

SECCION TECNICA  
ASOCIACION I.P.C.  
CLAS. C07 A61  
SUBCLAS. D K

P.- 44.395

S 6586  
f 10277  
506/Km

377092

377892

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SPOFA SPOJENÉ PODNIEY, PRO ZDRAVOTNICKOU  
VÝROBU

entidad / de nacionalidad checoeslovaca

con domicilio en Husinecká 11a, Praga-Žižcov, Checoeslovaquia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10-PIPERAZINO-  
10, 11-DIHDRODIBENZO (b,f) TIEPINAS SUSTITUIDAS EN  
POSICION 8" (Clase Internacional C07d)

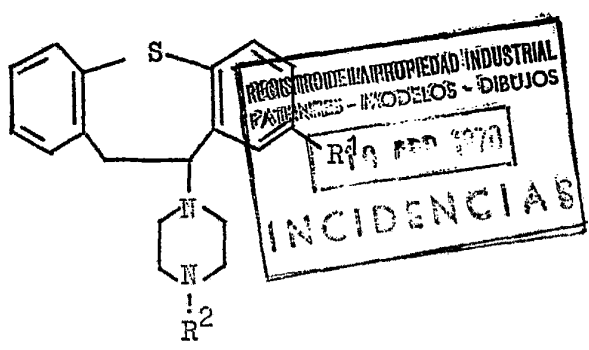
6.4.70

- 1 -

POOR  
QUALITY



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de 10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepinas 8-sustituídas de la fórmula general I



en que R<sup>1</sup> significa un radical alcoholo, alcoxi, alcohol-  
 tio con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo  
 R<sup>2</sup> significa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxial-  
 cohilo con 2 a 4 átomos de carbono, y de sus sales. Estas  
 15 sustancias muestran un importante efecto farmacodinámico  
 y pueden encontrar utilización en calidad de medicamentos  
 neurótropos y psicótropos.

Poseen especialmente una actividad amortiguado-  
 ra del sistema central desde moderada hasta muy intensa,  
 20 y en parte son también muy activos catalépticamente, ade-  
 más tienen un efecto antiserotonina, antihistamina y vasodi-  
 latatorio.

Una sustancia típica de acuerdo con el presente  
 invento la constituye la 8-metiltio-10-  $\sqrt{4}$ -(3hidroxipropil)  
 25 piperazino-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, la cual fue  
 ensayada farmacológicamente en forma de su diclorhidrato-  
 dihidrato. Su toxicidad aguda en ratones después de admi-  
 nistración intravenosa (DL<sub>50</sub>) asciende a 44 mg/kg. En el en-  
 sayo de la barra rotatoria después de administración intra-  
 30 venosa a los ratones, la sustancia ya en muy pequeñas dosis



provoca perturbaciones de la coordinación de los movimien-  
 tos; la dosis activa media en este ensayo ( $DE_{50}$ ) en el mo-  
 mento del efecto máximo (40 minutos después de la adminis-  
 tración de la sustancia) es de 0,11 mg/kg; además la sus-  
 5 tancia potencia esencialmente la narcosis de tiopental en  
 ratones después de administración intravenosa. La dosis  
 ulbral, que ya prolonga significativamente de modo esta-  
 dístico el sueño del tiopental, es de 0,025 mg/kg. Tam-  
 bién en el ensayo de catalepsia en ratas es muy activa la  
 10 sustancia; la dosis, que provoca la catalepsia en 50% de los  
 animales después de administración intraperitoneal ( $DE_{50}$ )  
 es de 0,62 mg/kg. Ya a partir de la dosis de 0,1 mg/kg, la  
 sustancia tiene después de administración intraperitoneal  
 un efecto antiserotonina en ratas, en ensayos "in vivo".  
 15 En la dosis de 10 mg/kg, intraperitonealmente, la sustan-  
 cia no influye sobre la ptosis con reserpina en ratones;  
 después de administración oral de la dosis de 50 mg/kg,  
 antagoniza sólo de modo estadísticamente insignificante el  
 efecto ulcerógeno de la reserpina en ratas. Finalmente, se  
 20 encontró en esta sustancia además un pronunciado efecto  
 antihistamina en cobayas "in vivo" en el ensayo de desin-  
 toxicación con histamina, y además un pronunciado efecto  
 hipotérmico, dilatador de los vasos e importantemente in-  
 hibidor de la inflamación.

