

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Se ha inscrito el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO

479448

A1

FECHA DE PRESENTACION

9.4.1979

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
14565/78	13 de Abril de 1.978	GRAN BRETAÑA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 295/04 // A61K 31/495	

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS PIPERAZINAS MONOSUSTITUIDAS Y DE SUS SALES DE ADICION CON ACIDOS CONVENIENTES"

71 SOLICITANTE (ES)

SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

14, rue du Val d'OE, 92150, SURESNES (Francia)

72 INVENTOR (ES)

Gilbert REGNIER, y Jacques BURÉ

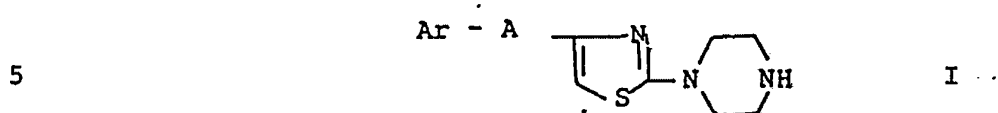
73 TITULAR (ES)

la solicitante

74 REPRESENTANTE

VICTOR GIL VEGA

1 La presente invención tiene por objeto procedimientos de preparación de las piperazinas monosustituidas de fórmula general I:



en la cual:

A representa $-(\text{CH}_2)_n-$, en la cual n es igual a 1, 2, o 3, o $-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-$ en la cual R representa un radical alquilo

10

teniendo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo o un radical fenilo eventualmente sustituido por uno o varias sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, tales como por ejemplo los átomos de cloro, bromo y fluor, teniendo los radicales alquilo y alcoxi cada uno de 1 a 5 átomos de carbono, y el radical trifluorometilo, y

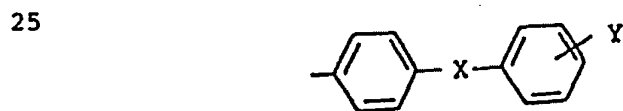
15

Ar representa:

un radical fenilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, tales como por ejemplo los átomos de cloro, bromo y fluor, teniendo los radicales alquilo y alcoxi cada uno de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales metilenedioxi, hidroxí y trifluorometilo, o

20

un radical de fórmula general:



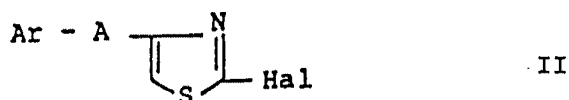
1 en la cual:

X representa una unión simple, un átomo de oxígeno,
de azufre o un radical carbonilo, y

5 Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de haló
geno, tal como por ejemplo un átomo de cloro, bromo o fluor,
o un radical alquilo o alcoxi, teniendo cada uno de 1 a 5 áto
mos de carbono.

La presente invención se refiere, igualmente, a la
preparación de las sales de adición de los derivados de fórmu
10 la general I con ácidos y más particularmente de las sales de
adición fisiológicamente tolerables.

La presente invención tiene por objeto el procedi
miento de preparación de los derivados de fórmula general I,
caracterizado en que se condensa un derivado halogenado de
15 fórmula general II:

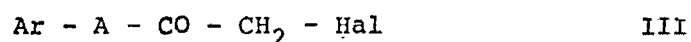


en la cual Ar y A tienen los significados definidos anterior
20 mente y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, con un
exceso de piperazina.

Resulta ventajoso hacer reaccionar el derivado de
fórmula II con la piperazina en solución con un alcohol alifá
tico conteniendo 4 o 5 átomos de carbono, a una temperatura
25 incluida entre 110 y 140°C. La cantidad de piperazina utiliza

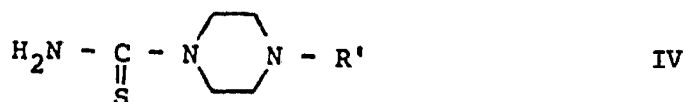
1 da puede ser igual a 2-5 veces la cantidad estequiométrica,
actuando el exceso como aceptor del hidrácido formado durante
la reacción.

La presente invención se refiere también al proce
5 dimiento de preparación de los derivados de fórmula general
I caracterizado en que se condensa un derivado halogenado de
fórmula general III:



10 en la cual Ar, A y Hal tienen los significados definidos ante
riormente,

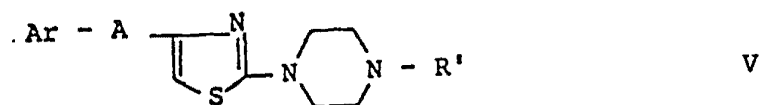
con una N-tiocarbamoil-piperazina N'-sustituída de
fórmula general IV:



15

en la cual R' es un grupo protector, tal como por ejemplo un
radical formilo, o alcóxicarbonilo, preferentemente etóxicar
bonilo,

20 y a continuación se hidroliza el compuesto así obte
nido de fórmula general V:



25 en la cual Ar, A y R' tienen los significados indicados ante
riormente.

