



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	447028		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

A1 447028 770601 C07D 295/220

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	39	PAIS
	31) NUMERO				
Como desglose y con la prioridad de la patente española n.º. 424.774 del 28.3.1974, que a su vez tiene prioridad de la patente británica n.º 15 692 del 2.4.1973					

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

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS PIPERAZINAS DISUSTITUIDAS".	
CORONA 22 FEB. 1977	

71	SOLICITANTE (S)
Science Union et Cie., Société Française de Recherche Médicale	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia)

72	INVENTOR (ES)
D. Gilbert REGNIER; D. Roger CANEVARI; D. Michel LAUBIE y D. Jean-Claude POIGNANT	

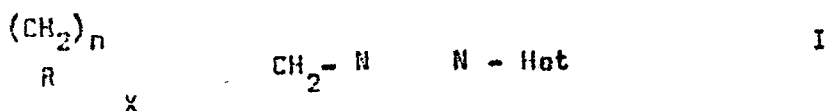
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
Victor Gil Vega	

Memoria Descriptiva

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

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



en la que:
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,

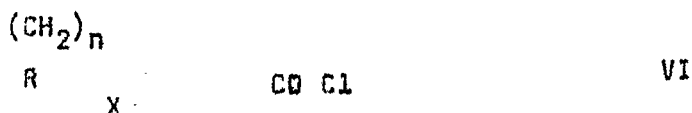
Het representa un radical heterocíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y eventualmente un átomo de azufre, tal como por ejemplo un radical piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, tiazolilo-1,3, ó tal radical heterocíclico sustituido por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

$\text{-CH}_2\text{-N}$ N - Het está ligado siempre al núcleo bencénico.

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

La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general I, caracterizado porque se condensa un cloruro de acilo de fórmula general VII:

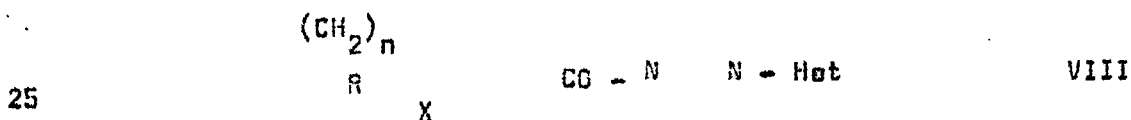
10



15 en la que n, X y R tienen los significados anteriormente indicados y -CO Cl está enlazado siempre al núcleo bencénico, sobre una piperazina de fórmula general III



20 en la que Het tiene el significado antes indicado, reduciéndose luego la amida así obtenida de fórmula general VIII:



25

en la que n, X, R y Het tienen los significados expuestos y -CO-N N-Het está enlazado siempre al núcleo bencénico.

30

Uno de los métodos más adecuados de puesta

en práctica de tal procedimiento consiste en realizar la condensación de los derivados III y VII en un disolvente tal como los hidrocarburos aromáticos de bajo punto de ebullición, como el benceno o el tolueno, o en un éster alifático o cicloalifático, tal como el tetrahydrofurano o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 60 y 120°C. Puede utilizarse ventajosamente un exceso de la piperazina III como aceptor del ácido clorhídrico formado durante la reacción o cualquier otra amina terciaria, como la trietilamina, la piridina o la dimetilanilina, si se desea.

Un método de reducción particularmente conveniente consiste en reducir la amida VIII por medio de alanato de litio, operando en un disolvente de bajo punto de ebullición, tal como el éster o el tetrahydrofurano, a una temperatura comprendida entre 35° y 60°C.

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

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, tártrico, cítrico, oxálico, benzóico, metano-sulfónico e isetiónico.

Los derivados de fórmula general I pueden purificarse por métodos físicos, tales como destilación, cristalización o cromatografía, o por métodos químicos, ta

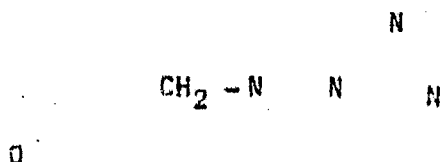
les como formación de sales de adición, cristalización de éstas últimas y descomposición por agentes alcalinos.

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

EJEMPLO 1

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

10



15

20

25

30

A una solución de 8,2 g de (pirimidinil-2)-1 piperazina y 5 g de trietilamina anhidra en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade, gota a gota, una solución de 9,1 g de cloruro de ácido cumaranil-5 carboxílico en 20 ml de tetrahidrofurano. Cuando termina la adición, se calienta durante 2 horas a 60°C y luego se cesa el precipitado que se forma. Se evapora el filtrado a presión reducida, se lava con agua el residuo cristalino y luego se recristaliza en 70 ml de etanol. Se obtienen 12 g de (cumaránil-5 carbonil)-1 (pirimidinil-2)-4 piperazina, que funde (K) a 149-150°C.

