

311201

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1908/LI/7/LI/MK.

311201



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos".

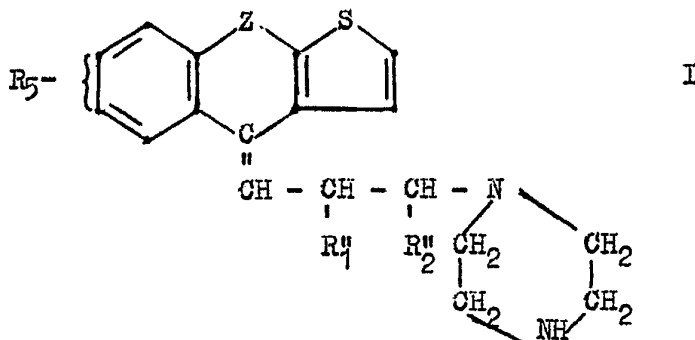
=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de compuestos piperacínicos de fórmula

3 1 1 2 0 1



5. en la que cada una de R_1 , R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, con la condición de que R_1 y R_2 pueden ser similares, R_5 significa un átomo de cloro o bromo o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, caracterizado porque se obtiene tratando el compuesto 4-metil-piperacínico correspondiente con un éster alquílico (C_1-C_4) de ácido clorofórmico, disociando hidrolíticamente el radical alcoxi (C_1-C_4) carbonilo del derivado 4-alcoxi (C_1-C_4) carbonil-piperacínico resultante. El método específico para producir estos compuestos piperacínicos es como sigue: Se hace reaccionar un 4-[3-(4-metil-piperacino)-propilideno]-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno substituído en la posición 6 o 7 por cloro, bromo o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o su derivado 9,10-dihidro, en un disolvente orgánico anhidro inerte, por ejemplo benceno absoluto o tolueno absoluto, con un
- 10.
- 15.

3 1 1 2 0 1

- 3 -



- éster alquílico (C_1-C_4) del ácido cloroformico, se disocia el radical alcóxicarbonilo del derivado de 4- $\sqrt{}$ 3-(4-alcóxicarbonil-piperacino)-propilideno resultante (después de la purificación facultativa mediante cristalización) mediante calentamiento con un álcali en solución alcohólica, preferentemente con hidróxido potásico en n-butanol, o mediante calentamiento con un ácido mineral. El compuesto piperacínico resultante se aísla y purifica.
- 5.
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, poseen también propiedades anticolinérgicas 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.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Los compuestos de fórmula I pueden usarse por si 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 ma-



- teriales 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.
5. adecuados.
- 10.

- 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.
- 15.

Ejemplo 1:

a) 6-cloro-4-[3-(4-etoxicarbonilo-piperacino)-propilideno]-7,9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

20. Una solución de 11,2 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 67 cm³ de benceno abs. se mezcla a temperatura ambiente agitando, gota a gota, con una solución de 13,0 g de 6-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilideno]-7,9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta
25. [1,2-b]tiofeno cuya obtención se describe en los ejemplos de la patente española 307272, en 67 cm³ de benceno abs. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 100°. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla de reacción con 120 cm³
30. de benceno y se extrae seguidamente tres veces, cada

311201

- 5 -



- una con 100 cm³ de agua. La solución bencénica se seca entonces sobre sulfato sódico y a 50°, bajo una presión de 15 mm Hg, se evapora hasta secar. El residuo, el 6-cloro-4- $\left[3-(4\text{-etoxicarbonilo-piperacino})\text{-propilideno}_7\text{-}9,10\text{-dihidro-4H-benzo}\left[4,5\right]\text{ciclohepta}\left[1,2\text{-b}\right]\text{tiofeno}$ se sigue elaborando directamente sin ulterior limpieza.
5. b) 6-cloro-4- $\left[3-(\text{piperacino})\text{-propilideno}_7\text{-}9,10\text{-dihidro-4H-benzo}\left[4,5\right]\text{ciclohepta}\left[1,2\text{-b}\right]\text{tiofeno}$
10. Una solución de 6,6 g de hidróxido potásico y 10,0 g de 6-cloro-4- $\left[3-(4\text{-etoxicarbonilo-piperacino})\text{-propilideno}_7\text{-}9,10\text{-dihidro-4H-benzo}\left[4,5\right]\text{ciclohepta}\left[1,2\text{-b}\right]\text{tiofeno}$ en 80 cm³ de n-butanol abs. se hierve al reflujo hasta hervir bajo nitrógeno durante 7 horas. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción a 15 mm Hg hasta secar y el residuo se recibe en 120 cm³ de agua. La solución acuosa se pone entonces, enfriando con hielo, con ácido clorhídrico conc. a un pH de 2 y se agita tres veces con éter. La solución ácida acuosa se pone alcalina con hidróxido amónico y la base liberada se extrae tres veces con cloruro metilénico. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se filtra a través de carbón activo y el filtrado se evapora a 50° bajo 15 mm Hg hasta secar. El residuo se destila, en baño de aire caliente, en alto vacío con lo que se obtiene el 6-cloro-4- $\left[3-$
15. $(\text{piperacino})\text{-propilideno}_7\text{-}9,10\text{-dihidro-4H-benzo}\left[4,5\right]\text{ciclohepta}\left[1,2\text{-b}\right]\text{tiofeno}$ a una temperatura del baño de aire de 220-235°/0,1 mm Hg.
20. Dihidrocloruro:
25. Se mezcla la solución de la base destilada en acetona con la cantidad calculada de ácido clorhídrico eta
- 30.

311201

- 6 -

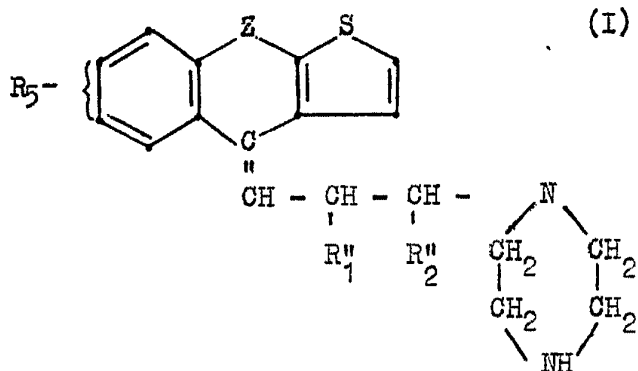
311201



nólico, se evapora hasta secar y el residuo se recristaliza de isopropanol/éter. El dihidrocloruro funde a 254° (descomposición).

NOTA

5. 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.
10. 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, acogiéndose 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 OBTENCIÓN DE COMPUESTOS PIPERACÍNICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos", de fórmula I



311201

- 7 -



- en la que 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, R_3 significa un átomo de cloro ó bromo o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, caracterizado porque se trata el compuesto 4-metil-piperacínico correspondiente con un éster alquílico (C_1-C_4) del ácido clorofórmico y se disocia hidrolíticamente el radical alcoxi (C_1-C_4) carbonilo del derivado 4-alcoxi (C_1-C_4) carbonil-piperacínico resultante.
- 5.
- 10.

2ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid
SANDOZ, A. G.

30 MAR. 1965

J. GOMEZ ACEBO Y MODER