

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

A50116

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
50651 A/75	24-7-75	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

64 TITULO DE LA INVENCION
"METODO PARA LA PREPARACION DE TRAZODONA"
<b>CONCEDIDA</b>
21 SET. 1977

71 SOLICITANTE (S)
AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Viale Amelia 70 - 00181 ROMA (Italia).

72 INVENTOR (ES)
Leandro Baiocchi, italiano.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CABRERIZO.

"METODO PARA LA PREPARACION DE TRAZODONA".

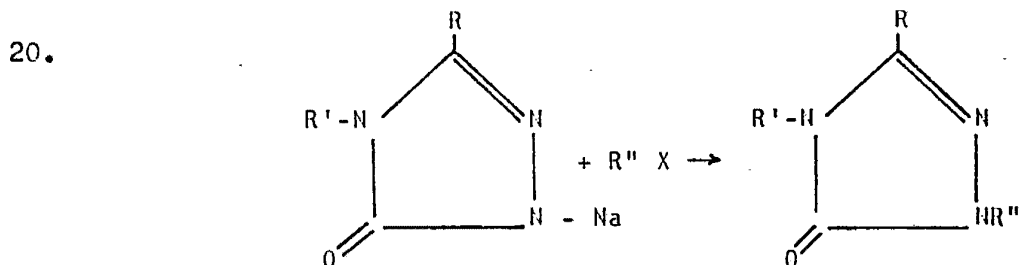
EXTRACTO DE LA INVENCION

Una nueva síntesis para la preparación de trazodona por la reacción de 4-(m-clorofenil)-1-piperacino-propanol con  
 5. 1,2,4-triazol[4,3-a]-piridin-3(2H)-ona en presencia de N, N-di-ciclohexilcarbodiimida y sales de cobre.

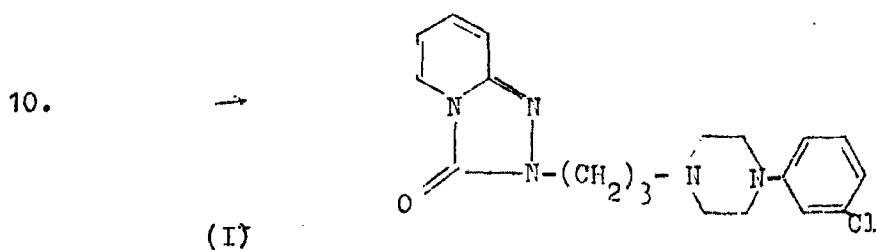
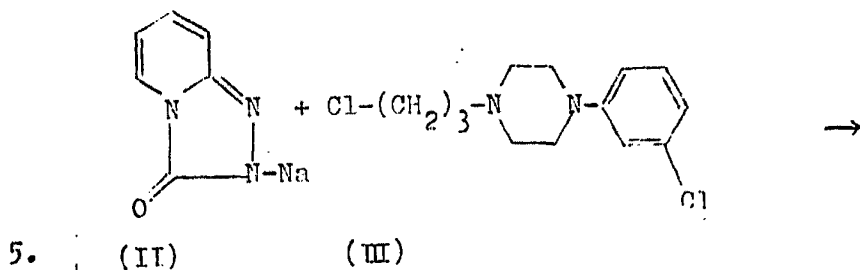
- - - - -

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para producir trazodona. Más particularmente la invención se  
 10. refiere a un nuevo proceso que utiliza materiales de partida que pueden ser conseguidos fácilmente.

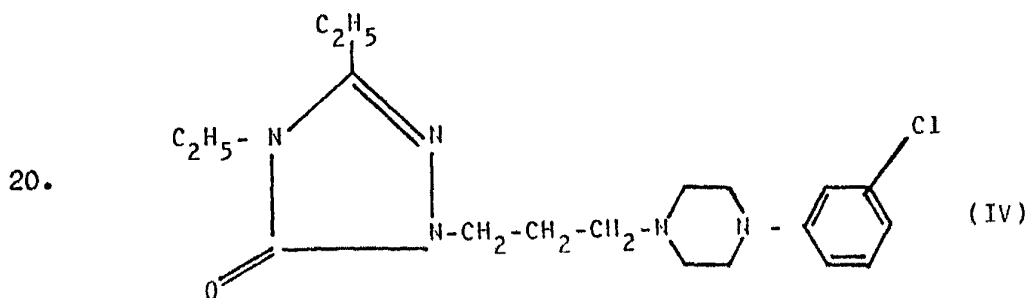
Aunque han sido descritas anteriormente por los inventores de la presente invención las alquilaciones de la  
 15. 1,2,4-triazol-5-ona, dichas alquilaciones han sido conducidas siempre sobre las sales sódicas de dicho compuesto con los ha-logenuros de alquilo (o sulfatos) o con los halogenuros de --amino-alquilo de acuerdo con el siguiente esquema:



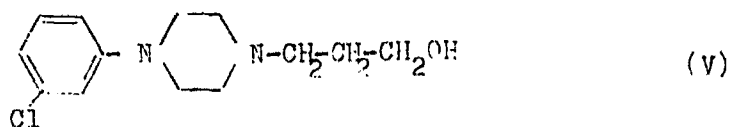
25. Para tal fin, véase *Annali di Chimica*, 56, 190 (1966). De un modo similar, en la patente estadounidense nº 3.381.009, pu-blicada el 30 de Abril de 1968, se describe entre otros la --síntesis de la trazodona (I) que consiste en la alquilación --de la sal sódica de la s-triazol[4,3-a]-piridin-3-ona (II) --  
 30. con 1-(3-cloropropil)-4-(m-clorofenil)-piperacina (III)



15. y en la patente estadounidense nº 3.857.845, publicada el 31 de Diciembre de 1974, se describe una síntesis análoga para el derivado dietiltriazolónico (IV)

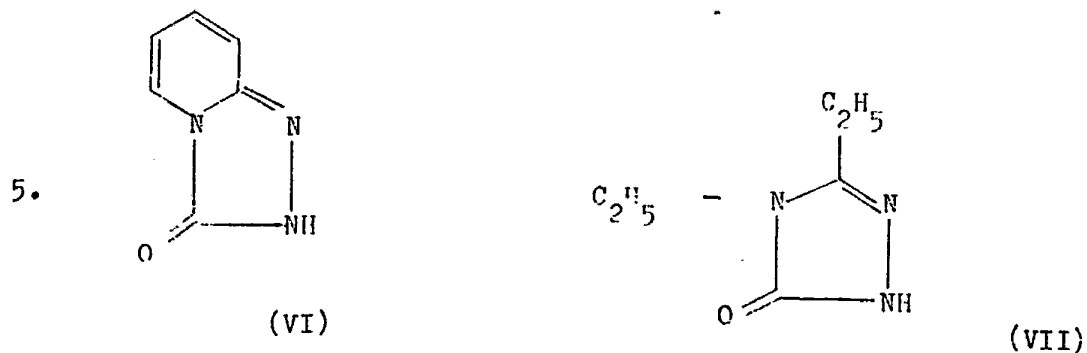


25. No obstante, nunca se ha descrito alquilaciones -- que utilicen como material de partida el 4-(3-clorofenil)-pi-peracino-propanol fácilmente conseguible (V)