Se calienta durante 10 horas a ebullición una solución de 12 g de (cumaránil-5 carbonil)-1 (pirimidinil-2)-4 piperazina y 125 ml de tetrahidrofurano anhidro en presencia de 1,4 g de alanato de litio. Al cabo de este tiempo se enfría la mezcla y se añaden sucesivamente 2 ml de agua, 2 ml de una solución 2N de hidróxido sódico y 6 ml de agua. Se filtra el precipitado voluminoso de alú

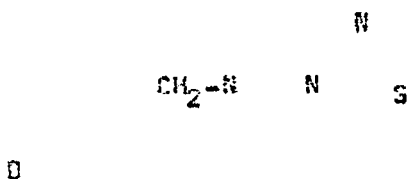
mina formada y se evapora el disolvente bajo presión re-
ducida. Se trata el residuo cristalizado con 50 ml de áci-
do clorhídrico normal. Se filtra el material insoluble,
se alcaliniza el filtrado con un exceso de carbonato potá-
sico y se extrae en éter. Después de la evaporación del
éter, se recoge el residuo cristalino mediante etanol hir-
viente y finalmente se obtienen por recristalización 10,2 g
de (cumarenil-5 metil)-1 (pirimidinil-2)-4 piperazina en
forma de cristales blancos que funden (K) a 102°C.

10

EJEMPLO 2

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

15



20

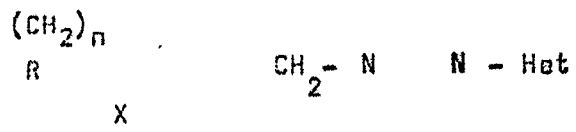
A una solución de 9 g de (tiazolil-2)-1 pi-
perazina y 5 g de trietilamina anhidra en 200 ml de tetra-
hidrofureno anhidro, se añade gota a gota una solución de
9,1 g de cloruro de ácido cumarenil-5 carboxílico en 20 ml
de tetrahidrofurano. Terminada la adición, se calienta du-
rante 2 horas a 60°C y luego se cose el precipitado forma-
do.

25

EJEMPLOS 3 - 36

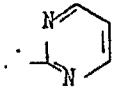
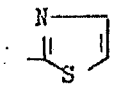
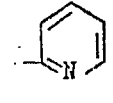
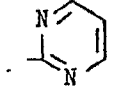
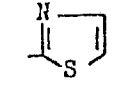
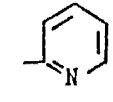
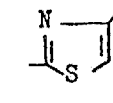
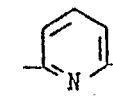
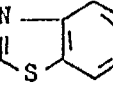
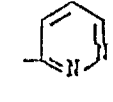
30

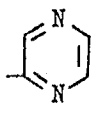
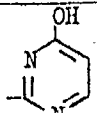
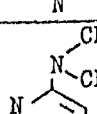
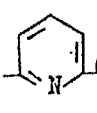
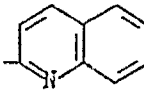
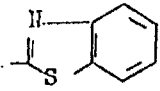
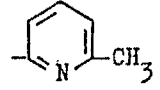
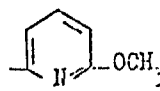
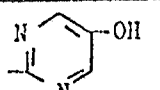
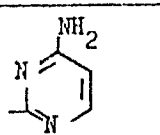
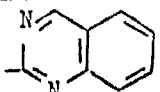
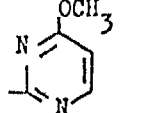
Los derivados de fórmula I cuyos sustitui-
tivos y puntos de fusión se agrupan en la siguiente tabla,
se han preparado según los procedimientos descritos en los
ejemplos 1 y 2.

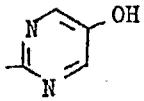















5

(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- benzénico	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)CH ₃	β		157-158°C(cap)
24	1	0	H	γ		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)

16

* (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 las piperazinas de fórmula III:

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

20

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;

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

25

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

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

30

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

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

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

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

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

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

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

la (metil-6 piridil-2)-1 piperazina, para los ejemplos 14 y 17; y

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

En lo que concierne a los cloruros de ácido de fórmula VII:

20 el cloruro de ácido cumaranil-5 carboxílico, para los ejemplos, 3, 7 y 16 a 19;

el cloruro de ácido metil-2 cumaranil-5 carboxílico, para los ejemplos 4 a 6, 8 a 15 y 20 a 23;

el cloruro del ácido cumaranil-6 carboxílico, para el ejemplo 24;

25 el cloruro del ácido cromenil-6 carboxílico, para los ejemplos 25 a 27;

el cloruro del ácido tiocumaranil-5 carboxílico, para los ejemplos 28 a 30;

30 el cloruro del ácido tiocromanil-6 carboxílico, para los ejemplos 31 a 33;

el cloruro del ácido tioromanil-6 carboxí
lico, para los ejemplos 34 a 36.

5 Los derivados de fórmula general I y sus
sales fisiológicamente tolerables, poseen propiedades far
macológicas y terapéuticas interesantes, especialmente
propiedades anti-parkinsonianas, vasodilatadoras periféri
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
10 del embarazo.

Su toxicidad es escasa y su DL_{50} , determi
nada en ratones por vía intraperitoneal, varía de 100 a
715 mg/kg.

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

En ratones, la dosis eficaz media es de 100
mg/kg aproximadamente, por vía intraperitoneal. A esta do
sis, se observa una disminución de la maternidad y del to
no.
20

La determinación de los niveles de excita
ción o de las estereotipias se ha efectuado según el méto
do de Quinton y Halliwell (Nature 200, núm. 4902, p. 170
(1963)).
25

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

La presente invención permite igualmente la
preparación de composiciones farmacéuticas que contienen
30

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.

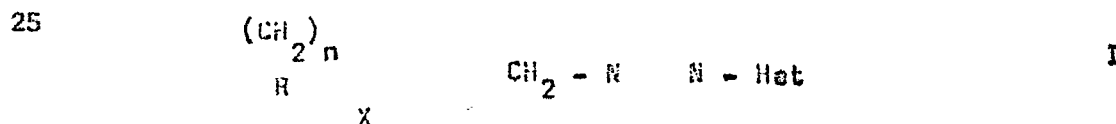
Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan, por ejemplo, en forma de comprimidos, gregalas, geles, supositorios o soluciones y pueden administrarse por vía oral, rectal o parentérica en una dosis de 15 a 300 mg, de una a cinco veces al día.

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

NOTA DE REIVINDICACIONES

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:

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



en la que:

n representa 1 ó 2;

X representa un átomo de oxígeno o un átomo

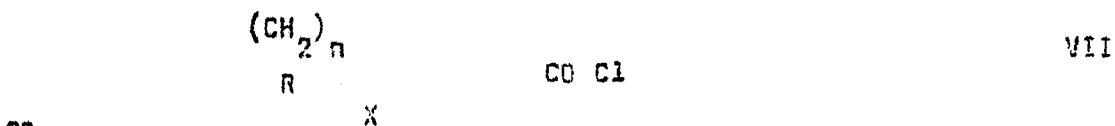
**POOR
QUALITY**

de azufre;

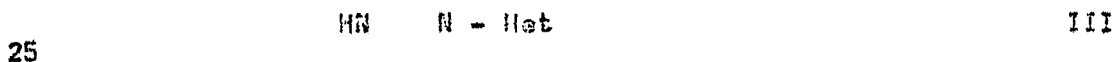
R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono;

5 Het representa un radical piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, quinoxolinilo, tiazolilo-1,3 ó benzotiazolilo o uno de estos radicales 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-alquilamino, en los
10 que los radicales alquilos tienen de 1 a 5 átomos de carbono, o hidroxilo; y

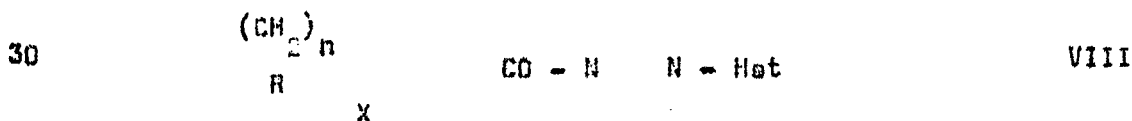
-CH₂-N N - Het está enlazado siempre al núcleo benzénico,
y de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos compatibles, caracterizado porque se condensa un clí-
15 ruro de acilo de fórmula general VII:



en la que n, X y R tienen los significados anteriores y -CO Cl está enlazado siempre al núcleo benzénico, con una piperazina de fórmula general III



en la que Het tiene el significado antes indicado y se reduce la amida así obtenida de fórmula general VIII:



en la que n, X, R y Het tienen los signifi-
cados anteriores, y

5 -CO - N N - Het está enlazado siempre
al núcleo bencénico, y si se desea, los derivados así ob-
tenidos 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 dieciséis hojas foliadas y me-
canografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de Abril de 1976

P.A. de SCIENCE UNION ET Cie.

SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

15

Victor Gil Vega:

