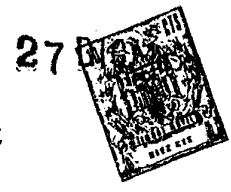


361887

PATENTE DE INVENCION

Case 10-2804.

37/KU/PK



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la producción de  
4-{3-[4-(2-hidroxietil)piperacínil-1]-  
propil}-6-trifluorometil-4H-tieno-  
[2,3-b][1,4]benzotiacina"

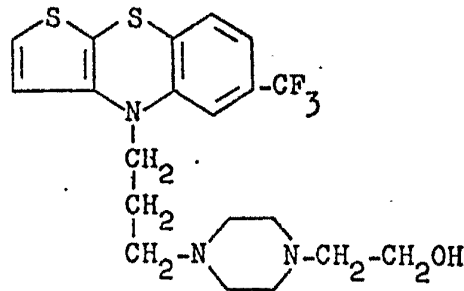
REGISTRACION TECNICA  
S.A. SANCACION I.R.C.  
A-61-  
K

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

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

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con un nuevo procedimiento para la producción de 4-{3-[4-(2-hidroxietil)piperacínil-1]propil}-6-trifluorometil-4H-tieno-[2,3-b][1,4]benzotiacina de fórmula I,

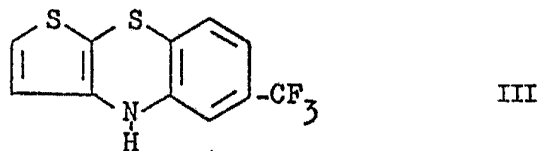


y sus sales de adición de ácido, de las que se sabe que poseen actividad neuroléptica inter alia.

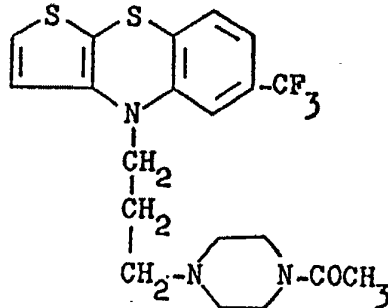
El compuesto de fórmula I puede obtenerse de acuerdo con la invención condensando 1-acetil-4-(3-cloro-  
5 propil)piperacina de fórmula II,



en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con 6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina de fórmula III,

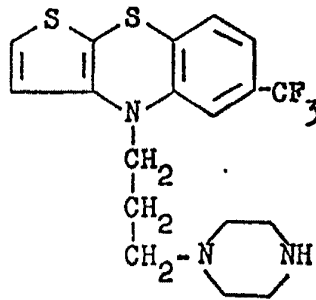


10 para dar 4-[3-(4-acetilpiperacinil-1) propil]-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina de fórmula IV,



IV

convirtiendo el compuesto de fórmula IV mediante hidrólisis alcalina en 4-[3-(piperacínil-1)propil]-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina de fórmula V,



V

5 y haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción con óxido de etileno para dar 4-{3-[4-(2-hidroxietil)-piperacínil-1]propil}-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]-benzotiacina.

10 La condensación de 1-acetil-4-(3-cloropropil)-piperacina con 6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina se efectúa preferentemente usando como agente de condensación básico hidróxido de sodio o hidróxido de



potasio finamente pulverizado. Entre los disolventes adecuados se incluyen los hidrocarburos aromáticos, preferentemente tolueno o xileno. Esta condensación se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, y bajo estas condiciones un período de re-  
5 acción adecuado es de aprox. 10 a 20 horas.

La hidrólisis alcalina de 4-[3-(4-acetil-piperacini-1)propil]-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]-benzotiacina puede efectuarse, por ejemplo, con un hidróxido de metal alcalino, y se efectúa preferentemente calentando al  
10 reflujo con una solución de potasa cáustica en etanol. Bajo estas condiciones un período de reacción adecuado es de 5 a 6 horas.

Un alcohol inferior tal como el etanol puede, por ejemplo, usarse como disolvente para la reacción de  
15 4-[3-(piperacini-1)propil]-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina con óxido de etileno. El óxido de etileno se introduce preferentemente dentro de la solución a aprox. 40°C y en el transcurso de aprox. 5 horas.

El compuesto resultante de fórmula I puede, por ejemplo, purificarse mediante conversión en una sal adecuada. Ejemplos de tales sales son las sales con ácidos inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos, tal como  
20



ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico.

Los procedimientos conocidos para la producción del compuesto de fórmula I se efectúan mediante condensación de

5 6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina con 3-[1-(2-hidroxietyl)piperacínil-4]-1-cloropropano en presencia de un agente ligador de ácidos en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, o mediante condensación de

10 6-trifluorometil-4-(3-halogenopropil)-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina con 4-(2-hidroxietyl)-piperacina en presencia de un agente ligador de ácidos mientras se calienta en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

El compuesto de fórmula I producido de acuerdo con

15 los procedimientos hasta ahora descritos siempre contiene diferentes subproductos y no puede ser purificado a través de una sal de adición de ácido sino únicamente mediante una destilación en alto vacío a una temperatura elevada o mediante cromatografía.

