

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

446077

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
1563/73	2 de Febrero de 1.973	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 2-(1-PIPERACINIL)- TIAZOL.

71 SOLICITANTE (S) WANDER S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Berna, Suiza

72 INVENTOR (ES) DIETER SORG.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5293 /III

3700/RA/HP

422886

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS
DE 2-(1-PIPERACINIL)TIAZOL.

=====

Solicitante:

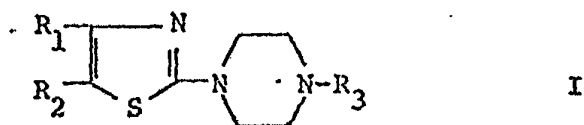
WANDER, S.A., entidad suiza, residente en Berna,
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona
con un procedimiento para preparar nuevos derivados
de 2-(1-piperacínil)tiazol preparados mediante el pro-
cedimiento c).

5

De acuerdo con la invención se pro-
porcionan nuevos compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es alquilo de 2 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

5 R_3 es bencilo, alcoxialquilo o alcoxicarbonilo con a lo menos 6 átomos de carbono en la totalidad del mismo, o alquilo, alquenilo, alcanilo o hidroxialquilo con a lo más 4 átomos de carbono, o aciloxialquilo con
10 a lo más 8 átomos de carbono en la totalidad del mismo.

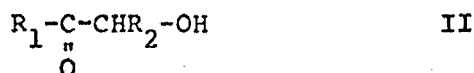
R_1 preferentemente significa alquilo de cadena lineal o ramificado de 2 a 7 átomos de carbono, p.ej. etilo o un radical de cadena lineal o ramificado
15 de propilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, especialmente, sin embargo, butilo terc.; R_1 preferentemente es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. R_2 preferentemente es hidrógeno o alquilo
20 de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo o un radical de cadena lineal o ramificado de propilo o butilo. R_3 preferentemente es bencilo, alcoxialquilo con un total de 3 a 6

átomos de carbono, tal como metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, etoxipropilo, metoxipropilo o propoxipropilo, alcoxicarbonilo con un total de 2 a 6 átomos de carbono, p.ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 5 propoxicarbonilo, butoxicarbonilo o pentoxicarbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, o propilo o butilo de cadena recta o ramificado, alqueno de 3 ó 4 átomos de carbono, tal como alilo o metililo, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, tal 10 como acetilo, propionilo o butanoilo, o hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de carbono, tal como hidroxietilo, o hidroxipropilo o hidroxibutilo de cadena recta o ramificado. Cuando R_3 es aciloxialquilo, los grupos acilo preferentemente contienen a lo más 4 átomos de carbono 15 y pueden seleccionarse de acetilo, propanoilo y butanoilo.

Un radical conteniendo carbono, no definido particularmente de otro modo en la presente Memoria, p.ej. alquilo, preferentemente contiene hasta 4 átomos 20 de carbono.

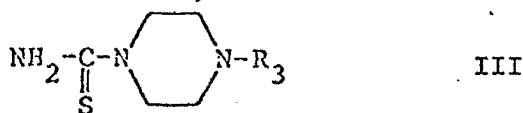
Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se reacciona un éster reactivo de un alcohol de fórmula II,



en donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados,

5 con una tiourea de fórmula III,



en donde R₃ tiene el significado arriba indicado, o

b) se reaccionan juntamente un éster reactivo de un alcohol de fórmula II y piperacina o un derivado de piperacina de fórmula IV,

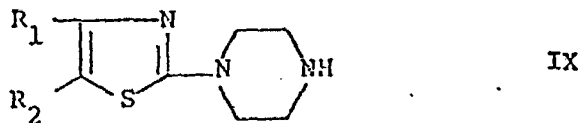
10



en donde R₃ tiene el significado arriba indicado,

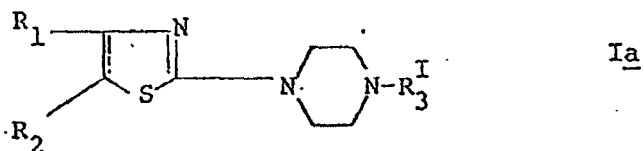
en donde uno de los componentes de la reacción tiene la forma de éster de ácido tiociánico, o

c) se introduce el radical R_3 , que tiene el significado arriba indicado, en un compuesto de fórmula IX,

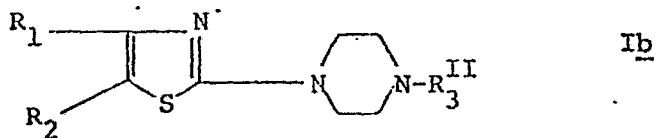


en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, o.

