

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción según el contenido de la Memoria adjunta.

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| NUMERO                | 470639 |
| FECHA DE PRESENTACION | 9-6-78 |

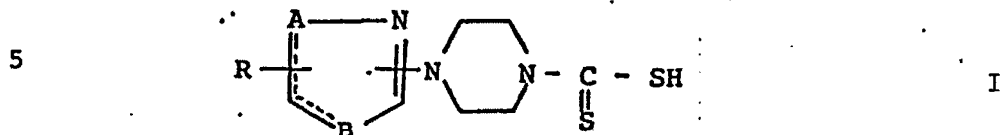
10 A1

**PATENTE DE INVENCION**

153, 1979

|  |  |   |  |  |                                      |   |  |  |
|--|--|---|--|--|--------------------------------------|---|--|--|
| 30 PRIORIDADES:<br>31 NUMERO<br>24 370<br>30 851   |  |   | 32 FECHA<br>10 de Junio de 1977<br>22 de Julio de 1977 |  |                                      | 33 PAIS<br>GRAN BRETAÑA<br>GRAN BRETAÑA |  |  |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   |  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D/A61K |  |  | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |   |  |  |
| 54 TITULO DE LA INVENCION<br><br>PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO PIPERAZINACARBODITIOICO. |  |   |  |  |                                      |   |  |  |
| 71 SOLICITANTE (S)<br>Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale                                 |  |   |  |  |                                      |   |  |  |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>14, rue du Val d'Or, 92150, SURESNES (Francia)  |  |   |  |  |                                      |   |  |  |
| 72 INVENTOR (ES)<br>Gilbert REGNIER; Roger CANEVARI y Xavier PASCAUD   |  |   |  |  |                                      |   |  |  |
| 73 TITULAR (ES)  |  |   |  |  |                                      |   |  |  |
| 74 REPRESENTANTE<br>VICTOR GIL VEGA  |  |   |  |  |                                      |   |  |  |

1 La presente invención tiene por objeto el procedi  
 miento de preparación de nuevos derivados del ácido piperá  
 zinacarboditioico de fórmula general I:



en la cual:

uno de los símbolos A y B representa un átomo de  
 nitrógeno y el otro representa un átomo de oxígeno, de azu  
 10 fre o un radical  $\text{>N - Y}$ , en el cual Y es un átomo de hi  
 drógeno o un radical metilo, o B es un átomo de azufre y A  
 es un radical  $\text{>C - R'}$ , en el cual R' es un átomo de hidró  
 geno, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbo  
 no, un radical fenilo o un radical bencilo,

15 R es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,  
 tal como por ejemplo un átomo de fluor, cloro o bromo, un  
 grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un ra  
 dical fenilo, o

cuando B es azufre y A es  $\text{>C - R'}$ , R y R' repre  
 20 sentan conjuntamente el grupo,  $\text{- CH = CH - CH = CH -}$  que  
 puede, eventualmente, sustituirse por un átomo de halógeno,  
 tal como por ejemplo un átomo de fluor, cloro o bromo, o  
 por uno o varios radicales alquilo o alcoxi, teniendo cada  
 uno de 1 a 5 átomos de carbono, para formar con el grupo  
 25 tiazolilo al cual están unidos, un radical benzotiazolilo

1 eventualmente sustituido.

La presente invención incluye también la prepara  
ción de sales de adición de los derivados de fórmula general  
I y más particularmente, las sales de adición fisiológicamen  
5 te tolerables.

La presente invención tiene por objeto el procedi  
miento de preparación de los derivados de fórmula general I,  
caracterizado porque se hace reaccionar las piperazinas N-mo  
nosustituidas, de fórmula general II:

10



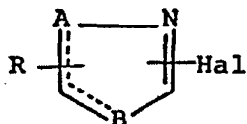
en la cual A, B y R tienen los significados definidos más  
arriba, con un exceso de sulfuro de carbono.

15

Es ventajoso efectuar la reacción en un solvente  
apropiado, tal como por ejemplo un alcohol que tiene de 1  
a 3 átomos de carbono, a la temperatura ambiente, preferen  
temente en presencia de un ligero exceso de un agente alca  
lino, tal como, por ejemplo, el hidróxido de sodio, el eti  
20 lato o el metilato de sodio.

Las piperazinas N-monosustituidas II iniciales  
han sido preparadas calentando a reflujo, durante 5 a 7 ho  
ras, un mol de derivado heterocíclico halogenado de fórmu  
la general:

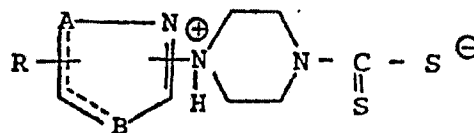
25



1 en la cual A, B y R tienen los significados definidos ante  
riormente, y Hal representa un átomo de cloro o de bromo,  
con 4 moles de piperazina anhidra, en un solvente adecuado,  
tal como por ejemplo el butanol o el pentanol.

