



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **96-00568**

(22) Data de depozit: **15.03.1996**

(30) Prioritate: **17.03.1995 US 08/413,818;**

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**29.03.2002** BOPI nr. **3/2002**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**WO 93/16073; US 5143923**

(71) Solicitant: **HOECHST MARION ROUSSEL, INCORPORATED, SOMERVILLE, NEW JERSEY, US;**

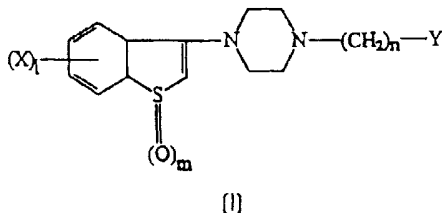
(73) Titular: **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., BRIDGEWATER, NEW JERSEY, US;**

(72) Inventatori: **HRIB NICHOLAS J., SOMERVILLE, NEW JERSEY, US; JURCAK JOHN G., BETHLEHEM, PENNSYLVANIA, US; MUTLIB ABDUL E., BEDMINSTER, NEW JERSEY, US;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;**

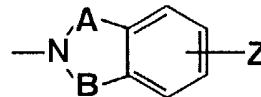
(54) **DERIVAȚI SUBSTITUIȚI DE BENZOTIENILPIPERAZINĂ, PROCEDEU  
PENTRU PREPARAREA ACESTORA ȘI COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați substituiți de benzotienilpiperazină, care prezintă formula generală (I):



care X este hidrogen, hidroxi, halogen, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino sau trifluormetil; Y este -CN sau -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, în care l este un număr întreg, 1 sau 2; m este 0 sau un număr întreg sau 2; n este un număr întreg 2, 3 sau 4, cu excepția cazului în care Y este CN, când n poate fi de asemenea 1; R<sup>1</sup> este hidrogen, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sau alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil; R<sup>2</sup> este hidrogen, alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)carbonil, cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) carbonil, hidroxi alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil, fenilcarbonil, tienilcarbonil sau benzotienilcarbonil sau R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup> împreună cu atomul

de azot, la care sunt atașați, formează ciclul



în care A este C=O sau CH<sub>2</sub> și B este C=O, CHOH, CH<sub>2</sub> sau CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> și Z este hidrogen, hidroxi, halogen, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino sau trifluoro; și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic, cu condiția ca atunci când X este hidrogen, n nu poate fi 4 și R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> nu pot fi ambii hidrogen, la un procedeu pentru prepararea acestora și la o compoziție farmaceutică care îi conține, compuși care prezintă activitate antipsihotică și se utilizează ca medicamente antipsihotice.

Revendicări: 13

RO 117453 B1



# RO 117453 B1

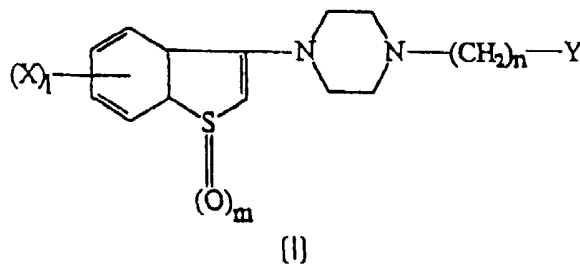
Prezenta invenție se referă la derivați substituiți de benzotienilpiperazină, la un procedeu pentru prepararea acestora și la o compoziție farmaceutică care îi conține, compuși care prezintă activitate antipsihotică și se utilizează ca medicamente antipsihotice.

Este cunoscut tratamentul terapeutic al bolnavilor schizofrenici, tratament ce constă în administrarea unor medicamente neuroleptice, cum ar fi clorpromazină, haloperidol, sulpiridă și a altor compuși înrudiți din punct de vedere chimic. Deși controlul simptomelor schizofrenice a fost încununat de succes, tratamentul cu aceste medicamente nu vindecă pacientul psihotic, care, aproape sigur, va recidiva dacă medicația este întreruptă. Astfel, în domeniul de specialitate, există o necesitate continuă de a găsi medicamente antipsihotice pentru tratamentul psihozelor.

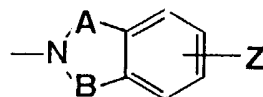
Mai mult, unele dintre neurolepticele cunoscute produc efecte secundare nedorite. De exemplu, efectele secundare ale multor medicamente antipsihotice includ așa-numitele simptome extrapiramidale, cum ar fi rigiditatea și tremurul, agitația continuă și dischinezia tardivă, care determină grimase faciale și mișcări involuntare ale feței și extremităților. De asemenea, este uzuală hipotensiunea ortostatică. Astfel, în domeniu, este nevoie continuă de existența unor medicamente antipsihotice care să producă manifestări mai puțin sau mai puțin grave, ale acestor efecte secundare obișnuite.

Sunt cunoscuți derivați de piperazină și piperidină (WO93/16073), precum și benzoizotiazol- și benzoizoxazol-3-carboxamide (US 5143923), utilizați în special în tratamentul bolilor psihotice.

Invenția largiște gama compușilor cu proprietăți antipsihotice, cu derivați substituiți de benzotienilpiperazină, care prezintă formula generală I:



în care X este hidrogen, hidroxi, halogen, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino sau trifluormetil; Y este -CN sau -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, în care l este un număr întreg 1 sau 2; m este 0 sau un număr întreg 1 sau 2; n este un număr întreg 2, 3 sau 4, cu excepția cazului în care Y este CN, când n poate fi de asemenea 1; R<sup>1</sup> este hidrogen, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sau alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonil; R<sup>2</sup> este hidrogen, alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)carbonil, cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)carbonil, hidroxi alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil, fenilcarbonil, tienilcarbonil sau benzotienilcarbonil sau R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup> împreună cu atomul de azot la care sunt atașați formează ciclul

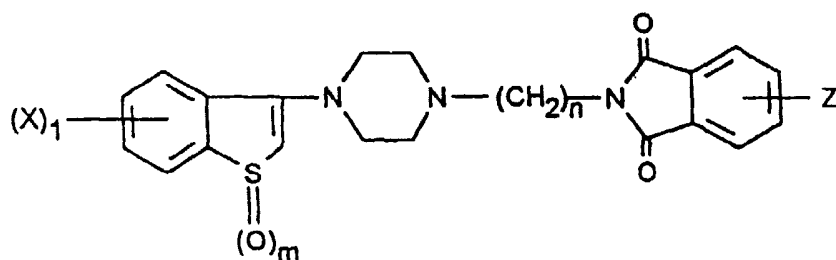


în care A este C=O sau CH<sub>2</sub> și B este C=O, CHOH, CH<sub>2</sub> sau CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> și Z este hidrogen, hidroxi, halogen, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino sau trifluoro; și săruri de aditie acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic, cu condiția ca atunci când X este hidrogen, n nu poate fi 4, și R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> nu pot fi, ambii, hidrogen.

# RO 117453 B1

Invenția constă, de asemenea, într-un procedeu pentru prepararea derivaților definiți mai sus, caracterizat prin aceea că un compus cu formula generală II:

50

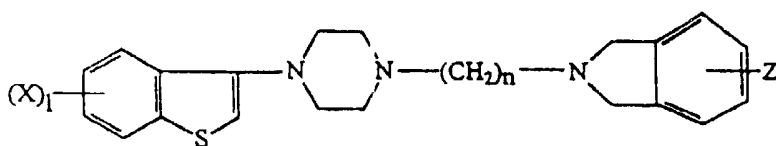


55

(II)

în care X, Z și  $l$ ,  $m$  și  $n$ , definiți mai sus, reacționează cu un agent reducător adecvat, cum ar fi hidrură de litiu aluminu, într-un solvent organic aprotic, la temperaturi în intervalul de la 25 la 75°C, preferabil la 50°C, și se formează un compus cu formula generală III:

60

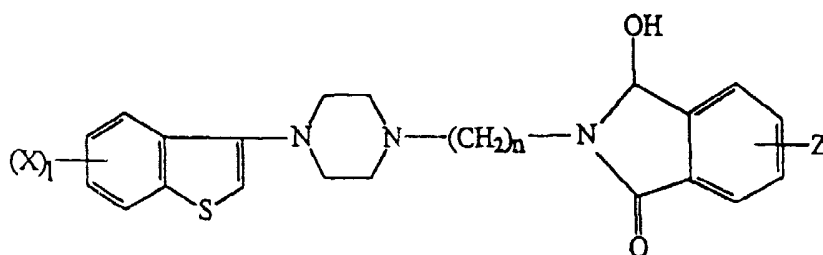


65

(III)

sau compusul cu formula generală IV:

70

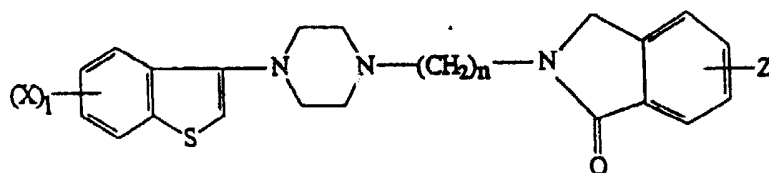


75

(IV)

în care X, Z și  $n$  au semnificațiile definite mai sus și, opțional, se reduce compusul cu formula IV în prezență de trialchilsilan și acid carboxilic organic, într-un solvent organic, pentru a se forma lactama de formula V:

80

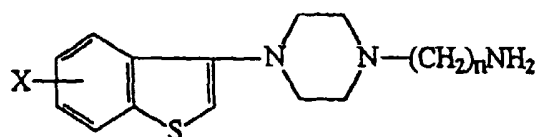


85

(V)

sau un compus cu formula generală II reacționează cu borohidură de sodiu și acid acetic, în alcool și apă, la o temperatură în intervalul de la 20 la 80°C, și se formează un compus cu formula generală VII:

90

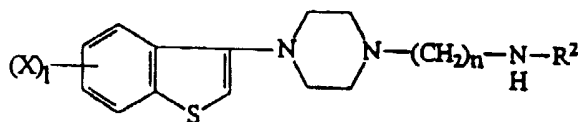


95

(VII)

și, opțional, se reduce compusul cu formula VII cu clorura unui acid organic pentru a se forma compusul cu formula VIII:

100



(VIII)

105

în care R<sup>2</sup> este definit mai sus, într-un solvent organic neprotic, în prezența unui acceptor de acid, la o temperatură de la 0 la 30°C, preferabil la 20°C.

Invenția constă și într-o compoziție farmaceutică care cuprinde derivații definiți mai sus, care conține cel puțin 0,1% compus activ, preferabil între 0,5 și 50% în greutate, și un purtător acceptabil farmaceutic.

110

Invenția prezintă avantaje prin aceea că se obțin compuși noi, cu proprietăți anti-psihotice superioare.

Compușii conform invenției pot conține o diversitate de substituenți diferiți și de grupări chimice.

115

Termenul "alchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare de hidrocarbură liniară sau ramificată, fără a conține o nesaturare, cum ar fi, de exemplu, metil, etil, izopropil, propil, 2-butil, *t*-butil, neopentil sau hexil.

Termenul "cicloalchil", așa cum este utilizat aici, se referă la un monociclu sau biciclu hidrocarbonat cum ar fi, de exemplu, ciclopropil, ciclohexil sau adamantil.

120

Termenul "alcoxi", așa cum este utilizat aici, se referă la un substituent monovalent cuprinzând o grupare alchil legată printr-un atom de oxigen eteric, având legătura sa de valență liberă de la oxigen, cum ar fi, de exemplu, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi sau hexiloxi.

125

Termenul "alchilcarbonil", așa cum este utilizat aici, se referă la un substituent monovalent cuprinzând o grupare alchil legată printr-o grupare carbonil, având legătura sa liberă de valență de la gruparea carbonil, cum ar fi, de exemplu, acetil, propionil sau izopropilcarbonil.

130

Termenul "fenil", așa cum este utilizat aici, se referă la un fenil nesubstituit sau fenil substituit cu 1, 2 sau 3 radicali aleși dintre halogen, trifluormetil, fenil și alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cum ar fi, de exemplu, 4-fluorfenil și 2-(4-(4-trifluormetil)fenil)fenil.

Termenul "tienil", așa cum este utilizat aici, se referă la tiofen nesubstituit sau tiofen substituit cu 1 sau 2 radicali aleși dintre halogen, alcoxi și alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

135

Termenul "benzotienil", așa cum este utilizat aici, se referă la benzotiofen nesubstituit sau benzotiofen substituit cu 1, 2 sau 3 radicali la ciclul benzenic, aleși dintre halogen, trifluormetil, alcoxi și alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

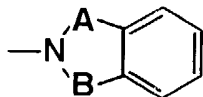
Cu excepția cazului în care se indică altfel, termenul "halogen" se referă aici la fluor, clor, iod și brom.

În descriere și revendicări, o formulă sau o denumire chimică dată cuprinde toți izomerii geometrici, optici și sterici ai acesteia, acolo unde astfel de izomeri există.

140

Sunt preferați derivații în care X este hidrogen sau halogen și Y este -CN sau -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, în care *l* este un număr întreg 1; *m* este 0 sau un număr întreg 2; *n* este un număr întreg 2, 3 sau 4; R<sup>1</sup> este hidrogen, alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil; R<sup>2</sup> este definit în revendicarea 1 sau R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup>, împreună cu atomul de azot la care sunt atașați, formează ciclul

145



# RO 117453 B1

în care A și B sunt definiți mai sus, și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

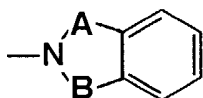
De asemenea, sunt preferați derivații în care X este hidrogen sau halogen; Y este  $-NR^1R^2$ ,  $l$  este un număr întreg 1;  $m$  este 0 sau un număr întreg 2;  $n$  este un număr întreg 2, 3 sau 4;  $R^1$  este hidrogen, sau alchil( $C_1 - C_6$ ) carbonil;  $R^2$  este hidrogen, alchil( $C_1 - C_{10}$ ) carbonil, cicloalchil( $C_3 - C_{12}$ ) carbonil, hidroalchil( $C_1 - C_6$ ) carbonil, tienilcarbonil sau benzo-tienilcarbonil și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic. 150

Sunt preferați în special derivații în care X este halogen;  $m$  este 0 și  $n$  este 4, sau în care X este 6-F,  $R^1$  este hidrogen sau acetil și  $R^2$  este hidrogen, izopropilcarbonil, adamantilcarbonil, 4-fluorofenilcarbonil, 2-tienilcarbonil, 2-benzotienilcarbonil, 2-hidroxi-2-metiletilcarbonil sau 2-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]. 155

Derivații conform invenției includ:

4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutanamină (Z)-2-butendioat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]acetamidă, N-acetil-N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metilpropanamidă, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metilpropanamidă, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-4-fluorobenzamidă, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-adamantan-1-carboxamidă maleat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-tiofencarboxamidă (Z)-2-butendioat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-hidroxi-2-metilpropanamidă (Z)-2-butendioat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-4'-(trifluorometil)-[1,1']-bifenil]-2-carboxamid, (Z)-2-butendioat și N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]benzo[b]tiofen-2-carboxamidă (Z)-2-butendioat. 160 165

De asemenea, sunt preferați derivații în care X este hidrogen sau halogen; Y este gruparea 170



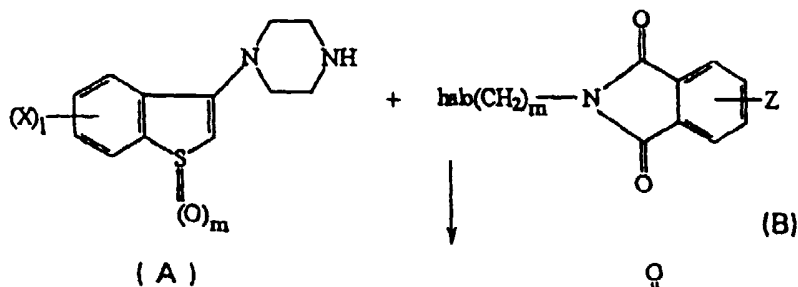
$l$  este 1,  $m$  este 0 sau 2,  $n$  este 2, 3 sau 4, A este  $C=O$  sau  $CH_2$ ; B este  $C=O$ ,  $CHOH$  sau  $CH_2$  sau  $CH_2CH_2$ ; și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic. 175

Derivații de mai sus includ compusul în care X este halogen,  $m$  este 0,  $n$  este 4, de asemenea includ compusul în care X este 6-F,  $m$  este 0,  $n$  este 4, A este  $C=O$  sau  $CH_2$  și B este  $C=O$ ,  $CHOH$  sau  $CH_2$ . 180

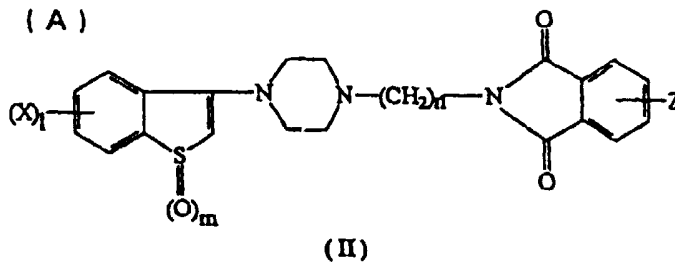
Astfel, aceștia includ N-[2-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]etil]-ftalimidă, 2-[2-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-1H-izoindol-1-onă, 2-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-1H-izoindol-1,3-(2H)-dionă, 4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-[4-izoindol-2-il]butilpiperazină și 4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-[4-izoindol-2-il]butilpiperazină (Z)-2-butendioat și, de preferință, 4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutannitril (Z)-2-butendioat. 185

