

3:1200

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1908/II 37/LI/EK.



Memoria Descriptiva
sobre

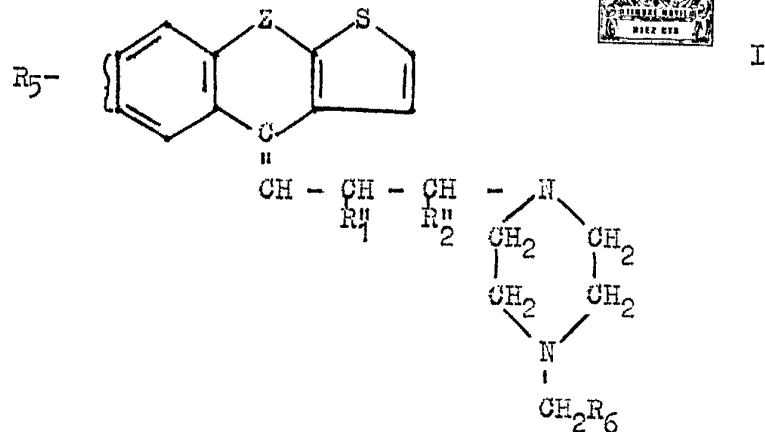
"Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos".

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

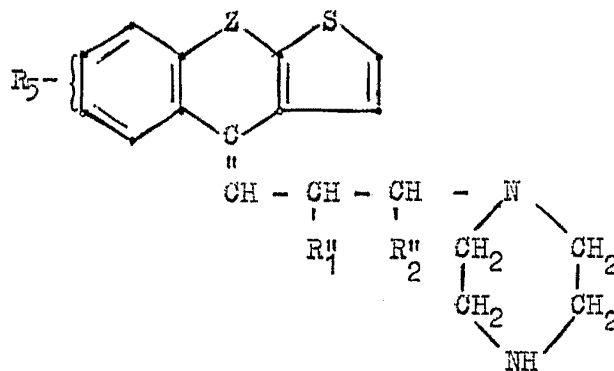
=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I



5. en la que R_5 significa un átomo de cloro o bromo o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, con la condición de que R_1 y R_2 pueden ser similares y R_6 significa un radical aminohidroxi metilo ó un radical aminohidroxi etilo.

Los compuestos I se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



311200

- 3 -



5. con un agente para efectuar la hidroxialquilación de compuestos de estructura similar: por ejemplo un 4-[3-(piperacino)-propilideno]-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno o su derivado 9,10-dihidro substituído en la posición 6 o 7 por cloro, bromo o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, se trata con óxido etilénico u óxido propilénico, en etanol absoluto; alternativamente puede calentarse con un 2- o 3-cloro, 2- o 3-bromo, o 2- o 3-iodo alcanol en presencia de un agente ligador de ácido, por ejemplo cloropropanol en presencia de un carbonato de metal alcali.

10. Los compuestos de la fórmula I se caracterizan, con reducida toxicidad, por un fuerte efecto neuroléptico y sedante. Restringen la actividad motórica espontánea y la actividad motórica aumentada por la administración de amfetamina, así como también reacciones de huida implicadas y distintas reacciones emocionales en los animales de ensayo. En dosis más elevadas producen un estado cataléptico. Debido a estos efectos neurolépticos se pueden emplear los compuestos para la terapia de las más distintas enfermedades psíquicas, por ejemplo psicosis y neurosis,

15. Poseen también propiedades anticolonérgicas y potenciadoras de noradrenalina, que hace posible su aplicación en la terapia de estados de depresión. Los compuestos se administran preferentemente en forma de sus sales solubles en agua, fisiológicamente compatibles.

20. Los compuestos de fórmula I pueden usarse por si

25.

30.



- solos como medicamentos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para administrarse en forma entérica o parentérica. Para la obtención de preparaciones medicinales adecuadas se elaboran estos con materiales auxiliares inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ej. para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido estearínico, etc.; para preparados inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales y similares; para supositorios: aceites y ceras naturales o endurecidas entre otros. Además, los preparados pueden contener medios de conservación, de estabilización, de humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromáticos etc. adecuados.
- 5.
- 10.
- 15.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente compatible, un compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

20. Ejemplo 1:

6-cloro-4- { 3-[4-(β-hidroxi-etilo)-piperacino-7-propilideno] -9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

25. Una solución de 6,5 g de 6-cloro-4-[3-(piperacino)-propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y 1,7 g de óxido etilénico en 40 cm³ de etanol abs. se calienta en el tubo bomba durante 1 hora a 100°. A continuación se evapora el contenido del tubo a 15 mm Hg hasta secar y el residuo se disuelve en acetona. Esta
- 30.

311200

- 5 -

311200

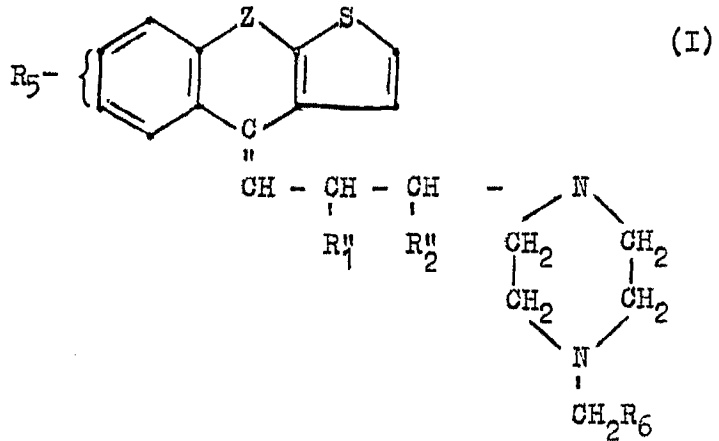
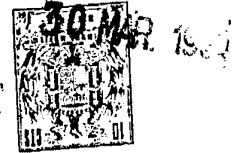


965

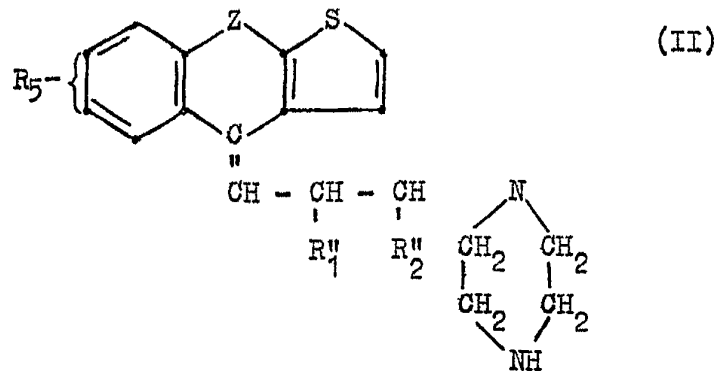
solución se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico, se hierve después de agregar algo de etanol, la solución se filtra a través de carbón activo y el filtrado se evapora. El residuo sólido se recristaliza de isopropanol. El dihidrocloruro del 6-cloro-4- { 3-[4-(β-hidroxi-etilo)-piperacino] propilideno } -9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno funde a 195 - 198° (descomp.).

NOTA

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Suiza con fechas 20 de diciembre de 1963 nº 15.712 /63 y 12 de octubre de 1964 nº 13.202/64; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS PIPERACINICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
25. 1a.- "Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos" de fórmula general I.



5. en la que R''_1 y R''_2 significa un átomo de hidrógeno ó un radical metilo, con la condición de que R'_1 y R'_2 pueden ser similares, R_5 significa un átomo de cloro ó bromo ó un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, R_6 significa un radical aminohidroxi metilo o un radical aminohidroxi etilo y Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, caracterizado porque se hidroxila un compuesto de fórmula II



10. donde R'_1 , R''_2 , R_5 y Z tiene el significado arriba indicado.

311200

- 7 -



30 MAR 1965

2ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la hidroxilación se realiza con óxido de etileno u óxido propilénico en etanol absoluto.

5. 3ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

SANDOZ, A.G.

30 MAR. 1965

GOMEZ ACEBO Y MODEY