Nº 17.- N-bencil-homopiperazida de ácido eumarílico así como su clorhidrato
- Nº 18.- N-ciclohexilmetil-piperazida de ácido eumarílico así como su clorhidrato
- 5 Nº 19.- N-piridil (3)-metil-piperazida de ácido eumarílico así como su clorhidrato.
- Nº 20.- N-bencil-piperazida de ácido 2,3-dihidroceumarílico así como su clorhidrato
- Nº 21.- N-bencil-piperazida de ácido furan(2)-carboxílico así como su clorhidrato.
- 10 Nº 22.- N-3,4-diclorobencil-piperazida de ácido furan-(2)-carboxílico así como su clorhidrato
- Nº 23.- N-2,4-diclorobencil-piperazida de ácido furan(2)-carboxílico así como su clorhidrato
- 15 Nº 24.- N-bencil-piperazida de ácido $\left[\begin{array}{c} 6 \\ \text{metil-2,3-dihidropirán(5)-carboxílico} \end{array} \right]$ así como su clorhidrato.
- Nº 25.- N-3,4-diclorobencil-piperazida de ácido $\left[\begin{array}{c} 6 \\ \text{metil-2,3-dihidropirán(5)-carboxílico} \end{array} \right]$ así como su clorhidrato
- 20 Nº 27.- N-4-nitrobencil-piperazida de ácido $\left[\begin{array}{c} 6 \\ \text{metil-2,3-dihidropirán(5)-carboxílico} \end{array} \right]$ así como su clorhidrato
- Nº 28.- N-tenil-piperazida de ácido $\left[\begin{array}{c} 6 \\ \text{metil-2,3-dihidropirán(5)-carboxílico} \end{array} \right]$ así como su clorhidrato
- 25

28-10-72

408565



Nº 29.- N-bencil-piperazida de ácido [6-metil-tetrahi
dropiran(5)-carboxílico] así como su clorhi-
drato.

5 Determinación de los datos característicos

La estructura y la composición de las diamini-
nas cíclicas de acuerdo con el invento se determinaron
por análisis elementales e investigaciones espectrográ-
ficas en el margen de ultravioletas, de infrarrojos,
de resonancia nuclear y de masas.

10

Para la caracterización de las sustancias
obtenidas (véase Tabla 2), éstas fueron ensayadas me-
diante cromatografía en capa delgada. Los resultados
están recopilados en la Tabla 2.

15

Cromatografía en capa delgada de las sustancias indica-
das en la Tabla 2.

Agente de sorción: gel de sílice F₂₅₄ (placas terminadas
de la firma Merck,
Darmstadt

20

Placa : 20 x 20 cm

Agente eluyente : Ia. Cloroformo-metanol-ácido fórmico
= 96:3:1

(saturación en cámara)

Ib. Cloroformo-metanol-ácido fórmico
= 96:3:1

25

(sin saturación en cámara)

28-10-72

408565



II. Cloroformo

(sin saturación en cámara)

III. Acetato de etilo-hexano = 80:20

(sin saturación en cámara)

5

IV. Cloroformo-metanol-ácido formi-
co = 80:15:5

(sin saturación en cámara)

Camino de movimiento: 15 cm

10 Los resultados de la espectroscopia de ultravioletas y de infrarrojos pueden verse en la Tabla 3.

Ejemplo 10.

15 20,8 g de éster metílico de ácido ditio-
marílico (0,1 moles) y 17,6 g de N-bencil-piperazina
(0,1 moles) son bien mezclados y se calientan sobre
baño María hirviendo. Se separa metilmercaptano. La
temperatura es aumentada a 150°C hasta total reac-
ción. En vacío se elimina el metilmercaptano restan-
20 te. Después de transformación en el clorhidrato de
acuerdo con el Ejemplo 1, el producto obtenido es
recristalizado en etanol. Se obtiene una sustancia
con un punto de fusión de 205 a 207°C.

25

28-10-72

408565



Ejemplo 11.

42,9 g de N-bencil-piperazina de ácido N-bencil-piperazino-ditiocarbámico (0,1 moles) y 14,3 g de nitrilo de ácido cumarílico son calentados a 150°C durante aproximadamente 8 horas en autoclave. Después de transformación en el clorhidrato de acuerdo con el Ejemplo 1 la sustancia obtenida es recristalizada fraccionalmente en etanol. La sustancia de punto de fusión 205 a 207°C es el producto final deseado.

Ejemplo 12.

N-bencil-piperazina de ácido cumarílico (véase número 1 de la Tabla 2)

Una mezcla de 48,6 g de ácido cumarílico (0,3 moles) y 52,8 g de N-bencil-piperazina (0,3 moles) es calentada a 250°C, fundiendo la totalidad a alrededor de 170°C. A aproximadamente 210°C comienza la separación de agua. Se mantiene la mezcla de reacción a 250°C hasta que se ha separado la cantidad deseada de agua (0,3 moles). El producto de reacción es destilado a 0,2 mm de Hg. Después de una pequeña fracción previa se recoge la fracción principal que pasa por destilación a partir de 215°C, la cual constituye un aceite muy viscoso, de color débilmente amarillo

408565



e inmediatamente solidifica en forma cristalina. El producto obtenido tiene un punto de fusión de 85°C y su rendimiento es de 95%.

5 Del mismo modo que de acuerdo con el Ejemplo precedentemente descrito se obtienen los compuestos 44 hasta 51 y 53 hasta 58 (Tabla 2) a partir de las sustancias de partida citadas en las Tabla 4 y 5 así como el compuesto 42 que ya se ha descrito.

10

Ejemplo 13.

Clorhidrato de N-tenil-N'-tiofen-(2-)-tiocarbonil-piperazina. (véase número 52 de la Tabla 2)

15 A una solución de 32,9 g de N-tenil-N'-tiofen-(2)-carbonil-piperazina (0,1 moles) en 300 ml de tolueno se incorporan a la temperatura de ebullición en el transcurso de una hora 11,5 g de pentasulfuro difosforoso (0,052 moles). Se mantiene en ebullición durante 2 horas más y se separa por filtración en caliente. El disolvente es eliminado en vacío. A partir del extracto etéreo transparente del residuo se separan, después de añadir solución eté-
20 rea de ácido clorhídrico, 21 g (= 60% de rendimiento) del deseado producto del procedimiento. El preparado amarillo obtenido se descompone a 236°C des-
25

408565



pués de la recristalización en etanol.

28-10-72 .

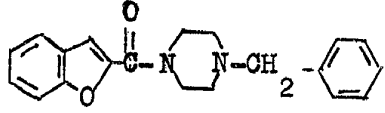
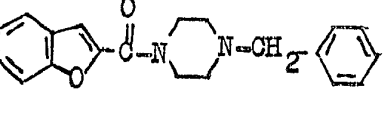
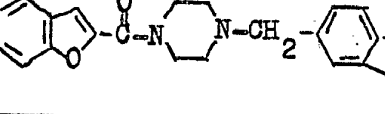
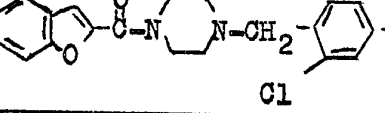
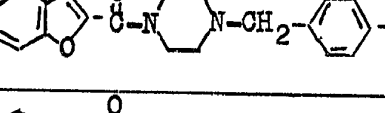
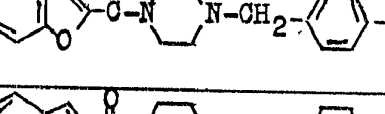
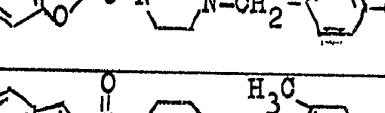
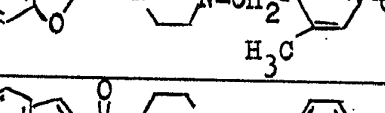
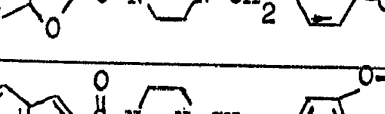
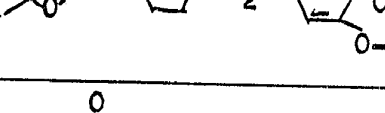
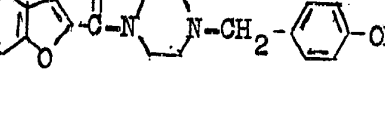
- 46 -

408565



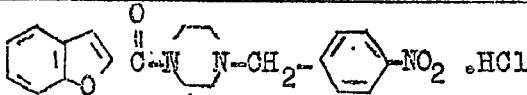
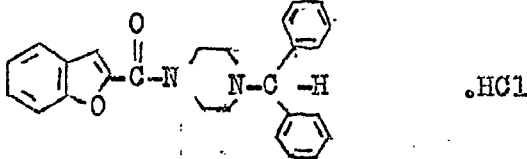
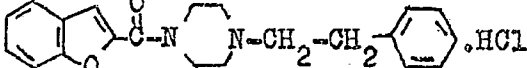
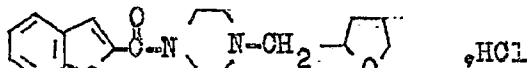
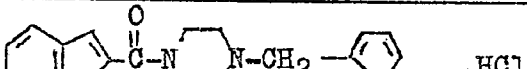
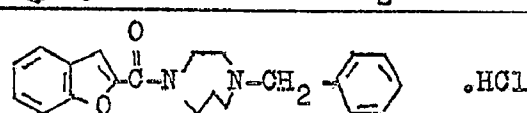
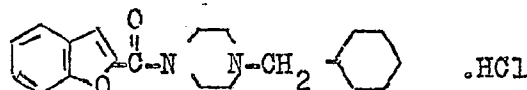
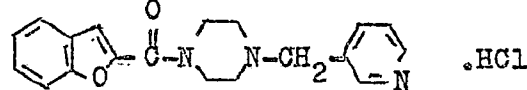
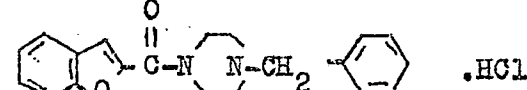
1272

Tabla 2

No	Derivados de ácido cumárico	p. de f.	Índices Rf					Ejemplo
			Ia	Ib	II	III	IV	
1	 .HCl	238º Z ⁴⁾	0,11	0,28	0,19	0,58		1,2,3,4,5
2	 .HCl	230º Z	0,19	0,48	0,21	0,56		2
3	 .HCl	211º Z	0,35	0,59	0,25	0,58		2
4	 .HCl	235º Z	0,41	0,73	0,35	0,76		2
5	 .HCl	250º Z	0,13	0,36	0,19	0,49		2
6	 .HCl	232º Z	0,21	0,45	0,21	0,53		2
7	 .HCl	219º	0,11	0,25	0,19	0,47		2
8	 .HCl	250º Z	0,33	0,79	0,63	0,86		2
9	 .HCl	224º Z	0,10	0,25	0,13	0,39		2
10	 .HCl	280º Z	0,09	0,30	0,09	0,20		2
11	 .HCl H ₂ O	248º Z	0,02	0,05	0,01	0,24		2

4) Z = con descomposición

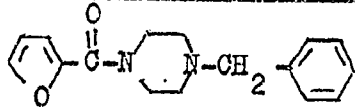
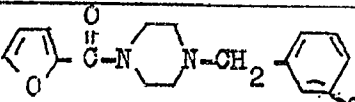
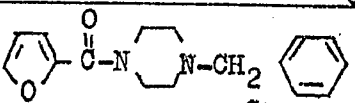
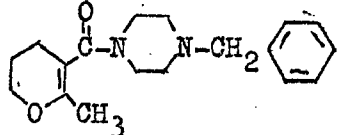
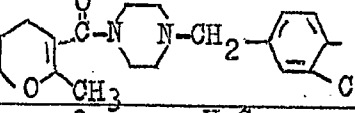
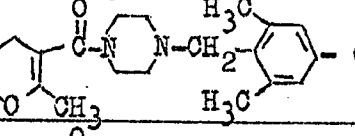
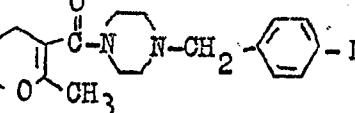
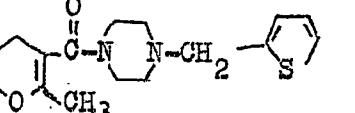
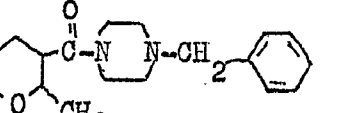


Nº	Derivados de ácido cumárico	p. de f.	Índices Rf					Ejemplo
			Ia	Ib	II	III	IV	
12		231- 233	0,36	0,69	0,31	0,51		2
13		208- 210	0,58	0,84	0,64	0,87		2
14		243 Z	0,11	0,30	0,14	0,32		2
15		197 Z	0,05	0,12	0,07	0,07		I
16		255 Z	0,20	0,49	0,25	0,63		2
17		135	0,06	0,15	0,10	0,28		2
18		257 Z	0,11	0,25	0,21	0,69		2
19		245 Z	0,04	0,08	0,01	0,03		2
20		220- 221	0,35	0,64	0,18	0,39		2

408565

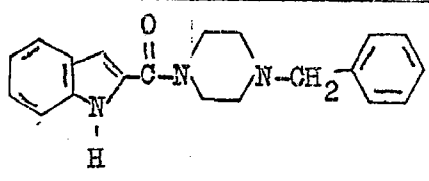

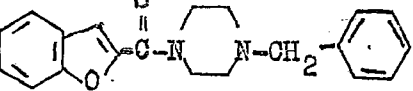
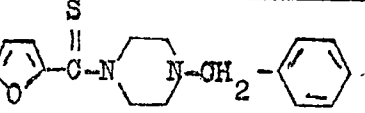
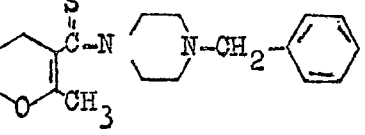
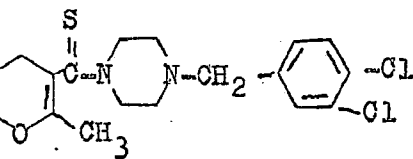
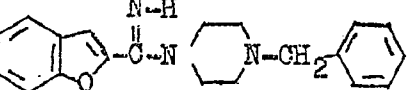
29 10 1977



№	Derivados de ácido furan carboxílico	p. de f.	Índices Rf					Ejem plo
			Ia	Ib	II	III	IV	
21	 .HCl	237 Z	0,07	0,17	0,19	0,39	2	
22	 .HCl	143 Z	0,35	0,64	0,29	0,63	2	
23	 .HCl	240 Z	0,30	0,47	0,32	0,65	2	
Derivados de ácido pirancarboxílico								
24	 .HCl	233	0,07	0,31	0,10	0,17	2	
25	 .HCl	105- 107	0,21	0,36	0,17	0,37	2	
26	 .HCl 1/2 H ₂ O	238 Z	0,22	0,39	0,21	0,54	1	
27	 .HCl H ₂ O	204- 205	0,23	0,37	0,18	0,33	2	
28	 .HCl	209- 210	0,13	0,21	0,13	0,17	2	
29	 .HCl	250- 252	0,05	0,08	0,05	0,10	2	

408565

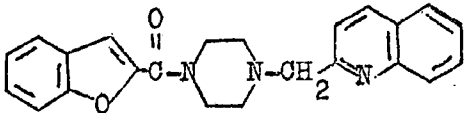
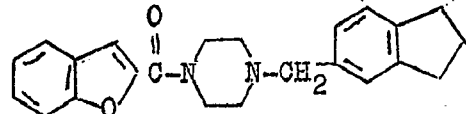
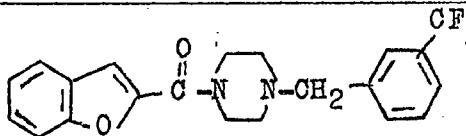
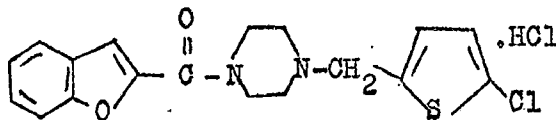

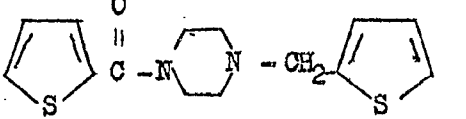
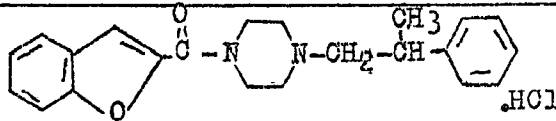


No	Derivado de ácido indolcarboxílico	p. de f.	Indices Rf					Ejemplo
			Ia	Ib	II	III	IV	
30		150 g	0,07	0,14	0,30	0,43		4,5
Derivado de ácido tiofencarboxílico								
31	 .HCl	237g Z	0,09	0,27	0,14	--		1
Amidas de ácido tiocarboxílico								
32	 .HCl	204-05g	0,43	0,73	0,51	0,86		7
33	 .HCl	211-12g	0,29	0,57	0,51	0,84		7
34	 .HCl	216-17g	0,31	0,55	0,40	0,77		7
35	 .HCl	201-02g	0,55	0,79	0,55	0,80		7
Amidina								
36	 .2.HCl	253g Z	--	--	--	--	0,52	8

408565

29-10-1972

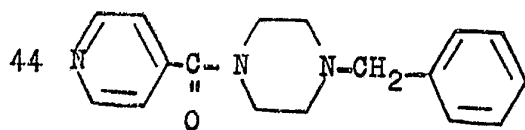


Nº	Derivados de ácido cumárico	p. def.	Indices Rf					Ejempl. n.º
			Ia	Ib	II	III	IV	
37	 .HCl	207º	0,15	0,43	0,08	0,17	0,83	1
38	 .HCl	220º	0,14	0,37	0,17	0,54	0,83	1
39	 .HCl	220º	0,34	0,71	0,24	0,63	0,88	1
40	 .HCl	235º	0,37	0,76	0,26	0,65	0,90	1
41	 .HCl	227º	0,12	0,21	0,13	0,41	-	1
42	 .HCl	240º	0,15	0,25	0,15	0,51	-	1
43	 .HCl Clorhidrato de N-(2-fenil-propil)- piperazida de ácido cumárico							

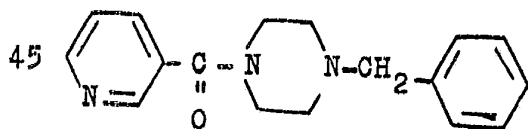
408565



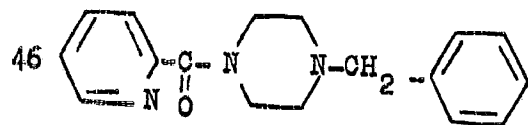
Punto de fusión



83°



111°



a) Base
 b) Base . 1,5 H₂O
 c) HCl

a) 195-200°/0,4 mmHg
 b) 75°
 235°



. HCl

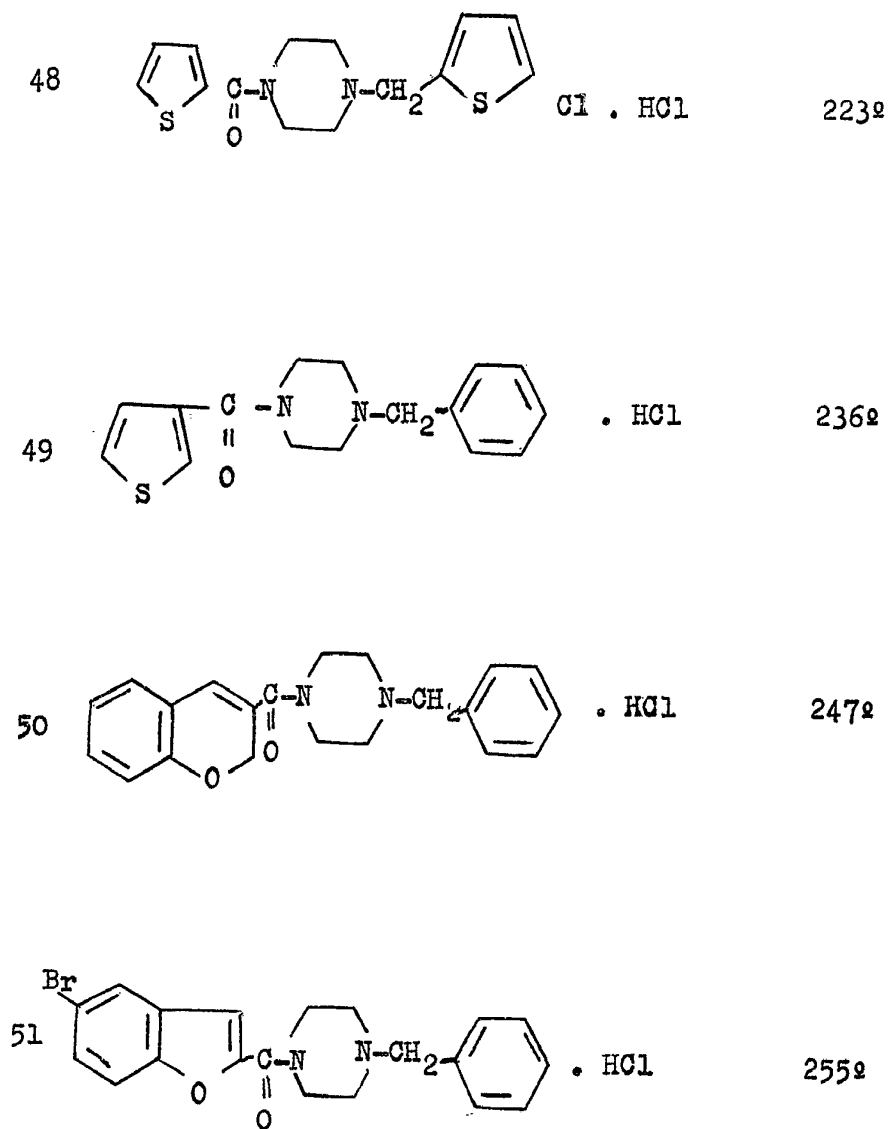
245°

408565



14 NOV 1952

Punto de fusión

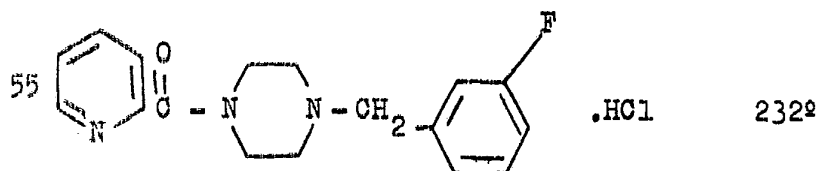
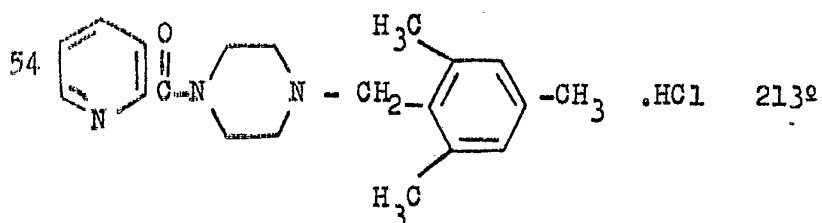
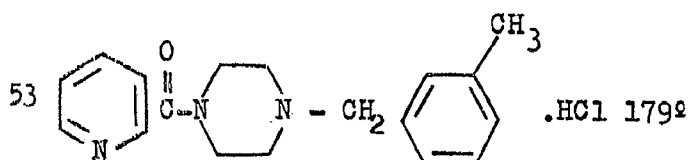
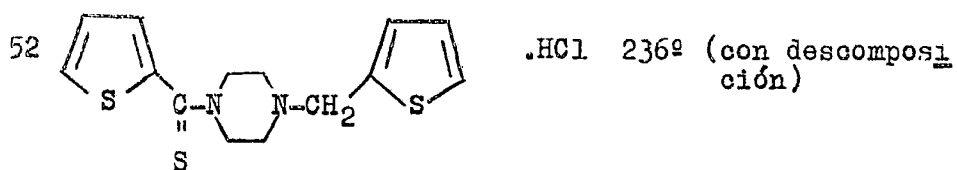


408565

29 NOV 1952



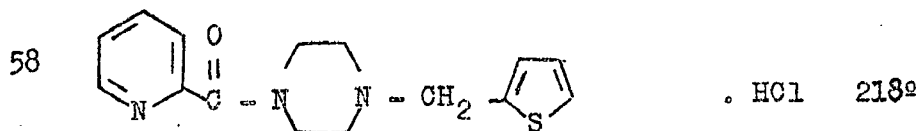
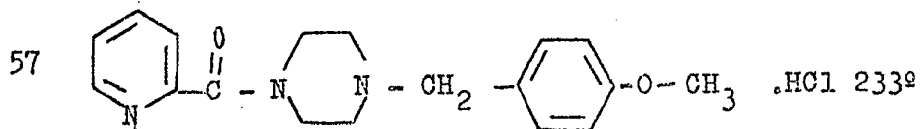
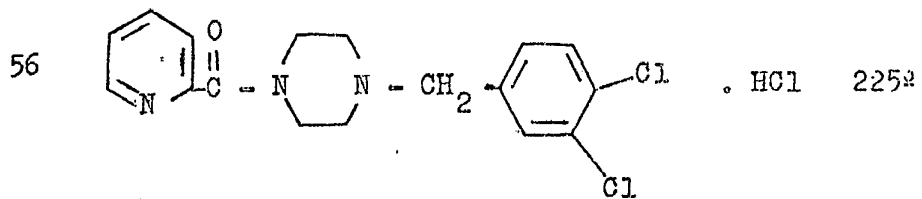
Punto de fusión



408565



Punto de fusión



408565



Tabla 3

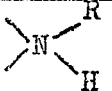
Sustancia Nº co rres- pondien te a la Tabla	Electroscopia de UV		Espectroscopia de IR	
	Máximos en mm (coeficiente de extinción molar)	Mínimos en mm	Bandas de am- das de ácido cm-1	$\begin{matrix} & + & R \\ & N & \\ & - & H \end{matrix}$ Cl ⁻ cm ⁻¹
1	277 (18350), 208	238	1628	2462, 2520
2	276 (18620), 221	239 214	1640	2390, 2506
3	275 (19100)	240	1644	2390
4	273 (18450)	240	1622	2360, 2380
5	272 (18400)	238	1640	2390, 2430
6	276 (18100), 223	242 215	1640	2670, 2535, 2445
7	275 (1900)	238	1640	2500, 2394
8	275 (18800)	241	1640	2450, 2512
9	275 (19300), 227	242 217	1620	2600
10	273 (21500)	248	1635	2540, 2465
11	272 (18600), 229	241 215	1652	2580
12	273 (27450)	237	1637	2440, 2520
13	273 (18400), 225	242 221	1655	2445, 2507
14	275 (15100)	238	1640	2670, 2535, 2440
15	275 (17500)	237	1622	2520, 2435
16	275 (17800), 229	253 217	1640	2450, 2520
17	275 (19000)	237	1640	2475
18	276 (18000)	238	1646	2562, 2475
19	268 (17000)	238	1628	2380, 2075
20	278 (2800), 285	283 248	1645	2462, 2530
21 Base	254 (15500)	223	1608	-
22 Base	254 (15900)	238	1608	-

408565

29



Tabla 3 (Continuación)

Sustancia Nº corres pondiente a la Tabla 2	Electroscopia de UV		Espectroscopia de IR	
	Máximos en mm (coeficiente de extinción molar)	Mínimos en mm	Bandas de anida de ácido cm ⁻¹	 Cl ⁻ cm ⁻¹
23	259 (1400)	240	1637	2300
24	ningún max.	ningún mín.	1645	2440
25	281 (515)	279	1620	2538, 2510, 2440
26	ningún max.	ningún mín.	1633	2700, 2610
27	260 (11900)	233	1600	2510, 2360
28	232 (12000)	218	1633	2660, 2550, 2460
29	262, 5(2000), 251 268, 5(1700), 257	260 246 266 253	1652	2515, 2382
30 Base	295 (17800)	256	1620	-
31	243 (10700)	222	1613	2520, 2450
32	300 (20500)	246	-	2520, 2460
33	293 (15400)	249	-	2380
34	282 (10800)	247	-	2670, 2590
35	283 (1500)	247	-	2300
36	291 (17600), 230	243 218	1618	2525, 2450
37	275 (20900), 318	243 314	1628	2500, 2330
38	273 (19600), 278	238 276	1634	2530, 2450
39	273 (17800), -	233 -	1620	2540, 2465
40	260 (20500), 231	222 235	1636	2500, 2335
41	240 (18500), -	- -	1616	2390, -
42	237 (19900), -	- -	1612	2390, -

