

P.- 46.182

S 6872-f
10.364 506/Km.

384866

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE 07 A61

SUBCLAS. D K

20 NOV 1970



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de S P O F A SPOJENÉ PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU
VÝROBU

entidad / de nacionalidad checoeslovaca

con domicilio en Husinecká 11a, Praga -Zizkov, Checoeslova-
quia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS 10-PIPERAZINO-
10,11-DIHIODIBENZO/B,F/TIETINAS"

(Clase Internacional C07d)

16.11.70.

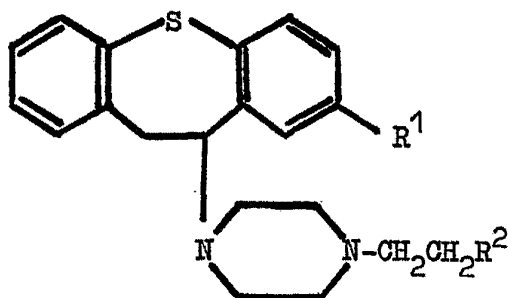
- 1 -

384866



El invento concierne a un procedimiento pa
ra la preparación de nuevas 10-piperazino-10,11-dihidrodi
benzo/b,f/tiepinas de la fórmula general I

5



10

I

15

en la cual: R^1 significa un átomo de hidrógeno o de haló-
geno, un grupo trifluorometilo, un radical alcohilo, al-
coxi o alcohiltio con 1 hasta 4 átomos de carbono; R^2 sig-
nifica un grupo $-CN-$, $-COOH-$ o $-COOR^3$, en el que R^3 repre-
senta un radical alcohilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,
un grupo $-CONH_2$, un grupo $-CONR^4R^5$ sustituido, en el que
 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo
con 1 hasta 4 átomos de carbono; y R^5 representa un radi-
cal alcohilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, y finalmen-
te un radical acilo $-COR^6$, en el que R^6 representa un ra-
dical alcohilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o un radi-
cal fenilo, y sus sales con ácidos orgánicos o inorgáni-
cos.

25

Los compuestos de la fórmula general I y
sus sales tienen, después de administración oral a los ra-
tones y ratas, una pronunciada actividad amortiguadora
central, que se muestra por ejemplo en el ensayo de la ba-
rra rotatoria. Además, poseen una elevada actividad cata-
léptica en el ensayo con ratas. En ambos sentidos, supe-

30
16.11.70.



ran al agente curativo psicótrope conocido "Cloropromazina". Un ejemplo típico de los compuestos de acuerdo con el invento lo constituye la 8-cloro-10- $\overline{4}$ -(2-aminocarbonil) piperazino $\overline{7}$ -10,11-dihidrodibenzo/b,f/teipina (fórmula I, R¹ significa un átomo de cloro, R² significa el grupo -CONH₂), que fue ensayado en forma del tartrato normal. En la tabla siguiente, se indican las dosis activas medias (DE₅₀ en mg/kg) en el ensayo de la barra rotatoria con ratones y en el ensayo de catalepsia con ratas, a saber en parte para la sustancia de acuerdo con el invento citada, y en parte para la Cloropromazina.

Sustancia	Ensayo de la barra rotatoria DE ₅₀ mg/kg	Acción cataléptica DE ₅₀ mg/kg
Fórmula I, R ¹ = Cl		
15 R ² = CONH ₂	2,8	3,3
Cloropromazina	8,2	16,0

A partir de los valores de la tabla, se desprende con claridad que la sustancia de acuerdo con el invento es esencialmente más eficaz en los dos ensayos y por lo tanto tiene buenas condiciones previas para la utilización en el tratamiento de enfermedades psíquicas. Su toxicidad es solo un poco mayor que la toxicidad de la Cloropromazina (la DL₅₀ de la cloropromazina en ratones después de administración oral es en promedio de 198 mg/kg, y la de la sustancia de acuerdo con el invento es en promedio de 128 mg/kg).

De acuerdo con el invento, se preparan los nuevos compuestos de la fórmula general I haciendo reaccionar derivados de ácido acrílico de la fórmula general II

16.11.70.

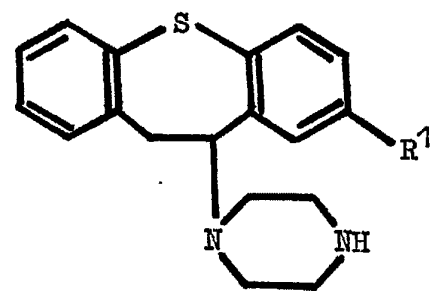
20


384866



en que R^2 significa lo mismo que en la fórmula I, con ami
nas secundarias de la fórmula general III

5



III

10

en que R^2 significa lo mismo que en la fórmula I, después
de lo cual se transforman los productos básicos resultan-
tes, por neutralización con ácidos inorgánicos u orgáni-
cos, en sales correspondientes.

15

La reacción se lleva a cabo convenientemen-
te en butanol terciario en calidad de medio de reacción,
a una temperatura de 50°C y en presencia de hidróxido de
triethylbencilamonio en calidad de catalizador.

20

En la última etapa se utiliza para la neu-
tralización de los productos básicos, en calidad de ácido
orgánico, preferentemente el ácido maleico.

25

En la realización del procedimiento de
acuerdo con el invento pueden servir como componentes de
reacción de la fórmula general II, además del ácido acrí-
lico sólo, también sus ésteres, su nitrilo, amidas y sus
amidas sustituidas, además alcoholvinilcetonas, o fenil-
vinilcetona. La reacción de adición se lleva a cabo bien
sea con un exceso moderado o considerable del componente
de la fórmula general II, bien sea sin utilización de un
disolvente, o en un disolvente orgánico apropiado. Como

30
16.11.70.



5 medio especialmente bien apropiado, se ha acreditado en este tipo de reacción el butanol terciario. Las reacciones transcurren con suficiente rapidez ya a temperaturas moderadamente elevadas (alrededor de 50°C) y proporcionan los productos finales con buenos rendimientos. Para facilitar la adición sirven catalizadores del grupo de los hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo hidróxido de trietilbencilamonio.

10 Los productos de la fórmula general I obtenidos son de naturaleza básica y por neutralización con ácidos orgánicos o inorgánicos proporcionan sales cristalinas. Si para la neutralización se utilizan ácidos farmacodinámicamente inocuos, las sales obtenidas pueden servir para fines terapéuticos. Incluso en forma de las sales, los productos preparados de acuerdo con el invento son sólo poco solubles en agua y por lo tanto son apropiados para la preparación de formas medicamentosas orales.

15 Otras particularidades del procedimiento de preparación de acuerdo con el invento se pueden observar en los ejemplos. Estos sirven solamente para ilustrar el invento, pero sin limitarlo de ningún modo.

Ejemplos.

25 1.- A una suspensión de 35 g de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/teipina en 250 ml de butanol terciario se añaden a 30°C 3 ml de una solución metanólica al 50% de hidróxido de trietilbencilamonio, y a esto se añaden gota a gota 16,8 g de acrilonitrilo en otros 60 ml de butanol terciario. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 30°C y luego durante 3 horas en un baño María a 50°C. Bajo presión reducida se

30
16.11.70.

384866

20



separa por destilación el disolvente y se disuelve el residuo cristalino en 350 ml de benceno. La solución se agita a fondo con 280 ml de HCl 3 N, el clorhidrato cristalino del producto separado se filtra con succión, se lava con agua y un poco de benceno. Luego se suspende en 1200 ml de agua, se alcaliniza la suspensión con 175 ml de amoníaco acuoso concentrado y se extrae con benceno la base liberada. El extracto se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro, y se le separa por evaporación. El residuo constituye la 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-cianoetil)-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina cristalina casi pura, que funde a 108-111°C, rendimiento 37,0 g, es decir 92%. Por una recristalización en etanol se obtiene el producto analíticamente puro con p. de f. 111-112°C.

Por neutralización con ácido maleico en etanol se obtiene el maleato cristalino con p. de f. 170-171°C que se puede introducir en agua para formar una solución al 0,2-0,3%.

2.- En 60 ml de butanol terciario anhidro se suspenden 10 g de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, se añade 1 ml de una solución metanólica al 50% de hidróxido de trietilbencilamonio y, bajo agitación, se añade gota a gota a esto una solución de 7,8 g de éster metílico de ácido acrílico en 15 ml de butanol terciario. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 30°C y luego durante 2 horas a 50°C. Después de reposar durante la noche, se separa el butanol terciario por evaporación bajo presión reducida, se disuelve el residuo oleoso oscuro en 100 ml de benceno, se lava la solución con agua y después de esto se agita a fondo con 80 ml de HCl 3 N. El clorhidrato del producto sólido separado se filtra con succión, se lava con agua y con benceno.