20 En cambio, mediante el procedimiento de la invención, es posible obtener inmediatamente un compuesto exento de subproductos al purificarse a través de una sal de adición de ácido. Esto es de gran ventaja, especialmente para la producción técnica del compuesto de fórmula I, ya que la



purificación mediante destilación en un alto vacío o mediante  
cromatografía, que es costosa y exige mucho tiempo, ya no es  
necesaria. Además mediante el procedimiento de la invención  
es posible obtener un rendimiento más alto en comparación con  
5 los dos procedimientos conocidos.

También es sorprendente que bajo las condiciones de  
la primera etapa es posible mantener el radical acetilo casi  
cuantitativamente, mientras que en la segunda etapa éste se  
saponifica casi completamente, aunque las condiciones en ambas  
10 etapas (presencia de bases equivalentes) son análogas.

La 1-acetil-4-(3-cloropropil)piperacina de  
fórmula II, usada como material inicial, puede, por ejemplo,  
producirse condensando 1-acetilpiperacina con 1-bromo-3-  
cloropropano en presencia de un agente ligador de ácidos,  
15 por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente adecuado,  
por ejemplo acetona.

En cuanto no se describe la producción de los  
materiales iniciales, éstos son conocidos.

En el Ejemplo siguiente que ilustra la invención  
20 sin limitar en forma alguna su alcance, todas las tempera-  
turas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de  
fusión son corregidos.



EJEMPLO: 4-{3-[4-(2-hidroxietil)piperacínil-1]-propil}-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina.

a) Una mezcla de 633 g de 6-trifluorometil-4H-tieno-  
[2,3-b][1,4]benzotiacina (P.F. 162-164°), 148 g de hidróxido  
5 de sodio finamente pulverizado y 4200 cc de tolueno se  
calienta al reflujo usando un separador de agua mientras se  
agita durante 1 hora. Luego se añade por gotas en el trans-  
curso de media hora una solución de 562 g de 1-acetil-4-  
(3-cloropropil)piperacina (producida del clorhidrato puro)  
10 en 700 cc de tolueno y se calienta la mezcla al reflujo  
durante otras 15 horas. Después de enfriar se lava la mezcla  
de la reacción 2 veces con 700 cc de agua cada vez y a con-  
tinuación se extrae con una solución de 370 g de ácido  
tartárico en 2000 cc de agua. El extracto de ácido tartárico  
15 se lava con 700 cc de tolueno, se alcaliniza con 610 cc de  
una solución concentrada de sosa cáustica y se extrae con  
2700 cc de tolueno. La solución de tolueno se lava primero  
2 veces con una solución de 16 g de ácido tartárico y 1500 cc  
de agua, y luego con 600 cc de agua y se concentra mediante  
20 evaporación. La 4-[3-(4-acetilpiperacínil-1)propil]-6-  
trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina bruta, ob-  
tenida como residuo de la evaporación, se sigue elaborando  
como tal. Rendimiento 80 %.



27-11-1968

b) Se efectúa la saponificación calentando al reflujo  
805 g de 4-[3-(4-acetilpiperacínil-1)propil]-6-trifluoro-  
metil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina, 290 g de hidróxido de  
potasio y 2200 cc de etanol con agitación durante 5 horas y  
5 media. La solución de la reacción se concentra hasta la mitad  
de su volumen y se le añaden a la misma 2900 cc de tolueno y  
3000 cc de agua. Después de sacudir perfectamente se separa  
la capa de tolueno y se extrae con una solución de 600 g de  
ácido tartárico en 3400 cc de agua. El extracto de ácido  
10 tartárico se alcaliniza con 1200 cc de una solución concentra-  
da de sosa cáustica y se extrae con 2900 cc de tolueno. La  
solución de tolueno se lava 2 veces con 1000 cc de agua cada  
vez y luego se concentra mediante evaporación. 693 g del re-  
siduo de la evaporación se disuelven en 5000 cc de etanol ab-  
15 soluto mientras esté caliente y se añade rápidamente una  
solución caliente de 425 g de ácido maleico en 1400 cc de  
etanol absoluto. Luego se diluye la mezcla con 2500 cc de  
etanol absoluto, se enfría a 5°, se filtra y se seca. Se  
obtiene el dimaleato de 4-[3-(piperacínil-1)propil]-6-tri-  
20 fluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina puro con un  
P.F. de 141-143°. Rendimiento 90 %.

c) Se pasa óxido de etileno a través de una solución de  
544 g de 4-[3-(piperacínil-1)propil]-6-trifluorometil-4H-tieno-  
[2,3-b][1,4]benzotiacina en 2200 cc de etanol a una temperatura



27 DIC. 1938 10-2804

interna de 40° durante 5 horas. A continuación se concentra la mezcla de la reacción en un vacío, se disuelve el residuo de la evaporación en 4900 cc de etanol absoluto y se vierte rápidamente dentro de esta solución mientras se agita bien una  
5 solución caliente de 400 g de ácido maleico en 1400 cc de etanol absoluto. Después de enfriar se filtra y se seca la mezcla de la reacción. Se obtiene el dimaleato de  
4-{3-[4-(2-hidroxietil)piperacínil-1]propil}-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina puro con un P.F. de 163-165°.  
10 Rendimiento 86 %.

La 1-acetil-4-(3-cloropropil)piperacina usada como material inicial puede producirse como sigue:

880 g de 1-bromo-3-cloropropano se añaden por gotas en el transcurso de 1 hora a una mezcla de 512 g de 1-acetil-  
15 piperacina (P.F. 52°), 600 g de carbonato potásico y 2000 cc de acetona, manteniéndose la temperatura interna a 35° mediante enfriamiento. La mezcla se agita durante otras 16 horas a la misma temperatura, se filtra a continuación, el filtrado se diluye con 1000 cc de acetona y el clorhidrato se precipita  
20 mediante la introducción de gas de cloruro de hidrógeno. El clorhidrato de 1-acetil-4-(3-cloropropil)piperacina puro, resultante, tiene un P.F. de 167-169°. Rendimiento 95 %.

27 DIC 1968

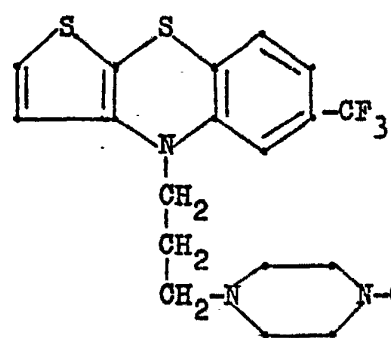
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

- 5. te indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el número 18 387/67 de 29 de Diciembre de 1967, acogiéndose por
- 10. 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 PRODUCCION DE 4-{3-4-(2-HIDROXIETIL)PIPERACINIL-1/PROPIL}-6-TRIFLUOROMETIL-4H-TIENO/2,3-b/1,4/BENZOTIACINA", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de 4-{3-4-(2-hidroxietil)piperacinil-1/propil}-6-trifluorometil-4H-tieno/2,3-b/1,4/benzotiacina, de fórmula I:

20.

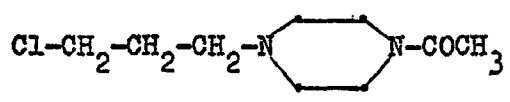


I

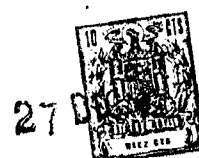
25.

caracterizado porque se condensa 1-acetil-4-(3-cloropropil)-piperacina de fórmula II:

30.

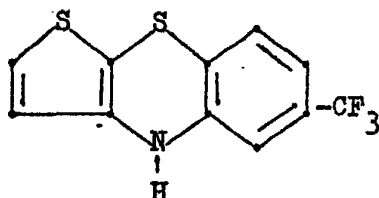


II



en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con 6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]-benzotiacina de fórmula III:

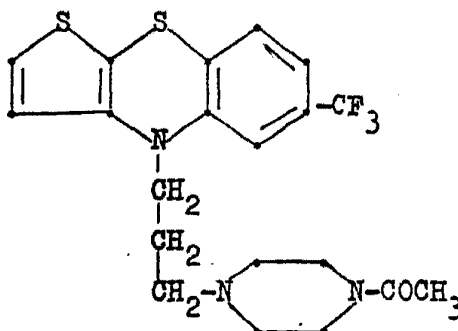
5.



III

para dar 4-[3-(4-acetilpiperacínil-1)propil]-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina de fórmula IV:

10.

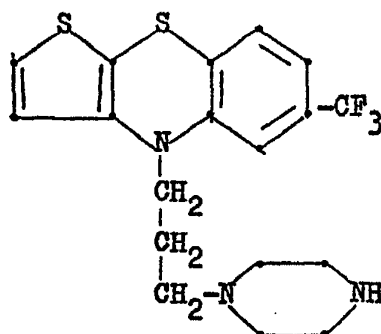


IV

15.

se convierte el compuesto de fórmula IV mediante hidrólisis alcalina en 4-[3-(piperacínil-1)propil]-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina de fórmula V:

20.



V

25.

30.

y se hace reaccionar el compuesto de fórmula V en un di-



- solvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción con óxido de etileno.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III se efectúa a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción usando hidróxido de sodio o hidróxido de potasio finamente pulverizado como agente de condensación básico, y un hidrocarburo aromático como disolvente.
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la hidrólisis alcalina del compuesto de fórmula IV se efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción usando una solución de potasa cáustica en etanol.
15. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula V con óxido de etileno se efectúa a 40°C aproximadamente usando un alcohol inferior como disolvente.
20. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se produce condensando 1-acetil-piperacina con 1-bromo-3-cloropropano en presencia de un agente aceptor de ácidos.
25. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el agente aceptor de ácidos es carbonato potásico.
30. 7.- Procedimiento para la producción de 4-{3-[4-(2-hidroxi-etil)piperacil-1]propil}-6-trifluorometil-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina, tal y como queda sustan



27 DIC. 1968

cialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,  
SANDOZ, A.G.

27 DIC. 1968

A. GOMEZ ACERO Y MODRY  
E. de Almadar, F. Hernández P. e.