408565



Tabla 4

Productos de partida para la preparación de las diaminas cíclicas disustituidas en N,N'

- 5 a) Cloruros de ácido carboxílico: Cloruro de ácido cumarílico, cloruro de ácido 2,3-dihidro-cumarílico, cloruro de ácido furan-(2)-carboxílico, cloruro de ácido 2-metil-5,6-dihidropiran-(3)-carboxílico, cloruro de ácido 2-metil-2,3,5,6-tetrahidro-piran-(3)-
- 10 -carboxílico, cloruro de 2-tenoilo.
- b) Esteres de ácido carboxílico: Ester etílico de ácido cumarílico, éster etílico de ácido indol-(2)-carboxílico.
- c) Nitrilos de ácido carboxílico: Nitrilo de
- 15 ácido cumarílico.
- d) Piperazidas de ácido carboxílico no sustituidas en N': Piperazida de ácido cumarílico.
- e) Piperazidas de ácido carboxílico sustituidas en N'. N-bencil-piperazida de ácido
- 20 cumarílico. N-bencil-piperazida de ácido furan-(2)-carboxílico, N-bencil-piperazida de ácido 2-metil-5,6-dihidropiran-(3)-carboxílico, N-(3,4-diclorobencil)-piperazida de ácido 2-metil-5,6-dihidro-piran-(3)-carboxí-
- 25 lico.

408565

29



f) Acidos carboxílicos: Acido cumarílico,
ácido indol-(2)-carboxílico, ácido piridin-(4)-car-
boxílico, ácido piridin-(3)-carboxílico, ácido piri-
din-(2)-carboxílico, ácido tiofen-(2)-carboxílico,
5 ácido tiofen-(3)-carboxílico, ácido cromen-(3)-il-(3)-
-carboxílico, ácido 5-bromo-cumarílico.

g) Aralcoholpiperazinas: N-bencil-piperazi-
na, N-(4-clorobencil)-piperazina, N-(3,4-dicloro-ben-
cil)-piperazina, N-(2,4-dicloro-bencil)-piperazina,
10 N-(4-flúor-bencil)-piperazina, N-(4-bromo-bencil)-pi-
perazina, N-(4-metil-bencil)-piperazina, N-mesitilme-
til-piperazina, N-(4-metoxibencil)-piperazina, N-(3,4,5-
-trimetoxi-bencil)-piperazina, N-(4-hidroxi-bencil)-pi-
perazina, N-(4-nitro-bencil)-piperazina, N-difenilme-
15 til-piperazina, N-(β -feniletíl)-piperazina, N-tetrahi-
drofurfuril-(2)-piperazina, N-tenil-(2)-piperazina, N-
-ciclohexilmetil-piperazina, N-picolil-(3)-piperazina,
N-(quinoleil-(2)-metil)-piperazina, N-(indanil-(5)-me-
til)-piperazina, N-(3-trifluorometil-bencil)-piperazina,
20 N-(5-cloro-tenil-(2)-piperazina, N-(β -fenil-propil)-pi-
perazina, N-(2,4,6-trimetil-bencil)-piperazina.

h) Aralcoholhomopiperazinas: N-bencil-homo-
piperazina

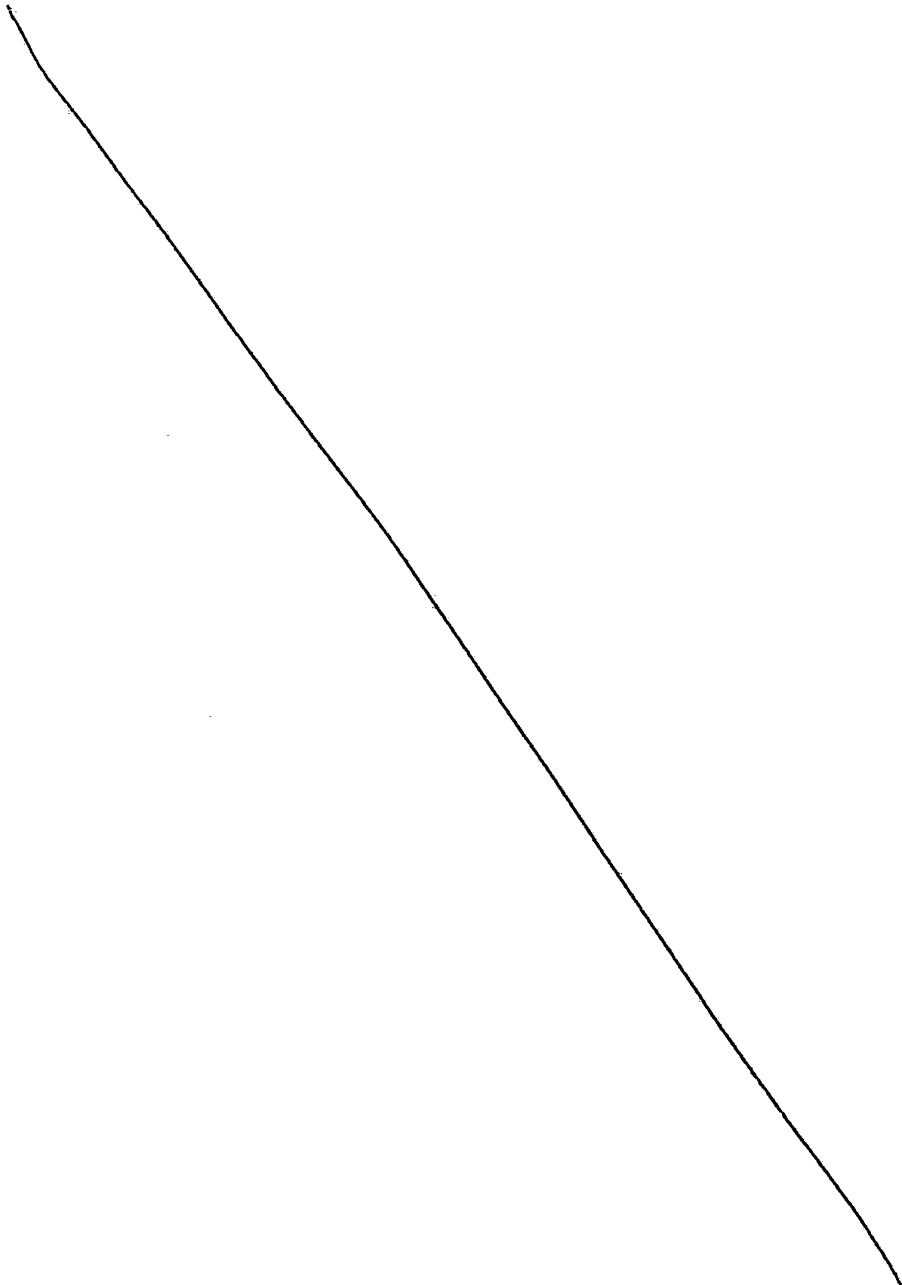
i) Halogenuros de aralcoholo: Cloruro de ben-
25 cilo

k) Halogenuros de aminomagnesio: Bromuro de

408565



N-bencil-piperazinomagnesio.



28-10-72 .

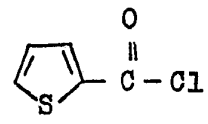
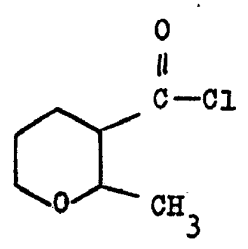
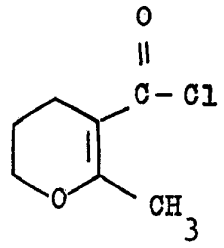
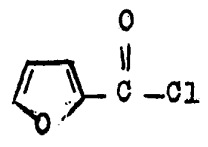
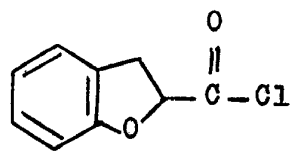
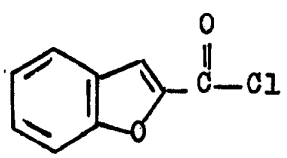
408565

14 NOV 1972

Tabla 5

Productos de partida para la preparación de las diaminas
cíclicas disustituidas en N,N'.

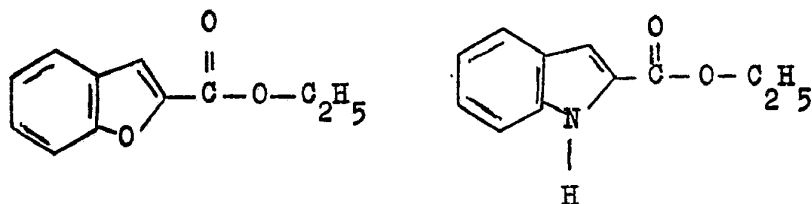
a. Cloruros de ácido carboxílico



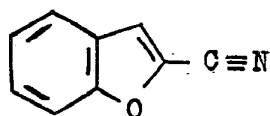
408565



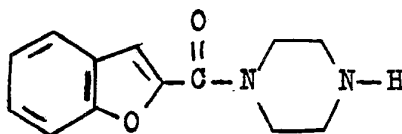
b. Esteres de ácido carboxílico



c. Nitrilos de ácido carboxílico



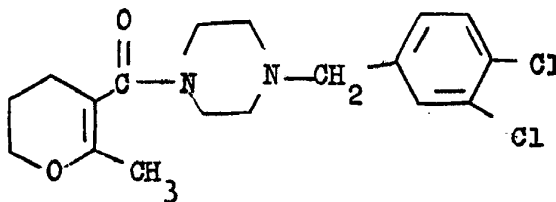
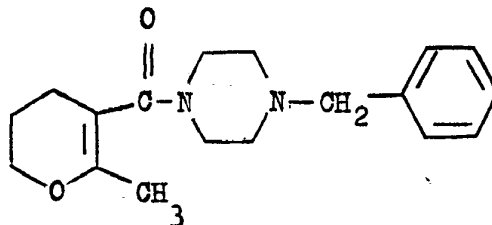
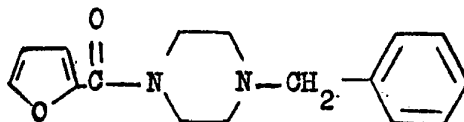
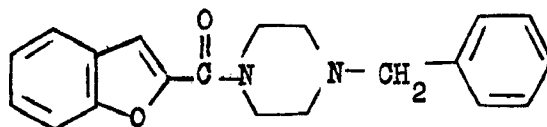
d. Piperazinas de ácido carboxílico no substituídas en N'



408565



e. Piperazidas de ácido carboxílico sustituidas en N'

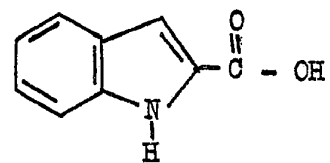
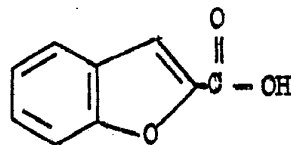
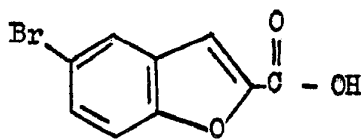
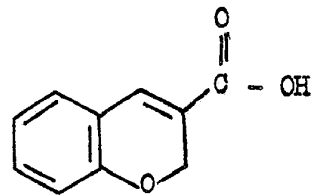
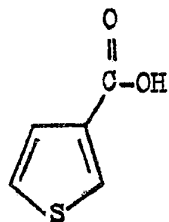
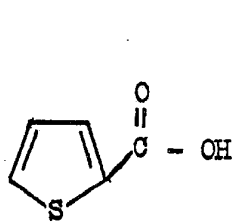
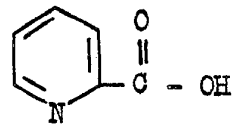
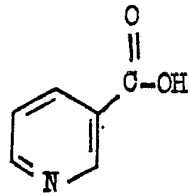
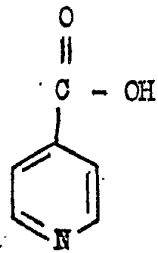


408565

15



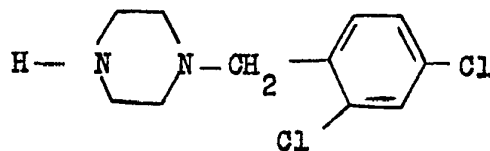
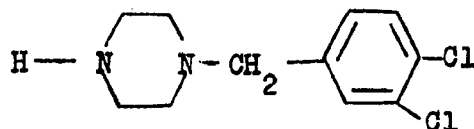
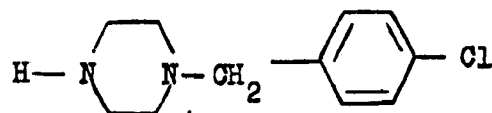
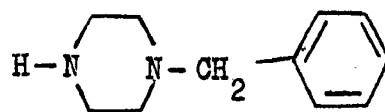
f). Acidos carboxílicos



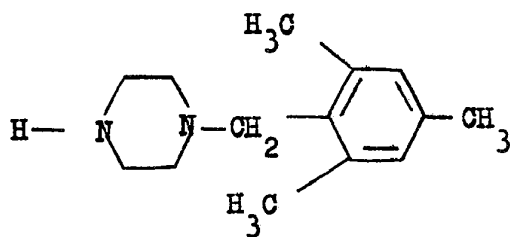
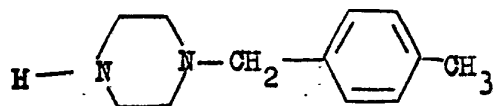
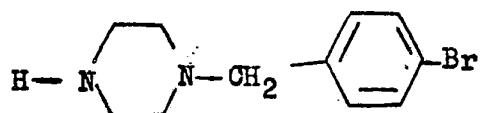
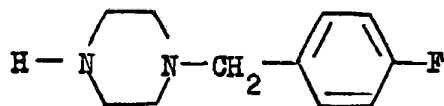
408565



g). Aralcoholpiperazinas.

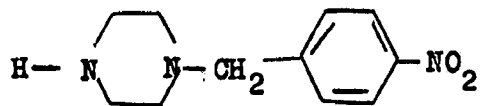
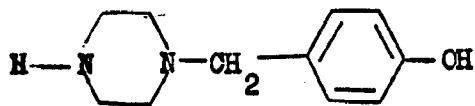
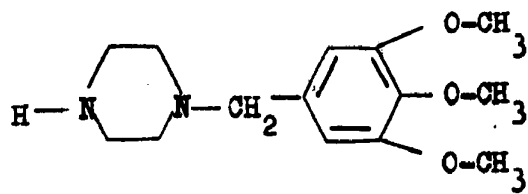
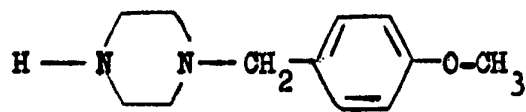


408565

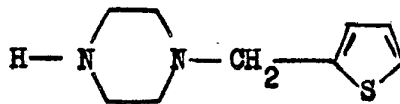
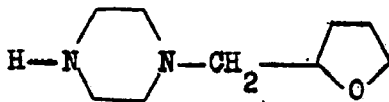
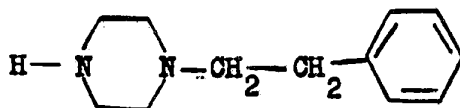
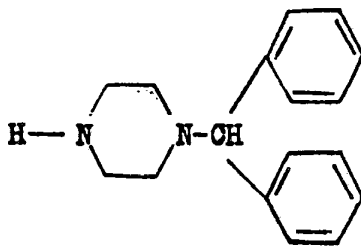


408565

14

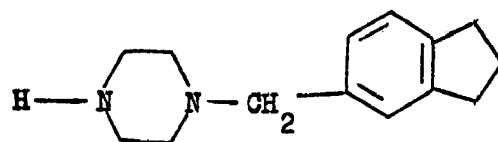
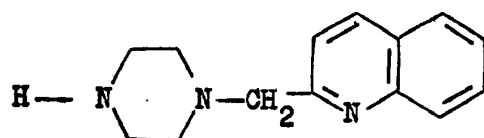
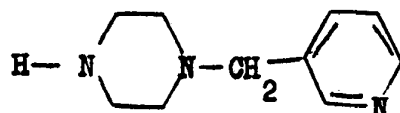
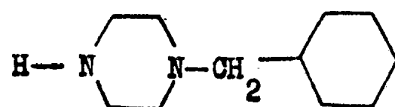


408565

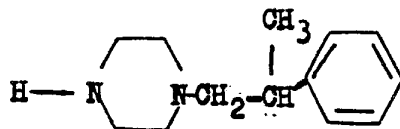
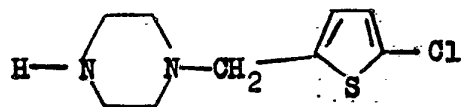
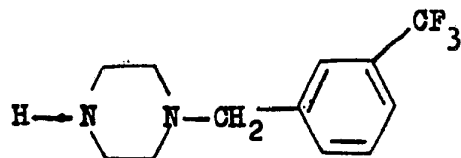


408565

14



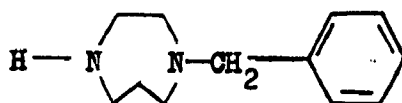
408565



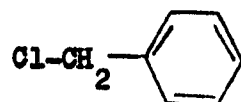
408565



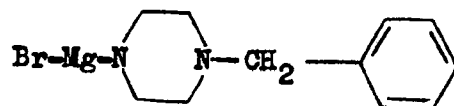
n) Aralcoihilhomopiperazinas.



i) Halogenuros de aralcohilo

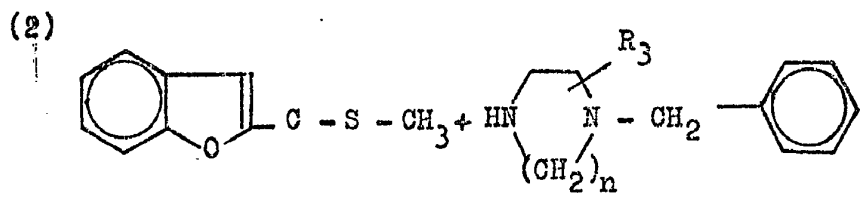
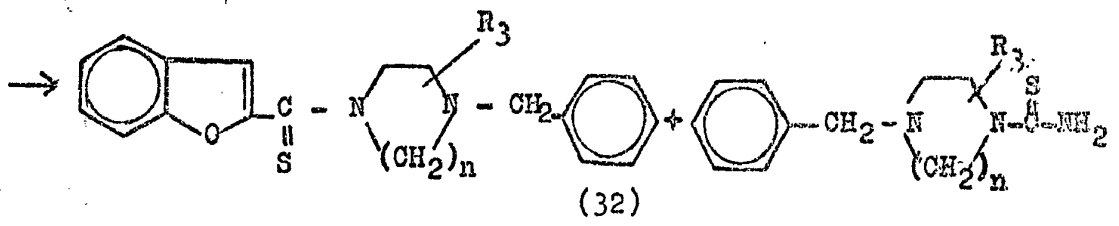
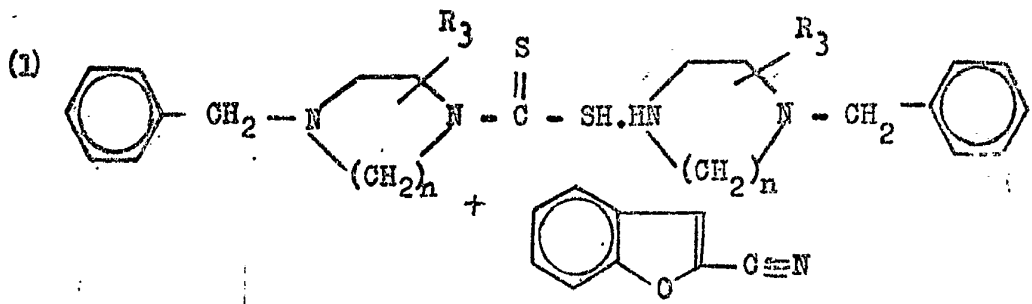


k) Halogenuros de aminomagnesio



408565

29



→ Compuestos (32) + CH₃-SH.

408565



5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 19 de Noviembre de 1971, bajo el N° P 21 57 424.3 y el 18 de Agosto de 1972, bajo el N° P 22 40 665.1, 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 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 1.- Procedimiento para la preparación de diaminas cíclicas disustituidas en N,N' de la fórmula (I) (véase hoja de fórmula) terapéuticamente activas en que R₁ significa un radical heterocíclico al menos mono nuclear, que está unido con un átomo de carbono al grupo -C-N y contiene 4 a 10 átomos de carbono en un sistema X

ME

408565



de anillo, que contiene al menos un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y A) contiene al menos un doble enlace o no contiene ningún doble enlace; y B) está no sustituido o está sustituido como mínimo una vez por

5 al menos un sustituyente del grupo de radicales halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono; X significa oxígeno, azufre o un grupo NH; Y significa un grupo alcoholileno con 1 a 3 átomos de carbono en la cadena, que: C) está no

10 sustituido; o D) contiene hasta 3 grupos alcoholilo cada uno con hasta 3 átomos de carbono como grupos laterales, pero como máximo tiene hasta 8 átomos de carbono; o E) contiene hasta 2 grupos fenilo como grupos laterales; R₂ significa un radical carbocíclico o heterocíclico al

15 menos mono nuclear con 4 a 10 átomos de carbono en el sistema de anillo, que no contiene más de un heteroátomo en el anillo; que F) contiene al menos un doble enlace o no contiene ningún doble enlace; y G) está no sustituido o está sustituido como mínimo una vez por

20 al menos un sustituyente del grupo de radicales nitro, halógeno, trifluorometilo, alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi o amino; R₃ significa como máximo dos sustituyentes en forma de H) grupos alcoholilo con hasta 2 átomos de carbono; o I) grupos fenilo;

25 y n significa 2 ó 3, o sales por adición de ácido de

28-10-72

- 77 -

ME

408565



estos compuestos, caracterizado porque una diamina cí
clica sustituida en N de las fórmulas (III), (V), (VII)
o (XII) (véase hoja de fórmulas) es hecha reaccionar
con un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmu-
5 la (IV) (véase hoja de fórmulas) o con un correspon-
diente derivado de ácido en forma de anhídridos, halo-
genuros, ésteres, amidas, azidas, nitrilos, incluido
un éster de ácido tiocarboxílico de la fórmula (XIV),
un nitrilo de las fórmulas (VI) o (XIII) o un haloge-
10 nuro de la fórmula (VIII), teniendo en las fórmulas
(III) hasta (VII) y (XII) hasta (XIV), Y, R₁, R₂, R₃
y n los significados arriba citados, y significando
en la fórmula (XIV) R₄ un radical alcoholo con 2 a 18
átomos de carbono o un radical arilo sustituido o no
15 sustituido con 6 a 10 átomos de carbono en el sistema
de anillo y significando en la fórmula (V) Hal cloro
o bromo, en donde a) en el caso de la reacción de los
ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos (IV) se trabaja
en presencia de sustancias que separan agua y favore-
20 cen la formación de carbamidas, y en el caso de la
reacción de los anhídridos, halogenuros, ésteres, ami-
das o azidas se trabaja sin estas sustancias que sepa-
ran agua, en que X significa oxígeno o azufre y Z sig-
nifica hidrógeno, o en el caso de la reacción de los
25 ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos (IV) también sig

28-10-72

MLC

408565

74



nifica un grupo que activa la formación de carbamida en forma de un grupo de éster de ácido fosfórico, un grupo acilo o un grupo fenoxicarbonilo; o b) en el caso de la reacción con un ácido carboxílico de la fórmula (IV) en que X es oxígeno, o con sus derivados, el producto de reacción obtenido en forma de un compuesto acílico es recuperado tal como está, o después de ello es hecho reaccionar de manera usual con un compuesto sulfurado para formar un compuesto tioacílico; o c) la diamina de la fórmula (V) es un halogenuro de amino-magnesio, que sólo es hecha reaccionar con el nitrilo de la fórmula (VI) para formar el compuesto de la fórmula (I), en el que X significa un grupo NH; o d) la N-monoacildiamina de la fórmula (VII) es hecha reaccionar con el halogenuro de carbocicloalcoholo o heterocicloalcoholo de la fórmula (VIII) en que X significa oxígeno o azufre; o e) el halogenuro de un ácido carboxílico de la fórmula (IV) es hecho reaccionar en una solución de dimetilformamida; o f) la diamina de la fórmula (XII) es una sal de un ácido ditiocarbámico cuyo radical fijado al grupo -CSSH es idéntico al radical que forma la sal básica de amonio - y es hecha reaccionar con un nitrilo de ácido carboxílico de la fórmula (XIII), siendo Z en la fórmula (XII) hidrógeno, a temperatura elevada y bajo presión elevada para formar

408565

29



el compuesto (I), en donde X significa azufre, o g) en el caso de la reacción de un éster de ácido ditiocarboxílico de la fórmula (XIV) con un compuesto de la fórmula III en que Z significa hidrógeno, se lleva a cabo una aminólisis de éster para formar compuestos de la fórmula (I) en que X significa azufre, con separación del correspondiente mercaptano, o h) en el caso de la reacción de los ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos (IV) libres se trabaja en presencia de sustancias que separan agua y favorecen la formación de carbamida y en el caso de la reacción de los anhídridos, halogenuros, ésteres, amidas o azidas se trabaja sin estas sustancias que separan agua, en que X en las fórmulas (I) y (IV) significa sólo oxígeno y Z en la fórmula (III) es solo hidrógeno y R_2 no tiene ningún sustituyente amínico, o en que i) en el caso de la reacción con el ácido carboxílico (IV) libre, en que X es oxígeno, esta reacción se lleva a cabo en ausencia de sustancias que separan agua y favorecen la formación de carbamida a 130 hasta 280°C, después de lo cual el producto de reacción obtenido en forma de un compuesto acílico es recuperado tal como está o después de ello es hecho reaccionar de manera usual con un compuesto sulfurado para formar un compuesto tioacílico, a continuación de lo cual los productos obtenidos son aislados o he-

408565

14



chos reaccionar con ácidos apropiados para formar com
puestos por adición de ácido.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se preparan aquellas diaminas de
la fórmula (I) en las cuales en al menos uno de los
radicales R_1 y R_2 los grupos amino están sustituidos
por uno o dos grupos alcohilo de cadena recta o ra-
mificada en cada caso con hasta 3 átomos de carbono
y los grupos alcoxi tienen hasta 3 átomos de carbo-
10 no.

3.- Procedimiento según las reivindicacio-
nes 1 o 2, caracterizado porque la reacción se efec-
túa para formar productos de la fórmula (II) (véase
hoja de fórmulas).

15 4.- Procedimiento según las reivindicacio-
nes 1 a 3, caracterizado porque la reacción b) se
efectúa en un disolvente inerte con pentasulfuro di-
fosforoso para formar el compuesto tioacílico.

20 5.- Procedimiento según las reivindicacio-
nes 1 a 4, caracterizado porque la reacción a) del
ácido carboxílico o tiocarboxílico se efectúa en pre
sencia de carbodiimidas o la reacción de los haloge-
nuros de ácido carboxílico se efectúa en presencia de
un carbonato de metal alcalino o de una amina tercia
25 ria.

me

400565



6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reacción d) se lleva a cabo en presencia de carbonato de metal alcalino o de una amina terciaria.

5 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque de acuerdo con la forma de realización i) la reacción se lleva a cabo en presencia de un gas que no participa en la reacción.

10 8.- Procedimiento para la preparación de diaminas cíclicas disustituidas en N,N'.

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

Esta Memoria consta de ochenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A.

14 NOV. 1972

Alberto de Eizaburu
Por Feder.

me

28-10-72
JAR.