5 d) se acila un compuesto de fórmula Ia,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y R_3^I es hidroxialquilo, para producir un compuesto de fórmula Ib,



10

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y R_3^{II} es aciloxialquilo.

El procedimiento de la invención descrito en la sección a) puede efectuarse, p.ej., como sigue:

La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un alcohol facultativamente acuoso, tal como metanol, etanol o isopropanol, o en acetona, dioxano, benceno, tolueno, xileno o dimetilformamida. Los ésteres reactivos de compuestos de fórmula II, que pueden usarse especialmente, son los ésteres de ácido halogenhídrico, especialmente éster de ácido clorhídrico o éster de ácido p-toluenosulfónico. La reacción puede efectuarse dejando reposar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente (20°C) o calentando hasta una temperatura de hasta 120°C, preferentemente, sin embargo, calentando hasta una temperatura entre 75 y 100°C. El compuesto de fórmula III puede usarse en forma de sal de adición de ácido. Cuando se usa un éster de ácido halogenhídrico de un compuesto de fórmula II, se obtiene una sal de adición de ácido halogenhídrico de un compuesto de fórmula I. Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula I en forma de una base, es conveniente efectuar la reacción en presencia de un agente ligador de ácidos, p.ej. trietilamina.

La variante b) del procedimiento puede efectuarse, p.ej., como sigue:

El éster de ácido tiociánico puede formarse en una reacción preliminar o in situ.

La piperacina o un derivado de piperacina de fórmula IV, o un éster reactivo del alcohol de fórmula II puede reaccionarse primero con ácido tiociánico o un tiocianato, especialmente tiocianato de potasio o tiocianato de amonio, en un disolvente inerte, p.ej. en etanol facultativamente acuoso o en dioxano. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C, preferentemente a 70°C. La subsiguiente reacción de la sal de ácido tiociánico de piperacina o del derivado de piperacina con un éster reactivo del alcohol de fórmula II o de piperacina o de un derivado de piperacina de fórmula IV, con el éster de ácido tiociánico de un alcohol de fórmula II, se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un alcohol facultativamente acuoso, tal como metanol, etanol o isopropanol, o en acetona, dioxano, benceno, tolueno, xileno o dimetilformamida. La mezcla de la reacción puede mantenerse a temperatura ambiente o calentarse hasta 120°C, preferentemente, sin embargo, hasta una temperatura entre 75 y 100°C. La formación intermedia de la sal de ácido tiociánico de piperacina o de un derivado de piperacina o del éster de ácido tiociánico del alcohol de fórmula II, con la fórmula

$R_1-\overset{\overset{R_2}{|}}{C}O-CH-SCN$, requerida para la reacción, también puede efectuarse llevando a cabo la reacción de piperacina o de un derivado de piperacina de fórmula IV con un éster reactivo del alcohol de fórmula II en presencia de

5 ácido tiociánico o de un tiocianato bajo las condiciones para la reacción subsiguiente arriba mencionada. Los ésteres reactivos de los compuestos de fórmula II, que pueden usarse especialmente, son los ésteres de ácido halogenhídrico, especialmente éster de ácido clorhídrico

10 o éster de ácido p-toluenosulfónico.

Los procedimientos de la invención descritos en la sección c) pueden efectuarse como sigue:

La introducción del radical R_3 en un compuesto de fórmula IX puede efectuarse, p.ej., reaccionando un

15 compuesto de fórmula IX con un derivado reactivo, especialmente un éster de ácido halogenhídrico o un éster de ácido sulfúrico, p.ej. un sulfato de dialquilo de un compuesto hidroxilo de fórmula R_3-OH .

La reacción puede efectuarse en presencia o

20 ausencia de un disolvente inerte. Un disolvente adecuado es un alcohol, p.ej. etanol, o benceno, tolueno, dioxano o piridina. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura entre temperatura ambiente y 120°C, preferentemente entre 50 y 80°C. La presencia de un agente

25 ligador de ácidos en esta reacción, p.ej.

1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, es conveniente.

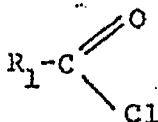
Un grupo alquilo puede introducirse alternativamente de acuerdo con el método de alquilación reductiva, mediante reacción de un compuesto de fórmula IX con un aldehído correspondiente, ya sea mediante reducción simultánea con hidrógeno en presencia de un catalizador, p.ej. óxido de platino, convenientemente a temperatura ambiente, o en presencia de un agente de reducción, p.ej. ácido fórmico. La reacción últimamente citada se efectúa preferentemente disolviendo el compuesto no sustituido en ácido fórmico al 90 % y calentando con el aldehído correspondiente hasta una temperatura entre 50 y 150°C, preferentemente hasta ebullición.

Para la introducción de, p.ej., un grupo hidroxialquilo β o γ , el compuesto de fórmula IX puede reaccionarse alternativamente con un óxido de alquilenos β o γ . La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico, p.ej. un alcohol tal como metanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a temperatura ambiente (25°C).

Un grupo acilo puede introducirse reaccionando con un haluro de acilo o anhídrido acílico. La reacción puede llevarse a cabo en benceno. La temperatura de la reacción convenientemente es la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, p.ej. entre 60 y 150°C.

La variante d) del procedimiento puede llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos de acilación usuales, p.ej. con un anhídrido de ácido o un haluro de ácido, p.ej. un cloruro de ácido o bromuro de ácido. La reacción puede efectuarse en un disolvente tal como benceno o piridina. La temperatura de la reacción convenientemente es desde 20 hasta 100°C, preferentemente 50 a 60°C.

Los ésteres de ácido halogenhídrico de los alcoholes de fórmula II, usados como materiales iniciales en las variantes a) y b) del procedimiento, son conocidos o pueden producirse en forma conocida. Estos compuestos pueden obtenerse reaccionando un cloruro de ácido carboxílico de fórmula VII,



VII

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, con un diazoalcano correspondiente, y tratando la diazoacetona resultante con un ácido halogenhídrico. Los ésteres de ácido halogenhídrico de un alcohol de fórmula II con un átomo de carbono terciario adyacente al grupo carbonilo ($R_1 =$ alquilo terc.), también pueden obtenerse mediante halogenación directa, p.ej. con halógeno o un agente de halogenación tal como cloruro de sulfurilo, de la alquylcetona correspondiente.

No es esencial aislar el éster antes de la reacción subsiguiente con el derivado de tiourea de fórmula III.

Otros ésteres de un alcohol de fórmula II, p.ej. ésteres de ácido toluenosulfónico, pueden obtenerse, p.ej., reaccionando el éster de ácido halogenhídrico correspondiente con una sal, especialmente la sal sódica, de un ácido correspondiente, p.ej. ácido toluenosulfónico.

Los derivados de tiourea de fórmula III, usados además como materiales iniciales en la variante a) del procedimiento, son conocidos o pueden producirse en forma conocida, p.ej. mediante reacción de un derivado de piperacina de fórmula IV, convenientemente a una temperatura elevada, con una solución acuosa convenientemente concentrada de tiocianato de amonio. Los derivados de piperacina de fórmula IV, usados como materiales iniciales en la variante b) del procedimiento, también son conocidos o pueden producirse en forma conocida.

Algunos de los compuestos de fórmula IX, usados como materiales iniciales en la variante c) del procedimiento, son conocidos y han sido descritos en la Memoria de la Patente Suiza No. 462 176. En cuanto estos compuestos sean desconocidos, pueden producirse en forma análoga a los compuestos de fórmula I, p.ej. usando un derivado de tiourea de piperacina en la

variante a) del procedimiento, en lugar de un compuesto de fórmula III, o piperacina en la variante b) del procedimiento, en lugar de los compuestos de fórmula IV.

5 En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

10 Los compuestos de fórmula I, obtenidos de acuerdo con la invención, pueden aislarse en forma conocida, p.ej. mediante extracción, precipitación o formación de sales, y pueden luego purificarse en forma conocida, p.ej. mediante recristalización.

15 En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius, la temperatura ambiente es entre 20 y 30°C, a menos que se hagan otras indicaciones. El vacío usado es entre 8 y 20 mm de Hg, a menos que se hagan otras indicaciones.

EJEMPLO 1: 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol [variante a) del procedimiento]

1,34 g de cloropinacolina se disuelven en 15 cc de etanol absoluto. Después de la adición de 5 1,6 g de 4-metil-1-piperacínil-tiocarboxamida, se calienta la mezcla hasta ebullición en un baño de maría durante 1 hora. Luego se enfría y se añade éter dietílico hasta que la mezcla permanezca turbia. Los cristales precipitados se separan mediante filtra- 10 ción y se recristalizan de etanol. El clorhidrato de 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol resultante tiene un P.F. de 206°. La base liberada de su clorhidrato en forma conocida mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio tiene 15 un P.E. de 97-99°/0,2 mm Hg.

EJEMPLO 2: 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-ciclohexil-tiazol

4,8 g de clorometil-ciclohexil-cetona se disuelven en 25 cc de etanol absoluto, y a la solución 20 resultante se le añaden 4,8 g de 4-metil-1-piperacínil-tiocarboxamida. La mezcla se calienta luego hasta ebullición al reflujo durante 3 horas, a continuación se añade ácido clorhídrico en etanol hasta que se obtiene una reacción débilmente ácida, 25 se filtra y se enfría con hielo. Los cristales

precipitados se recrystalizan de etanol absoluto con la adición de éter isopropílico, mientras se trata con carbón activo. El clorhidrato de 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-ciclohexil-tiazol resultante tiene un P.F. entre 205 y 210°. La base libre correspondiente se obtiene en forma conocida a partir del clorhidrato mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

EJEMPLO 3: 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacínil]-4-butil terc.-tiazol

5 g de 4-(2-hidroxietil)-1-piperacínil-tiocarboxamida se añaden a una solución de 3,6 g de bromopinacolína en 70 cc de etanol, y a continuación se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujó durante 2 horas. La mezcla se concentra luego mediante evaporación en vacío. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de agua y se divide entre cloroformo y una solución concentrada acuosa de hidróxido de sodio. La fase de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación en vacío. Al aceite resultante se le añade ácido clorhídrico en etanol y la solución se concentra mediante evaporación. Después de recrystalizar el residuo a partir de una pequeña cantidad de etanol/éter dietílico, se obtiene diclorhidrato de

2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacínil]-4-butil terc.-
tiazol, con un P.F. de 133-142°. La base libre se
obtiene en forma conocida a partir del diclorhidrato
mediante tratamiento con una solución acuosa de
5 hidróxido de sodio.

EJEMPLO 4: 2-(4-metil-1-piperacínil)-
4-isopropil-tiazol

3,6 g de 1-cloro-3-metil-butan-2-ona se
disuelven en 25 cc de etanol absoluto, y a la solución
10 resultante se le añaden 4,8 g de 4-metil-1-
piperacínil-tiocarboxamida. La mezcla de la reacción
resultante se calienta luego hasta ebullición al re-
flujo durante 2 horas, luego se filtra mientras está
caliente, se añade ácido clorhídrico en etanol hasta
15 que se obtiene una reacción ácida, y se enfría en un
baño de hielo. Los cristales resultantes se separan
mediante filtración y se recristalizan de etanol
absoluto. El diclorhidrato de 2-(4-metil-1-piperacínil)-
4-isopropil-tiazol resultante comienza a fundirse a 140°.
20 La base libre se obtiene en forma conocida a partir del
diclorhidrato mediante tratamiento con una solución
acuosa de hidróxido de sodio.

EJEMPLO 5: 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-butil terc.-
tiazol [variante b) del procedimiento]

25 7,6 g de tiocianato de amonio se añaden a

una solución de 10,5 g de N-metilpiperacina en 50 cc de etanol. Después de calentar en un baño de maría durante 15 minutos, la mezcla de la reacción se concentra en vacío y los cristales resultantes se separan.

5 15,5 g del tiocianato de N-metilpiperacina resultante y 13,4 g de cloropinacolina se calientan en un baño de maría durante 8 horas en 50 cc de etanol. Después de concentrar la mezcla de la reacción y de añadir acetato de etilo, los cristales separados se
10 separan mediante filtración y se recristalizan de etanol. El clorhidrato de 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol resultante tiene un P.F. entre 205 y 206°. La base libre se obtiene en forma conocida a partir del clorhidrato mediante tratamiento con una solución
15 acuosa de hidróxido de sodio.

