



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	12	AI
		21	461249		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1-8-77		

16 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

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

NOTA.- Se solicita como divisional de la Pat. Invencion 450.116.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN METODO PARA LA PREPARACION DE 3,4-DIETIL-1(3(4-(M-CLOROFENIL)-1-PIPERACINIL)-PROFIL-1,2,4-TRIAZOL-5-ONA".

71	SOLICITANTE (S)
	AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO - A.C.R.A.F., S.p.A.

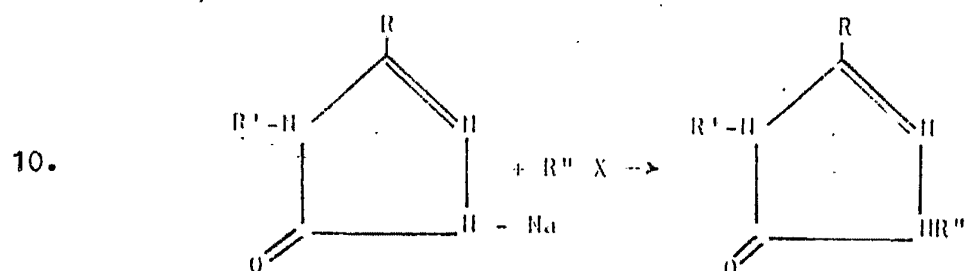
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Viale Amelia 70 - 00181 ROMA (Italia).

72	INVENTOR (ES)
	Leandro Baiocchi, italiano.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. Francisco GARCIA CABRERIZO. N/Ref.: O.G. 33.221/AV

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



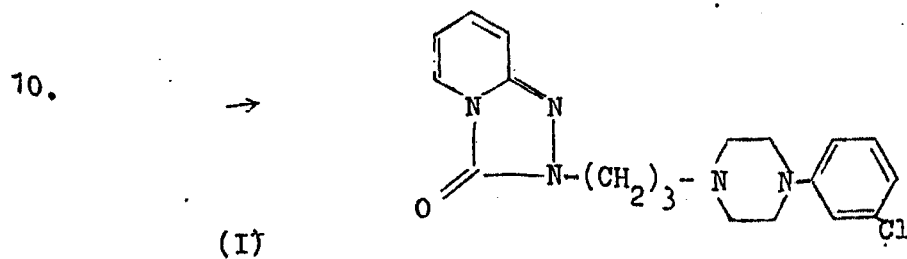
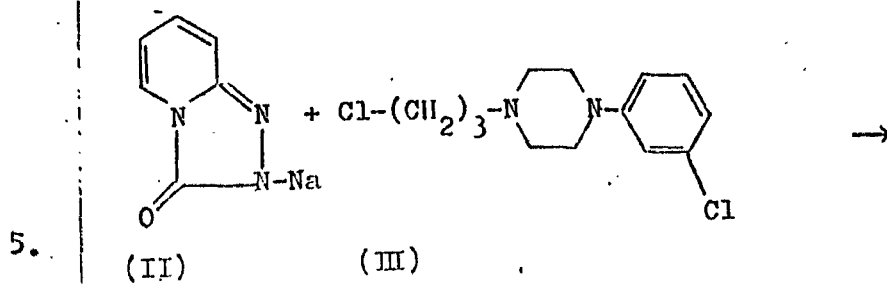
Para tal fin, véase Annuali di Chimica, 56, 190 -- (1966). De un modo similar, en la patente estadounidense nº 15. 3.381.009, publicada el 30 de Abril de 1968, se describe en tre otros la síntesis de la trazodona (I) que consiste en la alquilación de la sal sódica de la s-triazol[4,3-a]pirdin-3-ona (II) con 1-(3-cloropropil)-4-(m-clorofenil)-piperacina (III)

20.