5 Los derivados de fórmula general I son anfóteros.  
Con los agentes alcalinos dan sales alcalinas cristalizadas  
y estables, lo que permite una purificación cómoda.

En medio neutro, los compuestos de la invención  
existen bajo una forma cristalina relativamente estable de  
10 fórmula:



En medio ácido, sin embargo, se descomponen con  
15 formación de sulfuro de carbono.

Los derivados de fórmula general I y sus sales  
fisiológicamente tolerables, tienen propiedades farmacoló  
gicas y terapéuticas interesantes, en particular propieda  
des hepatoprotectoras, colerítica, antilitiásica e hipoco  
20 losteremiante. Por tanto, pueden utilizarse como medicamen  
to, en particular en el tratamiento de las enfermedades  
hepatotóxicas, de la cirrosis, de la litiasis y de la hi  
percolesterolemia.

Su toxicidad es reducida y su DL<sub>50</sub> determinada  
25 en el ratón por vía oral varía de 250 a más de 4000 mg/kg.

1                    Sus propiedades hepatoprotectoras han sido puestas  
en evidencia por vía oral en la rata frente a intoxicaciones  
producidas por tetracloruro de carbono o la tioacetamida, se  
gún el método siguiente:

5                    - unas ratas SD/CD machos de aproximadamente 200 g  
reciben una inyección intraperitoneal de 1 ml/kg de  $\text{CCl}_4$  di  
luido a 40% en aceite de oliva virgen. Después de 24 horas  
el grado de intoxicación se valora, por una parte efectuando  
en todas las ratas un test con bromosulfonaftaleína (BSP)  
10 de acuerdo con la técnica de G. BOURDON y R. FAUVERT ( Revue  
Intern. Hépatol. 8 : 473-524, 1958) y por otra parte valorando  
la actividad transaminasa SGPT del suero (Kit de dosificaci  
ción BIO-MERIEUX)

                    - durante cada test se prevé un lote de control  
15 que recibe solamente el test de  $\text{CCl}_4$  y un lote testigo no in  
toxicado que recibe solamente el aceite de oliva. El tratam  
iento con agentes protectores tiene lugar 48, 24, 18 y 4  
horas antes de la inyección de BSP.

                    En el caso de varios derivados de la presente in  
20 vención, la actividad hepatoprotectora frente a una intoxi  
cación con tetracloruro de carbono es significativa a par  
tir de la dosis de 0,50 mg/kg por vía oral. Una protección  
total contra las perturbaciones bioquímicas debidas a la in  
toxicación con  $\text{CCl}_4$  se observa con dosis que varían de 3 a  
25 50 mg/kg, por vía oral, según los compuestos.

1           La actividad hepatoprotectora frente a una intoxi  
cación producida por la tioacetamida ha sido puesta en evi  
dencia utilizando la técnica descrita más arriba, provocándo  
se en este caso la intoxicación por una inyección intraperii  
5           toneal de tioacetamida, con una dosis de 75 mg/kg, en soluu  
ción en agua destilada. Se observa una hepatoprotección sig  
nificativa contra una intoxicación debida a tioacetamida con  
dosis que varían de 3 a 30 mg/kg por vía oral, según los dede  
rivados.

10           La actividad colerética de los derivados de la pre  
sente invención ha sido puesta en evidencia en la rata con  
dosis que, en el caso de ciertos derivados, pueden no ser su  
periores a 10 mg/kg por vía intraduodenal.

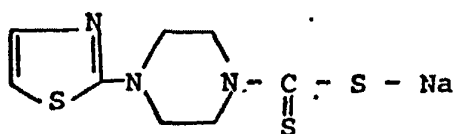
15           La presente invención incluye, igualmente, la pre  
paración de las composiciones farmacéuticas que contienen,  
como principio activo, un derivado de fórmula general I o  
una de sus sales fisiológicamente tolerables, mezclado o aso  
ciado a un excipiente farmacéutico adecuado, tal como, por  
ejemplo, agua destilada, glucosa, lactosa, almidón, talco,  
20           estereato de magnesio, etilcelulosa o manteca de cacao.

25           Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se  
presentan, por ejemplo, bajo forma de comprimidos, grageas,  
gélulos, supositorios, soluciones inyectables o bebibles,  
y pueden administrarse por vía oral, rectal o parenteral, a  
dosis de 10 a 100 mg, de 1 a 3 veces por día.

1 Los ejemplos que siguen ilustran la invención, ha  
biendo sido determinados los puntos de fusión en un tubo ca  
pilar.

EJEMPLO 1:

5 4-(2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de sodio



Se prepara una solución de etilato de sodio a par  
tir de 300 ml de etanol ahhidro y 7,5 g de sodio. A la solu  
ción obtenida se añaden, sucesivamente, 49,3 g de 1-(2-tiazo  
lilo)-piperazina y 22,8 g de sulfuro de carbono. La tempera  
tura interna sube de 25 a 50°C durante la adición de sulfuro  
de carbono. Se mantiene la agitación durante 2 horas, y a  
15 continuación se concentra la solución a la mitad de su volu  
men inicial. La sal de sodio cristaliza. Se enjuaga y se la  
va con éter. Se obtienen 29 g de cristales de sal de sodio,  
los cuales, después de recrystalizar en 220 ml de isopropa  
nol en presencia de 1 ml de una solución concentrada de sosa,  
20 dan 14,5 g de 4-(2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de  
sodio que funde a 320-322°C, descomponiéndose.

EJEMPLOS 2 a 19:

Los derivados siguientes han sido preparados de  
acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1:

25 2) 4-(4-metilo-2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de

- 1 sodio hidratado, punto de fusión 325-330°C (éter anhidro),  
partiendo de 1-(4-metil-2-tiazolilo)piperazina, punto de  
ebullición a 0,05 mm de Hg: 125-128°C y de sulfuro de carbono.
- 5 3) 4-(4,5-dimetil-2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato  
de sodio hidratado, punto de fusión 320-340°C, con descomposi  
ción (etanol anhidro) partiendo de 1-(4,5-dimetil-2-  
tiazolilo)-piperazina, punto de ebullición a 0,01 mm de Hg:  
133-136°C, y de sulfuro de carbono.
- 10 4) 4-(4-fenil-2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de  
sodio hidratado, punto de fusión 270-275°C con descomposici  
ción (isopropanol anhidro) partiendo de 1-(4-fenil-2-tiaz  
olilo)-piperazina, punto de ebullición a 0,05 mm de Hg:  
195-201°C, y de sulfuro de carbono.
- 15 5) 4-(2-benzotiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de sodio  
, punto de fusión 320°C con descomposición (etanol),  
partiendo de 1-(2-benzotiazolilo)piperazina, punto de fusi  
ción 78-80°C, y de sulfuro de carbono.
- 20 6) 4-(4-cloro-2-benzotiazolilo)-1-piperazinacarboditioato  
de sodio dihidratado, punto de fusión 290-295°C (etanol  
a 97%) partiendo de 1-(4-cloro-2-benzotiazolilo)piperazina  
punto de ebullición a 0,07 mm de Hg: 200-206°C, y de sulfuro  
de carbono.
- 25 7) 4-(6-metoxi-2-benzotiazolilo)-1-piperazinacarboditioato  
de sodio hidratado, punto de fusión > 300°C (etanol a

- 1 90%), partiendo de 1-(6-metoxi-2-benzotiazolilo)piperazina,  
punto de fusión 142-144°C, y de sulfuro de carbono.
- 8) 4-(5,6-dimetil-2-benzotiazolilo)-1-piperazinacarbodi-  
tioato de sodio, punto de fusión 310-320°C (etanol), par-  
5 tiendo de 1-(5,6-dimetil-2-benzotiazolilo)piperazina, punto  
de fusión 120-122°C, y de sulfuro de carbono.
- 9) 4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1-piperazinacarboditioato de  
sodio hidratado, punto de fusión 230-240°C con descomposi-  
ción (metanol a 98%), partiendo de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-ilo)  
10 piperazina, punto de fusión de su diclorohidrato: 234-240°C,  
y de sulfuro de carbono.
- 10) 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-1-piperazinacarbodi-  
tioato de sodio hidratado, punto de fusión 210°C con descom-  
posición (metanol a 98%), partiendo de 1-(5-metil-1,3,4-tia-  
15 diazol-2-ilo)piperazina, punto de fusión de su diclorohidra-  
to: 240-242°C, y de sulfuro de carbono.
- 11) 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-1-piperazinacarbodi-  
tioato de sodio hidratado, punto de fusión 240°C con descom-  
posición (metanol), partiendo de 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-  
20 5-ilo)piperazina, punto de fusión de su diclorohidrato: 240-  
245°C, y de sulfuro de carbono.
- 12) 4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-1-piperazinacarbodi-  
tioato de sodio hidratado, punto de fusión 310-312°C (meta-  
nol), partiendo de 1-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)pipera-  
25 zina, punto de fusión de su diclorohidrato: 240-245°C, y de