EJEMPLO 6: 2-(4-etoxicarbonil-1-piperacínil)-
4-butil terc.-tiazol

5,4 g de tiocianato de potasio se añaden a una solución de 9 g de bromopinacolina en 50 cc de
20 etanol. La mezcla resultante se calienta en un baño de maría durante 10 minutos, a continuación se añaden 7,9 g de N-etoxicarbonil-piperacina, y la mezcla se calienta durante 4 horas más. Después de separar el bromuro de potasio resultante, la mezcla de la reacción se con-
25 centra, el residuo se recoge en éter, y se añade ácido

clorhídrico en etanol hasta que se obtiene una reacción débilmente ácida. Se obtiene clorhidrato de 2-(4-etoxicarbonil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol, con un P.F. de 145-150° después de recristalizar de acetato de etilo. La base se obtiene en forma conocida a partir del clorhidrato mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

EJEMPLO 7: 2-(4-acetil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol [variante c) del procedimiento]

10 a) 2-piperacínil-4-butil terc.-tiazol

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero reemplazando la 4-metil-1-piperacínil-tiocarboxamida por una cantidad equivalente de 1-piperacínil-tiocarboxamida, se obtiene diclorhidrato de 2-piperacínil-4-butil terc.-tiazol, con un P.F. de 190-196°. La base libre se obtiene del diclorhidrato mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

15 b) 2-(4-acetil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol

20 1,1 g de 2-piperacínil-4-butil terc.-tiazol se disuelven en 15 cc de benceno absoluto, a la solución resultante se le añaden 10 cc de anhídrido acético, y la mezcla se calienta hasta ebullición al reflujo durante 1 hora. El residuo obtenido después de 25 concentrar la mezcla de la reacción mediante evaporación,

se divide entre éter dietílico/isopropanol (2:1) y una
solución acuosa 8 normal de hidróxido de sodio. La fase
orgánica se separa, y al filtrado se le añade ácido
clorhídrico en etanol, hasta que se obtiene una re-
5 acción ácida. Los cristales precipitados se recristali-
zan de éter isopropílico/etanol, con lo cual se obtiene
clorhidrato de 2-(4-acetil-1-piperacínil)-4-butil terc.-
tiazol, con un P.F. de 140-152°. La base libre se
obtiene en forma conocida a partir del clorhidrato
10 mediante tratamiento con una solución acuosa de
hidróxido de sodio.

EJEMPLO 8: 2-(4-metil-1-piperacínil)-
4-butil terc.-tiazol

1,26 g de sulfato de dimetilo se añaden a
15 2,25 g de 2-piperacínil-4-butil terc.-tiazol en
15 cc de benceno absoluto en ausencia de humedad. La
mezcla de la reacción se mantiene a 80° durante 15 horas,
se enfría luego y se divide entre éter dietílico y una
solución acuosa 8 normal de hidróxido de sodio. La solu-
20 ción etérea se seca luego sobre sulfato de sodio, se
filtra, y al filtrado se le añade ácido clorhídrico en
etanol hasta que se obtiene una reacción débilmente
ácida. La mezcla se evapora luego hasta sequedad. El
residuo se recristaliza 2 veces de etanol absoluto, con
25 lo cual se obtiene clorhidrato de 2-(4-metil-1-

piperacinil)-4-butil terc.-tiazol, con un P.F. de 200-204°. La base libre se obtiene en forma conocida a partir del clorhidrato mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

5 EJEMPLO 9: 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinil]-4-butil terc.-tiazol

Una solución de 2,25 g de 2-piperacinil-4-butil terc.-tiazol en 20 cc de metanol al 95 % se enfría hasta 0°, y se añaden 0,6 g de óxido de etileno. Después de calentar lentamente hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se deja reposar a esta temperatura durante 2 horas y luego se evapora hasta sequedad. El residuo aceitoso resultante se disuelve en una pequeña cantidad de etanol absoluto, se añade ácido clorhídrico en etanol hasta que se obtiene una reacción ácida, el disolvente se separa, y se cristaliza a partir de etanol/éter dietílico. Se obtiene diclorhidrato de 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinil]-4-butil terc.-tiazol, con un P.F. de 142°. La base libre se obtiene en forma conocida a partir del diclorhidrato mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

15 EJEMPLO 10: 2-(4-bencil-1-piperacinil)-4-butil terc.-tiazol [variante a) del procedimiento]

25 4,7 g de 4-bencil-1-piperacinil-tio-carboxamida y 3,6 g de bromopinacolina se calientan

hasta ebullición al reflujo durante 2 horas en 20 cc de etanol absoluto. La mezcla de la reacción se enfría a continuación, con lo cual se obtiene clorhidrato de 2-(4-bencil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol, 5 cristalino, con un P.F. entre 266 y 268° (con descomp.). La base libre se obtiene en forma conocida a partir del bromhidrato mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

10 EJEMPLO 11: 2-[4-(2-metoxietil)-1-piperacínil]-
4-butil terc.-tiazol

4,3 g de 4-(2-metoxietil)-1-piperacínil-tiocarboxamida y 3,1 g de bromopinacolina se calientan hasta ebullición al reflujo durante 3 horas en 25 cc de etanol. La solución clara resultante se concentra luego 15 mediante evaporación en vacío, y al residuo se le añade una solución acuosa 8 normal de hidróxido de sodio. A continuación se extrae con éter dietílico y a la solución etérea se le añade ácido clorhídrico en etanol hasta que se obtiene una reacción ácida. Cristaliza el diclor- 20 hidrato de 2-[4-(2-metoxietil)-1-piperacínil]-4-butil terc.-tiazol, el que tiene un P.F. de 181-191° después de la recristalización a partir de etanol/acetato de etilo. La base libre se obtiene en forma conocida a partir del diclorhidrato mediante tratamiento con una 25 solución acuosa de hidróxido de sodio.

EJEMPLO 12: 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacini]-
4-ciclopentil-tiazol

5 g de 4-(2-hidroxietil)-1-piperacini-
tiocarboxamida y 4 g de clorometil-ciclopentil-cetona
5 se calientan hasta ebullición durante 3 horas en 25 cc
de etanol. A continuación se le añade a la mezcla una
pequeña cantidad de ácido clorhídrico en etanol y éter
isopropílico, y la mezcla se enfría, con lo cual
cristaliza el diclorhidrato de 2-[4-(2-hidroxietil)-1-
10 piperacini]-4-ciclopentil-tiazol, el que tiene un P.F.
de 175-177° después de la recristalización de etanol.
La base libre se obtiene en forma conocida a partir del
diclorhidrato mediante tratamiento con una solución
acuosa de hidróxido de sodio.

15 Los compuestos de fórmula I, en donde R_1
tiene el significado indicado a continuación, R_2 es
hidrógeno y R_3 es metilo, se obtienen usando los pro-
cedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 12:

Ejemplo	R ₁	P.F. de la forma de diclorhidrato del compuesto de fórmula I
	13	etilo 215-218°
5	14	butilo sec. 162-166°
	15	isobutilo 162-166°
	16	n-butilo 170-174°
	17	ciclopropilo 160-168°
	18	ciclobutilo 244-246°
10	19	ciclopentilo 160° (comienzo de la fusión)
	20	cicloheptilo 209-212°
	21	n-heptilo 164-166°

15 Las bases libres se obtienen en forma conocida a partir de los diclorhidratos mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

20 EJEMPLO 22: 2-[4-(2-acetoxietil)-1-piperacinil]-4-butil terc.-tiazol
[variante d) del procedimiento]
3 g de 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinil]-4-butil terc.-tiazol y 1,2 g de anhídrido acético se calientan hasta 50-60° durante
25 10 horas en 10 cc de benceno. La mezcla de la reacción

se concentra luego mediante evaporación en vacío y el aceite resultante se recoge en éter. Se añade ácido clorhídrico en éter, con lo cual se obtiene el 2-[4-(2-acetoxietil)-1-piperacinil]-4-butil terc.-tiazol como monoclórhidrato en forma cristalina. Después de la recrystalización a partir de acetato de etilo, la forma de sal tiene un P.F. de 184-185°.

EJEMPLO 23: 2-(4-alil-1-piperacinil)-4-butil terc.-tiazol [variante a) del procedimiento]

3,7 g de 4-alil-1-piperacinil-tio-carboxamida se añaden a una solución de 3,6 g de bromopinacolina en 40 cc de etanol, y la mezcla de la reacción se calienta luego hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentra luego mediante evaporación en vacío, el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de agua y se divide entre éter y una solución concentrada acuosa de hidróxido de sodio. La fase de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se satura con gas de cloruro de hidrógeno después de la filtración. El monoclórhidrato de 2-(4-alil-1-piperacinil)-4-butil terc.-tiazol cristaliza y tiene un P.F. de 212-214° después de la recrystalización de etanol/éter diisopropílico.

EJEMPLO 24: 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-butil terc.-
5-metil-tiazol

3,9 g de 2-bromo-4-dimetil-pentan-3-ona
se disuelven en 10 cc de etanol absoluto y se calienta
5 hasta ebullición durante 5 horas después de la adición
de 3,2 g de 4-metil-1-piperacínil-tiocarboxamida. La
forma de monobromhidrato de 2-(4-metil-1-piperacínil)-
4-butil terc.-5-metil-tiazol cristaliza al enfriar y
tiene un P.F. de 205° después de la recristalización
10 de etanol absoluto. El diclorhidrato tiene un P.F. de
200-202° después de la recristalización de etanol.

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Particularmente exhiben una actividad aumentadora de la vigilancia, demostrada, p.ej., por una actividad espontánea aumentada en ratones y ratas, de acuerdo con el método de Caviezel y Baillo \ddot{d} en Pharm.Acta Helv. 33, 465 (1958).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicada como agentes aumentadores de la vigilancia.

Los compuestos exhiben además actividad anorexigénica demostrada, p.ej., por una reducción en la actividad de alimentarse de ratas y ratones, de acuerdo con el método de Stille y Lauener en Helv.Physiol.Acta 22, c 46-47 (1964).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes anorexigénicos o agentes represores del apetito.

Los compuestos además exhiben una actividad de antagonismo a la serotonina, demostrada, p.ej., en el ensayo standard en el útero de la rata y en el ensayo standard del edema de la pata de la rata.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes contra la jaqueca.

Para los usos arriba indicados una dosificación diaria indicada es de aprox. 4 a aprox. 2000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas

2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene desde aprox. 1 a aprox. 1000 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

5 Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma convencional. La presente invención también proporciona una
10 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, p.ej., en forma
15 de una solución o una tableta.

Un ejemplo de una composición para tabletas contiene 20 mg de clorhidrato de 2-(4-metil-1-piperacínil)-4-butil terc.-tiazol, 70 mg de almidón de maíz, 5 mg de talco y 0,1 mg de estearato de
20 magnesio. La tableta producida en forma conocida es provista de una ranura doble.

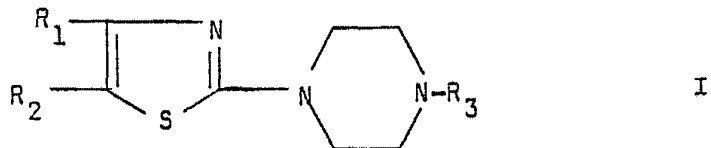
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
25 te indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle

en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la producción de derivados de 2-(1-piperacínil)tiazol, de fórmula I,

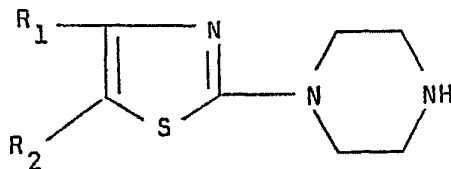
5



en donde R₁ es alquilo de 2 a 8 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, R₂ es hidrógeno ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ es bencilo, alcoxialquilo ó alcoxycarbonilo con a lo menos 6 átomos de carbono en la totalidad del mismo, ó alquilo, alqueno, alcanilo ó hidroxialquilo con a lo más 4 átomos de carbono, ó aciloxialquilo con a lo mas 8 átomos de carbono en la totalidad del mismo, caracterizado porque se introduce el radical R₃, que tiene el significado arriba indicado, en un compuesto de fórmula IX,

10

15



en donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, por reacción de este compuesto con un derivado reactivo, preferiblemente en un disolvente inerte, con preferencia a una temperatura de 0 a 120°C.

20

20.- Procedimiento para la producción de derivados de 2-(1-piperacínil)tiazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

12 MAYO 1977

WANDER, S.A.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
Firmado: L. Ceja Fernández.