30
16.11.70.



Luego se suspende en 500 ml de agua, por alcalinización con amoníaco acuoso se pone en libertad la base, y se aísla ésta por extracción con benceno. El extracto se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se separa por evaporación. El residuo oleoso constituye la 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-metoxicarboniletíl)-piperazino $\sqrt{7}$ -10, 11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina casi pura. Rendimiento: 8,0 g. Al reposar ésta cristaliza para formar la sustancia sólida, que después de cristalizar una vez en etanol es analíticamente pura y funde a 100-101°C. Por neutralización con ácido maleico en metanol, proporciona el maleato cristalino con p. de f. 144-145°C (en metanol).

3.- De manera análoga a los ejemplos precedentes se lleva a cabo la reacción de 48 g de 8-metiltio-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina y 36 g de acrilato de metilo en 360 ml de butanol terciario anhidro. Se obtienen 55 g (92%) de 8-metiltio-10- $\sqrt{4}$ -(2-metoxicarboniletíl)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina cristalizada con p. de f. 117-119°C (en acetona).

4.- De manera análoga a los ejemplos precedentes se lleva a cabo la reacción de 10,0 g de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina con 6,5 g de amina de ácido acrílico en 80 ml de butanol terciario. Se obtienen 11,4 g de 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-aminocarboniletíl)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, con p. de f. 210-211°C (en etanol). Por neutralización con ácido maleico en etanol acuoso, la base proporciona el maleato cristalino correspondiente con p. de f. 169 - 170°C (en etanol acuoso).

30
16.11.70.

5.- De manera análoga a los ejemplos prece

384866



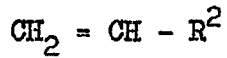
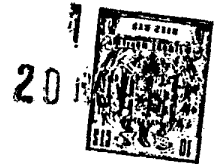
5 dentes se lleva a cabo la reacción de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina con 6,3 g de metilvinilcetona en 60 ml de butanol terciario. Se obtienen 13,4 g de un producto no enteramente homogéneo que no
10 cristaliza, el cual para la purificación es cromatografiado sobre una columna preparada previamente a base de 250 g de óxido de aluminio y es eluido con benceno. Por evaporación de los eluatos en benceno se obtienen 7,6 g de 8-cloro-10-4-(3-oxobutil)-piperazino7-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina en forma pura, que funde a 126-128°C (en etanol). Por neutralización con ácido maleico en etanol proporciona el correspondiente maleato cristalizado con p. de f. 122-125°C (en etanol).

15 6.- De manera análoga a los ejemplos precedentes, por adición de ácido acrílico con 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, se obtiene la 8-cloro-10-4-(2-carboxietil)-piperazino7-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina con p. de f. 175-178°C, que se separa a partir de etanol acuoso en forma de monohidrato. Por
20 neutralización con ácido maleico en etanol, la base proporciona el correspondiente maleato cristalizado con p. de f. 184-185°C (en etanol).

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Checoeslovaquia, el 25 de Octubre de 1969, bajo el Nº PV 7107-69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

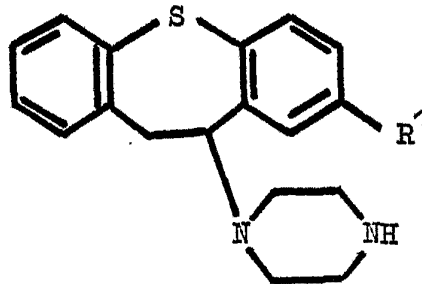
16.11.70.

384866



II

donde R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I,
con aminas secundarias de la fórmula general III



III

5 donde R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I,
después de lo cual los productos básicos resultantes se
transforman en las sales correspondientes por neutraliza-
ción con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en
ter-butanol como medio de reacción, a una temperatura de
50°C en presencia de hidróxido de trietilbencilamonio en
calidad de catalizador.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque para la neutralización de los
productos básicos se emplea el ácido maleico en calidad
de ácido orgánico.

4.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS
10-PIPERAZINO-10,11-DIHIODIBENZO/B,F/TIEPINAS.

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

16.11.70.

Mc

384866

20 NOV 1970



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

20 NOV. 1970

Madrid,

P.A.

ANEXO
For Foreign

ME

G.D.S.
16.11.70.