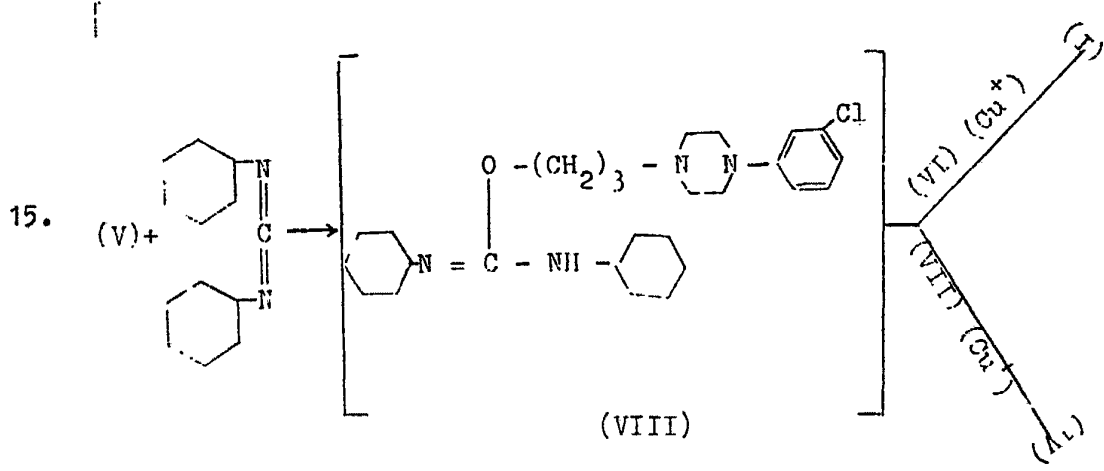


30. La presente invención se refiere a la reacción de -

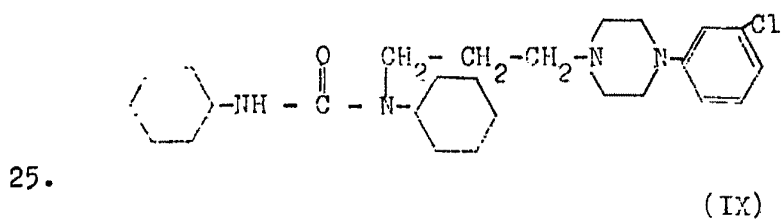
los derivados triazolónicos VI y VII con el aminoalcohol V:



en presencia de N,N-diciclohexilcarbodiimida y sales de cobre  
10. para dar los productos I y IV de acuerdo con el siguiente esquema:



20. No se aisla el producto intermedio VIII (que puede tener también de manera concebible la estructura alterna IX)



puesto que tal operación es, desde un punto de vista práctico, difícil e inútil.

30. No obstante, es posible determinar la existencia del mismo por medio de TLC. En la práctica, la reacción tiene lugar

- en dos etapas sucesivas. En la primera (V), se calienta dicitclohexilcarbodiimida y una cantidad catalítica de una sal de cobre monovalente a temperaturas comprendidas entre la temperatura de fusión de la mezcla y 120°C durante un período de -
5. tiempo que va de 1 a 5 horas. En la segunda fase, se añade el compuesto triazolónico, como tal o bien en solución o en suspensión en un medio orgánico apropiado, y se recalienta después a 150° si no se usa disolvente, o a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado durante un período de - -
10. tiempo comprendido entre 2 y 12 horas.

La trazodona así obtenido es extraída de la mezcla de reacción por medios convencionales.

- Los siguientes ejemplos, no limitativos ya que se refieren a las condiciones de reacción, son ilustrativos de la
15. invención.

#### Ejemplo 1

##### Preparacion de 4-(m-clorofenil)-1-piperacino-propanol

- Se trata en reflujo 19,6 gr. de m-clorofenilpiperacina, 9,4 gr. de 3-cloropropanol y 10,1 gr. de trietilamina en
20. 50 cc. de benceno durante un período de 20 horas. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora la solución de benceno hasta la sequedad y se cristaliza el residuo a partir de hexano. Punto de fusión 83-85°C; rendimiento 85%

25. Análisis para  $C_{13}H_{19}N_2OCl$ ; hallado % C 60,67; H 7,58; Cl 14,29
- Calculado % C 61,29; H 7,52; Cl 13,92.

#### Ejemplo 2

##### Preparacion de trazodona

30. Se calienta 6,1 gr. de 4-(m-clorofenil)-1-piperacino-propanol, 4,7 gr. de N,N-dicitclohexilcarbodiimida y 50 mg. de

CuCl bajo una atmósfera de nitrógeno a 90-100°C durante 2 horas. Se añade entonces 20 cc. de tolueno y 2,7 gr. de 1,2,4-triazol[4,3-a]-piridin-3(2H)-ona y se calienta la mezcla en ebullición durante 9 horas más. La mezcla es enfriada, diluida con benceno y filtrada. La solución de benceno es tratada entonces con HCl gaseoso. El clorhidrato que se precipita es filtrado. El punto de fusión es de 223-225°C, incluso cuando se mezcla con una muestra conocida.