1 Resulta ventajoso efectuar la reacción de los compu
puestos III y IV en solución en un solvente polar, tal como por
ejemplo un alcohol alifático teniendo 2 a 4 átomos de carbono,
preferentemente a la temperatura de ebullición de esta mezcla,
5 es decir a una temperatura incluida entre 75 y 115°C, y a continu
nuación hidrolizar el grupo protector con una base fuerte, tal
como por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio en el mismo
solvente.

 Las materias primas utilizadas para estos procedimientu
10 tos son compuestos conocidos, o pueden prepararse utilizando los
métodos descritos en la literatura para preparar compuestos análo
logos, como se indica en los ejemplos que siguen.

 Los derivados de fórmula general I son bases fuertes
que pueden ser transformadas mediante tratamiento con los áci
15 dos, en sales de adición ácidas. Como ácidos que pueden utiliza
zarse para la formación de estas sales, pueden mencionarse por
ejemplo, en la serie mineral, los ácidos clorhídrico, bromhídrico
co, sulfúrico y fosfórico, y en la serie orgánica, los ácidos
acético, propiónico, maléico, fumárico, tártrico, cítrico, oxáli
20 lico, benzoico, metanesulfónico e isetiónico.

 Los derivados de fórmula general I pueden purificarse
utilizando métodos físicos, tales como cristalización o croma
tografía, o empleando métodos químicos, tales como por ejemplo
la formación de las sales de adición, cristalización de estas
25 últimas y descomposición por medio de agentes alcalinos.

1 Los derivados de fórmula general I y sus sales de
adición ácidas fisiológicamente tolerables, presentan propieda
des farmacológicas y terapéuticas interesantes en particular
propiedades antiinflamatorias, principalmente cuando estas es
5 tán relacionadas con la generación de una reacción inmunitaria
secundaria. Por consiguiente, pueden utilizarse como medicamen
to, principalmente en los campos donde existen fenómenos infla
matorios que dependen de una acción de los linfocitos, en par
ticular: en patología inflamatoria crónica de etiología autoin
10 mune (nefritis, tiroiditis, etc), o de componente autoinmune
incluyendo las enfermedades reumatoides, las colagenosis, la
enfermedad de Crohn, etc..., en patología infecciosa crónica
debida a parásitos, bacterias, virus y virus lentos, con compo
nente inflamatorio de las esferas ORL, respiratoria, urogenital
15 del sistema nervioso centro o del tracto digestivo (glomérulo-
nefritis, endocarditis, pancreatitis con insulitis, hepatitis,
bronquitis crónica, etc...), como adyuvante de los tratamientos
antiinfecciosos o de manera aislada; y en ciertas patologías
inflamatorias y crónicas inducidas por otros hetero-antígenos
20 (rechazo de injerto, dermatitis de contacto, ciertas asma cró
nicas, etc...).

 Su toxicidad es reducida y su DL₅₀ determinada en el
ratón por vía oral varía entre 250 y más de 2.500 mg/kg según
los compuestos.

25 La actividad antiinflamatoria ha sido puesta en evi

1 dencia, entre otros, por el test de SIEGMUND, E.A. y colabora
roes, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (1957), 95, 729. Cuando los
compuestos según la invención se administran al ratón por vía
oral con la dosis de 50 mg/kg se observan inhibiciones de los
5 calambres provocados en los ratones por la fenilbenzoquinona
I.P., pudiendo alcanzar 93%.

El efecto inmunomodulador ha sido estudiado de acuerdo con el test de ASHERSON y colaboradores, Immunology, (1968),
15, 405. Cuando los compuestos de la invención se administran
10 al ratón por vía oral con dosis de 25 a 100 mg/kg, se observan
inhibiciones de la inflamación relacionada con la hipersensibi
lidad cutánea inducida en estos ratones por la oxazolona, pu
diendo alcanzar 77%.

La presente invención incluye igualmente la prepara
15 ción de las composiciones farmacéuticas conteniendo como prin
cipio activo un derivado de fórmula general I o una de sus sa
les de adición ácidas fisiológicamente tolerables, mezclado o
asociado con un excipiente farmacéutico apropiado, tal como
por ejemplo agua destilada, glucosa, lactosa, almidón, talco,
20 etilcelulosa, estearato de magnesio o manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas así obtenidas, se
presentan generalmente bajo forma dosificada y pueden contener
de 20 a 200 mg de principio activo. Pueden revestir la forma de
comprimidos, grageas, gélulos, liposomas para utilización oral
25 o inyectable, supositorios, soluciones inyectables o bebibles,

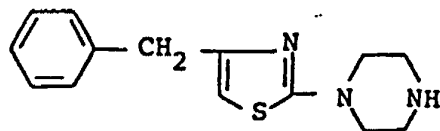
1 preparaciones solubles para infiltración intraarticular, poma
 das, spray, aerosoles, y pueden administrarse por vía oral,
 2 rectal, parenteral o local a la dosis de 20 - 200 mg de una a
 cuatro veces por día.

5 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, deter
 minándose los puntos de fusión en un tubo capilar salvo indica
 ción en contra.

Ejemplo 1:

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

10



Primer método:

15 Se calienta durante 5 horas a ebullición una solución de 14 g
 de 2-bromo-4-benciltiazol (Eb./₃ mm de Hg: 178 - 180°C) y de
 19 g de piperazina anhidra en 200 ml de butanol. Cuando se ha
 terminado la reacción, se filtra el bromhidrato de piperazina
 formado y se evapora el solvente bajo presión reducida. El ex
 20 ceso de piperazina anhidra se elimina mediante sublimación du
 rante el calentamiento del residuo siruposo a 100°C bajo pre
 sión reducida de 1 mm de Hg, El residuo que pesa 15 g se tra
 ta con 200 ml de acetonitrilo. Se filtra una pequeña cantidad
 de bromhidrato de piperazina residual y se evapora el solvente
 25 bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 100 ml de una
 solución normal de ácido monometanosulfónico y la solución ob

1 tenida se trata con carbono activo y a continuación se filtra.
Después de alcalinización del filtrado con un exceso de carbo
nato de potasio, la base liberada se extrae con dos veces 50
ml de cloroformo y la solución clorofórmica obtenida se seca
5 sobre carbonato de potasio. Después de evaporación del solven
te, se obtienen 13 g de cristales de color beige, que, después
de recristalizar en 30 ml de ciclohexano, dan 7,5 g de 1-(4-
bencil-2-tiazolil) piperazina, bajo forma de cristales de color
blanco cremoso, que funden a 73-74°C.

10 El 2-bromo-4-benciltiazol inicial ha sido preparado
mediante reacción de Sandmeyer partiendo del 2-amino-4-bencil
tiazol, preparado a su vez según MAHAJANSHETTI y NARGUND, J.
Indian Chem. Soc. 39, 420, (1962) y todos los demás compuestos
de fórmula general II utilizados en los siguientes ejemplos han
15 sido preparados con el mismo método.

Segundo método:

Se calienta durante 6 horas a ebullición una solución
de 16,9 g de 1-fenil-3-cloro acetona (Eb/_{0,15} mm de Hg: 105-
106°C) y de 17,3 g de 1-formil-4-tiocarbamoil piperazina (acei
20 te) en 100 ml de etanol. Al cabo de este tiempo, se añade a la
solución 6 g de potasa en pastillas y se calienta la mezcla 15
horas a ebullición para hidrolizar el grupo protector, es decir
el radical formilo. A continuación, se evapora el solvente ba
jo presión reducida y se recoge el residuo con 100 ml de agua
25 y 150 ml de una solución normal de ácido monometanosulfónico.

1 Se extrae el insoluble con éter y se alcalinizan los jugos áci
dos con un exceso de carbonato de potasio. Después de extraer
con cloroformo la base liberada, se evapora el solvente y se
obtienen 7 g de cristales de color beige, que, después de re
5 cristalizar en ciclohexano, dan 5 g de 1-(4-bencil-2-tiazolil)
piperazina, bajo la forma de cristales blanco cremoso, que fun
den a 73-74°C.

La 1-fenil-3-cloro acetona inicial ha sido preparada
por acción del diazometano sobre el cloruro de fenilacetilo en
10 tetrahidrofurano, de acuerdo con el método de MAHAJANSHETTI y
NARGUND, J. Indían Chem. Soc. 39, 420 (1962) y todos los demás
compuestos de fórmula III utilizados como materia prima en los
ejemplos siguientes, han sido preparados con el mismo método.

La 1-formil-4-tiocarbamoil piperazina inicial ha sido
15 preparada por analogía con el método descrito por CONROY y
DENTON, J. Org. Chem. 18, 1489 (1953), partiendo del tiocianato
de 1-formil piperazina que funde a 118°C.

Ejemplos 2 a 28:

Los derivados siguientes han sido preparados de acuer
20 do con el primer método dado en el Ejemplo 1, partiendo de un
exceso de piperazina y de 2-bromo (o cloro) tiazol sustituido
en posición 4 por un sustituyente Ar-A- adecuado, y de acuerdo
con el segundo método dado en el Ejemplo 1, partiendo de 1-for
mil(o etoxicarbonil)-4-tiocarbamoil piperazina y de 3-cloro (o
25 bromo) acetona, debidamente sustituida en posición 1.

- 1 2) 1-[4-(4-bifenilil-metil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de
su diclorhidrato hemihidrato: 215-220°C, (metanol/éter).
- 3) 1-[4-(2-clorobencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de
su diclorhidrato hemihidrato: 175-180°C (etanol anhidro).
- 5 4) 1-[4-(3-clorobencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de
su diclorhidrato hemihidrato: 160-168°C (etanol anhidro).
- 5) 1-[4-(4-clorobencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de
su diclorhidrato: 175-180°C (etanol anhidro).
- 6) 1-[4-(2-metilbencil)2-tiazolil] piperazina.
- 10 7) 1-[4-(3-metilbencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de
su hemisulfato hemihidrato: 210-215°C (etanol anhidro).
- 8) 1-[4-(4-metilbencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de
su diclorhidrato hemihidrato: 65-70°C (etanol anhidro).
- 9) 1-[4-(2-metoxibencil)2-tiazolil] piperazina.
- 15 10) 1-[4-(3-metoxibencil)2-tiazolil] piperazina.
- 11) 1-[4-(4-metoxibencil)2-tiazolil] piperazina.
- 12) 1-[4-(3,4-dimetoxibencil)2-tiazolil] piperazina.
- 13) 1-[4-(3,4-metilenedioxibencil)2-tiazolil] piperazina.
- 14) 1-[4-(3-trifluorometilbencil)2-tiazolil] piperazina.
- 20 15) 1-[4-(4-fenoxibencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de
su clorhidrato: 236-242°C (metanol anhidro/éter).
- 16) 1-[4-(4-p.clorofenoxibencil)2-tiazolil] piperazina,
P.F. de su diclorhidrato: 195-200°C (etanol anhidro).
- 17) 1-[4-(4-feniltiobencil)2-tiazolil] piperazina, P.F.
25 de su diclorhidrato: 165-170°C (etanol anhidro).

- 1 18) 1- [4-(4-benzoilbencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de su diclorhidrato hemihidrato: 230-232°C (metanol a 95%).
- 19) 1- [4-(α -trifluorometilbencil)2-tiazolil] piperazina, P.F.: 92-95°C (heptano).
- 5 20) 1- [4-(α -metilbencil)2-tiazolil] piperazina, P.F. de su diclorhidrato.: 212-218°C (etanol).
- 21) 1-(4-benzohidril-2-tiazolil)piperazina, P.F. de su diclorhidrato hidrato: 145-148°C (etanol anhidro).
- 22) 1-(4-fenetil-2-tiazolil)piperazina, P.F. de su di
10 clorhidrato hemihidrato: 220-230°C (etanol).
- 23) 1- [4-(4-fluorobencil)-2-tiazolil] piperazina, P.F. de su clorhidrato: 187-192°C (isopropanol anhidro)
- 24) 1- [4-(2,4-diclorobencil)-2-tiazolil] piperazina.
- 25) 1- [4-(3,4-diclorobencil)-2-tiazolil] piperazina.
- 15 26) 1- [4-(α -metil p.clorobencil)-2-tiazolil] piperazina.
- 27) 1- [4-(4-p.clorofeniltiobencil)-2-tiazolil] piperazina.
- 28) 1- [4-(4-p.clorobenzoilbencil)2-tiazolil] piperazina.

Los ejemplos siguientes ilustran las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compues
20 to de fórmula general I:

Ejemplo 29:

Gélulo dosificado a 0,05 g de principio activo:

	1- [4-(4-clorobencil)-2-tiazolil]	
	piperazina, diclorhidrato	0,05 g
25	carboximetilamidon	0,005 g

1	celulosa microcristalina	0,0808 g
	silíce coloidal	0,0002 g
	estearato de magnesio	0,001 g
	talco	0,003 g

5 para un gélulo n°3

Ejemplo 30:

Comprimido recubierto, dosificado a 0,100 g de principio

activo:

	1- 4-(4-feniltiobencil)-2-tiazolil	
10	piperazina, clorhidrato	0,100 g
	lactosa	0,085 g
	celulosa microcristalina	0,0502 g
	silíce coloidal	0,0002 g
	polivinil pirrolidona	0,010 g
15	estearato de magnesio	0,0015 g
	talco	0,005 g
	recubrimiento: glicerina	0,00035 g
	hidroxipropilmetilcelulosa	0,00635 g
	laurilsulfato de sodio	0,00004 g
20	Óxido de titanio	0,0019 g
	polioxietilenglicol 6000	0,00116 g
	estearato de magnesio	0,0002 g

Ejemplo 31:

Gélulo dosificado a 0,100 g de principio activo:

25	1- [4-(4-benzoilbencil)-2-tiazolil]	
----	-------------------------------------	--

1	piperazina, diclorhidrato	0,100 g
	carboximetilamidon	0,005 g
	celulosa microcristalina	0,0878 g
	sílice coloidal	0,0002 g
5	estearato de magnesio	0,001 g
	talco	0,006 g

para un gélulo n°1.

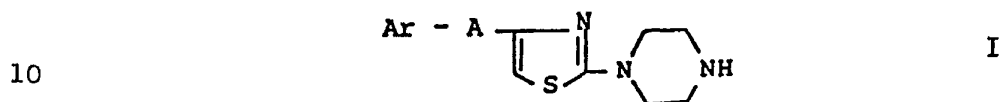
La forma en que está redactada esta memoria debe de tomarse en sentido amplio, no limitativo.

1

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, 92150, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1ª .- Procedimiento de preparación de nuevas piperazinas monosustituidas, de formula general:



en la cual

A representa $-(\text{CH}_2)_n$ - en la cual n es 1, 2 ó 3, ó $-\text{CH}-$ en la cual R representa un radical alquilo, teniendo

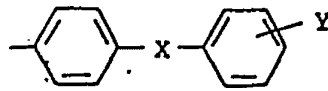
15 de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo o un radical fenilo, eventualmente sustituido, por uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo y alcoxi, teniendo cada uno de 1 a 5 átomos de carbono y el radical trifluorometilo, y

20 Ar representa:

un radical fenilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo o alcoxi, teniendo cada uno de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales metilenedioxi, hidroxí y trifluorometilo, o

25

1 un radical de fórmula:



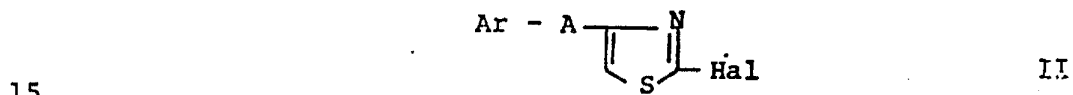
en la cual:

5 X representa una unión sencilla, un átomo de oxígeno, de azufre o un radical carbonilo y

Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquilo o alcoxi, teniendo cada uno de 1 a 5 átomos de carbono,

10 y de sus sales de adición con ácidos convenientes, caracterizado porque

bien se condensa un derivado halogenado de fórmula general:

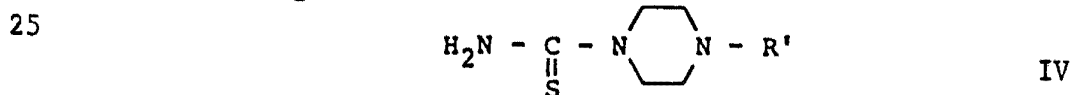


en la cual Ar y A tienen los significados definidos anteriormente, y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, con un exceso de piperazina,

20 bien se condensa un derivado halogenado de fórmula general:

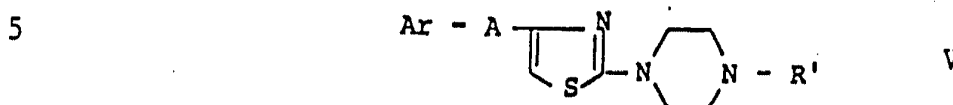


en la cual Ar, A y Hal tienen los significados definidos anteriormente, con una N-tiocarbamoil piperazina N'-sustituida de fórmula general:



1 en la cual R' es un grupo protector, tal como por ejemplo,
formilo o alcóxicarbonilo,

y a continuación se hidroliza el compuesto así obte
nido de fórmula general V



en la cual Ar, A y R' tienen los significados indicados ante
riormente y, si se desea, se tratan los derivados así obteni
dos con ácidos convenientes para dar las sales de adición
10 correspondientes.

2ª .- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS PIPE
RAZINAS MONOSUSTITUIDAS Y DE SUS SALES DE ADICION CON ACIDOS
CONVENIENTES".

15 Tal y como se deja descrito en la memoria preceden
te que consta de dieciseis hojas foliadas y mecanografiadas
por una sola de sus caras.

Madrid, 9 de Abril de 1.979

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

Victor Gil Vega:

20