Așa cum s-a arătat mai sus, compușii conform invenției sunt preparați reacționând mai întâi o 1-(benzo[b]tien-3-il)piperazină (A) substituită în mod adecvat cu o haloalchilftalimidă (B) adecvată, pentru a se obține compusul cu formula II: 190

195



200



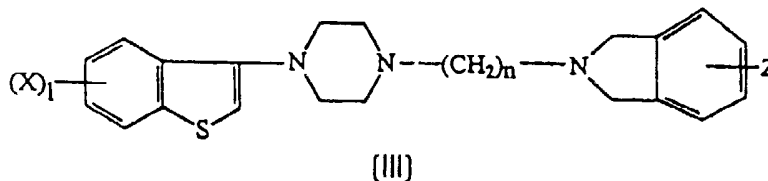
205

Reacția este condusă în mod obișnuit într-un solvent potrivit, cum ar fi acetonitril sau dimetilformamidă (DMF), în prezența unui agent acceptor de acid, cum ar fi, de exemplu, carbonatul de potasiu sau carbonatul de sodiu, și a unei mici cantități de iodură de potasiu sau iodură de sodiu, la temperaturi de la circa 20°C la circa 100°C, preferabil de la circa 25°C la circa 90°C, mai ales de la circa 75 la 85°C.

210

Compusul cu formula II este redus cu un agent reducător adecvat, cum ar fi hidrură de litiu aluminiu, pentru a da izoindolii cu formula III:

215

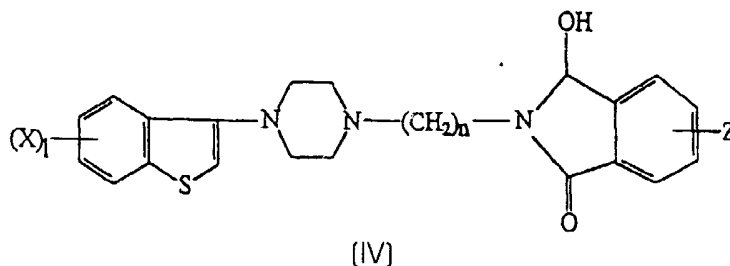


220

Reacția este realizată în mod obișnuit într-un solvent organic, aprotic, cum ar fi tetrahidrofuranul (THF), la o temperatură de la circa 25°C la circa 75°C, preferabil de circa 50°C.

În mod alternativ, reducerea este realizată cu borohidruură de sodiu, într-un solvent protic cum ar fi metanol sau etanol, sau amestecuri de alcanoli și alți solvenți organici, cum ar fi diclormetan sau cloroform, la o temperatură de la circa 0°C la circa 80°C, preferabil la circa 50°C, pentru a se obține o hidroxilactamă cu formula IV:

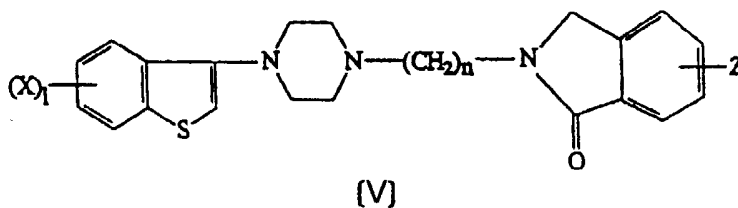
225



230

Compusul cu formula IV este mai departe redus, utilizând un trialchilsilan cum ar fi trietilsilan și un acid carboxilic, organic, cum ar fi acid trifluoroacetic, pentru a se obține lactama cu formula V:

235



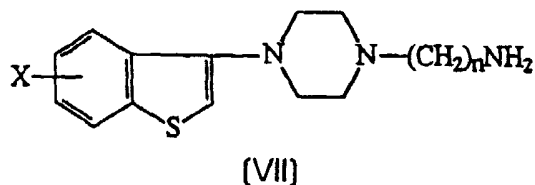
240

# RO 117453 B1

În mod obișnuit, reacția este realizată într-un solvent organic cum ar fi diclormetan, la o temperatură de la circa 0°C la circa 25°C.

În mod alternativ, compusul cu formula II poate fi tratat succesiv cu borohidruță de sodiu și acid acetic, obținându-se amina primară cu formula VII:

245

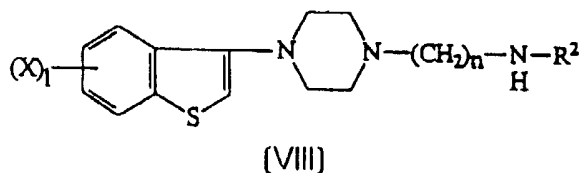


250

Reacția este condusă în mod obișnuit într-un alcool și apă, preferabil izopropanol/apă de 6:1, la o temperatură de la circa 20°C la circa 80°C.

Compusul cu formula VII este reacționat cu o clorură acidă organică, pentru a se obține compusul cu formula VIII:

255



260

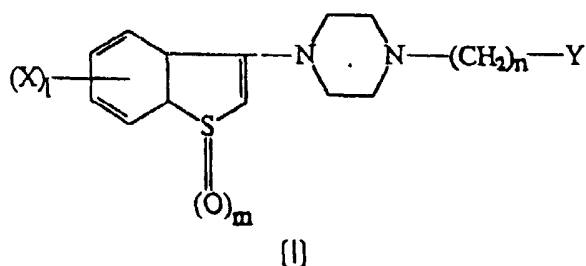
în care R<sup>2</sup> este definit ca mai sus.

Reacția este realizată în mod obișnuit într-un solvent organic neprotic, cum ar fi diclormetanul, în prezența unui acceptor de acid cum ar fi o amină terțiară, de exemplu, trietilamină, la o temperatură, de la circa 0°C la circa 30°C, preferabil circa 20°C.

265

Compusul de formula VIII este apoi acilat cu diferite cloruri acide organice, în condițiile descrise mai sus, obținându-se un compus cu formula I în care R<sup>1</sup> nu este hidrogen:

270

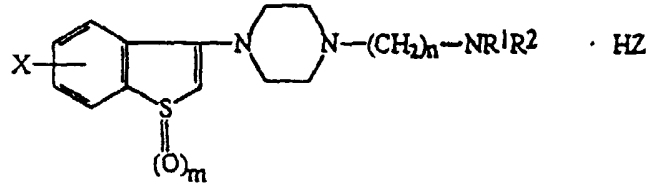


275

Sulfoxizii și sulfonele conform invenției sunt preparate din compușii cu formula I, în care m=0, sau prin metode cunoscute, așa cum se descrie în brevetul **US 5240927**.

280

Materiile prime cu formula I sunt cunoscute, de exemplu, din brevetul **US 5240927**. Se dau în continuare exemple de preparare a compușilor conform invenției.



290

295

300

305

310

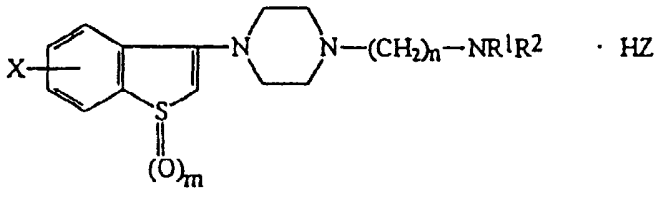
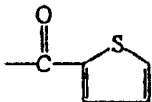
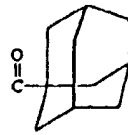
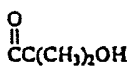
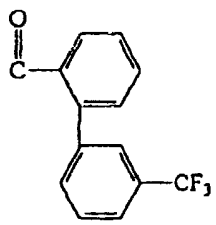
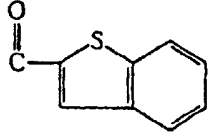
315

320

EX. Nr.	X	m	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HZ
1.	6 - Cl	2	0	-	-	-
5.	6 - F	0	4	H	H	-
6.	6 - F	0	4	H		-
7.	6 - F	0	4			-
8.	6 - F	0	4		H	-
9.	6 - Cl	0	0	-	-	HCl
10.	6 - F	0	4	H		-

# RO 117453 B1

Tabelul 1 (continuare)

						
12.	6 - F	0	4	H		$C_4H_4O_4$
13.	6 - F	0	4	H		$C_4H_4O_4$
16.	6 - F	0	4	H		
17.	6 - F	0	4	H		$C_4H_4O_4$
18.	6 - F	0	4	H		$C_4H_4O_4$

325

330

335

340

345

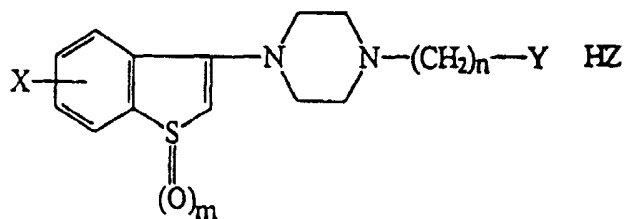
350

355

360

365

370



375

380

385

390

395

400

405

EX. Nr.	X	m	n	Y	HZ
2	6-F	0	2		-
3	6-F	0	2		-
4	6-F	0	4		-
11	6-F	0	4		-
14	6-F	0	3	C=N	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
15	6-F	0	4		2 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>

**Exemplul 1. 6-cloro-3-piperazinilbenzo[b]tiefen-1,1-dioxid**

410

Un amestec din 16,00 (0,0681 moli) de 3,6-diclorobenzo[b]tiefen-1,1-dioxid, 20,52 g (0,238 moli) piperazină și 300 ml diclormetan se încălzește la reflux. După 1 h, analiza TLC arată că diclorsulfona (Rf=0,47, acetat de etil 30% în hexani, silicagel) este consumată.

# RO 117453 B1

Amestecul opalescent se spală cu 400 ml NaOH 0,25N, 300 ml H<sub>2</sub>O, 250 ml soluție salină, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și solventul se îndepărtează la presiune redusă. Reziduul se cromatografiază pe silicagel, eluând cu soluție de metanol 50% în diclormetan, pentru a se obține 12,90 g (66,5%) de produs solid galben. O probă de 1,60 g se recristalizează din diclormetan/etan obținând-se 0,480 g cristale galben deschis; punct topire 154°C (descompunere). 415

Analiza pentru C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, %:

Calculat:	C 50,61	H 4,60	N 9,84	420
Găsit:	C 50,43	H 4,59	N 9,73	

## Exemplul 2. N-[2-[4-(6-Fluorbenzo[h]tien-3-il)-1-piperazinil]etil]ftalimidă

Un amestec din 8,5 g (33,55 mmoli) de N-(2-brometil)ftalimidă, 6,6 g (27,96 mmoli) (6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazină, 7,7 g (55,8 mmoli) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și 10 mg NaI în 150 ml CH<sub>3</sub>CN se încălzește la 85°C, cu agitare, sub atmosferă de azot. După 18 h, amestecul se răcește la temperatura camerei, se diluează cu apă și se porționează între AcOEt/H<sub>2</sub>O. Faza organică se usucă pe MgSO<sub>4</sub>, se filtrează și se concentrează în vid. Produsul solid, portocaliu, rezidual, se cromatografiază pe silice, utilizând ca eluant heptan/AcOEt 2:1 pentru a se obține 11,30 g produs brut (25,18 mmoli; 90,07%) omogen, conform TLC (silice, heptan/AcOEt 1:1, R<sub>f</sub>=0,20). Acest produs brut se recristalizează din heptan/AcOEt pentru a da o primă fracțiune de 3,92 g (9,58 mmoli, 34,38%) produs sub forma unui solid alb; punct topire 147-149°C, omogen conform TLC. 425

Analiză pentru C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S:

Calculat:	C 64,53%	H 4,92%	N 10,26%	
Găsit:	C 64,39 %	H 4,77%	N 10,25%	435

## Exemplul 3. 2-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-1H-izoindol-1-onă

La o suspensie, sub agitare, formată din 2,7 g (6,6 mmoli) de N-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]etil]ftalimidă într-un amestec din 200 ml etanol absolut și 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sub azot se adaugă 0,56 g (14,8 mmoli) de borohidru de sodiu într-o singură porțiune. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 15 min, timp în care solidele se dizolvă. După 15 min, analiza TLC (silice, heptan/AcOEt 1:1) arată că nu mai rămâne materie primă și apare un spot major cu R<sub>f</sub> mai mic. 440

Soluția se concentrează la vid pînă ce se obține un solid care se filtrează printr-un strat de silice, utilizând AcOEt ca eluant. Filtratul se concentrează pînă ce se obține un solid gălbui. Acest produs brut se triturează cu AcOEt și solidul alb obținut se colectează și se usucă la vid. Aceasta dă o primă fracțiune de 1,56 g (3,79 mmoli, 57,50%) produs pur; punct topire 188-190°C. 445

Analiză pentru C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S:

Calculat:	C 64,21%	H 5,39%	N 10,21%	450
Găsit:	C 63,95 %	H 5,19%	N 10,03%	

## Exemplul 4. 2-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dionă

Un amestec din 20,0 g (84,6 mmoli) de 1-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)piperazină, 26,3 g (93,2 mmoli) de N-(4-brombutil)ftalimidă, 17,5 g (127 mmoli) carbonat de potasiu anhidru, 1,40 g KI (8,43 mmoli) și 500 ml acetonitril anhidru se agită timp de 17 h la reflux. Suspensia consistentă se filtrează, produsele insolubile se spală cu 2x100 ml cloroform și filtratul se concentrează la vid. Reziduul se reia în 40 ml cloroform, se spală cu 200 ml apă și se usucă pe MgSO<sub>4</sub>. Solventul se îndepărtează la vid și produsul se cromatografiază pe silicagel cu heptan 20% /acetat de etil ca eluant, pentru a da 25,8 g solid galben. Recristalizarea din eter duce la 10,9 g (29%) compus din titlu sub forma unei pulberi galbene; punct topire 94-95°C. 460

# RO 117453 B1

Analiză pentru  $C_{24}H_{24}FN_3O_2S$ :

Calculat: C 65,88% H 5,53% N 9,60%

Găsit: C 65,82 % H 5,80% N 9,54%

465 **Exemplul 5.** 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutanamină (Z)-2-butendioat (1:2)

La un amestec, sub agitare, format din 14,5 g (33,1 mmoli) de 2-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-1H-izoidol-1,3(2H)-dionă și 170 ml amestec 6:1 izopropanol/apă, la temperatura camerei, sub atmosferă de azot, se adaugă 6,28 g (166 mmoli) borohidru de sodiu. După 25 h, se adaugă cu atenție 35,7 g (594 mmoli) de acid acetic. După agitarea amestecului timp de 0,5 h la temperatura camerei, amestecul de reacție se încălzește la 80°C, timp de 3 h. Amestecul de reacție se concentrează la vid, obținându-se un reziduu galben care se dizolvă în 300 ml apă și se extrage cu 150 ml eter. Stratul apos este răcit la 0°C, alcalinizat cu soluție apoasă de NaOH 50% până la pH 12 și se extrage cu 2 x 125 ml diclormetan. Extractele reunite se spală cu 100 ml apă, se usucă pe  $K_2CO_3$  și se concentrează la vid, obținându-se 9,60 g produs solid lipicios. La o soluție din 9,28 g (30,2 mmoli) în 300 ml etanol, de bază liberă impură se adaugă 7,00 g (60,3 mmoli) de acid maleic și amestecul se încălzește până ce se obține o soluție. Solventul se îndepărtează în vid pentru a da sarea brută, sub forma unui solid brun-portocaliu. După două recristalizări din etanol se obțin 9,82 g (55%) compus din titlu, sub forma unei pulberi aproape albe, punct topire 151-153°C.

Analiză pentru  $C_{16}H_{22}FN_3S.C_8H_8O_8$ :

Calculat: C 53,42% H 5,60% N 7,79%

Găsit: C 53,72 % H 5,82% N 7,74%

**Exemplul 6.** N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-acetamidă

485 La o soluție la 0°C din 3,13 g (10,2 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutanamină, 1,45 g (14,3 mmoli) de trietilamină și 60 ml de diclormetan sub atmosferă de azot, se adaugă rapid 0,883 g (11,3 mmoli) clorură de acetyl. Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 2 h și apoi încă 1 h la temperatura camerei. Masa de reacție se diluează cu 140 ml diclormetan, se spală cu 100 ml soluție apoasă de NaOH 5% și se usucă pe  $K_2CO_3$ . Solventul se îndepărtează la vid pentru a da un produs solid brun. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu metanol 10%/diclormetan ca eluant, pentru a da un produs solid bej. După recristalizare din acetat de etil se obțin 1,85 g (52%) compus din titlu, sub forma unor cristale bej; punct topire 141-142°C.

Analiză pentru  $C_{18}H_{24}FN_3OS$ :

495 Calculat: C 61,86% H 6,92% N 12,02%

Găsit: C 61,82 % H 7,01% N 11,95%

**Exemplul 7.** N-acetil-N-[4-[4-(6-fluorbenz[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metilpropanamidă

500 O soluție de 2,34 g (21,9 mmoli) clorură de izobutil în 8 ml diclormetan uscat se adaugă în timp de 2 min la o soluție din 2,51 g (7,18 mmoli) N-[4-[4-(6-fluorbenz[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-acetamidă, 2,18 g (21,5 mmoli) trietilamină, 0,877 g (7,18 mmoli) 4-dimetilaminopiridină și 50 ml diclormetan uscat la temperatura camerei, sub atmosferă de azot. După 2,5 h, soluția de reacție se diluează cu 100 ml diclormetan, se spală cu 75 ml apă, se usucă pe  $MgSO_4$  și se concentrează la vid. Reziduu se cromatografiază pe silicagel cu metanol 5%/diclormetan ca eluant, pentru a da 2,91 g de solid de culoarea ambrei. Prin recristalizare din t-butilmetileter/heptan se obțin 1,52 g (50%) compus din titlu, sub formă de cristale bej; punct topire 98-99°C.

Analiză pentru  $C_{22}H_{30}FN_3O_2S$ :

510 Calculat: C 62,98% H 7,21% N 10,02%

Găsit: C 63,20 % H 7,47% N 10,05%

# RO 117453 B1

## Exemplul 8. *N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tiefen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metilpropanamidă*

La o soluție la 0°C din 4,04 g (13,1 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tiefen-3-il)-1-piperazinil]butanamină, 1,89 g (18,6 mmoli) trietilamină și 50 ml diclormetan, sub atmosferă de azot, se adaugă 1,63 g (15,3 mmoli) clorură de izobutiril, timp de 6 min. Masa de reacție se agită la 0°C timp de 4 h și apoi se diluează cu 140 ml diclormetan. Amestecul se spală succesiv cu 100 ml soluție apoasă de NaOH 5% și 100 ml apă, se usucă pe K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și se concentrează la vid, pentru a da un solid aproape alb. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu soluție de metanol 10%/diclormetan ca eluant, pentru a da un solid aproape alb. După recristalizare din acetat de etil/heptan se obțin 2,17 g (43%) de compus din titlu, sub formă de ace bej; punct topire 130-131°C. TLC (silicagel, metanol 10% (diclormetan); R<sub>f</sub>=0,37, IR (CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) și MS (M<sup>+</sup> 377, Et, 70 eV) indică structura atribuită. 515

Analiză pentru C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>OS:

Calculat:	C 63,63%	H 7,48%	N 11,13%	
Găsit:	C 63,65 %	H 7,59%	N 11,00%	525

## Exemplul 9. *1-(6-clorbenzo[b]tiefen-3-il)piperazină*

La un amestec din 6,0 g de 6-clor-3-piperazinilbenzo[b]tiefen-1,1-dioxid și 30 ml tetrahidrofuran (THF) sub atmosferă de azot se adaugă o soluție din 0,084 moli DIBAL-H (hidrură de diizobutilaluminu) în 84 ml toluen, prin picurare, cu răcire pe baie de gheață. Amestecul de reacție se agită la 0°C, timp de 2 h, apoi peste noapte, la temperatura camerei. La soluția galbenă se adaugă, cu agitare viguroasă, 5 ml de apă cu o astfel de viteză, încât să fie controlată degajarea de hidrogen. Apoi, cu agitare rapidă, se adaugă 5 ml soluție de NaOH 5N. Precipitatul rezultat se îndepărtează prin filtrare și se spală cu diclormetan și eter. Filtratul se concentrează la vid. Reziduul se reia în 150 ml diclormetan, se spală cu 75 ml apă și 100 ml soluție salină, se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează la vid, pentru a da 5,93 g material viscos cleios, care se triturează cu eter. Frațiunea eterică se concentrează la vid, pentru a da 2,75 g reziduu care se cromatografiază (silicagel, MeOH 50%/CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), pentru a da 1,53 g produs, sub forma unui ulei limpede. 530

## Exemplul 10. *N-[4-[4-(6-Fluorbenzo[b]tiefen-3-il)-1-piperazinil]butil]-4-fluorobenzamidă*

La o soluție la 0°C din 2,45 g (7,97 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tiefen-3-il)-1-piperazinbutanamină, 1,23 g (12,2 mmoli) trietilamină și 30 ml diclormetan sub atmosferă de azot se adaugă 1,61 g (10,2 mmoli) clorură de 4-fluorbenzoil într-o porțiune. Masa de reacție se agită la 0°C timp de 70 min și apoi la temperatura camerei, timp de 3 h. Amestecul de reacție se diluează cu 50 ml diclormetan și amestecul se spală succesiv cu 50 ml soluție apoasă de NaOH 5% și 50 ml apă, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și se concentrează la vid, obținându-se un produs solid, cafeniu. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu etanol 10%/diclormetan ca eluant și se obțin 2,22 g solid aproape alb. După recristalizare din acetat de etil/heptan se obțin 1,60 g (46%) de compus din titlu sub forma unor ace bej; punct topire 161-163°C. 545

Analiză pentru C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS:

Calculat:	C 64,32%	H 5,87%	N 9,78%	
Găsit:	C 64,15 %	H 5,68%	N 9,50%	550

## Exemplul 11. *4-(6-fluorbenzo[b]tiefen-3-il)-1-[4-(izoindol-2-il)butil]piperazină*

La o suspensie, sub agitare, din 1,50 g (37,9 mmoli) LiAlH<sub>4</sub> în 100 ml de tetrahidrofuran anhidru, sub atmosferă de azot, la temperatura camerei, se adaugă, prin picurare, o soluție din 5,95 g (13,6 mmoli) de 2-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tiefen-3-il)-1-piperazinil]butil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dionă în 125 ml tetrahidrofuran anhidru, timp de 20 min. După adăugare, masa de reacție se agită timp de 4 h la 50°C și apoi se răcește la temperatura camerei. Amestecul de reacție se tratează succesiv cu 1,5 ml apă, 1,5 ml soluție de NaOH 15% și 4,5 ml apă și 555

560 se agită la temperatura camerei timp de 0,5 h. Amestecul se filtrează, insolubilele se spală cu 2x50 ml  $\text{CHCl}_3$  și filtratul se concentrează la vid. Reziduul se dizolvă în 200 ml cloroform, se spală cu 100 ml apă, se usucă pe  $\text{K}_2\text{CO}_3$  și solventul se îndepărtează la vid. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu soluție 10% de metanol în diclormetan ca eluant și se obțin 3,50 g solid cafeniu. Produsul solid se recrystalizează de două ori din acetat de etil, pentru a da 1,48 g (26%) compus din titlu, sub formă de cristale de culoarea ambrei; punct topire 118-120°C.

Analiză pentru  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{S}$ :

Calculat: C 70,38% H 6,89% N 10,26%

Găsit: C 70,52 % H 7,04% N 10,18%

570 **Exemplul 12.** *N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-adamantan-1-carboxamidă, maleat*

575 La o soluție la 0°C din 2,50 g (8,13 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutanamină, 1,23 g (12,2 mmoli) trietilamină și 50 ml diclormetan, sub atmosferă de azot, se adaugă rapid o soluție din 2,00 g (10,1 mmoli) clorură de 1-adamantancarbonil în 25 ml diclormetan. Masa de reacție se agită la 0°C timp de 45 min și apoi la temperatura camerei, timp de 18 h. Soluția de reacție se diluează cu 75 ml diclormetan și se spală succesiv cu 75 ml soluție apoasă de NaOH 5% și 75 ml apă, se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și se concentrează la vid. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu metanol 2-10%/diclormetan ca eluant, obținându-se 2,86 g solid aproape alb. La o soluție din 2,66 g (5,66 mmoli) bază liberă în 60 ml etanol se adaugă 0,690 g (5,94 mmoli) acid maleic, amestecul se încălzește până ce se obține o soluție și sarea este lăsată să cristalizeze la temperatura camerei. Sarea se colectează și se recrystalizează din metanol/acetat de etil pentru a da 1,93 g (38%) compus din titlu sub forma unei pulberi aproape albe; punct topire 200-201°C (descompunere).

Analiză pentru  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{OS}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ :

585 Calculat: C 63,57% H 6,88% N 7,17%

Găsit: C 63,36 % H 7,02% N 7,12%

**Exemplul 13.** *N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-tiofencarboxamidă, (Z)-2-butendioat (1:1)*

590 La o soluție la 0°C din 2,50 g (8,13 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutanamină, 1,23 g (12,2 mmoli) trietilamină și 150 ml diclormetan, sub atmosferă de azot, se adaugă 1,37 g (9,34 mmoli) clorură de tiofencarbonil, într-o singură porțiune. Masa de reacție se agită la 0°C timp de 10 min și apoi la temperatura camerei, timp de 17 h. Amestecul de reacție se spală succesiv cu 75 ml soluție apoasă de NaOH 5% și 75 ml apă, se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și se concentrează la vid. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu soluție de etanol 3-12% în cloroform ca eluant, obținându-se 2,66 g de produs solid. La o soluție din 2,50 g (5,99 mmoli) bază liberă în 25 ml etanol se adaugă 0,730 g (6,29 mmoli) acid maleic, amestecul se încălzește până ce se obține o soluție și solventul se îndepărtează la vid. Sarea se recrystalizează din metanol/acetat de etil pentru a da 2,35 g (54%) compus din titlu, sub forma unei pulberi aproape albe, punct topire 123-126°C.

600 Analiză pentru  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{OS}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ :

Calculat: C 56,27% H 5,29% N 7,87%

Găsit: C 56,06 % H 5,48% N 7,81%

**Exemplul 14.** *4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutannitril, (Z)-2-butendioat (1:1)*

605 Un amestec din 25,0 g (0,106 moli) de 1-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)piperazină, 18,8 g (0,127 moli) de 4-brombutironitril, 21,9 g (0,158 moli) carbonat de potasiu anhidru și 250 ml acetonitril anhidru se agită la reflux, timp de 5 h. Suspensia consistentă se filtrează, insolubilele se spală cu 2x50 ml diclormetan și filtratul se concentrează în vid. Reziduul se reia în 300 ml diclormetan, se spală succesiv cu 150 ml de soluție apoasă NaOH 5% și 150 ml

# RO 117453 B1

apă și se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Solventul se îndepărtează la vid și produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu acetat de etil ca eluant, pentru a da 24,3 g (75%) solid galben. 610

La o soluție din 2,03 g (6,69 mmoli) bază liberă în etanol se adaugă 815 mg (7,02 mmoli) acid maleic și amestecul rezultat se încălzește până când se obține o soluție. După îndepărtarea solventului la vid, sarea rezultată se recrystalizează din etanol pentru a da 2,30 g compus din titlu, sub formă de lamele aproape albe; punct topire 163-165°C.

Analiză pentru  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{S}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ :

Calculat: C 57,27% H 5,29% N 10,02%

Găsit: C 57,27 % H 5,19% N 9,98%

615

**Exemplul 15.** 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-[4-(izoindol-2-il)butil]piperazină (Z)-2-butendioat (1:2)

La o soluție la 63°C din 1,09 g (2,66 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-[4-(izoindol-2-il)butil]piperazină în 40 ml etanol se adaugă 0,633 (5,45 mmoli) acid maleic și soluția rezultată se concentrează la vid, obținându-se o spumă închisă la culoare. După triturarea spumei cu etanol/acetat de etil se obține o pulbere gri. Sarea se tratează cu cărbune decolorant în etanol și se recrystalizează din etanol, obținându-se 1,08 g (63%) de compus din titlu, sub formă de pulbere gri; punct topire 153-155°C. 620

Analiză pentru  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{S}\cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ :

Calculat: C 59,89% H 5,65% N 6,55%

Găsit: C 59,80 % H 5,74% N 6,53%

625

**Exemplul 16.** N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-hidroxi-2-metilpropanamidă (Z)-2-butendioat (1:1)

La o soluție din 1,30 g (12,5 mmoli) acid 2-hidroxiizobutiric, 2,20 ml (27,2 mmoli) piridină, 190 mg DMAP (1,56 mmoli) și 60 ml diclorometan la temperatura ambiantă, sub atmosferă de azot, se adaugă 3,40 ml (26,8 mmoli) clortrimetilsilan, prin picurare, timp de 3 min. După 4 h, masa de reacție se răcește la 0°C și se adaugă, cu o pipetă Pasteur, 2 picături catalitice de DMF, urmate de 1,20 ml (13,7 mmoli) clorură de oxalil, prin picurare. Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 1 h și apoi la temperatura camerei timp de 30 min. Masa de reacție se răcește la 0°C și se adaugă o soluție din 3,50 g (11,4 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutanamină, 3,30 ml (40,8 mmoli) piridină și 40 ml diclorometan, într-o singură porțiune. După 35 min la 0°C, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 18 h. Se adaugă o soluție din 4,60 g (23,9 mmoli) acid citric și 50 ml metanol și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 50 min. După îndepărtarea solventului la vid, reziduul se reia în 125 ml diclorometan, se spală succesiv cu 100 ml soluție apoasă de NaOH 5% și 100 ml apă și se usucă pe  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Solventul se îndepărtează în vid și lichidul brun rezulta: se cromatografiază pe silicagel cu soluție 5% de metanol în diclorometan ca eluant, pentru a da 2,36 g de produs cleios. Se reia 2,10 g (5,34 mmoli) din baza liberă în 50 ml etanol, se filtrează și la filtrat se adaugă 650 mg (5,60 mmoli) acid maleic. Amestecul rezultat se încălzește până când se obține o soluție și solventul se îndepărtează la vid, obținându-se un produs solid portocaliu. Sarea se recrystalizează în mod repetat din metanol/acetat de etil și se obțin 1,18 g (20%) compus din titlu, sub formă de lamele aproape albe; punct topire 153-155°C. 635

Analiză pentru  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{S}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ :

Calculat: C 56,57% H 6,33% N 8,25%

Găsit: C 56,12 % H 6,30% N 8,20%

640

645

**Exemplul 17.** N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamidă (Z)-2-butendioat (1:1)

La un amestec din 2,60 g (9,77 mmoli) acid 4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilic, o cantitate catalitică de DMF și 30 ml diclorometan anhidru, la temperatura camerei, sub

655

# RO 117453 B1

660 atmosferă de azot, se adaugă 1,38 g (10,9 mmoli) clorură de oxalil, în picături, timp de 15 min și masa de reacție se agită la temperatura camerei. După 18 h, soluția galbenă de reacție se concentrează la vid, pentru a da 2,51 g de clorură de 4'-(trifluormetil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil sub forma unui lichid opalescent, care se utilizează fără purificare suplimentară.

665 La o soluție la 0°C din 2,50 g (8,13 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazin-butanamină, 1,31 g (12,9 mmoli) trietilamină și 75 ml diclormetan, sub o atmosferă de azot, se adaugă o soluție din 2,51 g (8,82 mmoli) clorură de 4'-(trifluormetil)-1,1'-bifenil-2-carbonil și 25 ml diclormetan, într-o singură porțiune. Masa de reacție se agită la 0°C timp de 0,5 h și apoi timp de 21,5 h la temperatura camerei. Masa de reacție se spală succesiv cu 75 ml soluție apoasă de NaOH 5% și cu 75 ml apă, se usucă pe K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și se concentrează la vid. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel cu soluție de etanol 5% în diclormetan ca eluant, obținându-se 3,29 g de produs sub forma unei spume albe.

670 La o soluție din 2,99 g (5,38 mmoli) bază liberă în 50 ml etanol se adaugă 0,656 (5,65 mmoli) acid maleic și soluția rezultată se concentrează la vid. Sarea se recristalizează din acetat de etil pentru a se obține 2,57 g (47%) compus din titlu, sub formă de pulbere albă; punct topire 158-160°C.

Analiză pentru C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

675 Calculat: C 60,80% H 4,95% N 6,26%  
Găsit: C 60,52 % H 5,06% N 6,15%

**Exemplul 18.** *N*-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]benzo[b]tiofen-2-carboxamidă (*Z*)-2-butendioat (1:1)

680 La o soluție la 0°C din 2,50 g (8,13 mmoli) de 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-il)-1-piperazin-butanamină, 1,24 g (12,2 mmoli) trietilamină și 100 ml diclormetan anhidru, sub atmosferă de azot, se adaugă 1,76 g (8,95 mmoli) clorură de benzo[b]tiofen-2-carbonil, prin picurare, timp de 15 min. Agitarea se continuă la 0°C timp de 1,5 h și la temperatura camerei timp de 17,5 h. Amestecul de reacție se spală succesiv cu 75 ml soluție apoasă de NaOH 5% și cu 75 ml apă, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și se concentrează. După cromatografie utilizând diclormetan ca eluant, se obțin 3,34 g produs solid alb.

685 La o soluție din 3,08 g (6,59 mmoli) bază liberă în 300 ml metanol la fierbere se adaugă 0,800 g (6,89 mmoli) acid maleic și soluția rezultată se concentrează la vid, obținându-se un produs solid alb. Sarea se recristalizează din metanol /acetat de etil și se obțin 3,07 g (64%) compus din titlu, sub formă de cristale albe, fine; punct topire 133-135°C.

690 Analiză pentru C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

Calculat: C 59,67% H 5,18% N 7,20%  
Găsit: C 59,60 % H 5,13% N 7,24%.

695 Compușii conform invenției sunt utili pentru tratarea psihozelor, datorită capacității lor de a provoca un răspuns antipsihotic la mamifere. Activitatea antipsihotică este determinată prin teste pe șoareci, printr-o metodă similară cu cele descrise de p. Protais ș. a., *Psychopharmacol.*, 50:1 (1976) și B. Costall, *Eur. J. Pharmacol.*, 50:39 (1978).

700 Subiecții șoareci masculi CK-1 (23-27 g) sunt găzduiți în grup, în condiții standard de laborator. Șoarecii sunt plasați individual în cuști din plasă de sârmă (4"x10") și sunt lăsați 1 h pentru adaptare și explorarea noului mediu. Apoi, li se injectează 1,5 mg/kg apomorfină, subcutanat, o doză care provoacă cățărarea tuturor subiecților, timp de 30 min. Compușii de testat pentru activitatea antipsihotică sunt injectați intraperitoneal sau sunt administrați în doze orale la diverse intervale de timp, de exemplu, 30 min, 60 min, etc., înainte de emiterea apomorfinei într-o doză de testare de 10-60 mg/kg.

705 Pentru evaluarea cățărării, sunt făcute 3 citiri la 10, 20 și 30 min după administrarea apomorfinei, conform următoarei scale:

# RO 117453 B1

Comportare la cățărare a șoarecilor cu	Scor
4 labe pe podea (fără cățărare)	0
2 labe pe perete (ridicare)	1
4 labe pe perete (cățărare completă)	2

710

Șoarecii care se constată că se cațără înainte de injectarea apomorfinei sunt îndepărtați.

În cazul cățărării complete la apomorfină, animalele stau agățate de pereții cuștii, mai degrabă nemișcate, pe o perioadă lungă de timp. În contrast, cățărările datorate unei stimulări motorii complete durează în mod uzual numai câteva secunde.

715

Scorurile de cățărare sunt totalizate individual (scor maxim: 6 de șoarece pentru 3 citiri) și scorul total al grupei de control (vehicul intraperitoneal - apomorfină subcutanat) este fixat la 100%. Procentul de răspuns la o doză de 20 mg/kg sau valorile ED<sub>50</sub> cu limite de siguranță de 95%, calculate printr-o analiză de regresie liniară a unora dintre compușii prezentei invenții, ca și a unui agent antipsihotic standard, sunt prezentate în tabelul 3.

720

*Tabelul 3*

Compus testat	Șoarece cățărat
N-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]etil]ftalimidă	-25% -25%
2-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-1H-izoindol-1-onă	-43% @ 20 IP @ 30
2-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]butil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dionă	-100%
N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]butil]-acetamidă	1,35 (1,1-1,67)MPK, IP @ 30
N-acetil-N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metil-propanamidă	-75% @ 20 ip @ 30
4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazin-butanamină (Z)-2-butendioat	-34% @ 20 mpk, ip
N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metil-propanamidă	1,3 mg/kg, ip
N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]butil]-adamantan-1-carboxamidă maleat	-79 @ 20 mg/kg, ip
N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-tiofen-carboxamidă (Z)-2-butendioat (1:1)	-100% @ 20 mg/kg, ip
4-(6-fluorbenzo[b]tlen-3-il)-1-[4-(izoindol-2-il)butil]piperazină (Z)-2-butendioat (1:2)	-33% @ 20 mg/kg, ip
Sulpiridă	14,5 mg/kg ip

725

730

735

740

745

# RO 117453 B1

Răspunsul antipsihotic este obținut atunci când compușii din prezenta invenție sunt administrați unui subiect care are nevoie de un astfel de tratament, sub forma unei doze orale, parenterale sau intravenoase, eficiente, de 0,01 la 50 mg/kg greutate corporală pe zi. Se subînțelege, totuși, că pentru orice subiect particular, regimurile specifice de dozare trebuie să fie ajustate conform necesității individuale și a judecății profesionale a persoanei care administrează sau supervizează administrarea compușilor menționați mai înainte. De asemenea, se înțelege că dozările precizate aici sunt numai cu titlu de exemplu și că nu limitează în nici un fel domeniul sau practica invenției.

Cantitățile eficiente de compuși din prezenta invenție pot fi administrate unui subiect prin oricare dintre metodele următoare: de exemplu, oral sub formă de capsule sau tablete, parenteral, sub formă de soluții sau suspensii sterile și, în unele cazuri, intravenos, sub formă de soluții sterile.

Compușii conform invenției, ei înșiși eficienți, pot fi formulați și administrați sub forma sărurilor lor de adiție acceptabile din punct de vedere farmaceutic pentru stabilitate, stabilitatea cristalizării, solubilitate mărită și altele asemenea. Sărurile de adiție acceptabile din punct de vedere farmaceutic, preferate, includ săruri ale acizilor minerali, de exemplu, acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic și alții asemenea, ca și ale acizilor organici cum ar fi săruri ale acizilor carboxilici dibazici, de exemplu acid maleic, acid fumaric și săruri ale acizilor carboxilici tribazici, cum ar fi acid carboxisuccinic, acid citric și alții asemenea.

Cantitățile eficiente de compuși conform invenției pot fi administrate oral, de exemplu, în capsule de gelatină sau comprimate în tablete. Pentru administrarea terapeutică orală, compușii conform invenției pot fi încorporați cu un excipient și utilizați sub formă de tablete, pilule, capsule, elixiruri, suspensii, siropuri, pișcoturi, gume de mestecat și altele asemenea. Aceste preparate trebuie să conțină cel puțin 0,5% compuși activi din invenție.

Tabletele, pilulele, capsulele, comprimatele și altele asemenea pot conține următoarele ingrediente: un liant, cum ar fi celuloză microcristalină, gumă de tragacanta sau gelatină; un excipient, cum ar fi amidon sau lactoză; un agent de dezintegrare cum ar fi acid alginic, Primogel, amidon de porumb și altele asemenea; un lubrifiant cum ar fi stearat de magneziu sau Sterotes; un agent de alunecare cum ar fi dioxid de siliciu coloidal; un agent de îndulcire cum ar fi sucroză sau zaharină; sau un agent de aromatizare, cum ar fi mentă, salicilat de metil sau aromă de portocale. Când forma unității de dozare este o capsulă, aceasta poate conține în afară de materialele de tipul celor de mai sus, un purtător lichid cum ar fi un ulei gras. Alte forme ale unităților de dozare pot conține diverse materiale care modifică forma fizică a unității de dozare, de exemplu, acoperiri. Astfel, tabletele sau pilulele pot fi acoperite cu zahăr, șelac sau alți agenți enterici de acoperire. Un sirop poate conține în afară de compușii activi, sucroză ca agent de îndulcire și anumiți conșervanți, pigmenți, coloranți și arome. Materialele utilizate la prepararea acestor diverse compoziții trebuie să fie pure din punct de vedere farmaceutic și netoxice în cantitățile utilizate.

În scopul administrării terapeutice parenterale, compusul activ conform invenției poate fi încorporat într-o soluție sau suspensie. Aceste preparate trebuie să conțină cel puțin 0,1% compus activ, dar poate fi și între 0,5 și circa 50% din greutatea compoziției. Cantitatea de compuși activi în astfel de compoziții este dozată potrivit. Compozițiile preferate și preparatele conform prezentei invenții sunt astfel formulate, încât o unitate parenterală de dozare conține între 0,5 la 100 mg de compus activ.

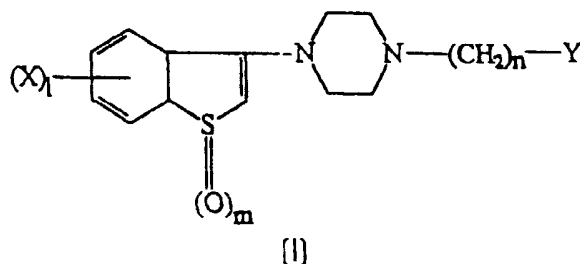
Soluțiile și suspensiile pot include, de asemenea, următoarele componente: un diluant steril, cum ar fi apă pentru injectare, soluție salină, uleiuri fixate, polietilenglicoli, glicerină, propilenglicol și alți solvenți sintetici; agenți antibacterieni, cum ar fi alcool benzilic sau metil paraben; antioxidanți cum ar fi acid ascorbic sau bisulfid de sodiu; agenți de chelare, cum ar fi acid etilendiaminotetraacetic; soluții tampon pentru ajustarea tonicității, cum ar fi clorură de sodiu sau dextroză. Preparatul parenteral poate fi inclus în fiole, seringi de unică folosință sau fiole cu doză multiplă, confecționate din sticlă sau material plastic.

# RO 117453 B1

## Revendicări

1. Derivați substituiți de benzotienilpiperazină, **caracterizați prin aceea că prezintă** formula generală I:

800

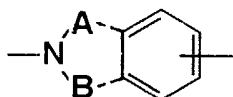


805

în care X este hidrogen, hidroxi, halogen, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino sau trifluormetil; Y este -CN sau -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, în care *l* este un număr întreg 1 sau 2; *m* este 0 sau un număr întreg 1 sau 2; *n* este un număr întreg 2, 3 sau 4, cu excepția cazului în care Y este CN, când *n* poate fi de asemenea 1; R<sup>1</sup> este hidrogen, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, sau alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil; R<sup>2</sup> este hidrogen, alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)carbonil, cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)carbonil, hidroxi alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil, fenilcarbonil, tienilcarbonil sau benzotienilcarbonil sau R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup>, împreună cu atomul de azot la care sunt atașați, formează ciclul

810

815



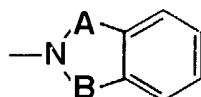
820

în care A este C=O sau CH<sub>2</sub> și B este C=C, CHOH, CH<sub>2</sub> sau CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> și Z este hidrogen, hidroxi, halogen, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino sau trifluoro; și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic. cu condiția ca atunci când X este hidrogen, *n* nu poate fi 4, și R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> nu pot fi, ambii, hidrogen.

