

P.- 46.183

S 6873-f. 10367
506/Km.

384867

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
GRUPO <u>D</u>	<u>K</u>

Memoria descriptiva

21



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SPOFA SPOJENÉ PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU
VÝROBU

entidad / ~~de nacionalidad~~ checoeslovaca

con domicilio en Husinecká lla, Praga - Žižkov,
Checoeslovaquia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDOXI-
MAS"

(Clase Internacional C07d)

19.11.7P

384867

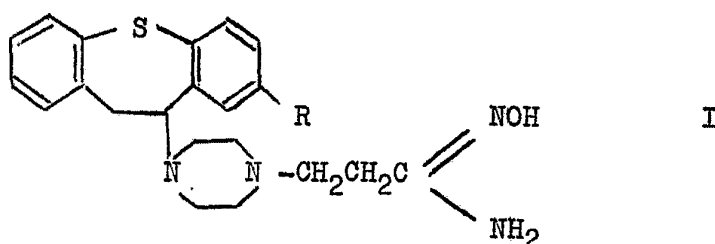
21 NO



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas amidoximas de la serie de la 10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina de la fórmula general I

5

10



15

en la que R significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometilo, un radical alcohilo, alcoxi o alcoholtilio con 1 hasta 4 átomos de carbono, y sus sales.

20

Los compuestos de la fórmula general I tienen, después de administración oral a ratones y ratas, una importante actividad amortiguadora central, que se muestra por ejemplo en el ensayo de la barra rotatoria.

25

Además, poseen una elevada actividad cataléptica. En ambos sentidos superan al preparado psicótropo conocido "Clorpromazina". Un ejemplo típico de los compuestos de acuerdo con el invento lo constituye la 8-cloro-10-[4-(3-amino-3-oximinopropil)-piperazino]-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina (fórmula I, R = Cl), que fue ensayada en forma del maleato normal. En la siguiente tabla se indican las dosis eficaces medias (DE₅₀) en el en-

30

384867

sayo de la barra rotatoria con ratones y en el ensayo de la catalepsia con ratas, y además las dosis letales medias (DL₅₀) en ratones, a saber en parte para la sustancia citada de acuerdo con el invento y en parte para la cloropromazina. Todos los valores fueron determinados después de administración oral y están dados en mg/kg.

	Sustancia	Ensayo de la barra rotatoria DE ₅₀ mg/kg	Efecto cataléptico DE ₅₀ mg/kg	Toxicidad DL ₅₀ mg/kg.
10	Fórmula I, R = Cl	4,7	2,2	210
15	Cloropromazina	8,2	16,0	198

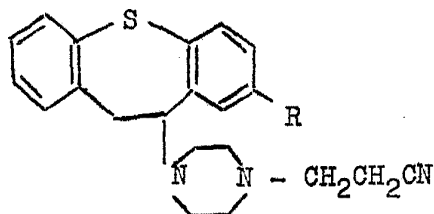
A partir de los valores de la tabla se desprende con claridad que la sustancia de acuerdo con el invento es, en los dos ensayos, esencialmente más eficaz (especialmente en el ensayo de la catalepsia, la diferencia entre los efectos es de importancia en el orden de magnitud) que la Cloropromazina, y por lo tanto tiene buenas condiciones previas para la administración en el tratamiento de las enfermedades psíquicas. Su toxicidad es en este caso todavía algo más pequeña que la de la Cloropromazina.

De acuerdo con el invento, los compuestos de la fórmula general se preparan haciendo reaccionar hidroxilamina con nitrilos de la fórmula general II

384867



5



10

en la que R significa lo mismo que en la fórmula I, después de lo cual se transforman las bases resultantes por neutralización con ácidos orgánicos o inorgánicos en sales correspondientes.

15

La reacción se lleva a cabo convenientemente con hidroxilamina libre en 1-butanol, a temperaturas de 80 hasta 100°C. Las amidoximas resultantes son sustancias básicas bien cristalizables las cuales por neutralización con ácidos proporcionan sales igualmente bien cristalizables.

20

Otras particularidades del procedimiento del invento se desprenden del Ejemplo, que ilustra solamente las posibilidades del invento pero de ninguna manera debe agotarlo totalmente.

25

Ejemplo.- A una solución moderadamente caliente de 9,55 g de 8-cloro-10-[4-(2-cianetil)-piperazino]-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina en 40 ml de 1-butanol se añade una solución de 1,65 g de base de hidroxilamina en 45 ml de 1-butanol y se deja reposar la mezcla de reacción durante 2 días a la temperatura ambiente. Después de

30



5 esto se calienta durante 16 horas a 80-90°C y se deja reposar durante la noche en frío. Por filtración con succión se obtiene 8-cloro-10-[4-(3-amino-3-oximinopropil)-piperazino]-10,11-dihidrodibenzo/b,f/teipina con un rendimiento de 6,2 g. Después de recrystalizar en 1-butanol, el producto funde a 202-204°C. Por neutralización con ácido maleico se obtiene el correspondiente maleato con p. de f. 134-136°C (en etanol).

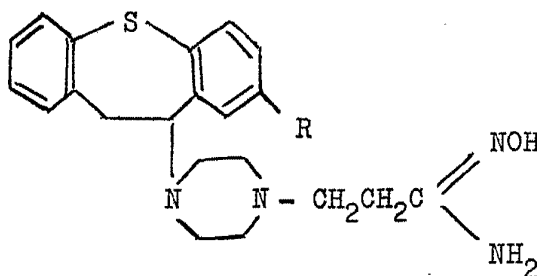
10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, con fecha 25 de Octubre de 1969, bajo el Nº PV 7110-69, se acoge a los beneficios de artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidoximas de la serie de la 10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/teipina de la fórmula general I

20



19.11.70

ME

384867

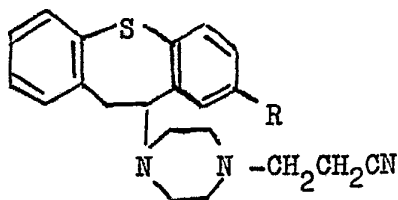
21 NOV



donde R significa un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 un grupo trifluorometilo, un radical alcoholo, alcoxi o
 alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, y de sus sales,
 caracterizado porque se hace reaccionar hidroxilamina
 con nitrilos de la fórmula general II

5

10



II

15

donde R significa lo mismo que en la fórmula I, después
 de lo cual las bases resultantes se transforman en las
 sales correspondientes por neutralización con ácidos inor-
 gánicos u orgánicos.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación
 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con
 hidroxilamina libre, en 1-butanol, a temperaturas de 80
 a 100°C.

25

3.- Procedimiento para la preparación de nue-
 vas amidoximas.

384867

21 NOV



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

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

Madrid, 21 NOV. 1970

P.A.

Alberto de Elzajur
Por Foda

19.11.70

BDG/.

- 7 -

ME