- 1 sulfuro de carbono.
- 13) 4-(1,2,4-tiadiazol-5-ilo)-1-piperazinacarboditioato de sodio hidratado, punto de fusión 275-277°C con descomposición (metanol), partiendo de 1-(1,2,4-tiadiazol-5-ilo)piperazina, punto de fusión de su diclorohidrato: 248-250°C, y de sulfuro de carbono.
- 5
- 14) 4-(1,2,4-4H-triazol-3-ilo)-1-piperazinacarboditioato de sodio hidratado, punto de fusión 270-280°C con descomposición (metanol), partiendo de 1-(1,2,4-4H-triazol-3-ilo)piperazina, punto de fusión de su diclorohidrato: 265-272°C, y de sulfuro de carbono.
- 10
- 15) 4-(2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo)-1-piperazinacarboditioato de sodio, punto de fusión 320-330°C con descomposición, partiendo de 1-(2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo)piperazina, punto de fusión de su diclorohidrato: 270-275°C, y de sulfuro de carbono.
- 15
- 16) 4-(5-cloro-2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de sodio hidratado, punto de fusión 295-300°C con descomposición (isopropanol), partiendo de 1-(5-cloro-2-tiazolilo)piperazina, punto de fusión de su monoclorohidrato: 243-246°C con descomposición, y de sulfuro de carbono.
- 20
- 17) 4-(4-bencil-2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de sodio hidratado, punto de fusión 262-267°C, partiendo de 1-(4-bencil-2-tiazolilo)piperazina, punto de fusión 73-74°C, y de sulfuro de carbono.
- 25

- 1 18) 4-(4-etil-2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de so  
dio hidratado, punto de fusión 300-315°C, partiendo de  
1-(4-etil-2-tiazolilo)piperazina, punto de ebullición a 0,07  
mm de Hg: 130-140°C, y de sulfuro de carbono.
- 5 19) 4-(4-butilo-2-tiazolilo)-1-piperazinacarboditioato de  
sodio hidratado, punto de fusión 370°C con descomposición  
(isopropanol/éter), partiendo de 1-(4-butilo-2-tiazolilo)  
piperazina, punto de ebullición a 0,045 mm de Hg: 140-150°C  
y de sulfuro de carbono.

10

15

20

25

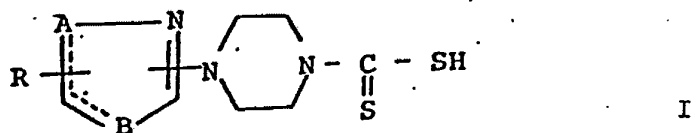
1

REIVINDICACIONES

1<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido piperazinacarboditioico, de fórmula general

I:

5



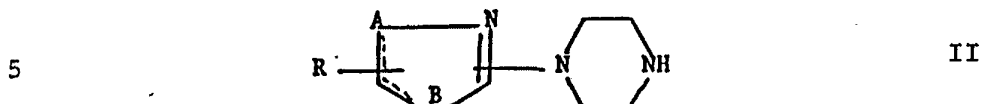
en la cual:

uno de los símbolos A y B representa un átomo de nitrógeno y el otro representa un átomo de oxígeno, de azufre o un radical  $\text{>N - Y}$ , en el cual Y es un átomo de hidrógeno o un radical metilo, o B es un átomo de azufre y A es un radical  $\text{≧C - R'}$ , en el cual R' es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo teniendo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo o un radical bencilo,

R es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo teniendo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo, o

cuando B es azufre y A es  $\text{≧C - R'}$ , R y R' representan conjuntamente el grupo  $\text{- CH = CH - CH = CH -}$  que puede, eventualmente, sustituirse por un átomo de halógeno o por uno o varios radicales alquilo o alcoxi, teniendo cada uno de 1 a 5 átomos de carbono, con el fin de formar con el grupo tiazolilo al cual están unidos un radical benzotiazolilo eventualmente sustituido, y de sus sales de adición con

1 agentes alcalinos apropiados,  
caracterizado porque se hacen reaccionar las piperazinas  
N-monosustituidas de fórmula general II:



en la cual A, B y R tienen los significados definidos ante-  
riormente con un exceso de sulfuro de carbono y, si se de-  
sea, se tratan los derivados así obtenidos con agentes al-  
10 calinos compatibles para dar las sales de adición corres-  
pondientes.

2<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERI-  
VADOS DEL ACIDO PIPERAZINACARBODITIOICO.

Tal y como queda descrito en la memoria precedente  
15 que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una  
sola de sus caras.

Madrid, 9 de Junio de 1.978

P.A. de Science Union et Cie.,  
Société Française de  
Recherche Medicale

20

Victor Gil Vega:

