

387 124

387 124



29 DIC. 1971

P.- 46.806

C 6915-f. 10278
f. 10489; 506/Km

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASIF. 607 AGI
SUBCLASE D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años
a nombre de SPOFA SPOJENÉ PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOUVYROBU
entidad checoslovaca

establecida en Husinecka 11a, Praga-Žižkov, Checoslova-
quia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS HETERO
CICLICAS FARMACODINAMICAMENTE ACTIVAS"

(Clase Internacional C07d)

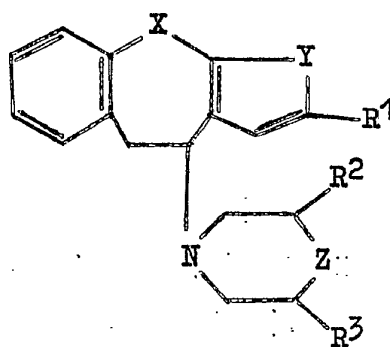
6.12.71.

387 124



29

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de aminas heterocíclicas farmacodinámicamente activas de la fórmula general I



/I/

en que X significa un átomo de azufre, oxígeno o selenio, Y significa un grupo $-CH=CH-$ o un átomo de azufre, Z significa un enlace simple, un grupo $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o un radical divalente $=NR^4$; R^1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometilo o amino, un radical alcohilo, alcoxi, alcohiltio o alcohil-seleno con 1 hasta 4 átomos de carbono, R^2 y R^3 significan átomos de hidrógeno o unidos entre sí significan un radical divalente $-CH_2CH_2-$, R^4 significa un radical alcohilo o hidroxialcohilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo o cicloalcoholalcohilo con 3 hasta 6 átomos de carbono, un radical fenilo o bencilo, y sus sales.

15

20

25
6.12.71.

Los compuestos de la fórmula general I po

387 124

29



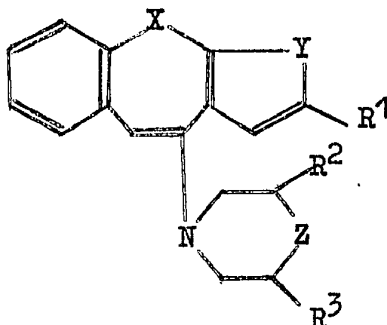
seen una pronunciada actividad neuroléptica y amortiguadora del sistema central y se pueden administrar en el tratamiento de enfermedades psíquicas y nerviosas, especialmente del tipo de la esquizofrenia.

5 Un ejemplo de un compuesto muy activo de acuerdo con el invento, que ya ha demostrado su aptitud práctica para ser utilizado en el tratamiento de psicosis, lo constituye la 8-cloro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina (fórmula I, X = S, Y = -CH=CH, 10 R¹ = Cl, R² = R³ = H, Z = NCH₃).

Los compuestos de la fórmula general I son en parte conocidos y en parte son nuevos y ya se han conocido también algunos modos para la obtención de los mismos.

15 Objeto del presente invento lo constituye ahora un método nuevo y ventajoso para la obtención de este amplio grupo de compuestos muy activos farmacodinámicamente. En este método se parte de enaminas tricíclicas de la fórmula general II

20



/II/

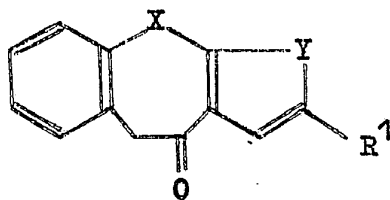
25

6.12.71.



en que X, Y, Z, R¹, R² y R³ significan lo mismo que en la fórmula I, que se pueden obtener por reacción de cetonas de la fórmula general III

5

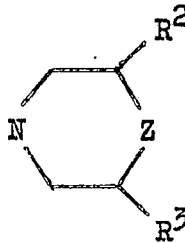


/III/

10

en que X, Y y R¹ significan lo mismo que en la fórmula I, con sales apropiadas de derivados de piperazina de la fórmula general IV

15



/IV/

en que Z, R² y R³ significan lo mismo que en la fórmula I.

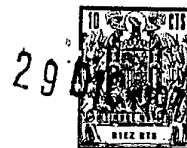
20

De acuerdo con el presente invento las aminas heterocíclicas de la fórmula general I farmacodinámicamente activas se preparan reduciendo enaminas tricyclicas de la fórmula general II ya citada, después de lo cual los productos básicos obtenidos se transforman en correspondientes sales por neutralización con ácidos or-

25

6.12.71.

387 124



gánicos o inorgánicos.

La reducción se puede llevar a cabo con métodos y agentes de los más diferentes tipos, por ejemplo con ácido fórmico anhidro, a temperaturas de 100 hasta 120°C, con polvo de zinc en ácido acético glacial a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, por hidrogenación mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de platino bajo la presión atmosférica, en ácido acético glacial, por ejemplo con diborano en ácido acético glacial, y tratamientos similares.

Por tratamiento de la mezcla de reacción se obtienen los productos finales de la fórmula general I en la mayor parte de los casos en forma de bases, que por neutralización con ácidos se transforman en sales y éstas se preparan en forma pura por recristalización. De los ácidos inorgánicos entran en consideración en primer lugar el ácido clorhídrico, y de los ácidos orgánicos entran en consideración el ácido maleico y el ácido metansulfónico.

Otros detalles de la realización del procedimiento de acuerdo con el invento se pueden observar en los ejemplos.

Ejemplos.

1.- Una mezcla de 15,9 g de 8-cloro-10-piperolidino-dibenzo/b,f/teipina y 0,4 ml de ácido fórmico

25
6.12.71.

387 124



anhidro se calientan durante 2 horas en un baño mantenido a 110-130°C. El líquido viscoso resultante se mezcla con 100 ml de ácido clorhídrico diluido. Al aceite que se ha separado se le separa de la fase acuosa y se le lava con éter, solidificando en forma cristalina. Por medio de filtración con succión se obtienen 13,5 g de clorhidrato de 8-cloro-10-pirrolidino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepi
na, que después de recristalización en una mezcla de etanol-éter funde con descomposición a 236-237°C.

2.- A 500 ml de ácido acético glacial se añaden 30 g de anhídrido acético, la mezcla se pone en ebullición bajo reflujo durante corto tiempo, se agregan 34,3 g de 8-cloro-10-(4-metilpiperazino)dibenzo/b,f/tiepi
pina y, en porciones, 120 g de polvo de zinc, y se pone en ebullición la mezcla de reacción bajo reflujo y bajo agitación durante 5 horas más. Se la filtra con succión todavía en estado caliente y se evapora el producto filtrado bajo presión reducida. El residuo se descompone con 250 ml de una solución al 10% de carbonato de sodio y se extrae la mezcla con benceno. El extracto es lavado con agua y después de esto se le agita con 200 ml de una solución al 5% de ácido clorhídrico. La mayor parte del producto se separa en forma del diclorhidrato cristalino poco soluble, al cual se filtra con succión (una muestra de este producto funde, después de recristalización en

25
6.12.71.

387 124

290



ácido clorhídrico diluido, a 190°C). El diclorhidrato
cristalino bruto se añade a la fase acuosa ácida del
producto filtrado y se alcaliniza el conjunto con una
solución al 20% de hidróxido de sodio. La base liberada
5 de la 8-cloro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodiben-
zo/b,f/tiepina se extrae con benceno, el extracto en
benceno se lava con una solución al 20% de cloruro de so-
dio, se seca con carbonato de potasio anhidro y se evapo-
ra. Se obtienen 24,2 g (70%) de base casi pura, cuya
10 muestra después de una única cristalización en metanol
funde a 99-101°C. Por neutralización de la base con áci-
do maleico en etanol se obtiene el correspondiente malea-
to con p. de f. 202-204°C (en etanol acuoso).

3.- A una solución de 10,0 g de 10-(4-me-
15 tilpiperazino)-dibenzo/b,f/oxepina en 200 ml de ácido
acético glacial se añaden 1,0 g de dióxido de platino y
se hidrogena la mezcla en una máquina sacudidora o agi-
tadora a la temperatura ambiente bajo la presión atmosfé-
rica. Cuando la cantidad de hidrógeno consumido corres-
20 ponde al consumo necesario para la reducción del dióxido
de platino y la saturación del doble enlace, se interrump-
pe la hidrogenación, se filtra con succión el catalizador
y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El resi-
duo se mezcla con 100 ml de una solución al 5% de ácido
25 clorhídrico y la mezcla se lava con éter con el fin de

6.12.71.

387 124



realizar la eliminación de la porción neutra (pequeña cantidad de la cetona de partida). La solución acuosa ácida con el clorhidrato separado se alcaliniza con una solución al 20% de hidróxido de sodio, y el producto se
5 aisla por extracción con benceno. Por tratamiento del extracto se obtiene 10-(4-metilpiperazino)-dibenzo/b,f/oxepina bruta, que por neutralización con ácido maleico en etanol proporciona el correspondiente maleato cristalino con p. de f. 128-130°C (en etanol-éter).

10 4.- En una solución de 5,65 g de 10-(4-metilpiperazino)-dibenzo/b,f/selenepina en 60 ml de ácido acético glacial se introduce en el espacio de 1,5 horas diborano gaseoso, preparado por reacción de 0,51 g de borohidruro de sodio en 12 ml de dietilenglicol-monometil-
15 éter con 2,85 ml de una solución al 40% de eterato de trifluoruro de boro en otros 20 ml más de dietilenglicol-monometil-éter. Finalmente, se lava el aparato durante 30 minutos con nitrógeno puro, se descompone el eventual exceso de diborano por adición de 30 ml de etanol y se evapora la solución bajo presión reducida. El residuo se descompone con 50 ml de ácido clorhídrico al 5% y se extrae la mezcla con éter con el fin de realizar la eliminación de porciones neutras (especialmente de la cetona de partida). La solución acuosa ácida con el clorhidrato del producto separado se alcaliniza con una solución al 20% de
25

6.12.71.

387 124



5 hidróxido de sodio y se aísla la base liberada por extrac-
ción con benceno. Después de secar y evaporar la solución
en benceno, se obtiene la 10-(4-metilpiperazino)-10,11-di-
hidrodibenzo/b,f/selenepina bruta, que por neutralización
con ácido maleico en etanol proporciona el correspondien-
te maleato cristalino con p. de f. 169-170°C (en etanol-
éter).

10 Del modo descrito en los ejemplos prece-
dentes se pueden preparar además los compuestos de la
fórmula general I especificados en la siguiente tabla.
En esta tabla, H-maleato significa hidrógenomaleato, Me-
silato significa metansulfonato.

6.12.71.

6.12.71.

Ejem- plo	X	Y	Z / NR ⁴ /	R ¹	R ² R ³	Forma	P. de f. 90
5.	S	CH=CH	CH ₂	H	HH	Clorhidrato	225
6.	S	CH=CH	O	Cl	HH	H-Maleato	154-155
7.	S	CH=CH	NCH ₃	H	HH	Maleato	157-158
8.	S	CH=CH	NCH ₃	F	HH	Maleato	175-176
9.	S	CH=CH	NCH ₃	Br	HH	Maleato	201-203
10.	S	CH=CH	NCH ₃	CF ₃	HH	Maleato	137-138
11.	S	CH=CH	NCH ₃	CH ₃	HH	Di/H-malea- to/	160-162
12.	S	CH=CH	NCH ₃	C ₂ H ₅	HH	Mesilato	190-192
13.	S	CH=CH	NCH ₃	C/CH ₃ /3	HH	Di/H-malea- to//+O,5 H ₂ O/	92-94
14.	S	CH=CH	NCH ₃	OCH ₃	HH	Maleato	207-208
15.	S	CH=CH	NCH ₃	OC ₂ H ₅	HH	Dimesilato	213-215
16.	S	CH=CH	NCH ₃	OC ₄ H ₉	HH	Dimesilato /+H ₂ O/	161-163
17.	S	CH=CH	NCH ₃	SCH ₃	HH	Maleato	170-171
18.	S	CH=CH	NCH ₃	SC ₂ H ₅	HH	Maleato	164-165
19.	S	CH=CH	NCH ₃	SC ₃ H ₇	HH	Maleato	153-154
20.	S	CH=CH	NCH ₃	SeCH ₃	HH	Maleato	137-138
21.	S	CH=CH	NCH ₃	NH ₂	HH	Base	155-156
22.	S	CH=CH	NCH ₃	Cl	CH ₂ CH ₂	Maleato	213-214

387 124



387 124



Ejem- plo	X	Y	Z / NR ⁴ /	R ¹	R ² R ³	Forma	P. de f. oc
23.	S	CH=CH	NCH ₃	SCH ₃	CH ₂ CH ₂	Maleato	198-199
24.	S	CH=CH	NC ₂ H ₅	H	HH	Maleato	150-151
25.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₂ OH	H	HH	Maleato	129-130
26.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₂ OH	Cl	HH	Maleato	165-166
27.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₃ OH	H	HH	Maleato	156
28.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₃ OH	Cl	HH	Di/H-malea- to/	139-140
29.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₃ OH	OCH ₃	HH	Di/H-malea- to/	113-114
30.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₃ OH	SCH ₃	HH	Mesilato	196




6.12.71.

1 1 1

387 124



6.12.71.

Ejem- pio	X	Y	N / NR ⁴ /	R ¹	R ² R ³	Forma	P. de f. α C
31.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₄ OH	Cl	HH	Di/H-malea- to/	134-135
32.	S	CH=CH	N/CH ₂ / ₂ CHOH/ ₃ OH	Cl	HH	Maleato	155-160
33.	S	CH=CH	N 	Cl	HH	Maleato	173-175
34.	S	CH=CH	N 	Cl	HH	Maleato	184-185
35.	S	CH=CH	NCH ₂ 	Cl	HH	Maleato	151-152
36.	S	CH=CH	NC ₆ H ₅	H	HH	Mesilato	213-214
37.	S	CH=CH	NC ₆ H ₅	Cl	HH	Maleato	182-184

387 124

29 DIC. 1911

Ejem- plo	X	Y	N / NR ⁴ /	R ¹	R ² R ³	Forma	P. de f. de
38.	S	CH=CH	NCH ₂ C ₆ H ₅	H	HH	Maleato	210-211
39.	S	CH=CH	NCH ₂ C ₆ H ₅	Cl	HH	Base	150-151
40.	S	S	NCH ₃	H	HH	Maleato	164-166
41.	S	S	NCH ₃	Cl	HH	Maleato	181-183
42.	O	CH=CH	NCH ₃	Cl	HH	Maleato /+ H ₂ O/	142-143
43.	O	CH=CH	NCH ₃	CH ₃	HH	Di/H-maleato/	169-170
44.	O	CH=CH	NCH ₃	OCH ₃	HH	Maleato	179-181
45.	O	CH=CH	NCH ₃	SCH ₃	HH	Maleato	181-183
46.	O	CH=CH	NC ₂ H ₅	CH ₃	HH	Maleato	145-146
47.	O	CH=CH	N/CH ₂ / ₂ OH	CH ₃	HH	Maleato	156
48.	O	CH=CH	N/CH ₂ / ₃ OH	Cl	HH	Maleato	175-176
49.	O	CH=CH	N/CH ₂ / ₃ OH	CH ₃	HH	Maleato	167-169
50.	O	CH=CH	NC ₆ H ₅	CH ₃	HH	Mesilato	179-180
51.	O	CH=CH	NCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	HH	Diclorhidrato	237-238
52.	Se	CH=CH	NCH ₃	Cl	HH	Maleato	209-211

387 124

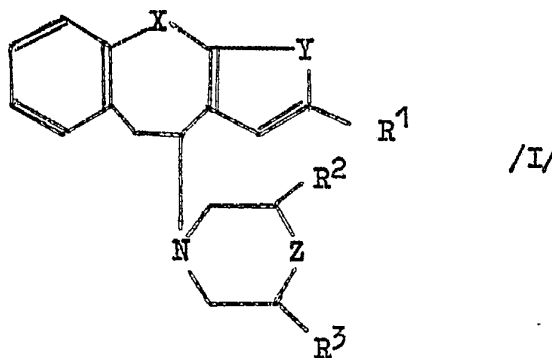


REIVINDICACIONES

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

5

1.- Procedimiento para la preparación de
aminas heterocíclicas farmacodinámicamente activas de la
fórmula general I



10

en que X significa un átomo de oxígeno, azufre o selenio,
Y significa un grupo -CH=CH- o un átomo de azufre, Z sig-
nifica un enlace simple, un grupo -CH₂-, un átomo de oxí-
geno o un radical divalente = NR⁴, R¹ significa un átomo
de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometilo o
amino, un radical alcoholo, alcoxi, alcoholitio o alcohol-
seleno con 1 hasta 4 átomos de carbono, R² y R³ signifi-

14
6.12.71.

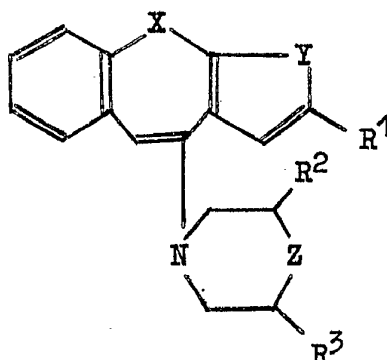
Rep.

387 124

2901



can átomos de hidrógeno o unidos entre sí significan
un radical divalente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^4 significa un radical
alcohilo o hidroxialcohilo con 1 a 4 átomos de carbono,
un radical cicloalcohilo o cicloalcohilalcohilo con 3
5 hasta 6 átomos de carbono, un radical fenilo o bencilo,
y sus sales, caracterizado porque se reducen enaminas
de la fórmula general II



/II/

en que X, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 significan lo mismo que en
la fórmula I, después de lo cual los productos básicos
10 obtenidos se transforman en correspondientes sales por
neutralización con ácidos orgánicos o inorgánicos.

2.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con
ácido fórmico anhidro a temperaturas de 100 hasta 120°C.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con
polvo de zinc en ácido acético glacial a la temperatura
de ebullición de la mezcla de reacción.

18
6.12.71.

387 124

29 DIC. 1971



4.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por
hidrogenación mediante hidrógeno en presencia de un cata-
lizador de platino, bajo la presión atmosférica, en áci-
do acético glacial.

5
5.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con
diborano en ácido acético glacial.

10
6.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
AMINAS HETEROCICLICAS FARMACODINAMICAMENTE ACTIVAS.

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

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

29 DIC. 1971

Madrid,

P. A.

Alberic de Llanos
Por Poder
Alberic de Llanos

G.D.S.
6.12.71.

Ref.