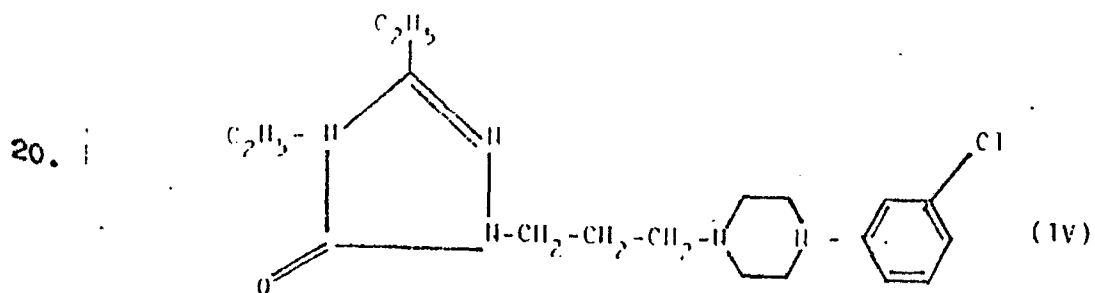
25.

30.

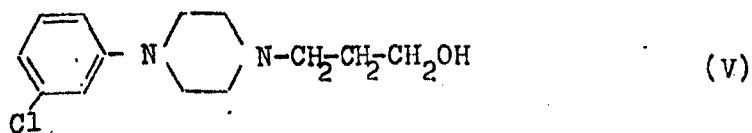
pasa a fórmula. ./.



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)

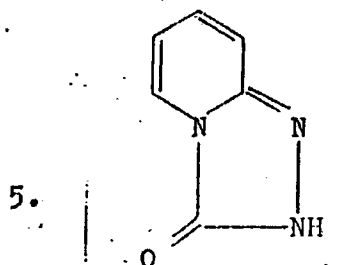


25. No obstante, nunca se ha descrito alquilaciones que utilicen como material de partida el 4-(3-clorofenil)-pi-peracino-propanol fácilmente conseguible (V)

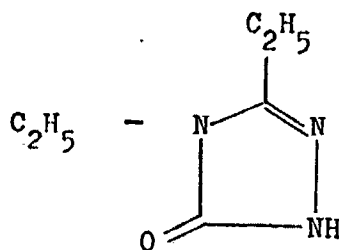


30. La presente invención se refiere a la reacción de -

los derivados triazolónicos VI y VII con el aminoalcohol V:

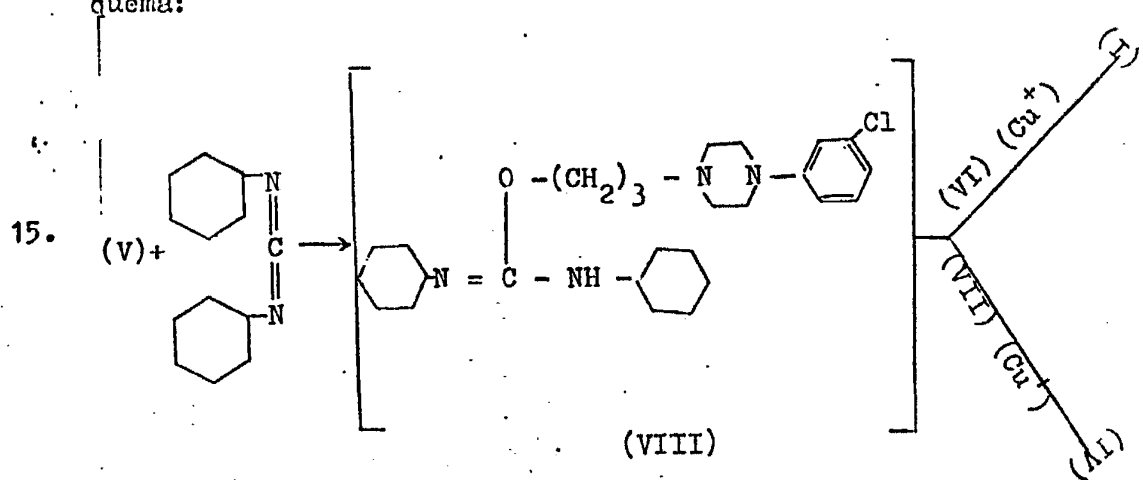


(VI)

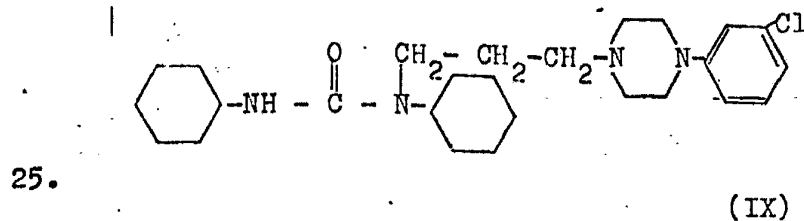


(VII)

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



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



(IX)

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

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

en dos etapas sucesivas. En la primera (V), se calienta d*ic*clohexilcarbodiimida 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 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 tiempo comprendido entre 2 y 12 horas.

La trazadona 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 invención.

Ejemplo 1

Preparación 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 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%.

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

Preparación de 3,4-dietil-1/3(4-(m-clorofenil)-1-piperacil)-propil-1,2,4-triazol-5-ona.

Se calienta una mezcla de 14,1 gr. de d*ic*ciclohexil

carbodiimida, 15,3 gr. de 1(3-hidroxiopropil)-4-(3-clorofenil)-piperacina y 0,15 gr. de CuCl durante 2 horas a 90-100 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno.

Se añade entonces una suspensión de 7,5 gr. de 3,4-dietil-triazol-5-ona en 55 c.c. de tolueno y se trata la mezcla en reflujo durante 5 horas.

La mezcla de reacción es diluida entonces con benceno y extraída con HCl 2N. Después de la alcalinización de los extractos ácidos se obtiene un aceite (25gr.) que es cromatografiado sobre columna de SiO₂ y eluido con CHCl₃-CH₃OH-H₂O. Las fracciones que resultan puras, según es determinado por TLC, se combinan (G 15-75%) se diluyen en benceno y convierten en el clorhidrato con ClH gaseoso. El punto de fusión del producto, incluso cuando se mezcla con una muestra conocida, es de 200°C.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE 3,4-DIETIL-1(3(4-(M-CLOROFENIL)-1-PIPERACINIL)-PROPI-1,2,4-TRIAZOL-5-ONA", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Italia nº 50651 A/75, de fecha 24 de Julio de 1975, según las características esenciales de las siguientes:

25.

30.

.../...

REIVINDICACIONES

- 1a.- Un método para la preparación de 3,4-dietil-1(3(4-(m-clorofenil)-1-piperacínil)-propil-1,2,4-triazol-5-ona, que consiste en calentar durante 5 horas una mezcla
5. equimolecular de 4-(M-clorofenil) - 1 - piperazina propanol y 3,4-dietil-1,2,4-triazol-5-ona en presencia de la cantidad adecuada de tolueno, de 1,1 equivalentes de dicitclohexil carbodiimida y de 1/40 de mol de sal cuprosa; en diluir con benceno, filtrar la dicitclohexilurea, en cromatografiar la
10. base bruta y en disolver las fracciones puras en benceno y transformarlas en clorhidrato.

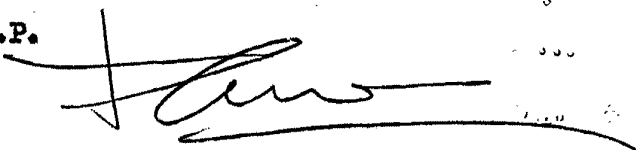
2a.- "UN METODO PARA LA PREPARACION DE 3,4-DIETIL-1(3(4-(M-CLOROFENIL)-1-PIPERACINIL)-PROPI-1,2,4-TRIAZOL-5-ONA".

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

Madrid, 1 AGO. 1977

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

P.P.



129