25 En comparación con el preparado neuroléptico co-  
 nocido "Chlorpromazin", la sustancia indicada es 5 veces  
 más activa en el ensayo de la varilla rotatoria, 10 veces  
 más activo en el ensayo de la potenciación de la narcosis  
 de tiopental, aproximadamente 13 veces más activo en el  
 30 ensayo de la catalepsia; al mismo tiempo, es sólo un poco más





10 370

piadas, además de la piperazina propiamente dicha, por ejemplo, 1-(2-hidroxiethyl)-piperazina, 1-(3-hidroxi-propil)-piperazina, 1-(4-hidroxi-butyl)-piperazina y 1-(3-hidroxi-butyl)-piperazina.

La reacción de sustitución se conduce, bien sea sin utilización de un disolvente, es decir en el correspondiente componente de piperazina en exceso, que sirve en calidad de medio de reacción, bien sea por utilización de un disolvente, tal como benceno, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, etc. La reacción se lleva a cabo a temperatura elevada y utilizando un exceso de al menos 2 a 5 veces del componente de piperazina. El aislamiento de los productos está descrito con detalle en los ejemplos.

Los compuestos de acuerdo con el invento constituyen bases fuertes cristalizables en su mayor parte que, por neutralización con ácidos inorgánicos u orgánicos, proporcionan sales que cristalizan muy bien. Para fines terapéuticos, son especialmente apropiados los correspondientes clorhidratos y maleatos.

Los siguientes ejemplos deben sobre todo ilustrar el invento con más detalle, pero sin limitarlo sólo a las condiciones indicadas.

#### Ejemplos.

1.- Una solución de 15,0 g de 8-metoxi-10-cloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f) tiepina y 22,0 g de piperazina anhidra en 30 ml de cloroformo se pone en ebullición bajo reflujo durante 6 horas en baño María hirviente. Después de esto, se evapora cloroformo bajo presión reducida y se reparte el residuo por agitación entre 150 ml de benceno y 150 ml de agua. Se separa la capa bencénica, se lava con



100 ml más de agua y se agitan a fondo con 100 ml de ácido clorhídrico 3N. Tiene lugar la separación del clorhidrato sólido del producto, que después de algunas horas de reposo se filtra con succión, se añade a la fase acuosa ácida (separada del filtrado), y se alcaliniza el conjunto con amoníaco acuoso. Se extrae la base separada con benceno, se seca el extracto con carbonato de potasio anhidro, y se concentra por evaporación. Se obtienen 12,1 g de 8-metoxi-10piperazino-10, 11-dihidro-dibenzo(b,F)tiepina en forma de base bruta, que se neutraliza en una solución etanólica con dos equivalentes de ácido maleico. Desde la solución etanólica se separa, después de añadir éter, el di(hidrógeno maleato) cristalizado de la base citada, el cual funde a 155-157°C (en etanol-éter).

2.- De manera análoga al ejemplo precedente, por reacción de 16,0 g de 8-metil-10-cloro-10, 11-dihidro-dibenzo(b,f)tiepina con 22,0 g de piperazina anhidra en 30 ml de cloroformo, se obtienen 11,8 g de la base bruta de la 8-metil-10-piperazino-10, 11-dihidro-dibenzo(b,f)tiepina, que cristaliza con rapidez y que después de recrystalizar en un pequeño volumen de acetona funde a 94-96°C. El correspondiente espectro de U.V. en metanol muestra máximos de absorción a 214,5 y 275 nm y el espectro de IR (en nujol) muestra bandas características a 759, 795, 831, 886 y 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

Por neutralización de la base con ácido maleico en etanol y por subsiguiente adición de éter se obtiene el maleato cristalizado con p. de f. 162-163°C, con descomposición (en etanol-éter).

3.- Una mezcla de 8,0 g de 8-metoxi-10-cloro-10,

10 APR



11-dihidrodibenzo (b,f)tiepina y 5,5 g de 1-(3-hidroxi-propil)-piperazina se calienta durante 3 horas en un baño a 120-125°C. Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción con 100 ml de agua y se extrae con benceno. La solución bencénica se lava en primer lugar con agua y después se agita a fondo con 100 ml de ácido clorhídrico 3 N. El clorhidrato separado se filtra con succión, se añade a la fase acuosa (separada del filtrado) y se alcaliniza el conjunto con solución de hidróxido de sodio al 15% en exceso. La base liberada se extrae con benceno, se seca el extracto con carbonato de potasio anhidro y se concentra por evaporación. Se obtiene la base bruta de la 8-metoxi-10-4-(3-hidroxi-propil)-piperazino7-10, 11-dihidrodibenzo (b,f)tiepina con un rendimiento de 7,8 g. Por neutralización con ácido malcico, esta base proporciona el di(hidrógenomaleato) cristalizado con p. de f. 114-115°C (en etanol).

4.- De modo análogo al Ejemplo precedente, se lleva a cabo la reacción de 8,0 g de 8-metiltio-10-cloro-10, 11-dihidrodibenzo (b,f)tiepina con 11,8 g de 1-(3-hidroxi-propil)piperazina a 120°C y con una duración de reacción de 6 horas. Por un procedimiento de aislamiento análogo ya citado, se obtienen 9,9 g de la base cristalizada de la 8-metiltio-10-4-(3-hidroxi-propil)-piperazino7-10, 11-dihidrodibenzo (b,f)tiepina con P. de f. 93-95°C (en benceno-éter de petróleo). Por neutralización con ácido clorhídrico en solución etanólica, esta base proporciona el correspondiente diclorhidrato cristalizado, que se separa en forma de dihidrato. P. de f. 223-226°C (en etanol acuoso-éter).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoeslovaquia el 24 de marzo de 1969, núm. PV 2095-69

SECRET

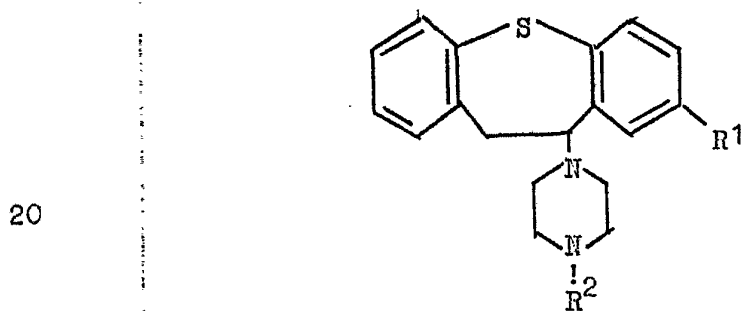
10 APR 1950  
SECRET

se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-  
tututo sobre Propiedad Industrial.

### REIVINDICACIONES

10 Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
te de Invención en España por VEINTE años son los si-  
guientes:

15 1.- Procedimiento para la preparación de 10-pi-  
perazino-10, 11-dihidrodibenzo (b,f) tiepinas sustituidas  
en posición 8 de la fórmula general I

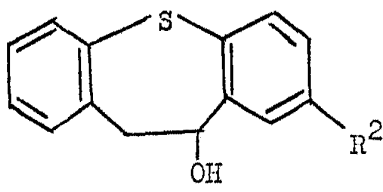


25 en que R<sup>1</sup> significa un radical alcohilo, alcoxi o alcohol-  
tio con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometi-  
lo, R<sup>2</sup> significa un átomo de hidrógeno o un radical hidro-  
xialcohilo con 2 a 4 átomos de carbono, y sus sales, ca-  
racterizado porque se somete a ésteres susceptibles de  
reaccionar de los alcoholes de la fórmula general II

7.4.76  
30

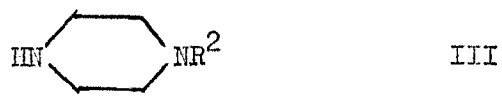
377892

10 ABR 1970



en que R<sup>1</sup> significa lo mismo que en la fórmula I, especialmente a correspondientes halogenuros, alcansulfonatos y arensulfonatos, a una reacción de sustitución con piperazinas de la fórmula general III

10



en que R<sup>2</sup> significa lo mismo que en la fórmula I, después de lo cual se transforman las bases resultantes, eventualmente por neutralización con ácidos, en correspondientes sales farmacodinámicamente inocuas.

15

2.- Procedimiento para la preparación de 10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo (b,f) tiepinas sustituidas en posición 8.

20

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, 10 ABR. 1970

P.A.

Alberto *[Signature]*  
Por Poderes

25

30

7.4.70 LJM.

**377892**