

417685

29



P.- 55.171

Serie: 2031 LIPHA

E.N.7328747

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.º: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de LIPHA - LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

entidad francesa

con domicilio en 115, rue Lacassagne, 69003 - LYON,  
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS ESPIRA-  
NICOS CON HETEROCICLOS CONDENSADOS"

(Clase Internacional C07d)

**ANULADO**  
PROHIBIDA LA CONSULTA  
Y LA EXPEDICION DE  
COPIAS Y CERTIFICACIONES.  
27.8.75-



El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos compuestos espiránicos con heterociclos condensados, aptos para ser aplicados en el campo terapéutico, principalmente en calidad de timo-  
5 -analépticos y anti-aglomerantes de las plaquetas.

Desde hace algunos años han sido propuestas estructuras químicas muy variadas para inhibir la aglomeración de las plaquetas sanguíneas en los seres humanos.

Recientemente, Elslager (J. of Med. Chem. 1971, 10 página 1759) ha descrito las dihidro-5,10-fenil-3-tiazolo  $\overline{3,2-b}$  benzodiazepinas-2,4 que son activas en esta indicación.

La actividad varía con la naturaleza y la posición del sustituyente existente en el núcleo aromático que se encuentra en la posición 3 de la tiazolo-diazepina.  
15

La preparación de la diamina intermedia (o-xileno-diamina) a partir de la ftalazina es una operación costosa, que puede ser un obstáculo serio, para la transposición del procedimiento a escala industrial.



Por otra parte, Sharpe (J. of Med. Chem. 1971, página 977) describe una serie de fenaciltio-  
-imidazolinas parcialmente ciclizadas en dihidro-5,6  
/2H-hidroxi-3-aryl-3-imidazo/2,1-b/tiazoles, en ca-  
5 lidad de timo-analépticos.

Se ha descubierto según el presente inven-  
to que una nueva serie química, constituida por las  
espiro/piperidina-4':6-hidroxi-3-fenil-3-hexahidro-  
-2,3,4,5,6,7 y tetrahidro-5,6,7,8-tiazolo/3,2-a/pi-  
10 rimidinas<sup>7</sup>, posee las actividades timo-analéptica y  
antiaglomerante de plaquetas.

Las dos actividades pueden ser disociadas  
según la naturaleza de los dos sustituyentes introdu-  
cidos en el esqueleto anterior. Otra ventaja de esta  
15 serie reside en la débil toxicidad de los productos  
con relación a la de las sustancias conocidas para  
estas indicaciones.

Los nuevos compuestos del invento están re-  
presentados por la fórmula I, en la cual R es un ra-  
20 dical alcohilo que contiene de 4 a 8 átomos de carbo-  
no o un radical bencilo; R<sub>1</sub> es el radical hidroxilo o  
un doble enlace en posición 3-2 de la tiazolopirimidi-  
na; R<sub>2</sub> es un radical aromático, elegido entre el gru-  
po constituido por el radical fenilo de preferencia  
25 sustituido por, al menos, un halógeno o por, al menos,



un radical alcoxi inferior, el radical naftilo-2 y el radical tetrahydro-5,6,7,8-naftilo-2, y X es un halógeno, el radical  $\text{COO}^-$  o un anión aceptable en terapéutica.

5

Los nuevos compuestos del invento, aislados en forma de sales, pueden ser neutralizados y aislados en forma de bases libres, y a continuación dichas bases se transforman en sales de ácido con un ácido cualquiera.

10

Se obtienen las espiro[piperidino-4': 6-hidroxi-3-fenil-3-hexahidro-2,3,4,5,6,7-tiazolo/3,2-a]pirimidinas del invento, cuando en la fórmula I,  $R_1$  es OH, haciendo reaccionar a una temperatura comprendida entre la ambiente y  $50^\circ\text{C}$ , una alcohilarilcetona  $\alpha$ -halogenada, de fórmula  $\text{Y-CH}_2\text{CO--R}_2$ , en la cual  $R_2$  tiene el mismo significado que anteriormente e Y es un halógeno, con una espiro[piperidina-4': 5-perhidro-pirimidina-1,3-tiona-2] en forma de sal, de fórmula II, en la cual R tiene el mismo significado que anteriormente e Y es un halógeno, en el seno de un disolvente químicamente inerte respecto a los productos de la reacción. Se utiliza de preferencia la dimetilformamida pero también puede convenir igualmente el etilenglicol.

15

20

25



5 Cuando la reacción se efectúa a 150-160°C, y en ciertos casos a 125°C, se obtiene con muy buenos rendimientos, las espiro[piperidina-4':6-fenil-3-tetrahidro-4,5,6,7-tiazolo/3,2-a]pirimidinas según la fórmula I, cuando R<sub>1</sub> forma un doble enlace en la posición 3-2 de la tiazolopirimidina.

En el último caso, se utiliza de preferencia el etilenglicol como disolvente.

10 Las espiro[piperidina-4':6-fenil-3-tetrahidro-4,5,6,7-tiazolo/3,2-a]pirimidinas que forman parte del invento están igualmente dotadas de actividad biológica, principalmente como anti-aglomerantes de las plaquetas.

15 La preparación de las espiro[piperidina-4':5-perhidro-pirimidina-1,3-tionas]intermedias se efectúa con excelentes rendimientos haciendo reaccionar una bis-aminometil-4,4-piperidina sustituida de la fórmula III, en la cual R tiene el mismo significado que anteriormente, con sulfuro de carbono, y después  
20 se trata el producto de condensación con un hidrácido.

Las bis-aminometil-4,4-piperidinas se obtienen por reducción de los dinitrilos de fórmula IV, en la cual R tiene el mismo significado que anterior-  
25 mente. La reducción se efectúa por aminohidruro o por



hidrogenación catalítica.

Los dinitrilos se preparan por condensación de bases halogenadas, de preferencia cloradas, de fórmula V en la cual R tiene el mismo significado que anteriormente, con malononitrilo, en presencia de un agente alcalino, en el seno de un disolvente aprótico, de preferencia la hexametilfosforotriamida.

Según un objeto del invento, los productos intermedios nuevos forman parte del invento.

A continuación se dan ejemplos que ilustran el invento a título no limitativo.

EJEMPLO 1

Dibromhidrato de espiro/ $\bar{n}$ -butil-1'-piperidina-4':6(dimetoxi-2,5-fenil-3-hidroxi)-3-hexahidro-2,3,4,5,6,7-tiazolo/3,2-a/pirimidina/.

(Fórmula VI)



A una solución de 22 g (0,0684 moles) de bromhidrato de espiro/ $\bar{n}$ -butil-1'-piperidina-4':5-perhidro-pirimidina-1,3-tiona-2/7, en 200 ml de dimetilformamida a la temperatura de 50-55°C, se añaden 17,7 g (0,0684 moles) de dimetoxi-2,5- $\omega$ -bromoacetofenona en 40 ml de dimetilformamida. Cuando la adición ha terminado, se calienta a 55°C durante 30 minutos. Después de evaporación del disolvente, se lava con



éter. Se obtiene con rendimiento cuantitativo 41,2 g de producto de punto de fusión: P.F.= 230°C. Después de recristalización en metanol, el punto de fusión permanece inalterado.

5 Análisis

|            | C%    | H%   | N%   | S%   | Br%   |
|------------|-------|------|------|------|-------|
| Calculado  | 45,55 | 6,07 | 7,23 | 5,51 | 27,49 |
| Encontrado | 45,46 | 6,07 | 7,20 | 5,58 | 27,45 |

Resonancia magnética nuclear (D.M.S.O.)

10 (Fórmula VII)

$\delta$ (p.p.m.)

0,9 - triplete - 3 protones a

1,1 a 2,2 - macizo - 8 protones b

2,8 a 4,2 - macizo - 18 protones c

15 (de los cuales un singulete a 3,9 p.p.m. debido a los 6 protones del metoxi)

7,1 a 7,3 - multiplete - 3 protones d

7,95 - singulete - 1 protón e (señal suprimida por D<sub>2</sub>O)

20 9 a 11 - macizo - 2 protones f y g  
(señal suprimida por D<sub>2</sub>O)

Farmacología

El producto presenta en el ratón una dosis letal  $DI_{50} = 1440$  mg/kg (por vía oral) y 17 mg/kg (por vía intravenosa).

25



Su efecto anti-aglomerante de las plaquetas se determinó "in vitro" en dos ensayos:

a) - Aglomeración provocada por el difosfato de adenosina (A.D.P.)

5 b) - Aglomeración provocada por colágeno.

Los coeficientes de actividad se expresan con relación a dos patrones:

10 a) - El "Phenergan" (dimetilamino-2-propil)-10-fenotiazina, en el ensayo del difosfato de adenosina (A.D.P.).

b) - El ácido acetilsalicílico en el ensayo del colágeno.

A estos dos patrones son atribuidos arbitrariamente el coeficiente 1.

15 El producto descrito en el ejemplo 1 posee los coeficientes siguientes:

a. A.D.P. = 20

b. Colágeno = 163

20 Su efecto timo-analéptico se mide en el antagonismo a la ptosis provocada por la "reserpina" (caída del párpado inferior del animal (ratón) debido a la acción central de la "Reserpina"). A la sustancia testigo la "Imipramina", se atribuye el coeficiente 100.

25 En este ensayo, el producto posee el coefi-



ciente 9. Dicho producto no es timo-analéptico, pero si anti-aglomerante de las plaquetas.

#### EJEMPLO 2

5 Dibromhidrato de espiro/bencil-1'-piperidina-4':6-hi-  
droxi-3-(naftil-2)-3-hexahidro-2,3,4,5,6,7-tiazolo  
/3,2-a7pirimidina7

$C_{27}H_{31}Br_2N_3OS$  PM = 605,44 (Fórmula VIII)

A 12,5 g (0,035 moles) de espiro/bencil-1'-  
10 -piperidina-4':5-perhidropirimidina-1,3-tiona-2-7 en  
suspensión en 100 ml de dimetilformamida se añaden a  
la temperatura de 50-55°C, 8,7 g (0,035 moles) de  
ω-bromoacetonaftona-2 en 50 ml de dimetilformamida.  
Después de algunos minutos de calentamiento, se for-  
15 ma una solución transparente, y después precipita un  
sólido blanco. Después de 30 minutos de calentamiento  
a 55°C, filtrado con succión, lavado con éter y seca-  
do, se obtienen, con un rendimiento del 89% (Rendi-  
miento teórico 21,2 g), 18,9 g de producto sólido,  
20 P.F.: 241-242°C. Después de recristalización (alcohol-  
-agua 3 : 1) P.F.: 254-256°C.

#### Análisis

Calculado C% 53,56 H% 5,16 N% 6,94 S% 5,30 Br% 26,40  
Encontrado C% 53,54 H% 5,19 N% 6,89 S% 5,32 Br% 26,45

25

30.7.73



Resonancia magnética nuclear (D.M.S.O.)

(Fórmula IX)

δ(p.p.m.)

- 5 1,5 a 2,3 - macizo - 4 protones a
- 2,8 a 4,1 - macizo - 10 protones b
- 4,35 - singulete - 2 protones c
- 7,3 a 8,4 - macizo - 12 protones aromáticos
- d y 1 protón e del grupo -OH que da un singulete a 8,1 suprimido por D<sub>2</sub>O.
- 10 9,2 a 11 - macizo - 2 protones f y g (señal suprimida por D<sub>2</sub>O).

Farmacología

- D.L. 50(ratón) = 3200 mg/kg (por vía oral).
- A. D.P. = 10
- 15 Colágeno = 67
- Ptosis a la reserpina = 101
- Dosis activa = 57 mg/kg
- 50 Este producto está pues en la frontera entre las dos actividades, poseyendo un efecto timo-
- 20 -analéptico no despreciable y es anti-aglomerante
- "In vitro".

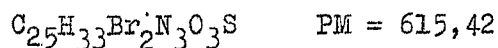
EJEMPLO 3

- 25 Dibromhidrato de espiro/bencil-1'-piperidina-4':6(di-  
dimetoxi-2,5-fenil)-3-hidroxi-3-hexahidro-2,3,4,5,6,7-



-tiazolo[3,2-a]pirimidina

(Fórmula X)



Se obtiene según el ejemplo 2, utilizando

5 la dimetoxi-2,5- $\omega$ -bromoacetofenona.

Rendimiento = 85% P.F. = 251-252°C.

Después de recristalización (alcohol-agua 6:1) P.F. permanece inalterado.

Análisis

|    |            |    |       |    |      |    |      |    |      |     |       |
|----|------------|----|-------|----|------|----|------|----|------|-----|-------|
| 10 | Calculado  | C% | 48,78 | H% | 5,40 | N% | 6,83 | S% | 5,21 | Br% | 25,97 |
|    | Encontrado |    | 48,75 |    | 5,38 |    | 6,80 |    | 5,19 |     | 26,00 |

Resonancia magnética nuclear (D.M.S.O.)

(Fórmula XI)

$\delta$ (p.p.m.)

|    |   |
|----|---|
| 15 | 1,4 a 2,2 - macizo - 4 protones <u>a</u>                                  |
|    | 2,9 a 4,2 - macizo - 16 protones <u>b</u>                                 |
|    | (de los cuales un singulete a 3,8 ppm debido a los 6 protones del metoxi) |
|    | 4,3 - singulete - 2 protones <u>c</u>                                     |
| 20 | 7,1 a 7,9 - macizo - 8 protones <u>d</u>                                  |
|    | 8 - singulete - 1 protón <u>e</u> (señal suprimida por D <sub>2</sub> O)  |
|    | 9,7 a 10,3 - macizo - 1 protón <u>f</u>                                   |
|    | 10,5 a 11 - macizo - 1 protón <u>g</u>                                    |
| 25 | (estas dos últimas señales son  |



suprimidas por D<sub>2</sub>O).

Farmacología

DL<sub>50</sub>(ratón) = 1200 mg/kg (por vía oral) y 41 mg/kg  
(por vía intravenosa)

5 A.D.P. = 27

Colágeno = 342

Ptosis a la reserpina = 5

Este producto es anti-aglomerante de plaquetas, sin efecto timo-analéptico.

10

EJEMPLO 4

Dibromhidrato de espiro/bencil-1'-piperidina-4':6-(dicloro-3,4-fenil)-3-hidroxi-hexahidro-2,3,4,5,6,7-tiazolo[3,2-a]pirimidina/

15

(Fórmula XII)



Se obtiene según los ejemplos 2 y 3, a partir de la  $\omega$ -bromodicloro-3,4-acetofenona.

Rendimiento = 97% - P.F. = 260 - 262°C.

20

Después de recristalización (H<sub>2</sub>O) = P.F. = 264-266°C.

Análisis

|            |          |         |         |         |           |
|------------|----------|---------|---------|---------|-----------|
| Calculado  | C% 44,25 | H% 4,36 | N% 6,73 | S% 5,14 | Br% 25,60 |
|            |          |         |         |         | Cl% 11,36 |
| Encontrado | 44,29    | 4,40    | 6,75    | 5,17    | Br% 25,67 |
|            |          |         |         |         | Cl% 11,40 |

25

Farmacología

23-3-74.



DL<sub>50</sub>(ratón) = 3200 mg/kg (por vía oral)

Ptoxis a la reserpina = 101

D.A.<sub>50</sub> = 9,5 mg/kg.

EJEMPLO 5

5

Dibromhidrato de espiro/bencil-1'-piperidina-4':6-hi-  
droxi-3-(tetrahidro-5,6,7,8-naftil-2)-3-hexahidro-  
-2,3,4,5,6,7-tiazolo/3,2-a7-pirimidina7

(Fórmula XIII)

10

C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>SBr<sub>2</sub>O      PM = 609,47

Preparado según el ejemplo 2, a partir de la ω-bromoacetil-2-tetrahidro-5,6,7,8-naftaleno, con un rendimiento de 94%, P.F. = 240-241°C, después de una cristalización en una mezcla metanol-agua (1:5) P.F. = 243-245°C.

15

Análisis

|            |    |       |    |      |    |      |    |      |     |       |
|------------|----|-------|----|------|----|------|----|------|-----|-------|
| Calculado  | C% | 53,20 | H% | 5,79 | N% | 6,89 | S% | 5,26 | Br% | 26,23 |
| Encontrado |    | 53,24 |    | 5,81 |    | 6,89 |    | 5,19 |     | 26,20 |

Resonancia magnética nuclear (D.M.S.O.)

20

(Fórmula XIV)

δ (p.p.m.)

1,4 - 2,2 - macizo - 8 protones a

2,6 - 4,1 - macizo - 14 protones b

4,45 - singulete - 2 protones c

25

7,1 - 8,1 - macizo - 8 protones aromático d





to de 74% (rendimiento teórico = 16,2 g) 12 g de producto de punto de fusión P.F. = 225 - 227°C (con descomposición). Después de cristalización (metanol-agua 3:1), el P.F. permanece inalterado.

5 Análisis

|            | C%    | H%   | N%   | S%   | Cl%   | Br%   |
|------------|-------|------|------|------|-------|-------|
| Calculado  | 44,59 | 5,77 | 6,50 | 4,96 | 10,97 | 24,73 |
| Encontrado | 44,60 | 5,80 | 6,46 | 5,00 | 10,96 | 24,72 |

Farmacología

10 DL<sub>50</sub>(ratón) = 3200 mg/kg (por vía oral)

A.D.P. = 22

Colágeno = 36

Ptoxis a la reserpina DA<sub>50</sub> = 21,7 mg/kg.

15 El débil coeficiente en el ensayo al colágeno indica que se trata de un producto prácticamente desprovisto de este efecto anti-aglomerante de plaquetas. Por el contrario, el producto es timo-analéptico.

EJEMPLO 7

20 Espiro/n-butyl-1'-piperidina-4':6(naftil-2)-3-tetrahydro-4,5,6,7-tiazolo/3,2-a7pirimidina7

(Fórmula XVI)

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>S PM = 391,55

25 A una solución de 22 g (0,684 moles) de bromhidrato de espiro-n-butyl-1'-piperidina-4':5-perhidro-



pirimidina-1,3-tiona-2 en 100 ml de etilenglicol, a 125°C, se añade bajo agitación, una solución de 17,1 g (0,0684 moles) de  $\omega$ -bromoacetonaftona-2 en 50 ml de éter dimetílico de dietilenglicol.

5 Después de calentar la mezcla a ebullición, durante una hora, se evaporan los productos volátiles bajo presión reducida; después de disolución del aceite residual en la cantidad mínima de isopropanol y adición de éter, se aísla un sólido beige, higroscópico, que se disuelve en 250 ml de agua; se alcaliniza la solución por adición de lejía de sosa al 30%; se extrae con éter, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad; se aísla un sólido pastoso que cristaliza por dispersión en hexano.

10 Rendimiento = 14,9 g = 56% (rendimiento teórico : 26,8 g) - P.F.: 92-94°C - Después de una cristalización en di-isopropiléter, P.F.: 94-96°C.

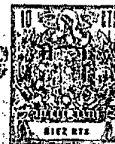
Análisis

|    |            |          |         |          |         |
|----|------------|----------|---------|----------|---------|
|    | Calculado  | C% 73,21 | H% 7,47 | N% 10,73 | S% 8,19 |
| 20 | Encontrado | 73,65    | 7,42    | 10,81    | 8,24    |

Resonancia magnética nuclear (CCl<sub>4</sub>)

|    |               |            |                         |
|----|---------------|------------|-------------------------|
|    | 0,7 a 1,1 ppm | multiplete | 3 protones de metilo    |
|    | 1,1 a 1,7 ppm | multiplete | } 18 protones de metilo |
|    | 2 a 2,5 ppm   | multiplete |                         |
| 25 | 3,1 a 3,4 ppm | multiplete |                         |





Preparado según el ejemplo 1.

Rendimiento: cuantitativo - P.F. = 194-195°C, después de una cristalización en etanol, P.F. = 197-199°C.

5 Análisis

|            |    |       |    |      |    |      |    |      |     |       |
|------------|----|-------|----|------|----|------|----|------|-----|-------|
| Calculado  | C% | 49,04 | H% | 6,80 | N% | 6,59 | S% | 5,03 | Br% | 25,10 |
| Encontrado |    | 49,00 |    | 6,84 |    | 6,55 |    | 5,07 |     | 25,17 |

Resonancia magnética nuclear

(Fórmula XVIII)

10  $\delta$ (p.p.m.)

0,95 - triplete- 3 protones a

1,1 - 2,3 - macizo - 16 protones b (los 12 protones b de la cadena de octilo dan un pico intenso a 1,3 ppm)

2,8 - 4,2 macizo - 18 protones e (los 6 protones del grupo metoxi dan un singulete a 3,85 ppm)

15

7,1 - 7,5 multiplete - 3 protones aromáticos d

8 - singulete - 1 protón e (señal suprimida por D<sub>2</sub>O)

9 - 10,8 - señal extendida debida a los 2 protones f y g suprimida por D<sub>2</sub>O

20 Farmacología

DL<sub>50</sub>(ratón) = 660 mg/kg (por vía oral) y 38 mg/kg (por vía intravenosa)

A.D.P. = 58

Colágeno = 923

25 Ptoxis = 33

30.7.73

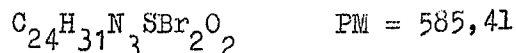


EJEMPLO 9

Dibromhidrato de espiro/bencil-1'-piperidina-4':6-hi-  
droxi-3-(metoxi-2-fenil)-3-hexahidro-2,3,4,5,6-tiazo-  
lo/3,2-a/pirimidina

5

(Fórmula XIX)



Preparado según el ejemplo 1.

Rendimiento: cuantitativo - P.F. = 256-258°C, inalte-  
rado después de una cristalización en una mezcla eta-  
nol-agua (1:2).

10

Análisis

Calculado C% 49,23 H% 5,34 N% 7,18 S% 5,48 Br% 27,00

Encontrado 49,25 5,34 7,21 5,51 27,38

Resonancia magnética nuclear

15

(Fórmula XX)

δ(p.p.m)

1,4 - 2,2 - macizo - 4 protones a

2,9 - 4,2 - macizo - 13 protones b (los 3 protones  
del grupo metoxi dan un singulete a 3,9 ppm)

20

4,45 - singulete - 2 protones c

7,2 - 7,8 macizo - 9 protones aromáticos d

8,05 - singulete - 1 protón e (señal suprimida por  
D<sub>2</sub>O)

10,3 - 11,8 - señal extendida debida a los 2 proto-  
nes f y g y suprimida por D<sub>2</sub>O.

25



Farmacología

DL<sub>50</sub>(ratón) = 380 mg/kg (por vía oral) y 37 mg/kg (por  
vía intravenosa)

A.D.P. = 51

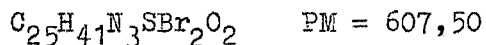
5 Colágeno = 341

Ptosis = 27

EJEMPLO 10

10 Dibromhidrato de espiro/ $\bar{n}$ -octil-1'-piperidina-4':6-hi-  
droxi-3-(metoxi-2-fenil)-3-hexahidro-2,3,4,5,6,7-tiazo-  
1o/ $\bar{3},2$ -a/ $\bar{7}$ pirimidina/ $\bar{7}$

(Fórmula XXI)



15 Preparado según el ejemplo 8 a partir de la *W*-bromo-  
-metoxi-2-acetofenona. (Obtenida por bromación, en  
éter de la metoxi-2-acetofenona).

Rendimiento . 90% P.F. = 196-197°C; inalterado des-  
pués de recristalización en etanol.

Análisis

20 Calculado C% 49,42 H% 6,80 N% 6,92 S% 5,28 Br% 26,31  
Encontrado 49,38 6,84 6,90 5,26 26,28

Resonancia magnética nuclear

(Fórmula XXII)

$\delta$ (p.p.m)

25 0,95 - triplete - 3 protones a



1,1 - 2,2 - macizo - 16 protones b

(de los cuales un pico intenso a 1,25 ppm  
medido a los 12 protones b de la cadena de  
octilo)

5 2,8 - 4,2 - macizo - 15 protones c

(de los cuales un singulete a 3,85 debido  
a 3 H de -OCH<sub>3</sub>)

6,9 - 8,1 - macizo - 4 protones d y 1 protón e  
que da un singulete a 7,95 suprimido por D<sub>2</sub>O

10 9,2 - 10 - señal ensanchada suprimida { 2 proto-  
por D<sub>2</sub>O nes f

Farmacología

DL<sub>50</sub>(ratón) = 900 mg/kg (por vía oral).

A.D.P. = 22

15 Colágeno = 300

Ptosis = 12

EJEMPLO 11

n-butil-1-bis-ciano-4,4-piperidina

20 (Fórmula XXIII)

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> PM = 191,27

Preparado:

a) - A partir de la bis-(cloro-2-etil)-n-  
butil-amina

25 b) - a partir del clorhidrato de la amina



anterior.

a) En un reactor hermético y seco, provisto de un agitador, y de una ampolla de bromo y de un refrigerante a reflujo, se colocan 75,9 g (0,55 moles) de carbonato de potasio y 110 ml de hexametilfosforotriamida (H.M.P.T.) recientemente destilada; por la ampolla de bromo, se añaden, gota a gota, a temperatura ambiente, bajo agitación, una solución de 33 g (0,5 moles) de nitrilo malónico en 150 ml de H.M.P.T. Se calienta la mezcla a 60-65°C durante 2 horas y después se añaden a la misma temperatura 99 g (0,5 moles) de bis-(cloro-2-etil)-n-butil-amina; se mantiene la calefacción durante 3 horas, se evapora la H.M.P.T. bajo presión reducida, se recoge el residuo sólido con agua y se extrae la solución con éter; se lava la capa etérea con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora el éter y se destila el aceite residual. Se obtiene con un rendimiento del 49% (rendimiento teórico : 95,7 g) un líquido incoloro de punto de ebullición a 0,25 mm = 82°C.

Espectro I.R. banda de nitrilo a  $2250 \text{ cm}^{-1}$

b) En un reactor hermético y seco, se colocan 182,4 g (1,32 moles) de carbonato de potasio y 240 ml de hexametilfosforotriamida (H.M.P.T.) recientemente destilado; se añade, gota a gota, a temperatura ambiente, ba-



jo agitación, una solución de 79,2 g (1,2 moles) de nitrilo malónico en 360 ml de H.M.P.T. Se calienta la mezcla durante 2 horas a 60-65°C y después se añaden a esta temperatura 91,2 g (0,66 moles) de carbonato de potasio, y después gota a gota, una solución de 296 g (1,2 moles) de clorhidrato de bis-(cloro-2-etil)-n-butil-amina en 270 ml de H.M.P.T. Se prosigue el calentamiento de la mezcla a 60-65°C durante 3 horas, y después se evapora el H.M.P.T. bajo presión reducida, se recoge el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la capa etérea con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora el éter y se destila el aceite residual. Se obtiene un líquido incoloro. Rendimiento: 104 g = 45% (rendimiento teórico : 229 g) de punto de ebullición a 0,3 mm = 84 - 85°C.

Es analizado en forma de oxalato ácido  $C_{13}H_{19}N_3O_4$   
PM = 281,30

A una solución de 3,8 g (0,02 moles) de n-butil-1-bis-ciano-4,4-piperidina en 100 ml de acetona, se añade gota a gota, bajo agitación, una solución de 3,15 g (0,025 moles) de ácido oxálico dihidratado en 50 ml de acetona. El oxalato ácido precipita inmediatamente, se filtra con succión y se seca en estufa. Rendimiento : 5,3 g = 94,5% (rendimiento teórico : 5,6 g) P.F. = 173-175°C, inalte-

30.7.78



rado después de cristalización en etanol.

Indice de acidez

- Calculado : 398

- Encontrado : 395

5

Análisis

Calculado C% 55,50 H% 6,81 N% 14,91 O% 22,75

Encontrado 55,46 6,80 14,89

EJEMPLO 12

10

Bis-aminometil-4,4-n-butil-1-piperidina

(Fórmula XXIV)



15

Preparada por hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney o por reducción con hidruro de litio y aluminio, de la n-butil-1-bis-ciano-4,4-piperidina.

a) - Hidrogenación

20

En un autoclave de 500 ml se colocan 48 g (0,25 moles) de n-butil-1-ciano-4,4-piperidina, una solución de 8 g de  $NH_3$  en 310 ml de etanol y 20 g de níquel Raney. Después de la introducción de hidrógeno, (120 kg/cm<sup>2</sup>), la mezcla se agita y calienta a 60-70°C durante 2 horas. Después de calentamiento, se filtra la solución etanólica, se

25

evapora el etanol y se destila el aceite residual.

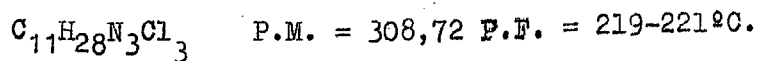
30.7.73



Se obtiene un líquido incoloro que cristaliza a temperatura ambiente. Rendimiento: 28,4 g = 57% (rendimiento teórico: 49,8 g). P.E.<sub>0,9</sub> = 108 - 109°C -  
P.F. = ~25 - 30°C. Espectro I.R.: 2 bandas (NH<sub>2</sub>) a  
5 3300 y 3380 cm<sup>-1</sup>.

b) - Reducción por LiAlH<sub>4</sub>

En un reactor hermético y seco, provisto de un refrigerante a reflujo, un agitador y una ampolla de bromo, se colocan 3000 ml de éter seco y 32 g  
10 (0,84 moles) de LiAlH<sub>4</sub>; se añaden, gota a gota, de modo que se mantenga un reflujo suave, una solución de 54 g (0,28 moles) de n-butil-1-bis-ciano-4,4-piperidina en 300 ml de éter. Después se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas; se enfría la mezcla y  
15 se añaden, gota a gota, 200 ml de lejía de sosa al 30% y 50 ml de agua, se decanta la capa etérea, se juntan los extractos etéreos del precipitado de los hidróxidos formados, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora el éter y se destila en aceite  
20 residual. Rendimiento: 90 g = 80% (rendimiento teórico: 112 g). P.E.<sub>1</sub> = 109-110°C. El producto se identifica en forma de triclórhidrato monohidratado:



Indice de acidez

25 - Calculado : 515



- Encontrado : 500

Análisis

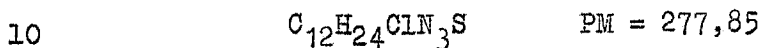
|            |          |         |          |           |         |
|------------|----------|---------|----------|-----------|---------|
| Calculado  | C% 40,43 | H% 9,25 | N% 12,85 | Cl% 32,55 | O% 4,89 |
| Encontrado | 40,40    | 9,28    | 12,90    | 32,48     |         |

5

EJEMPLO 13

Clorhidrato de espiro/n-butil-1'-piperidina-4':5-perhidropirimidina-1,3-ticna-27

(Fórmula XXV)



A una solución de 19,3 g (0,1 mol) de bisaminometil-4,4-n-butil-1-piperidina en 80 ml de etanol, se añaden, gota a gota, entre 60 y 65°C, 8 g (0,1 moles + 10%) de sulfuro de carbono, cuando la

15 adición ha terminado, se calienta al baño maría a ebullición durante 1 hora, después se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añaden 12 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calienta de nuevo al baño maría en ebullición durante 6 horas. Después

20 del calentamiento, se enfría la solución y se filtra con succión el precipitado formado después de la adición de éter; se obtienen 25,6 g de producto sólido con rendimiento de 24,6% (rendimiento teórico: 27,8 g). P.F. 299-300°C.

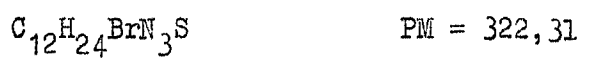
25 Análisis

30.7.73



|            |          |         |          |          |           |
|------------|----------|---------|----------|----------|-----------|
| Calculado  | C% 51,87 | H% 8,70 | N% 15,12 | S% 11,54 | Cl% 12,77 |
| Encontrado | 51,85    | 8,67    | 15,13    | 11,53    | 12,80     |

De la misma manera, se prepara el bromhidrato de espiro/ $\bar{n}$ -butil-1'-piperidina-4':5-perhidropirimidina-1,3-tiona-2'



Reemplazando el ácido clorhídrico con el ácido bromhídrico, con un rendimiento cuantitativo, se obtiene un producto de punto de fusión 290-293°C.

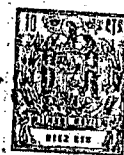
10 EJEMPLO 14

n-octil-1-bis-ciano-4,4-piperidina

(Fórmula XXVI)



15 En un reactor hermético y seco, atravesado por una corriente de nitrógeno seco, se colocan 18,24 g (0,132 moles) de carbonato de potasio y 50 ml de hexametilfosforotriamida (H.M.P.T.) recientemente destilada; en esta suspensión se introducen gota a  
 20 gota (en 30 minutos), a temperatura ambiente, una solución de 7,8 g (0,118 moles) de malononitrilo en 80 ml de H.M.P.T. Se calienta a continuación la mezcla entre 60 y 65°C durante 2 horas, y después se introducen a una velocidad tal que la temperatura per-  
 25 manezca comprendida entre 60 y 65°C, 30 g (0,118 mo-



373

les) de bis(cloro-2-etil)-n-octilamina y se continúa el calentamiento a esta temperatura durante 3 horas; después del calentamiento, se destila la H.M.P.T. bajo presión reducida, hasta obtener un residuo viscoso que se recoge en agua y éter, se extrae de nuevo la capa acuosa con éter, se lavan abundantemente con agua los extractos etéreos, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora el éter y se destila el aceite residual. P.E.<sub>0,35</sub> = 117-119°C.

10 Rendimiento: 23 g = 79% (rendimiento teórico = 29,18 g).

Cromatografía en fase vapor sobre XE 60 (220°C) en

CHCl<sub>3</sub> : producto único

Infrarrojo :  $\gamma_{C \equiv N} = 2250 \text{ cm}^{-1}$

Resonancia magnética nuclear (CCl<sub>4</sub>)

15 (Fórmula XXVII)

0,8 ppm - (t)            3 protones a

1,3 ppm - (qs)          12 protones b

2-2,5 ppm - (m)        6 protones c

2,5 - 2,8 ppm - (m)    4 protones d

20 Análisis

Calculado    C% 72,82    H% 10,19    N% 16,99

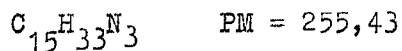
Encontrado    72,84        10,16        17,00

EJEMPLO 15

25 Bis-aminometil-4,4-n-octil-1-piperidina



(Fórmula XXVIII)



En un reactor hermético y seco, atravesado por una corriente de nitrógeno seco, se colocan 3000 ml de éter anhidro y 25,6 g (0,675 moles) de hidruro de litio y aluminio. En esta suspensión, se introducen gota a gota, (en aproximadamente una hora) de modo que se mantenga un reflujo suave del éter, una solución de 56 g (0,225 moles) de bis-ciano-4,4-n-octil-1-piperidina en 250 ml de éter, después se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas; después del calentamiento, se hidroliza el complejo de aluminio y de litio con adición de 260 ml de lejía de sosa al 30% y de 100 ml de agua, después se decanta la capa etérea, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora el éter y se destila el aceite residual. Se aísla un líquido incoloro que cristaliza después de reposo a temperatura ambiente. P.E.<sub>1,7</sub> = 175-176°C - Rendimiento 36,6 g = 64% (Rendimiento teórico = 57,5) P.F. = 30°C.

Cromatografía en fase vapor: sobre XE 60 (220°C):  
producto único

Infrarrojo :  $\gamma$  NH<sub>2</sub> = 3360 cm<sup>-1</sup> - 3270 cm<sup>-1</sup>

Resonancia magnética nuclear (CCl<sub>4</sub>)

25

(Fórmula XXIX)

30.7.73

- 29 -



0,8 - 1,1 ppm - (m) - 7 protones a  
 1,1 - 1,6 ppm - (m) - 16 protones b  
 2 - 2,5 ppm - (m) - 6 protones c  
 2,5 ppm - 4 protones d

5

Se analiza en forma de triclorhidrato preparado por acción de gas clorhídrico sobre la base anterior en solución en etanol entre 0 y 10°C. Sólido blanco muy higroscópico. P.F. 228-230°C (con descomposición) (después de secado a 140°C bajo presión reducida).

10

Análisis (Resultados obtenidos después del secado de la muestra a 100°C bajo presión reducida)

|            |          |         |          |           |
|------------|----------|---------|----------|-----------|
| Calculado  | C% 49,38 | H% 9,94 | N% 11,52 | Cl% 29,16 |
| Encontrado | 49,40    | 9,92    | 11,54    | 29,18     |

15

EJEMPLO 16

Clorhidrato de espiro/n-octil-1'-piperidina-4':5-perhidropirimidina-1,3-tiona-2'

(Fórmula XXX)

20



En un reactor hermético y seco, se coloca una solución de 45 g (0,176 moles) de bis-(aminometil)-4,4-n-octil-1-piperidina en 150 ml de etanol. En la solución agitada, se introducen gota a gota, (30 minutos), 13,7 g (0,18 moles) de sulfuro de carbono de

25



la manera siguiente : 3 a 4 g son añadidos a temperatura ambiente y la parte restante entre 60 y 65°C. Después de la adición del sulfuro de carbono, se calienta la mezcla al baño maría en ebullición durante una hora, y después se añaden, enfriando, de manera que se mantenga la temperatura en 25°C, 18,5 ml de ácido clorhídrico a 36%. Se calienta a continuación al baño maría en ebullición durante 6 horas, después se enfría, se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con éter, y se seca a 120°C bajo presión reducida. P.F. 276-278°C - Rendimiento: 55,6 g = 95% (Rendimiento teórico: 58,6 g).

Análisis (Resultados obtenidos después de secado a 110°C bajo presión reducida)

|            |          |         |          |         |           |
|------------|----------|---------|----------|---------|-----------|
| Calculado  | C% 57,54 | H% 9,66 | N% 12,58 | S% 9,60 | Cl% 10,61 |
| Encontrado | 57,50    | 9,69    | 12,55    | 9,60    | 10,63     |

El bromhidrato  $C_{16}H_{32}BrN_3S$  PM = 378,42

se prepara según el mismo modo operatorio, reemplazando el HCl por el HBr.

Rendimiento: cuantitativo - P.F. 300 -302°C (con descomposición) (metanol).

EJEMPLO 17

25 Bencil-1-bis-ciano-4,4-piperidina



(Fórmula XXXI)



5 Según el ejemplo 8, a partir de 322,3 g (1,2 moles) de clorhidrato de la bis-(cloro-2-etil)-bencil-  
-amina. P.F. = 147-148°C. Se aísla, por destilación  
bajo presión reducida, un líquido incoloro. P.E.  
= 123°C-126°C. Rendimiento: 181 g = 66% (Rendimiento  
teórico : 270 g).

Infrarrojo  $\gamma$  C  $\equiv$  N = 2250 cm<sup>-1</sup>

10 Resonancia magnética nuclear (CCl<sub>4</sub>)

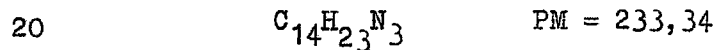
(Fórmula XXXII)

|    |                     |              |
|----|---------------------|--------------|
|    | 2,1 - 2,4 ppm - (m) | 4 protones a |
|    | 2,5 - 2,9 ppm - (m) | 4 protones b |
|    | 3,5 ppm - (s)       | 2 protones c |
| 15 | 7,4 ppm - (qs)      | 5 protones d |

EJEMPLO 18

Bis-aminometil-4,4-bencil-1-piperidina

(Fórmula XXXIII)



Según el ejemplo 11, a partir de 22,05 g  
(0,1 moles) de bencil-1-bis-ciano-4,4-piperidina, se  
obtiene el producto esperado en forma de líquido, de  
punto de ebullición a 0,6 - 0,9 mm = 135 - 149°C.  
25 Rendimiento : 15,4 g = 66% (Rendimiento teórico :



23,3 g).

Infrarrojo  $\gamma_{\text{NH}_2} = 3370 \text{ cm}^{-1} - 3290 \text{ cm}^{-1}$

Resonancia magnética nuclear ( $\text{CCl}_4$ )

(Fórmula XXXIV)

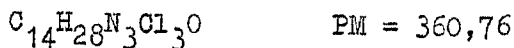
|    |                 |              |
|----|-----------------|--------------|
| 5  | 0,9 ppm - (s)   | 4 protones a |
|    | 1,4 ppm - (t)   | 4 protones b |
|    | 2,3 ppm - (t)   | 4 protones c |
|    | 2,6 ppm - (s)   | 4 protones d |
|    | 3,4 ppm - (s)   | 2 protones e |
| 10 | 7,22 ppm - (qs) | 5 protones f |

Análisis (Resultados obtenidos en una muestra bides-tilada. P.E. = 137°C)

0,4

|            |          |         |          |
|------------|----------|---------|----------|
| Calculado  | C% 72,00 | H% 9,93 | N% 18,01 |
| Encontrado | 72,03    | 9,90    | 18,05    |

15 Triclorhidrato monohidratado



Preparado por acción de gas clorhídrico sobre la base anterior en solución en etanol. P.F. = 272-273°C (después de cristalización en etanol).

20 Análisis

|            |          |         |          |           |
|------------|----------|---------|----------|-----------|
| Calculado  | C% 46,60 | H% 7,82 | N% 11,64 | Cl% 29,48 |
| Encontrado | 46,60    | 7,80    | 11,60    | 29,50     |

EJEMPLO 19

25 Bromhidrato de espiro/bencil-1'-piperidina-4':5-perhidropirimidina-1,3-tiona-27



(Fórmula XXXV)



A partir de la bis-aminometil-4,4-bencil-  
-1-piperidina, según los ejemplos 10 y 13, efectuando  
5 la ciclización con HBr al 40%, se obtiene con un ren-  
dimiento cuantitativo, un sólido de punto de fusión  
259-261°C (metanol-agua).

Análisis

|    |            |    |       |    |      |    |       |    |      |     |       |
|----|------------|----|-------|----|------|----|-------|----|------|-----|-------|
|    | Calculado  | C% | 50,56 | H% | 6,23 | N% | 11,80 | S% | 9,00 | Br% | 22,44 |
| 10 | Encontrado |    | 50,60 |    | 6,26 |    | 11,77 |    | 8,98 |     | 22,42 |

15

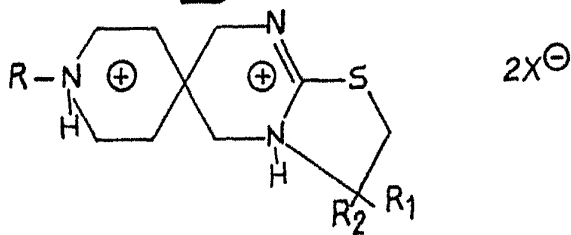
20

25

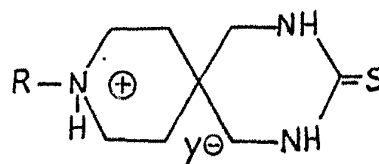
30.7.73



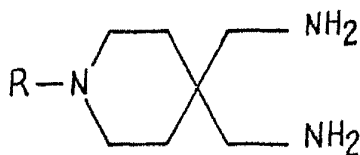
**Fig:1**



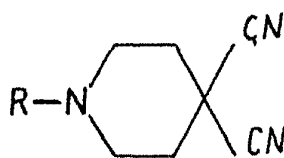
**Fig:2**



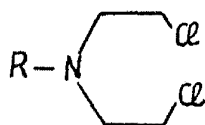
**Fig:3**



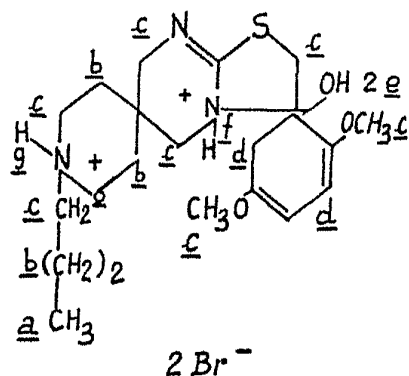
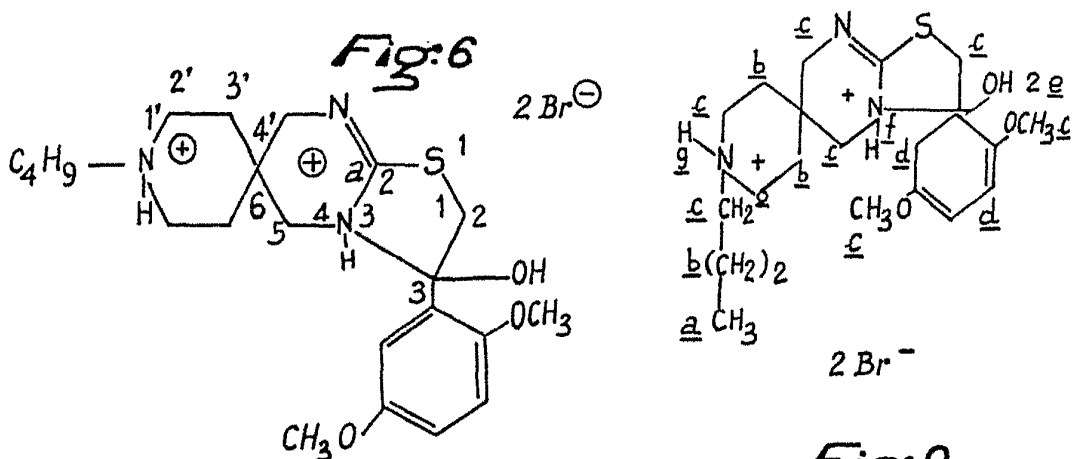
**Fig:4**



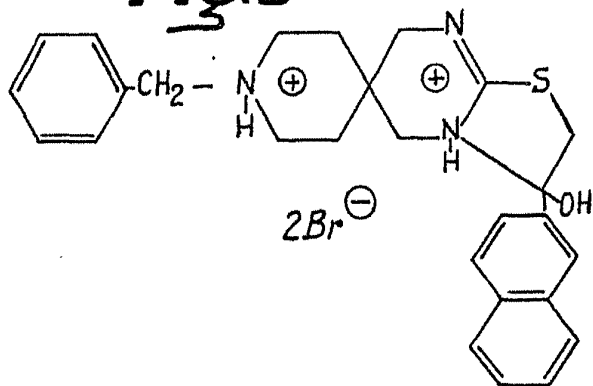
**Fig:5**



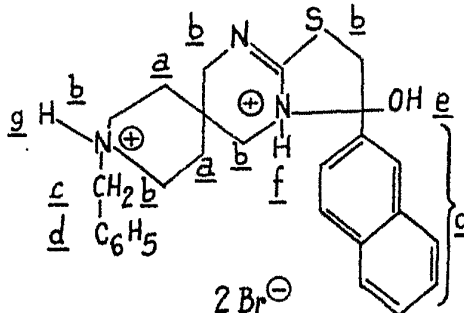
**Fig:7**



**Fig:8**



**Fig:9**



71517



Fig:10

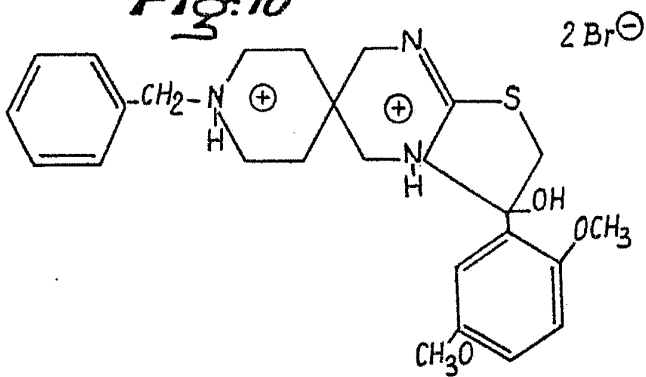


Fig:11

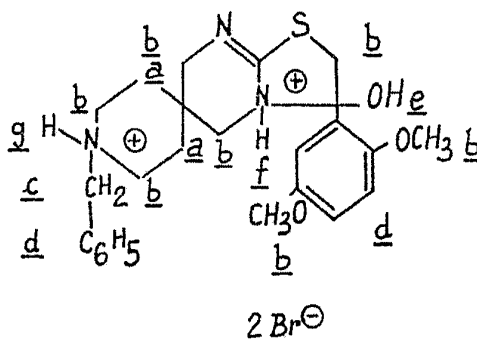


Fig:12

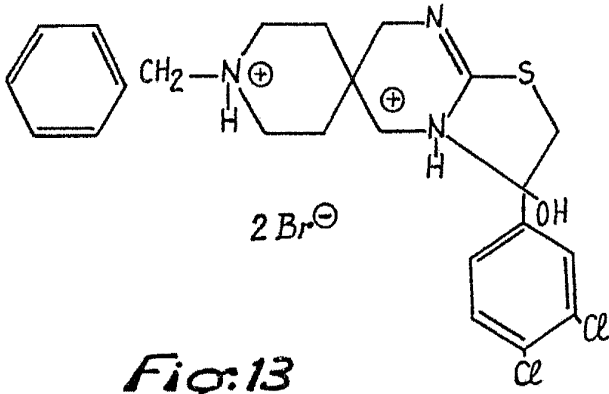


Fig:13

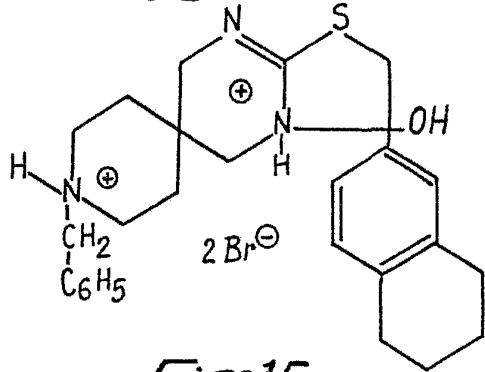


Fig:14

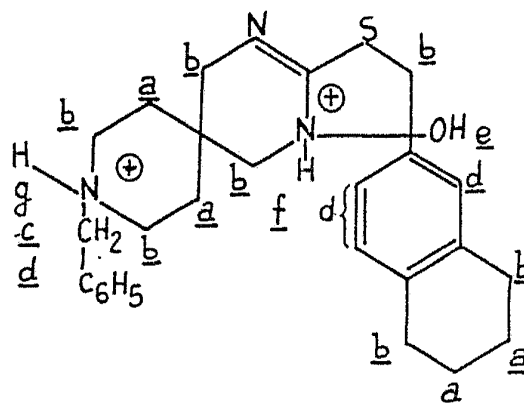


Fig:15

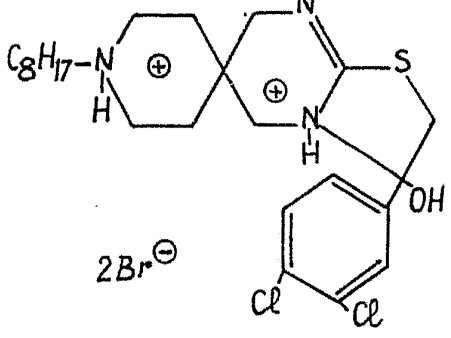
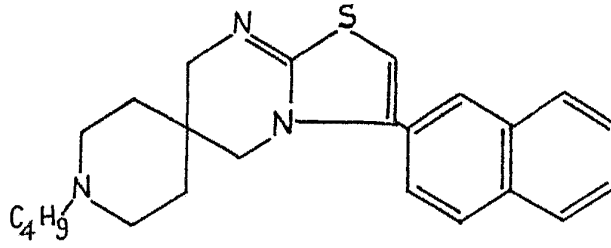


Fig:16



29 AGO 1975



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 9 de Agosto de 1972, bajo el Número E.N. 7228747, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento de preparación de compuestos espiránicos con heterociclos condensados en forma de bases o de sales caracterizados por la fórmula I en la cual R es un radical alcohilo que contiene de 4 a 8 átomos de carbono o un radical bencilo; R<sub>1</sub> es el radical hidroxilo o un doble enlace en la posición 3-2 de la tiazolopirimidina; R<sub>2</sub> es un radical aromático elegido entre el grupo constituido por el radical fenilo eventualmente sustituido por al menos un halógeno o por al menos un radical alcoxi inferior, el radical naftil-2

15

20

27.8.75

- 37 -

ME

29

y el radical tetrahidro-5,6,7,8-naftil-2, y X es un halógeno, un radical oxalilo o un anión aceptable en terapéutica, caracterizado porque se hace reaccionar una alcohilarilcetona- $\alpha$ -halogenada de fórmula

5 Y-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>2</sub>, en la cual R<sub>2</sub> tiene el mismo significado que anteriormente e Y es un halógeno, con una espiro-(piperidina-4':5-perhidropirimidina-1,3-tiona-2) en forma de sal de fórmula II en la cual R tiene el mismo significado que anteriormente e Y es un halógeno, en el

10 seno de un disolvente químicamente inerte respecto a los productos de la reacción.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque, cuando el radical R<sub>1</sub> es OH, se hace reaccionar, a una temperatura comprendida entre

15 la ambiente y 50°C, una alcohilarilcetona- $\alpha$ -halogenada de fórmula Y-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>2</sub>, en la cual R<sub>2</sub> tiene el mismo significado que anteriormente e Y es un halógeno, con un espiro [piperidina-4':5-perhidropirimidina-1,3-tiona-2]

20 en forma de sal de fórmula II en la cual R tiene el mismo significado que anteriormente e Y es un halógeno, en el seno de un disolvente químicamente inerte con respecto a los productos de la reacción.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque, cuando R<sub>1</sub> es un doble enlace, se

25 efectúa el proceso de reacción según la reivindicación

27.8.75  
ME



2ª a una temperatura comprendida entre 125 y 160°C.

4ª.- Procedimiento de preparación de compuestos  
espiránicos con heterociclos condensados.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A. 29 AGO. 1975 |

Fernando de Elzaburu  
Por Poder.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'F. de Elzaburu', written over a horizontal line.

27.8.75-AVS.

- 39 -

ME