825

2. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că X este hidrogen sau halogen și Y este -CN sau -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>**, în care *l* este un număr întreg 1; *m* este 0 sau un număr întreg 2; *n* este un număr întreg 2, 3 sau 4; R<sup>1</sup> este hidrogen, alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil; R<sup>2</sup> este definit în revendicarea 1 sau R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup>, împreună cu atomul de azot la care sunt atașați, formează ciclul

830



835

în care A și B sunt definiți mai sus și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

3. Derivați conform revendicării 1 sau 2, **caracterizați prin aceea că X este hidrogen sau halogen; Y este -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>**, *l* este un număr întreg 1; *m* este 0 sau un număr întreg 2; *n* este un număr întreg 2, 3 sau 4; R<sup>1</sup> este hidrogen, sau alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil; R<sup>2</sup> este hidrogen, alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)carbonil, cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)carbonil, hidroxi alchil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil, tienilcarbonil sau benzotienilcarbonil și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

840

4. Derivați conform revendicărilor 1 la 3, **caracterizați prin aceea că X este halogen; m este 0 și n este 4.**

845

5. Derivați conform revendicărilor 1 la 4, **caracterizați prin aceea că**, X este 6-F, R<sup>1</sup> este hidrogen sau acetyl și R<sup>2</sup> este hidrogen, izopropilcarbonil, adamantilcarbonil, 4-fluorofenilcarbonil, 2-tienilcarbonil, 2-benzotienilcarbonil, 2-hidroxi-2-metiletilcarbonil sau 2-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil].

850

6. Derivați conform revendicărilor 1 la 5, **caracterizați prin aceea că** includ:

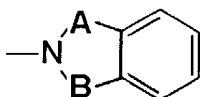
4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinbutanamină (Z)-2-butendioat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]acetamidă, N-acetil-N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metilpropanamidă, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-metilpropanamidă, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-4-fluorobenzamidă, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-adamantan-1-carboxamidă maleat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-tiofencarboxamidă (Z)-2-butendioat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-2-hidroxi-2-metilpropanamidă (Z)-2-butendioat, N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamidă (Z)-2-butendioat și N-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]benzo[b]tiofen-2-carboxamidă (Z)-2-butendioat.

855

860

7. Derivați conform revendicării 1 sau 2, **caracterizați prin aceea că** X este hidrogen sau halogen; Y este gruparea

865



l este 1, m este 0 sau 2, n este 2, 3 sau 4, A este C=O sau CH<sub>2</sub>; B este C=O, CHOH sau CH<sub>2</sub> sau CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; și săruri de adiție acide ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

870

8. Derivați conform revendicării 7, **caracterizați prin aceea că** includ compusul în care X este halogen, m este 0, n este 4.

9. Derivați conform revendicării 7 sau 8, **caracterizați prin aceea că** includ compusul în care X este 6-F, m este 0, n este 4, A este C=O sau CH<sub>2</sub> și B este C=O, CHOH sau CH<sub>2</sub>.

875

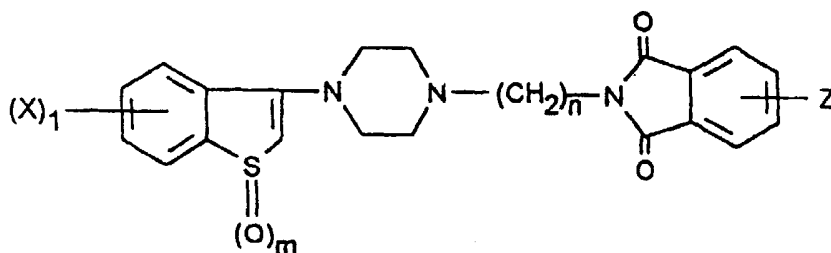
10. Derivați conform revendicării 1, 2, 7, 8 sau 9, **caracterizați prin aceea că** includ N-[2-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]etil]-ftalimidă, 2-[2-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-1H-izoindol-1-onă, 2-[2-[4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazinil]butil]-1H-izoindol-1,3-(2H)-dionă, 4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-[4-izoindol-2-il]butilpiperazină și 4-(6-fluoro(b)tien-3-il)-1-[4-izoindol-2-il]butilpiperazină, (Z)-2-butendioat.

880

11. Derivați conform revendicării 1 sau 2, **caracterizați prin aceea că** includ 4-(6-fluorobenzo[b]tien-3-il)-1-piperazin-butannitril (Z)-2-butendioat.

12. Procedeu pentru prepararea derivaților definiți în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** un compus cu formula generală II:

885

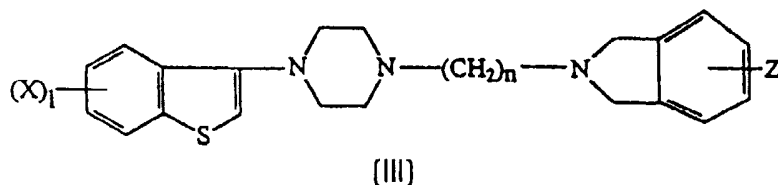


890

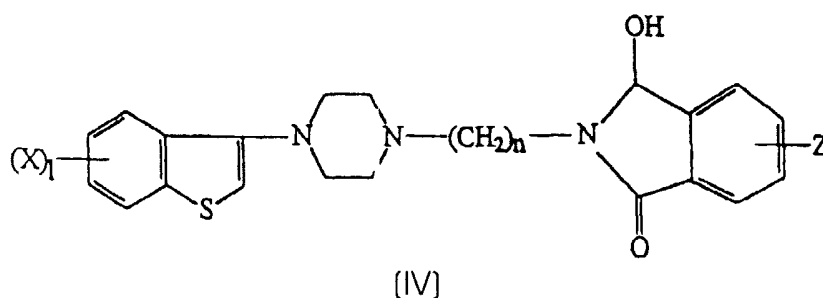
(II)

# RO 117453 B1

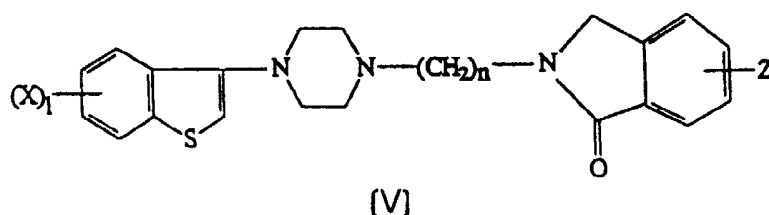
în care X, Z și  $l$ ,  $m$  și  $n$  sunt definiți mai sus, reacționează cu un agent reducător adecvat, cum ar fi hidru de litiu aluminiu, într-un solvent organic aprotic, la temperaturi în intervalul de la 25 la 75°C, preferabil la 50°C, și se formează un compus cu formula generală III:



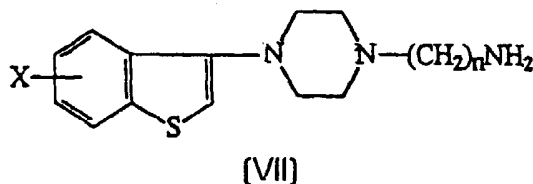
sau compusul cu formula generală IV:



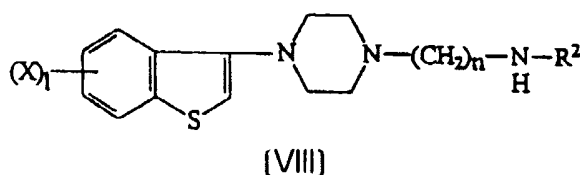
în care X, Z și  $n$  au semnificațiile definite mai sus și, opțional, se reduce compusul cu formula IV în prezență de trialchilsilan, și un acid carboxilic organic, într-un solvent organic, pentru a se forma lactama de formula V:



sau un compus cu formula generală II reacționează cu borohidru de sodiu și acid acetic, în alcool și apă, la o temperatură în intervalul de la 20 la 80°C, și se formează un compus cu formula generală VII:



și, opțional, se reduce compusul cu formula VII cu clorura unui acid organic, pentru a se forma compusul cu formula VIII:



în care R<sup>2</sup> este definit mai sus, într-un solvent organic aprotic, în prezență unui acceptor de acid, la o temperatură de la 0 la 30°C, preferabil la 20°C.

# RO 117453 B1

13. Compoziție farmaceutică care cuprinde derivații definiți în revendicarea 1, **caracterizată prin aceea că**, conține cel puțin 0,1% compus activ, preferabil între 0,5 și 50% în greutate, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Marin Elena**



**Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM**  
**Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci**