



10	ES	11	457370	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		14 811/76	12 de Abril de 1976		GRAN BRETAÑA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D   A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCECIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL NAFTALENO"

71	SOLICITANTE (S)
	Science Union et Cfe., Société Française de Recherche Medicale

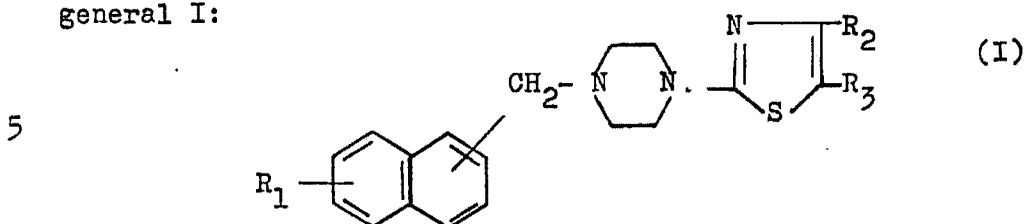
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	14, rue du Val d'Or, 92150, SURESNES (Francia)

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

73	TITULAR (ES)
	Science Union et Cfe., Société Française de Recherche Medicale

74	REPRESENTANTE
	VICTOR GIL VEGA

1 La presente invención tiene por objeto el procedi-  
miento de preparación de derivados de naftaleno de fórmula  
general I:



en la cual:

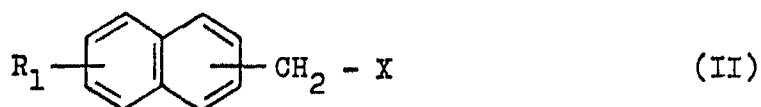
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como por ejemplo un átomo de cloro, bromo o flúor, un radical alquilo o alcoxi que tiene cada uno de 1 a 5 átomos de carbono, y
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo, o
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> unidos juntos representan un radical -CH=CH-CH=CH- con el fin de formar, con el radical tiazólilo al cual están ligados, un radical benzotiazólilo.

20 Los derivados de fórmula general I son nuevos y han sido preparados de acuerdo con los métodos siguientes que se incluyen todos en la presente invención.

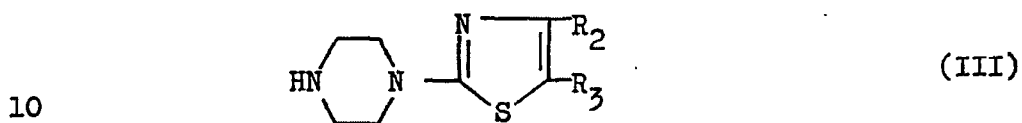
La presente invención tiene pues por objeto el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general I, caracterizado porque:

- 25 - se condensa un derivado halogenado de fórmula general II:

1



5 en la cual  $R_1$  tiene el significado anteriormente definido y X representa un átomo de cloro o de bromo, con una piperazina N-mono-sustituida de fórmula general III:



en la cual  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados definidos anteriormente, o

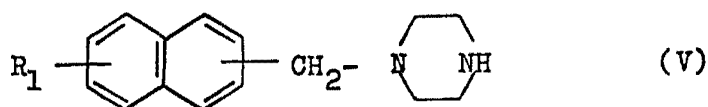
- se condensa un derivado halogenado de fórmula general IV:

15



20 en la cual  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen los significados dados anteriormente, con una piperazina de fórmula general V:

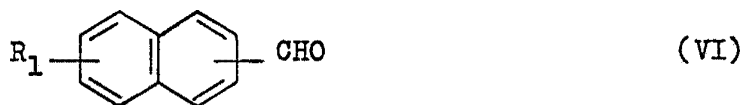
25



1 en la cual  $R_1$  tiene el significado dado anteriormente.

En los dos casos, resulta ventajoso efectuar la condensación de los derivados halogenados II o IV con una piperazina N-monosustituida III o V en solución en un disolvente polar tal como por ejemplo un alcohol como el butanol o el alcohol isoamílico o una amida alifática como, por ejemplo la dimetilformamida, o en un disolvente no polar tal como un hidrocarburo aromático como, por ejemplo, el xileno. Resulta ventajoso operar a una temperatura comprendida entre 10 115 y 160°C en presencia de un aceptor de la hidrazida formada en el transcurso de la reacción. Como aceptores se pueden mencionar por ejemplo las sales alcalinas del ácido carbónico tales como por ejemplo los carbonatos de sodio o de potasio, y las bases orgánicas tales como por ejemplo la trietilamina. Si se desea, resulta igualmente posible sustituir 15 tales sales o bases por un exceso de la piperazina N-monosustituida III o V, actuando este exceso como aceptor de la hidrazida formada.

La presente invención se refiere también al procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general I, caracterizado porque se somete una mezcla de un aldehído 20 de fórmula general VI:



1 en la cual  $R_1$  tiene el significado anteriormente definido,  
y una piperazina N-monosustituida de fórmula general III  
anteriormente definida, a una reducción alcoilante, bajo  
una presión de hidrógeno  $\leq 5$  atmósferas, preferentemente  
5 bajo una presión comprendida entre 2 y 5 atmósferas, en pre  
sencia de una pequeña cantidad de paladio sobre carbón como  
catalizador, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo  
un alcohol que tiene hasta 5 átomos de carbono o acetato de  
etilo.

10 La realización más adecuada de un procedimiento de  
este tipo consiste en someter a hidrogenación bajo una pre  
sión de hidrógeno comprendida entre 2 y 5 atmósferas, una  
mezcla sensiblemente equimolecular de los derivados III y  
VI, en solución en acetato de etilo, en presencia de carbón  
15 paladiado como catalizador a una temperatura comprendida  
entre los 60 y 80°C.

Las materias primas utilizadas para estos procedi  
mientos son productos conocidos o se preparan de acuerdo con  
métodos descritos en la literatura para preparar compuestos  
20 similares.

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

La presente invención incluye la preparación de  
25 sales de adición acidas de los derivados de fórmula general I

1 y más particularmente sales que son fisiológicamente tolerables.

Como ácidos que pueden ser utilizados para la formación de estas sales se pueden citar por ejemplo, en la  
5 serie mineral los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y en la serie orgánica los ácidos acético, propiónico, maleico, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico, benzoico, metanosulfónico e isetiónico.

Los derivados de fórmula general I pueden ser purificados por métodos físicos tales como destilación, cristalización o cromatografía o por métodos químicos conocidos, por  
10 ejemplo, la formación de sales de adición, cristalización de estas últimas y descomposición por los agentes alcalinos.

Los derivados de fórmula general I y sus sales fisiológicamente tolerables tienen unas propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, particularmente unas propiedades estimulantes del sistema nervioso central, anti-  
15 parkinsoniana y cardiovascular. Por consiguiente, pueden ser utilizados como medicamento principalmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de las alteraciones cardiovasculares.  
20

Su toxicidad es pequeña y su  $DL_{50}$  determinada en el ratón por vía intraperitoneal es superior a 200 mg/kg.

Las propiedades neurolépticas han sido puestas en  
25 evidencia por las modificaciones observadas en la rata y el

1 ratón sobre la estereotipia, la motricidad, la excitación.

En el ratón, la dosis eficaz media es aproximadamente 50 mg/kg por vía intraperitoneal. A esta dosis se observa una disminución de la motricidad y del tono.

5 La determinación de las anotaciones de excitación o de las estereotipias ha sido realizada por el método de Quinton y Halliwell (Nature 200, n° 4902, p.178 (1963)).

Se ha observado que a la dosis de 80 mg/kg, por vía intraperitoneal, se obtienen anotaciones que llegan hasta  
10 266 en 3 horas.

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

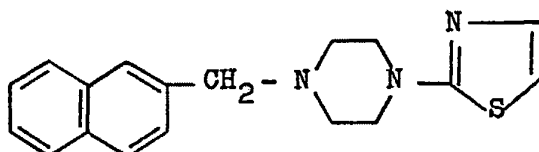
Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan, por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas,  
20 píldoras, supositorios o soluciones y pueden ser administradas por vía oral, rectal o parenteral en dosis de 15 a 150 mg de 1 a 5 veces por día.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, determinándose los puntos de fusión en un tubo capilar.  
25

1 EJEMPLO 1:

1-(2-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina:

5



1er Método:

A una solución de 22,1 g (0,1 moles) de 2-bromometilnaftaleno en 150 ml de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 10,7 g (0,101 moles) de carbonato de potasio seco y 17,2 g (0,101 moles) de 1-(2-tiazolil)piperazina. Se calienta entonces la suspensión durante 10 horas a 150°C. A continuación se filtra la sal formada y evapora la dimetilformamida a presión reducida. Se obtiene un residuo color castaño cristalizado que se lava con agua, luego se filtra y se escurre. Los 29 g de cristales así recogidos se recrystalizan en 150 ml de etanol. Se obtienen finalmente 20 g de cristales de color blanco crema de 1-(2-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina que funde a 83-84°C.

20 2º Método:

Operando como en el método anterior, a partir de 45,2 g (0,2 moles) de 1-(2-naftilmetil)piperazina y 12 g (0,1 moles) de 2-clorotiazol en 150 ml de dimetilformamida a 150°C, se obtienen 17 g de 1-(2-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina, en forma de cristales de color beige que funden

25

1 a 83-84°C.

3er Método:

Se somete una solución de 15,6 g (0,1 moles) de  $\beta$ -  
naftaldehido y 16,9 g (0,1 moles) de 1-(2-tiazolil)piperaza-  
5 zina en 150 ml de acetato de etilo a hidrogenación, bajo 5  
atmósferas de hidrógeno, en presencia de 2 a 5 g de carbón  
paladiado conteniendo un 10% de paladio, a una temperatura  
de 50°C. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidró-  
geno, se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a  
10 presión reducida.

El residuo cristalino obtenido que pesa 28 g se  
recristaliza en 150 ml de etanol. Finalmente se obtienen 18  
de 1-(2-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina, en forma de  
cristales de color beige que funden a 83-84°C.

15 EJEMPLOS 2 a 11

Los derivados siguientes han sido preparados de a-  
cuerdo con los métodos descritos en el ejemplo 1.

2) 1-(2-naftilmetil)-4-(4-metil-2-tiazolil)piperazina, P.F.:  
75-76°C (etanol anhidro), a partir de:

20 2-bromometilnaftaleno y 1-(4-metil-2-tiazolil)piperazina, o  
1-(2-naftilmetil)piperazina y 4-metil-2-cloro tiazol, o  
 $\beta$ -naftaldehido y 1-(4-metil-2-tiazolil)piperazina.

3) 1-(2-naftilmetil)-4-(4-fenil-2-tiazolil)piperazina, a  
partir de:

25 2-bromometilnaftaleno y 1-(4-fenil-2-tiazolil)piperazina, o

- 1 1-(2-naftilmetil)piperazina y 4-fenil-2-cloro tiazol, o  $\beta$ -naftaldehido y 1-(4-fenil-2-tiazolil)piperazina.
- 4) 1-(2-naftilmetil)-4-(4,5-dimetil-2-tiazolil)piperazina, a partir de:
- 5 2-bromometilnaftaleno y 1-(4,5-dimetil-2-tiazolil)piperazina, o 1-(2-naftilmetil)-piperazina y 4,5-dimetil-2-cloro tiazol, o  $\beta$ -naftaldehido y 1-(4,5-dimetil-2-tiazolil)piperazina.
- 5) 1-(2-naftilmetil)-4-(2-benzotiazolil)piperazina a partir de:
- 10 2-bromometilnaftaleno y 1-(2-benzotiazolil)piperazina, o 1-(2-naftilmetil)piperazina y 2-clorobenzotiazol, o  $\beta$ -naftaldehido y 1-(2-benzotiazolil)piperazina.
- 6) 1-(6-cloro-2-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina P.F.: 134-135°C (etanol) a partir de:
- 15 6-cloro-2-clorometilnaftaleno y 1-(2-tiazolil)piperazina, o 1-(6-cloro-2-naftilmetil)piperazina y 2-clorotiazol, o 6-cloro- $\beta$ -naftaldehido y 1-(2-tiazolil)piperazina.
- 7) 1-(6-metil-2-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina P.F.: 104-106°C (etanol al 80%) a partir de:
- 20 6-metil-2-bromometilnaftaleno y 1-(2-tiazolil)piperazina, o 1-(6-metil-2-naftilmetil)piperazina y 2-clorotiazol, o 6-metil- $\beta$ -naftaldehido y 1-(2-tiazolil)piperazina.
- 8) 1-(6-metoxi-2-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina, P.F.: 146-148°C (etanol anhidro), a partir de:
- 25 6-metoxi-2-bromometilnaftaleno y 1-(2-tiazolil)piperazina, o

- 1 1-(6-metoxi-2-naftilmetil)piperazina y 2-clorotiazol, o 6-metoxi- $\beta$ -naftaldehido y 1-(2-tiazolil)piperazina.  
9) 1-(7-cloro-1-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina, P.F.: 139-140°C (etanol), a partir de:
- 5 - 7-cloro-1-clorometilnaftaleno y 1-(2-tiazolil)piperazina, o 1-(7-cloro-1-naftilmetil)piperazina y 2-clorotiazol, o 7-cloro- $\alpha$ -naftaldehido y 1-(2-tiazolil)piperazina.  
10) 1-(7-metil-1-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina, P.F.: 101-103°C (etanol al 80%) a partir de:
- 10 7-metil-1-clorometilnaftaleno y 1-(2-tiazolil)piperazina, o 1-(7-metil-1-naftilmetil)piperazina y 2-clorotiazol, o 7-metil- $\alpha$ -naftaldehido y 1-(2-tiazolil)piperazina.  
11) 1-(1-naftilmetil)-4-(2-tiazolil)piperazina, a partir de: 1-bromometilnaftaleno y 1-(2-tiazolil)piperazina, o
- 15 1-(1-naftilmetil)piperazina y 2-clorotiazol, o  $\alpha$ -naftaldehido y 1-(2-tiazolil)piperazina.

La forma en que está redactada esta memoria debe de tomarse en sentido amplio, no limitativo.

20

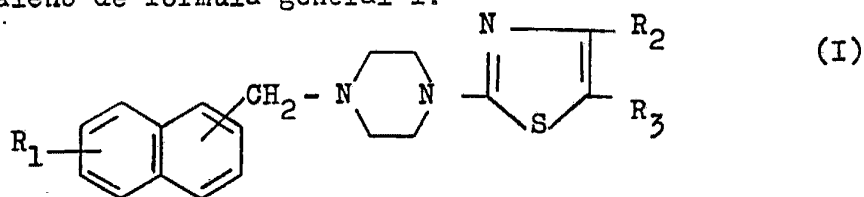
25

1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de nuevos derivados del naftaleno de fórmula general I:

5



en la cual:

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi que tiene cada uno de 10 1 a 5 átomos de carbono, y

$R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo, o

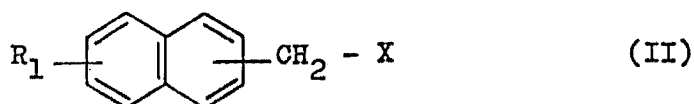
15  $R_2$  y  $R_3$  unidos juntos representan un radical  $-CH=CH-CH=$  con el fin de formar, con el radical tiazolilo al cual están ligados, un radical benzotiazolilo,

y de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos compatibles,

20 caracterizado porque:

se condensa ya sea un derivado halogenado de fórmula general II:

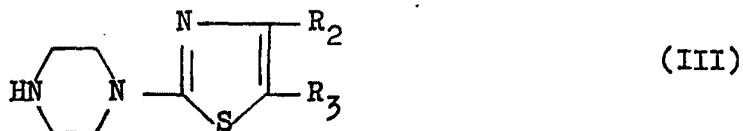
25



1 en la cual  $R_1$  tiene el significado dado anteriormente y  
X representa un átomo de cloro o bromo,

con una piperazina N-monosustituida de fórmula ge-  
neral III:

5



en la cual  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados dados anteriormen-  
10 te,

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

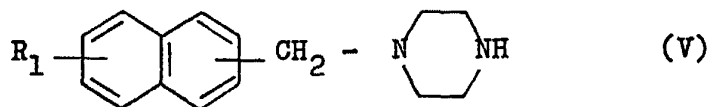
15



en la cual  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados dados anteriormen-  
te y

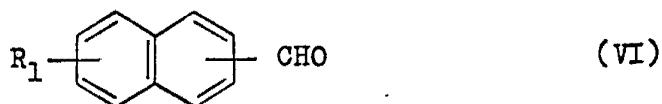
X representa un átomo de cloro o bromo,  
con una piperazina de fórmula general V:

20



en la cual  $R_1$  tiene el significado dado anteriormente,  
25 o bien se somete una mezcla de un aldehido de

1 fórmula general VI:



5

en la cual  $R_1$  tiene el significado dado anteriormente y una piperazina N-monosustituída de fórmula general III tal como la definida anteriormente, a una reducción alcohólica bajo una presión de hidrógeno  $\leq 5$  atmósferas, en presencia de  
10 carbón paladiado como catalizador, y si se desea, se tratan los derivados así obtenidos con ácidos compatibles para dar las sales de adición ácidas correspondientes.

2. "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL NAFTALENO"

15

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

Madrid, 30 de Marzo de 1.977

20

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,  
SOCIETE FRANCAISE DE  
RECHERCHE MEDICALE.

Victor Gil Vega:

25