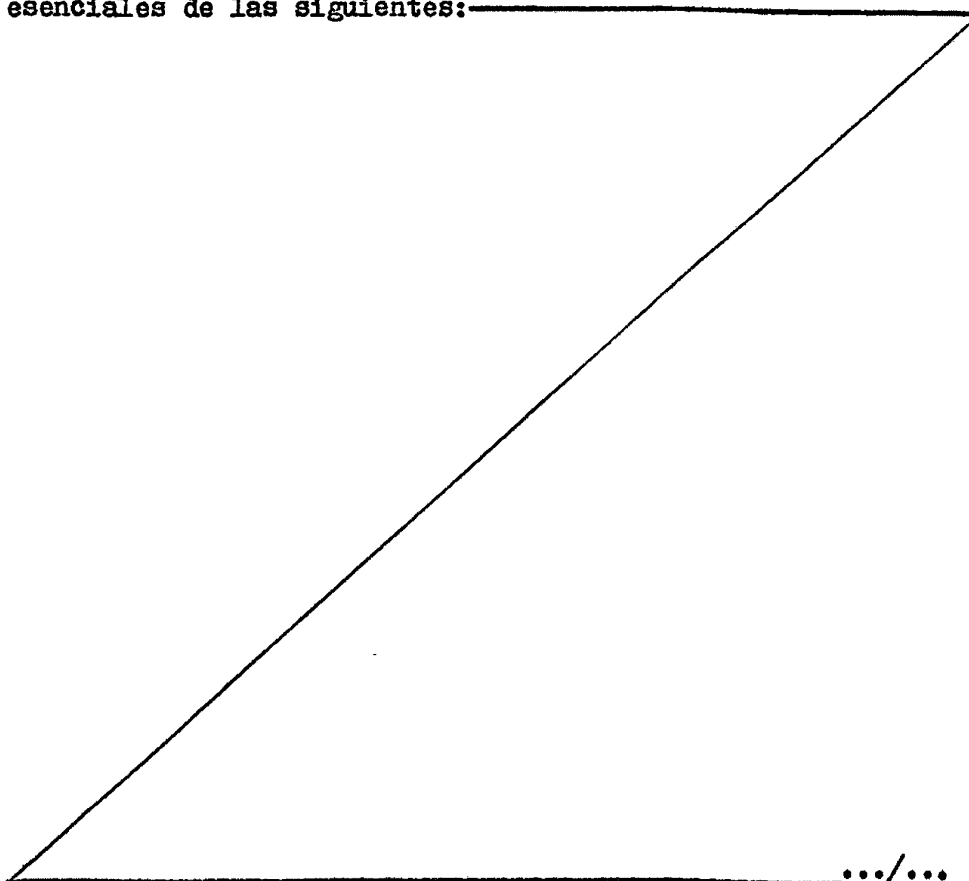
N O T A

10. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "METODO PARA LA PREPARACION DE TRAZADONA", con Prioridad de la solicitud de Patente en Italia nº 50651 A/75, de fecha 24 de Julio de 1.975, según las características  
15. esenciales de las siguientes:

20.

25.

30.



REIVINDICACIONES

1ª.- Método para la preparación de trazodona que -  
consiste en poner en contacto 4-(m-clorofenil)-1-piperacino-  
propanol y 1,2,4-triazol[4,3-a]-piridin-3(2H)-ona en presen-  
5. cia de N,N-diciclohexilcarbodiimida y una sal de cobre.

2ª.- "METODO PARA LA PREPARACION DE TRAZODONA".

Según queda sustancialmente descrito en la presente  
memoria que consta de seis hojas, escritas a máquina por una  
sola cara.

10.

Madrid, 1.1.1971

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI  
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.

P.P.

FRANCESCO GARCIA CADENIZO

Empleador: M.ª Dolores Jarquera