

424.774

6 MAYO 1976

CONCEDIDA

Int. Cl.: CO7D//AG1K

PATENTE DE INVENCION

5 que por veinte años se solicita, a favor de la firma
SCIENCE UNION ET Cie., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE
MEDICALE, de nacionalidad francesa, con domicilio en
14 rue du Val d'Or, 92150 SURESNES (Francia) y que ha
de recaer sobre "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS
PIPERAZINAS DISUSTITUIDAS".

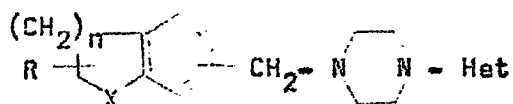
Memoria Descriptiva

10 El registro de patente de invención que se
solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclu
siva en todo el territorio nacional y sus posesiones, de
un procedimiento de preparación de nuevas piperazinas di
sustituídas, conforme se describe a continuación.

BAD ORIGINAL

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de las piperazinas disustituídas (y de sus sales de adición ácidas), de fórmula general I:

5



en la que:

10

n representa 1 ó 2,

X representa un átomo de oxígeno o de azufre,

R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

15

Het representa un radical heterocíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y eventualmente un átomo de azufre, tal como por ejemplo un radical piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, tiazolilo-1,3, ó tal radical heterocíclico sustituido por uno o varios radicales alquilos o alcoxilos, cada uno de los cuales contiene de 1 a 5 átomos de carbono, fenilo, amino, mono- ó di-alquilemino en los que los radicales alquilos tienen de 1 a 5 átomos de carbono, e hidroxilo, y

20

-CH -N - Het está ligado siempre al núcleo bencénico.

25

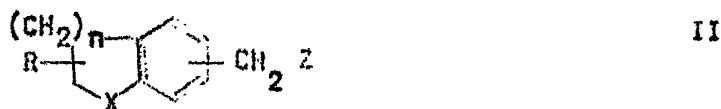
Los derivados de fórmula general I son nuevos y han sido preparados según el siguiente procedimiento, constitutivo de la presente invención.

30

Por consiguiente, esta invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de los derivados de

fórmula general I, caracterizado porque se condensa un derivado halogenado de fórmula general II:

5



10

en la que n, X y R tienen los significados anteriormente señalados y Z representa un átomo de cloro o de bromo, estando enlazado siempre -CH₂-Z al núcleo benzénico, con una piperazina N-mono-sustituída, de fórmula general III:



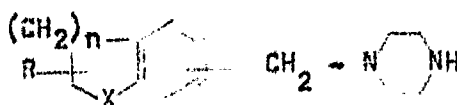
15

en la que Het tiene el significado antes indicado; o se condensa un derivado halogenado de fórmula general IV:



20

con una piperazina N-mono-sustituída, de fórmula general V:



25

teniendo n, X, R y Z en estas fórmulas el mismo significado que anteriormente y enlazándose siempre -CH₂-N NH al núcleo benzénico.

30

En estos dos casos es conveniente efectuar la condensación de los derivados halogenados II ó IV con una piperazina N-mono-sustituída, de fórmula III ó V, en

solución en un disolvente polar seleccionado entre los alcoholes de elevado punto de ebullición, tal como por ejemplo el butanol o el pentanol, o preferentemente en una amida alifática, tal como por ejemplo la dimetil-formamida o la dimetil-acetamida, o en un disolvente no polar seleccionado entre los hidrocarburos aromáticos, tal como por ejemplo el tolueno o el xileno. Es conveniente operar a una temperatura comprendida entre 100 y 140°C en presencia de un aceptor del hidrácido formado durante la reacción. Este aceptor puede seleccionarse entre las sales de los metales alcalinos o alcalino-térreos del ácido carbónico, tales como por ejemplo el bicarbonato y el carbonato de sodio o de potasio, el carbonato cálcico o entre las bases orgánicas terciarias, tales como por ejemplo la dimetilamina, la piridina o la trietilamina; y si se desea, es igualmente posible sustituir tales sales o bases por un exceso de la piperazina N-mono-sustituída seleccionada.

Es conveniente además, para obtener derivados de fórmula general I, en la que Het es sustituido por uno o varios radicales hidroxilos, efectuar la condensación con un derivado III ó IV en el que Het está sustituido, en lugar de por radicales hidroxilos, por radicales fácilmente hidrogenolizables, tales como, por ejemplo, radicales bencilosilos. El producto de condensación se somete seguidamente a una hidrogenolisis en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, según un método conocido de por sí, para liberar las funciones hidroxilos de sus grupos protectores.

Los derivados de fórmula general I son bases débiles que pueden transformarse con ácidos en sales de adi

ción ácidas. La presente invención incluye igualmente el procedimiento de preparación de las sales de adición ácidas de los derivados de fórmula general I y más particularmente de las sales que son fisiológicamente tolerables.

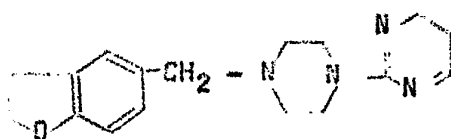
5 Como ácidos que pueden utilizarse en la formación de estas sales, pueden citarse por ejemplo, en la serie mineral, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y, en la serie orgánica, los ácidos acético, propiónico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, oxálico, benzóico, metano-sulfónico e isatiónico.

10 Los derivados de fórmula general I pueden purificarse por métodos físicos, tales como destilación, cristalización o cromatografía, o por métodos químicos, tales como formación de sales de adición, cristalización de éstas últimas y descomposición por agentes alcalinos.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, determinándose los puntos de fusión en el bloque Koflar (K) o en un tubo capilar (cap).

20 EJEMPLO 1

(Cumeranil-5 metil)-1 (pirimidinil-2)-4 piperazina



25 Primer método

Se calienta a ebullición durante 9 horas una mezcla de 16,9 g (0,1 mol) de clorometil-5 cumarena, p.f. (K) 41-42°C, y 32 g (0,2 mol) de (pirimidinil-2)-1 piperazina en 150 ml de tolueno anhidro. El clorhidrato de (pirimidinil-2)-1 piperazina que se separa se filtra

y el filtrado se extrae varias veces mediante una solución normal de ácido metano-sulfónico.

5 Se lavan los jugos ácidos con éter y luego se alcalinizan con un exceso de carbonato potásico. La base así obtenida se extrae con cloroformo y se lava la solución clorofórmica varias veces con agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora a presión reducida. Se obtienen 25 g de un residuo, que se recristaliza en 70 ml de etanol. Se obtienen finalmente 19 g de (cumaranil-5 metil)-1 (pirimidinil-2) piperazina, en forma de cristales blancos que funden (K) a 102°C.

10 Segundo método

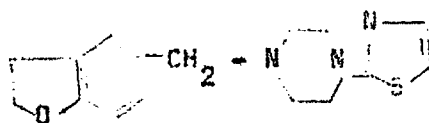
Se calienta durante 9 horas a ebullición una solución de 11,5 g de cloro-2 pirimidina y 22 g de (cumaranil-5 metil)-1 piperazina en 150 ml de dimetilformamida en presencia de 20 g de carbonato potásico seco. Cuando termina la reacción, se filtra la sal así formada, se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo semicristalino así obtenido en 75 ml de etanol en ebullición. Después de su enfriamiento, se filtra y se seca el producto. Se obtienen finalmente 18 g de (cumaranil-5 metil)-1 (pirimidinil-2)-4 piperazina en forma de cristales blancos que funden (K) a 102°C.

25

EJEMPLO 2

(Cumaranil-5 metil)-1 (tiazolil-2)-4 piperazina

30



Primer método

Se calienta a 100°C durante 6 horas una mezcla de 16,9 g (0,1 mol) de clorometil-5 cumarona, 33,6 g (0,2 mol) de (tiazolil-2)-1 piperazina, 500 ml de tolueno anhidro y 10 ml de dimetil-formamida. El clorhidrato de (tiazolil-2)-1 piperazina que se separa se filtra y el filtrado se extrae varias veces mediante una solución normal de ácido metano-sulfónico.

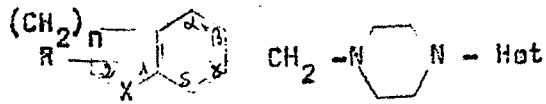
Se lavan los jugos ácidos con éter y luego se alcalinizan con un exceso de carbonato potásico. La base así obtenida se extrae con cloroformo y la solución cloroformica se lava varias veces con agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene un residuo que se recristaliza en etanol. Se obtienen finalmente 11 g de (cumaranil-5 metil)-1 (tiazolil-2)-4 piperazina, en forma de cristales que funden (K) a 95°C.

Segundo método

Se calienta durante 9 horas a ebullición una solución de 12 g de cloro-2 tiazol y 22 g de (cumaranil-5 metil)-1 piperazina en 150 ml de dimetil-formamida, en presencia de 28 g de carbonato potásico seco. Cuando termina la reacción, se filtra la sal así formada, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo semicristalino obtenido en 75 ml de etanol en ebullición. Después del enfriamiento, se filtra y crea el producto. Se obtienen finalmente 10,5 g de (cumaranil-5 metil)-1 (tiazolil-2)-4 piperazina en forma de cristales que funden (K) a 95°C.







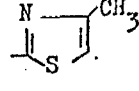
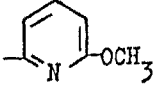
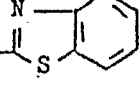

EJEMPLOS 3 - 36


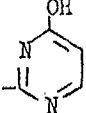
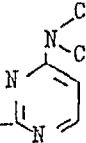

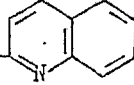
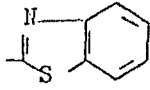



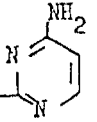
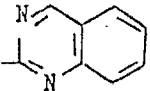
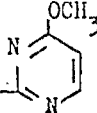
Los derivados de fórmula I cuyos sustituti
vos y puntos de fusión se agrupan en la siguiente tabla,
se han preparado según los procedimientos descritos en
5 los ejemplos 1 y 2.

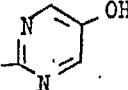















10

(Los ejemplos citados figuran en la siguiente tabla)

Nº. Ej.	n	X	R *	Posición de -CH ₂ -N ₂ -Het en el ciclo bencénico	Het	Punto de fusión
1	1	0	H	β		102° C (K)
2	1	0	H	β		95° C (K)
3	1	0	H	β		115-117° C (cap)
4	1	0	(2)CH ₃	β		78-79° C (cap)
5	1	0	(2)CH ₃	β		100-101° C (cap)
6	1	0	(2)CH ₃	β		68-69° C (cap)
7	1	0	H	β		2 HCl 1/2 H ₂ O 226-229° C (cap)
8	1	0	(2)CH ₃	β		HCl 229-230° C (cap)
9	1	0	(2)CH ₃	β		156-158° C (cap)
10	1	0	(2)CH ₃	β		2 HCl 243-245° C (cap)

Nº Ej.	n	X	R*	Posición de -CH ₂ -N ₂ -Het en el ciclo bencénico	Het	Punto de fusión
11	1	0	(2)CH ₃	β		2 HCl 220-225°C (cap)
12	1	0	(2)CH ₃	β		188-191°C (cap)
13	1	0	(2)CH ₃	β		104-106°C (cap)
14	1	0	(2)CH ₃	β		2 HCl 196-198°C (cap)
15	1	0	(2)CH ₃	β		2 HCl 275-277°C (cap)
16	1	0	H	β		161-163°C (cap)
17	1	0	H	β		2 HCl 215-220°C (cap)
18	1	0	H	β		2 HCl 220-225°C (cap)
19	1	0	H	β		2 HCl 280-285°C (cap)
20	1	0	(2)CH ₃	β		170-172°C (cap)
21	1	0	(2)CH ₃	β		2 HCl 256-258°C (cap)
22	1	0	(2)CH ₃	β		2 HCl 215-220°C (cap)

Nº Ej.	n	X	R *	Posición de -CH ₂ -N ₂ -Het en el ciclo bencénico.	Het	Punto de fusión
23	1	0	(2) ^{CH₃}	β		157-158°C(cap)
24	1	0	H	δ		105-106°C(cap)
25	2	0	H	β		98-100°C(cap)
26	2	0	H	β		2 HCl 192-196°C
27	2	0	H	β		103-106°C
28	1	S	H	β		127-128°C(cap)
29	1	S	H	β		142-143°C(cap)
30	1	S	H	β		120-121°C(cap)
31	2	S	H	β		HCl 250-253°C(cap)
32	2	S	H	β		HCl, H ₂ O 224-227°C(cap)
33	2	S	H	β		133-136°C(cap)
34	2	S	H	δ		2 HCl 234-238°C(cap)

Nº Ej.	n	X	R *	Posición de -CH ₂ -N ₂ -Het en el ciclo bencénico:	Het	Punto de fusión
35	2	S	H	5		84-86°C (cap)
36	2	S	H	5		80-82°C (cap)

10

* (2) CH₃ indica que el grupo metilo esta fijado en posición 2 en el heterociclo.

Las materias primas utilizadas para preparar los derivados de los ejemplos 3 a 36 han sido:

15

- en lo que respecta a los derivados halogenados de fórmula II utilizados para el primer método de preparación:

la clorometil-5 cumarana, para los ejemplos 3, 7 y 16 a 19;

20

la metil-2 clorometil-5 cumarana, para los ejemplos 4 a 6, 8 a 15 y 20 a 23;

la clorometil-6 cumarana, para el ejemplo 24;

25

la clorometil-6 cromana, para los ejemplos 25 a 27;

la clorometil-5 ticcumarana, para los ejemplos 28 a 30;

la clorometil-6 ticcromana, para los ejemplos 31 a 33; y

30

la clorometil-6 ticcromana, para los ejem-

plos 34 e 36.

En cuanto se refiera a las piperazinas de fórmula III utilizadas en el primer método de preparación:

5 la (piridil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 3, 6, 25, 29, 32 y 35;

la (pirimidinil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 4, 26, 28, 31 y 34;

la (tiazolil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 5, 24, 27, 30, 33 y 36;

10 la (metil-4 tiazolil-2)-1 piperazina, para el ejemplo 7;

la (metoxi-6 piridil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 8 y 19;

15 la (benzotiazolil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 9 y 16;

la (piridazinil-6)-1 piperazina, para el ejemplo 10;

la (pirazinil-2)-1 piperazina, para el ejemplo 11;

20 la (hidroxi-4 pirimidinil-2)-1 piperazina, para el ejemplo 12;

la (hidroxi-5 pirimidinil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 19 y 23;

25 la (dimetilamino-4 pirimidinil-2)-1 piperazina, para el ejemplo 13,

la (amino-4 pirimidinil-2)-1 piperazina para el ejemplo 20;

la (metoxi-4 pirimidinil-2)-1 piperazina, para el ejemplo 22;

30 la (metil-6 piridil-2)-1 piperazina, para

los ejemplos 14 y 17; y

la (quinazolinil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 15 y 21.

5 Respecto a los derivados halogenados de fórmula IV utilizados en el segundo método de preparación:

la cloro-2 piridina, para los ejemplos 3, 6, 25, 29, 32 y 35;

la cloro-2 pirimidina, para los ejemplos 4, 26, 28, 31 y 34;

10 el cloro-2 tiazol, para los ejemplos 5, 24, 27, 30, 33 y 36;

el cloro-2 metil-4 tiazol, para el ejemplo 7;

15 la cloro-2 metoxi-6 piridina, para los ejemplos 8 y 19;

el cloro-2 benzotiazol, para los ejemplos 9 y 16;

la cloro-6 piridazina, para el ejemplo 10;

la cloro-2 pirazina, para el ejemplo 11;

20 la cloro-2 hidroxil-4 pirimidina, para el ejemplo 12;

la cloro-2 hidroxil-5 pirimidina, para los ejemplos 19 y 23;

25 la cloro-2 dimetilamino-4 pirimidina, para el ejemplo 13;

la cloro-2 amino-4 pirimidina, para el ejemplo 20;

la cloro-2 metoxil-4 pirimidina, para el ejemplo 22;

30 la cloro-2 metil-6 piridina, para los ejemplos

plos 14 y 17;

la cloro-2 quinazolina, para los ejemplos 15 y 21.

5 En lo que respecta a las piperazinas N-mono
sustituídas de fórmula V utilizadas en el segundo método
de preparación:

la (cumaril-5 metil)-1 piperazina, para
los ejemplos 3, 7 y 16;

10 la (metil-2 cumaril-5 metil)-1 piperazi-
na, para los ejemplos 4 a 6, 8 a 15 y 20 a 23;

la (cumaril-6 metil)-1 piperazina, para
el ejemplo 24;

la (cromanil-6-metil)-1 piperazina, para
los ejemplos 25 a 27;

15 la (tiocumaril-5 metil)-1 piperazina, pa-
ra los ejemplos 28 a 30;

la (tiocromanil-6 metil)-1 piperazina, pa-
ra los ejemplos 31 a 33; y

20 la (tiocromanil-8 metil)-1 piperazina, pa-
ra los ejemplos 34 a 36.

Los derivados de fórmula general I y sus
sales fisiológicamente tolerables, poseen propiedades far-
macológicas y terapéuticas interesantes, especialmente
propiedades anti-parkinsonianas, vasodilatadoras periféri-
25 cas, antihipertensivas y anti-embarazo, que permiten uti-
lizarlos como medicamento, especialmente en el tratamien-
to de la enfermedad de Parkinson, de las afecciones vascu-
lares periféricas, de la hipertensión y en la prevención
del embarazo.

30 Su toxicidad es escasa y su DL₅₀ determi-

nada en ratones por vía intraperitoneal, varía de 100 a 715 mg/kg.

Sus propiedades neurolépticas han quedado evidenciadas por las modificaciones observadas en la rata y el ratón sobre la estereotipia, motricidad y excitación.

5

En ratones, la dosis eficaz media es de 100 mg/kg aproximadamente, por vía intraperitoneal. A esta dosis, se observa una disminución de la motricidad y del tono.

10

La determinación de los niveles de excitación o de las estereotipias se ha efectuado según el método de Quinton y Halliwell (Nature 200, núm. 4902, p. 178 (1963)).

15

Se ha observado que con dosis de 20 a 80 mg/kg, por vía intraperitoneal, se obtienen valores que llegan hasta 266 en 3 horas y hasta 419 en 5,30 horas,

20

La presente invención permite igualmente la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un derivado de fórmula general I ó una de sus sales fisiológicamente compatibles, mezclado o asociado a un excipiente farmacéuticamente adecuado, como por ejemplo agua destilada, glucosa, lactosa, almidón, talco, etilcelulosa, estearato magnésico o manteca de cacao.

25

Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan, por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, gales, supositorios o soluciones y pueden administrarse por vía oral, rectal o parentérica en una dosis de 15 a 300 mg. de una a cinco veces al día.

30

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán tomarse siempre en sentido amplio, no li-

mitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

5

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de SCIENCE UNION ET Cie., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, DOMICILIADA EN Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Procedimiento de preparación de nuevas piperazinas disustituidas, de fórmula general I:



15

en la que:

n representa 1 ó 2;

20


X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono;

25

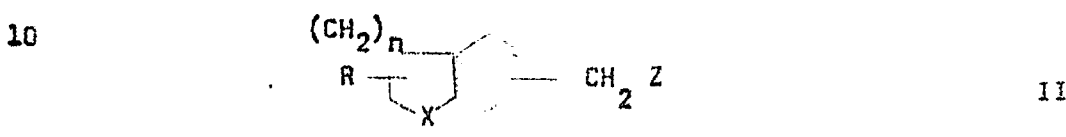
Hot representa un radical piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, quinoxolinilo, tiazolilo-1,3 ó benzotiazolilo o uno de estos radicales sustituido por uno o varios radicales alquiles o alcoxilos, cada uno de los cuales contiene de 1 a 5 átomos de carbono, fenilo, amino, mono- ó di-alquilamino, en los que los radicales alquiles tienen de 1 a 5 átomos de carbono, o hidroxilo; y

30

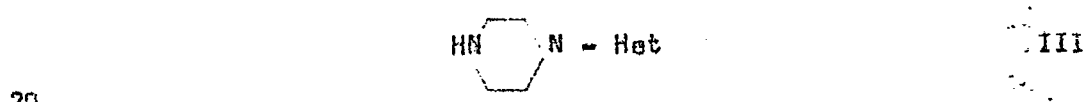
$\text{-CH}_2\text{-N}$  -Het está enlazado siempre al núcleo bencénico,

y de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos compatibles, caracterizado porque se condensa un derivado halogenado sobre una piperazina N-mono-sustituída, es decir que:

- o bien se condensa un derivado halogenado de fórmula general II:

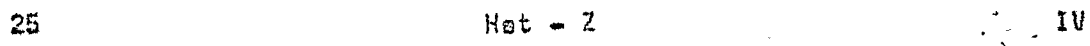


15 en la que n, X y R tienen el significado antes indicado, Z representa un átomo de cloro o de bromo y $\text{-CH}_2\text{-Z}$ está enlazado siempre al núcleo bencénico, con una piperazina N-mono-sustituída, de fórmula general III:

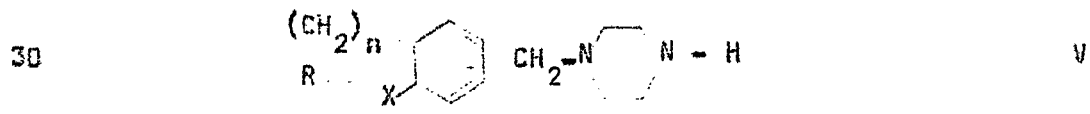


en la que Het tiene el significado antes indicado;


- o bien se condensa un derivado halogenado de fórmula general IV:



en la que Het y Z tiene los significados antes señalados, con una piperazina N-mono-sustituída de fórmula general V:



en la que n, X y R tienen los significados
antes definidos, y

$-\text{CH}_2-\text{N}$  N H está enlazado siempre al núcleo benzénico;

5 y si se desea, los derivados así obtenidos se tratan mediante ácidos compatibles para dar las sales de adición ácidas correspondientes.

2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS
PIPERAZINAS DISUSTITUIDAS".

10 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de diecinueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 29 de marzo de 1974

P.A. de SCIENCE UNION ET Cie.

15 SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE,

Victor Gil Vegas

