

P.- 46.600

S. 6930
505/P

380 1

SECCION TECNICA
CLASIFICACION C 07 A 61
FOLIOS d k



30 DIC 70

Memoria descriptiva

386311

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SPOFA Spojené Podniky Pro Zdravotnickou Výrobu

entidad / de nacionalidad checoslovaca

con domicilio en Husinecká lla, Praga, Checoslovaquia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS HIDROXIALCOHIL-PIPERAZINICOS DE LA SERIE DE DIBENZO/B,F/TIEPINA"

(Clase Internacional CO7d)

386311

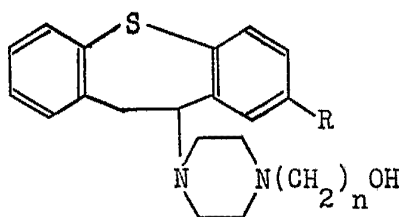
30 DIC. 1970



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados hidroxialcoholpiperazínicos de la serie de la dibenzo/b,f/tiepina de la fórmula general I

5

10



/I/

15

20

25

en que R significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un grupo alcoholo, alcoxi o alcoholtilio con 1 hasta 4 átomos de carbono, y n significa un número entero de 2 hasta 3, y de sus sales. Estas sustancias muestran una actividad farmacodinámica pronunciada, que dá lugar a su eventual aptitud para la utilización como medicamento o agente curativo neurótropo y psicótropo. Poseen especialmente una actividad amortiguadora del sistema nervioso central desde moderada hasta muy intensa, y en parte son catalépticamente muy activas, además desarrollan una elevada actividad hipotérmica, potencian el efecto de los hipnóticos, y tienen también una actividad antiserotonínica, antihistaminica y dilatadora de los vasos.

Un ejemplo típico de los compuestos de acuerdo con el invento lo constituye la 8-metiltio-10[4-(3-hidroxipropil)-piperazino]-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, que fue ensayada farmacológicamente en forma de su diclorhidrato-dihidratado. Su toxicidad aguda en ratones después de administración intravenosa (DL_{50}) asciende a 44 mg/kg. En el ensayo de la barra rotatoria, después de administración

30
21.12.70

386311 30012



5 intravenosa a los ratones, la sustancia desencadena ya en muy pequeñas dosis perturbaciones de la coordinación de los movimientos; la dosis eficaz media (DE₅₀) en este ensayo en el momento del máximo efecto (40 minutos después de la administración de la sustancia) es de 0,11 mg/kg; además, la sustancia potencia esencialmente la narcosis con tiopental en ratones después de administración intravenosa.

10 La dosis de umbral, que prolonga ya de modo estadísticamente significativo el sueño con tiopental, asciende a 0,025 mg/kg. También en el ensayo de catalepsia en ratas es muy activa la sustancia; la dosis, que desencadena la catalepsia en 50% de los animales después de administración intraperitoneal (DE₅₀), asciende a 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 ensayo "in vivo". En la dosis de 10 mg/kg intraperitonealmente, la sustancia no influye sobre la ptosis con reserpina en ratones; después de administración oral de la dosis de 50 mg/kg antagoniza sólo de manera estadísticamente insignificante el efecto ulcerógeno de la reserpina en ratas. Finalmente, con esta sustancia se encontró además un efecto antihistamínico pronunciado en cobayas "in vivo" en el ensayo de la desintoxicación con histamina, y además pronunciados efectos hipotérmico, dilatador de los vasos, y un importante efecto inhibidor de la inflamación.

15

20

25

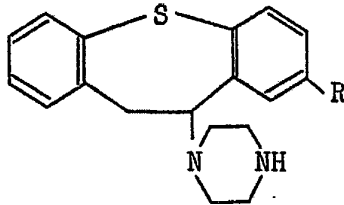
30 En comparación con el preparado neuroléptico conocido "Cloropromazina", la sustancia citada es 5 veces más activa en el ensayo de la barra rotatoria, 10 veces más activa en el ensayo de la potenciación de la narcosis con tiopental, aproximadamente 13 veces más activa en el

ensayo de catalepsia; al mismo tiempo, es sólo un poco más tóxica, de modo que su índice de eficacia supera en varias veces al de la "cloropromazina".



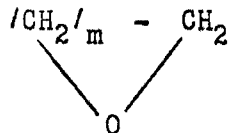
30000

De acuerdo con el invento los compuestos de la fórmula general I, se preparan haciendo reaccionar aminas secundarias de la fórmula general II



/II/

en que R significa lo mismo que en la fórmula I, con óxidos de alcoholeno de la fórmula general III



/III/

en que m significa 1 ó 2, después de lo cual se transforman los productos básicos obtenidos, eventualmente por neutralización con ácidos orgánicos o inorgánicos, en las correspondientes sales.

Las reacciones con los óxidos de alcoholeno citados, es decir concretamente con óxido de etileno u óxido de trimetileno, transcurren ya a la temperatura ambiente, en disolventes inertes apropiados, por ejemplo éteres, hidrocarburos aromáticos, etc. y proporcionan las bases aisladas con elevados rendimientos.

Otros detalles sobre el procedimiento de acuerdo con el invento, que conciernen especialmente a la realización de la reacción y al aislamiento de los productos, se pueden observar en los siguientes ejemplos:

Ejemplo.

30

1.- A una solución de 8,9 g de 10-piperazino-

21.12.70

386311 30 DIC 1970



10,11-dihidro-dibenzo/b,f/tiepina en 60 ml de benceno absoluto se introduce bajo agitación a la temperatura ambiente óxido de etileno gaseoso, hasta que el aumento de peso asciende a 1,5 g. Después de esto se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 60°C bajo reflujo y finalmente se separa por destilación el benceno. Se agita el residuo cristalino con un poco de etanol y se le filtra con succión. Se obtienen 9,5 g de 10- \int 4-(2-hidroxietyl)-piperazino \int -10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, la cual después de recristalización en etanol acuoso funde a 108-110°C. Por neutralización con ácido maleico, la base proporciona el correspondiente maleato, que funde a 129-130°C.

2.- A una solución de 10,5 g de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina en 50 ml de benceno absoluto, se añade gota a gota bajo agitación a 10°C en el espacio de 15 minutos una solución enfriada con hielo de 1,5 g de óxido de etileno en 20 ml de éter absoluto. Después de esto se eleva la temperatura de la mezcla de reacción gradualmente hasta la moderada ebullición bajo reflujo. A lo largo de 2 horas más se calienta la mezcla de reacción en un baño mantenido a 50-60°C y luego se separa por destilación el disolvente bajo presión reducida.

El residuo oleoso (11,5 g) constituye la 8-cloro-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-piperazino \int -10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina bruta. Recubriendo por vertido con una mezcla de éter de petróleo - benceno tiene lugar la cristalización del residuo. Después de recristalizar el producto bruto en etanol al 90% se obtiene la base pura en forma del hemidrato con p. de f. 103-105°C. Por neutralización con ácido maleico éste proporciona el corres

386311

30L



pondiente maleato con p. de f. 165-166°C.

3.- A una solución de 8-metiltio-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina en 80 ml de benceno absoluto se añade gota a gota bajo agitación una solución de 2,5 g de óxido de trimetileno en 10 ml de benceno absoluto. La mezcla de reacción se calienta durante 3 horas hasta ebullición bajo reflujo y luego se separa benceno por evaporación bajo presión reducida. El residuo constituye la base bruta de la 8-metiltio-10- $\left[4-(3\text{-hidroxipropil})\text{-piperazino}\right]$ -10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina (rendimiento 12,0 g). Por recristalización en una mezcla de benceno-éter de petróleo se obtiene la base totalmente pura, y ésta funde entonces a 93-95°C. Por neutralización con cloruro de hidrógeno éste proporciona el correspondiente diclorhidrato, el cual cristaliza en etanol acuoso en forma del dihidrato y funde a 223-226°C.

4.- De manera análoga a los ejemplos precedentes, se lleva a cabo la reacción de 10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina con óxido de trimetileno y se obtiene de este modo la deseada 10- $\left[4-(3\text{-hidroxipropil})\text{-piperazino}\right]$ -10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, cuya base funde a 138°C y cuyo maleato funde a 156°C.

De manera análoga a los ejemplos precedentes se lleva a cabo la reacción de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina con óxido de trimetileno y se obtiene de este modo la deseada 8-cloro-10- $\left[4-(3\text{-hidroxipropil})\text{-piperazino}\right]$ -10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, cuya base funde a 109-112°C y cuyo di(hidrógeno-maleato) funde a 139-140°C.

21.12.70

386311 B O D I E



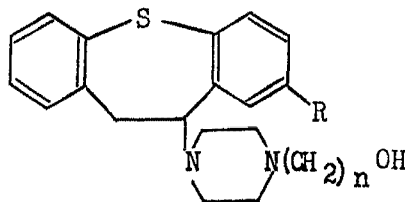
6.- De manera análoga a los ejemplos precedentes, se lleva a cabo la reacción de 8-metoxi-10-piperazino-10-11-dihidrodibenzo/b,f/ tiepina con óxido de trimetileno y se obtiene de este modo la deseada 8-metoxi-10- \square 4-
5 (3-hidroxipropil)-piperazino \square -10-11-dihidrodibenzo/b,f/ tiepina cuyo di(hidrógeno maleato) funde a 113-114°C (en etanol).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia el día 10 de Diciembre de 1969 bajo
10 el N^o PV 81 15-69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

R E I V I N D I C A C I O N E S

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:

20 1.- Procedimiento para la preparación de derivados hidroxialcoholpiperazínicos de la serie de dibenzo/b,f/ tiepina de la fórmula general I



25
30 en la que R significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un grupo alcoholo, alcoxi o alcoholitio con 1 hasta 4 átomos de carbono y n significa un número entero de 2 a 3, y de sus sales, caracterizado por-

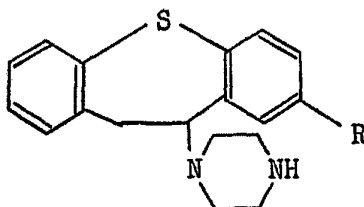
21.12.70

1386311

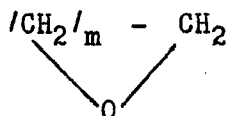


que se hacen reaccionar aminas secundarias de la fórmula general II

5



10 en que R significa lo mismo que en la fórmula I, con óxidos de alcoholeno de la fórmula general III



III

15 en que m significa 1 ó 2, después de lo cual se transforman los productos básicos obtenidos eventualmente por neutralización con ácidos orgánicos o inorgánicos en correspondientes sales.

20 2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS HIDROXIALCOHIL-PIPERAZINICOS DE LA SERIE DE DIBENZO /B,F/TIEPINA.

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

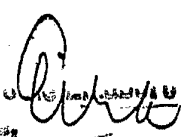
Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid,

P.A.

21/12.70.

Alberto 
por 