



403985

P.- 51.290

E 3424-DA/JR

403985

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

Por VEINTE años

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

A nombre de DELALANDE S.A.

sociedad anónima francesa

establecida en 32, rue Henri-Regnault, 92 Courbevoie,

Francia.

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS SUSTITUIDOS EN N° DEL (N-PIPERAZINILMETIL)-4'-ESPIRO-DIBENZOCICLOHEPTADI-(6 TRI)ENO-5-2'-DIOXOLANO (1',3')"

(Clase Internacional (C07d)

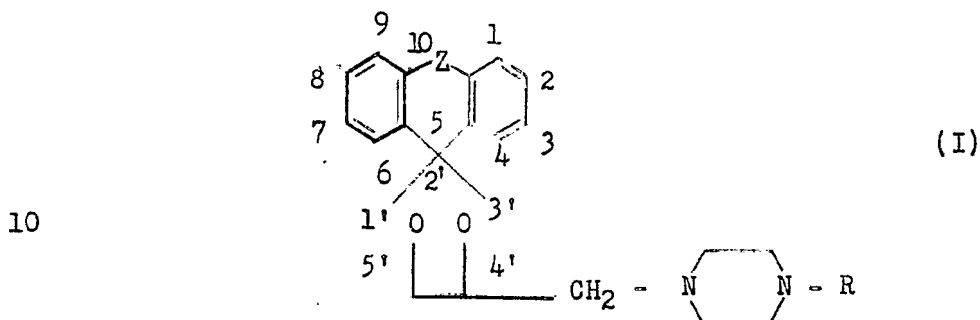
Int. Cl.: C07D // A61K



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados sustituidos en N' del (N-piperazinilmetil)-4'-espiro-dibenzocicloheptadi- (ó tri-) eno-5,2'-dioxolano (1',3').

5

Los nuevos compuestos responden a la fórmula:



en la cual:

- Z representa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  o un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , y

15

- R representa:

- una cadena de benzhidrilo o

- un grupo alcoholo que comprende de 1 a 3

átomos de carbono que llevan eventualmente grupos funcio-

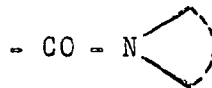
nales seleccionados entre los siguientes: hidroxilo, ésteres

20

de ácidos carboxílicos que contienen como máximo 5

átomos de carbono, amidas de ácidos carboxílicos de fórmu-

mula:



25

en la cual el grupo - N representa, bien sea un

30.6.72

403985

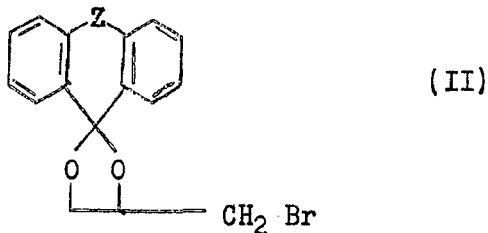
-7



grupo alcohol- (o dialcohol) amino en el que el término alcoholo comprende de 1 a 4 átomos de carbono, o bien un núcleo heterocíclico seleccionado entre los siguientes: morfolino, pirrolidino y hexamtilen-imino.

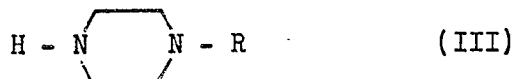
5 El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar el bromometil-4'-espiro-dibenzo-cicloheptadi- (o tri-) eno-5,2'-dioxolano (I',3'), de fórmula:

10



15

con una piperazina monosustituida de fórmula:

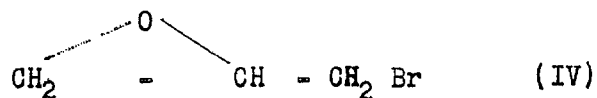


20

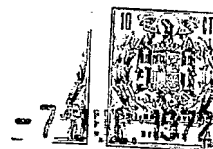
en las cuales R y Z tienen el mismo significado que en la fórmula (I).

El compuesto de fórmula (II) se obtiene a su vez haciendo reaccionar, en presencia de tetracloruro de estaño, la epibromhidrina de fórmula:

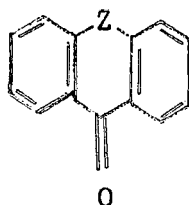
25



30.6.72



con la dibenzo (a-d) cicloheptadi- (o tri-)enona de fórmula:



(V)

5

La preparación siguiente se dá a título de ejemplo no limitativo para ilustrar la invención.

10 Ejemplo - Dimaleato de  $\left\{ \left[ N^1-(\text{dihidroxi-}2'',3'' \text{ propil-}1'')-N\text{-piperazinil}] \text{ metil} \right\} -4'-\text{espiro-}[\text{dibenzo (a,d) cicloheptadieno-}5 : 2'-\text{dioxolano-(}1',3')]$

Número de código: 70405.

15 En 300 ml de  $\text{CHCl}_3$ , se disuelven 62 g de dibenzocicloheptadienona y 11 g de  $\text{SnCl}_4$ . Se enfría la mezcla a  $5^\circ\text{C}$ , y luego se añaden lentamente 50 g de epibromhidrina en solución en 100 ml de  $\text{CHCl}_3$ ; después de 3 horas de contacto a la misma temperatura, se añade lejía de sosa para alcalinizar, y luego se lava la fase orgánica  
20 varias veces con agua. Después de concentrar, se obtiene un producto bruto que se recristaliza en alcohol isopropílico. Después de la recristalización se obtienen 92 g de bromometil-4'-espiro- dibenzo (a,d) cicloheptadieno-5 : 2'- dioxolano-(1',3') .

25

En 300 ml de tolueno, se disuelven 34,5 g

403985

=7



del derivado bromometilado así preparado, y se añaden  
luego 16 g de carbonato de sodio y 32 g de N-dihidroxi-  
2,3-propil-1-piperazina. Se lleva a reflujo, con agita-  
ción, durante 8 h, y seguidamente, después de enfriar,  
5 se recoge de nuevo con 500 ml de agua y 300 ml de ace-  
tato de etilo. Después de decantación, se concentra  
la solución orgánica. El producto bruto oleoso obte-  
nido se trata en acetona por medio de 23 g de ácido  
maleico. El dimaleato obtenido se separa por filtra-  
10 ción y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 179°C.

Rendimiento: 45%.

La pureza del compuesto obtenido, deter-  
minada potenciográficamente, es de 99%.

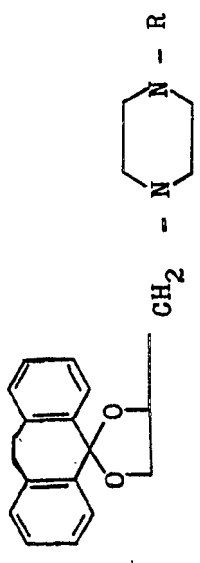
15 El contenido en agua, determinado por  
el método de K. Fischer, es de 0,55%.

Los compuestos que se indican en el re-  
pertorio de la Tabla I siguiente se han preparado  
según el mismo modo operatorio.

20

703985

TABLA I



Número de Código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental (%)					
						Calculado			Encontrado		
						C	H	N	C	H	N
70358	-CH <sub>3</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	596,61	202°C	50 %	62,40	6,08	4,70	62,41	6,03	4,87
70365	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub>	668,67	156°C	69 %	61,07	6,03	4,19	60,96	5,99	4,30
70347	-CH <sub>2</sub> -CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>35</sub> H <sub>43</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	681,71	188°C	39 %	61,66	6,36	6,16	61,58	6,31	6,30



403985

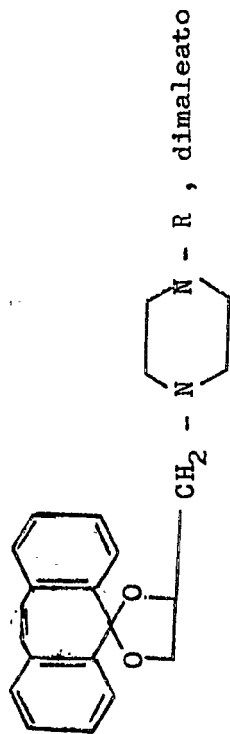


TABLA I (cont.)

Número de Código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental (%)					
						Calculado			Encontrado		
						C	H	N	C	H	N
70357	<chem>-CH2-CO-N1CCOCC1</chem>	$C_{36}H_{43}N_3O_{12}$	709,72	198°C	48 %	60,92	6,11	5,92	60,84	6,00	6,10
70339	<chem>-CH2-CO-N1CCN1</chem>	$C_{36}H_{43}N_3O_{11}$	693,72	174°C	68 %	62,32	6,25	6,06	62,41	6,23	6,26
70374	<chem>-CH1(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem>	$C_{39}H_{40}N_2O_6$	632,72	209°C	31 %	74,03	6,37	4,43	74,15	6,25	4,63



TABLA I (Cont.)



Número de Código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental (%)							
						Calculado				Encontrado			
						C	H	N	C	H	N	H	N
72143	- CH <sub>3</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	594,59	176°C	58 %	62,62	5,76	4,71	62,50	5,98	4,91		
72196	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub>	654,65	167°C	44 %	60,54	5,85	4,28	60,34	5,95	4,48		
72188	-CH <sub>2</sub> -CONH-CH <sub>3</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> , <sup>1</sup> / <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	660,65	106°C	23 %	59,99	5,80	6,36	59,81	5,71	6,52		
72134	-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	679,70	170°C	79 %	61,84	6,08	6,18	61,93	6,23	6,27		

TABLA I (Cont.)

Número de Código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental (%)					
						Calculado			Encontrado		
						C	H	N	C	H	N
7251	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{11}$	665,67	174°C	70%	61,34	5,91	6,31	61,14	5,88	6,42
7204	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7(\eta) \\ \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N} \\ \diagup \\ \text{C}_3\text{H}_7(\eta) \end{array}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3^*$ $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{11}$	489,63 721,78	107°C 148°C	78% 81%	73,59 63,23	8,03 6,56	8,58 5,82	73,52 65,06	8,12 6,48	8,72 5,80
71562	$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \square \end{array}$	$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{11}$	691,71	160°C	70%	62,51	5,97	6,08	62,51	6,01	5,93



403985

77 JUL. 19



30.6.72

TABLA I (Cont.)

Número de Código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental (%)							
						Calculado				Encontrado			
						C	H	N	O	C	H	N	O
71564	-CH <sub>2</sub> -CO-N 	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> * C <sub>36</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> l <sub>2</sub>	475,56 707,71	155°C 153°C	83% 66%	70,71 61,09	6,99 5,84	8,84 5,94	7,03 6,33	7,03 5,88	8,75 5,85		
72176	-CH <sub>2</sub> -CO-N 	C <sub>38</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	719,76	154°C	49%	63,41	6,22	5,84	63,33	6,34	5,94		
72142	-CH <sub>2</sub> -CONHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (?)	C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	679,70	165°C	41%	61,84	6,08	6,18	61,81	6,21	6,30		

403985

17 JUL 1972



403985

=7 JUL.



Los compuestos de fórmula (I) se han estudiado en animales de laboratorio y han mostrado propiedades antitusígenas, espasmolíticas, analgésicas, analépticas respiratorias, hipotensivas, vasodilatadoras, antiaritmicas, antiulcerosas, antihistamínicas, sedantes, antiinflamatorias y diuréticas.

1º) Propiedades antitusígenas

Los compuestos de fórmula (I) administrados por las vías intravenosa e intraduodenal, reducen la tos provocada por estimulación del nervio laríngeo superior en el gato anestesiado.

Los resultados obtenidos con cierto número de estos compuestos se exponen en la Tabla II siguiente:

TABLA II

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Reducción de la tos	
		Intensidad	Duración
70357	2 mg/kg/IV	100 %	20 min
70358	25 mg/kg/ID	100 %	>60 min
70365	2 mg/kg/IV	100 %	90 min
70339	1 mg/kg/IV	100 %	20 min
70347	1 mg/kg/IV	80 %	20 min
70405	100 mg/kg/ID	100 %	60 min

30.6.72

2º) Propiedades espasmolíticas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción contractiva del cloruro de bario sobre el duodeno aislado de la rata. Esta actividad se aprecia, bien sea tomando la papaverina como patrón, o bien evaluando la DE 50 del compuesto ensayado.

Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos se expresan en las Tablas III y IV siguientes:

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Actividad espasmolítica
70357	1,5 x papaverina
70358	1,5 x papaverina
70365	3 x papaverina
70339	1 x papaverina
70347	1,5 x papaverina

403985



707 JU

TABLA IV

	Número de código del compuesto ensayado	DE 50 (µg/ml)
5	72143	3,75
	72196	0,25
	7251	3,50
10	7204	2,50
	71564	2,50
	72176	3,50
15	72142	2,50

3º) Propiedades analgésicas

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral en el ratón, son capaces de reducir el número de los estiramientos dolorosos consecutivos a la inyección intraperitoneal de ácido acético.

Por administración de 100 mg/kg/P.O. de diferentes compuestos de fórmula (I), se obtienen los resultados incluidos en el repertorio de la Tabla V siguiente:

30.6.72

403985

=7 JUL.



TABLA V

	Número de código del compuesto ensayado	Porcentaje de reducción del número de estiramientos dolorosos
5	70358	43
	70365	75
	70347	70
10	70339	75
	72196	45
	72188	60
	7251	50
15	7204	70
	71562	47
	72142	70

4<sup>a</sup>) Propiedades analépticas respiratorias

20

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intravenosa al cobaya anestesiado, son capaces de oponerse a la depresión respiratoria provocada por la morfina.

25

A título de ejemplo, a la dosis de 5 mg/kg/I.V., el compuesto núm. 70358 hace aumentar en un 65% la fre-

30.6.72



cuencia respiratoria.

5º) Propiedades hipotensivas

Administrados por vía intravenosa en la rata anestesiada, los compuestos de fórmula (I) provocan una disminución de la presión arterial.

Los resultados obtenidos con cierto número de estos compuestos se indican en la Tabla VI siguiente:

TABLA VI

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Reducción de la presión arterial	
		Intensidad	Duración
70354	2mg/kg/IV	35 %	20 min
70339	1mg/kg/IV	80 %	> 30 min
70347	2mg/kg/IV	50 %	>30 min
70405	2mg/kg/IV	40 %	>60 min

6º) Propiedades antiinflamatorias

Estas propiedades se traducen por una disminución del edema local provocado por la inyección sub-plantar de un agente flogógeno tal como la carragenina en la rata, a continuación de la administración oral de los compuestos de fórmula (I).



A título de ejemplos, los resultados obtenidos con algunos compuestos de fórmula (I) se incluyen en el repertorio de la Tabla VII siguiente:

TABLA VII

5

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada mg/kg/P.O.	Porcentaje de reducción del edema (%)
72143	30	70
72196	100	70

10

7º) Propiedades vasodilatadoras

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de aumentar el riego de los vasos coronarios del corazón aislado del cobaya cuando se añaden al líquido de perfusión de este órgano.

15

A título de ejemplo, cuando se añaden 0,5 µg/ml del compuesto de número de código 71562 al líquido de perfusión del corazón aislado del cobaya, se observa un porcentaje de aumento del riego de los vasos coronarios, igual a 45%.

20

8º) Propiedades antiarrítmicas

Administrados por vía intraperitoneal, los compuestos de fórmula (I) son capaces de proteger al ratón contra las fibrilaciones ventriculares provocadas por la

25

403985-7 JUL 1972



inhalación de cloroformo.

A título de ejemplos, los resultados obtenidos con diferentes compuestos de fórmula (I) se incluyen en el repertorio de la Tabla VIII siguiente:

5

TABLA VIII

10

15

20

Número de código del compuesto ensayado	Antagonismo frente a las fibrilaciones provocadas por el cloroformo en el ratón - DE 50 (mg/kg/I.P.)
72196	60
72188	38
72134	65
7251	100
71562	125
71564	200
72176	100
72142	85
7204	100

9º) Propiedades antiulcerosas

25

Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intraduodenal, reducen la importancia de las úlceras

30.6.72



gástricas provocadas en la rata por ligadura del píloro (úlceras de Shay).

A título de ejemplos, la administración por vía intraduodenal de 50 mg/kg de los compuestos de número de código 72143 y 7251, provoca un porcentaje de reducción de la úlcera de Shay igual a 70% y 65%, respectivamente.

#### 10<sup>o</sup>) Propiedades antihistamínicas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción contractiva de la histamina sobre el ileon aislado de cobyaya. Esta actividad es apreciada por la DE 50 de los compuestos ensayados.

Los resultados obtenidos para diferentes compuestos de fórmula (I) se incluyen en el repertorio de la Tabla IX siguiente:

TABLA IX

Número de código del compuesto ensayado	Actividad antihistamínica, DE 50 (µg/ml)
72143	0,25
72196	1
72188	1
72134	1
72176	0,5
72142	0,6

403985

27 JUN 1961



11º) Propiedades sedantes

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral al ratón, reducen el número de exploraciones en el recinto de evasión.

5 A título de ejemplos, la administración de 100 mg/kg/P.O. de los compuestos de número de código 71562 y 72142 origina un porcentaje de reducción del número de exploraciones en el recinto de evasión igual al 40% en cada caso.

10 12º) Propiedades diuréticas

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral en el ratón simultáneamente a un volumen de 1 ml de solución isotónica de cloruro de sodio por cada 25 g de peso corpóreo, son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitido con relación a muestras testigo, 15 midiéndose este volumen durante las 4 horas que siguen a la administración.

A título de ejemplos, los resultados obtenidos con diferentes compuestos de fórmula (I) se incluyen en 20 el repertorio de la Tabla X siguiente:

TABLA X

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/P.O.)	Porcentaje de aumento de la eliminación de orina (%)
72143	25	70

403985

7 JUL



TABLA X (Cont.)

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/P.O.)	Porcentaje de aumento de la eliminación de orina (%)
5	72196	12,5	40
	72188	25	40
10	72134	50	55
	7251	50	45
	71562	50	70
	71564	12,5	50
15	72142	50	55

Como se deduce de los resultados precedentes y de los consignados en la Tabla XI siguiente, la diferencia entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficientemente grande para permitir la utilización de los compuestos de fórmula (I) en terapéutica:

30.6.72

403985



TABLA XI

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/P.O.)	Porcentaje de mortalidad en el ratón (%)
5	70357	1300	≈50
	70358	1000	≈50
	70365	1250	≈50
10	70374	2000	0
	70339	1200	≈50
	70347	1200	≈50
	70405	1600	≈50
15	72143	300	≈50
	72196	1100	≈50
	72188	1100	≈50
20	72134	1200	≈50
	7251	2000	0
	7204	1900	≈50
25	71562	2000	≈50



TABLA XI (Cont.)

5	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/P.O.)	Porcentaje de mortalidad en el ratón (%)
	71564	3500	≈ 50
	72176	3400	≈ 50
10	72142	1650	≈ 50

Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de la tos, de los espasmos viscerales y vasculares, de los dolores, de las depresiones respiratorias, de las hipertensiones, de las insuficiencias circulatorias, de las arritmias cardíacas, de las úlceras gastro-duodenales, de la alergia y de los edemas.

Se administrarán por vía oral en forma de comprimidos, grageas o cápsulas gelatinosas que contienen de 25 a 300 mg de principio activo (de 3 a 5 tomas por día) y en forma de jarabe dosificado de 0,1 a 2% (de 3 a 6 cucharadas soperas por día), por vía parenteral en forma de ampollas que contienen de 25 a 125 mg de principio activo (de 1 a 3 por día), y por vía rectal en forma de supositorios que contie-

403985 = 7 JUN 1971



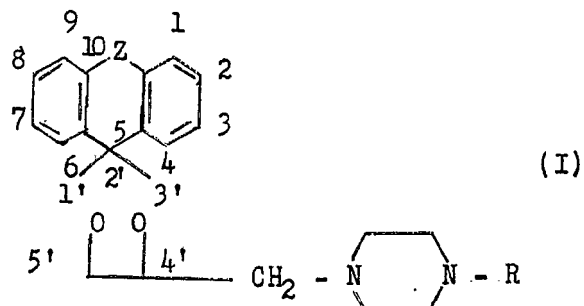
nen de 50 a 200 mg de principio activo (de 1 a 2 por día).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 18 de Junio de 1971, bajo el N° 71.22226 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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 de preparación de nuevos derivados sustituidos en N' del (N-piperazinilmetil)-4'-espiro-dibenzocicloheptadi-(ó tri-)eno-5,2'-dioxolano-(1',3'), de fórmula:



en la cual:

-Z representa un grupo  $-CH_2-CH_2-$  ó un grupo  $-CH=CH-$ , y



403985

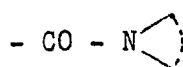
27.101



-R representa:

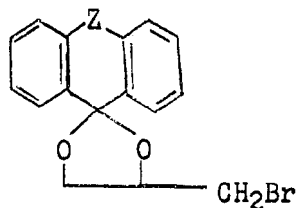
- una cadena benzhidrilo o

- un grupo alcoholo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono que llevan eventualmente grupos funcionales elegidos entre los siguientes: hidroxil, ésteres de ácidos carboxílicos que comprenden como máximo 5 átomos de carbono, amidas de ácido carboxílicos de fórmula:



10 en la cual el grupo -N representa, o bien un grupo alcohol- (ó dialcohol)-amino en el que el término alcoholo comprende de 1 a 4 átomos de carbono, o bien un núcleo heterocíclico seleccionado entre los siguientes: morfolino, pirrolidino y hexameten-imino, caracterizado por el hecho de que consiste en hacer reaccionar el bromometil-4'-  
15 espiro-dibenzocicloheptadi-(ó tri-)-eno-5,2'-dioxolano-(1',3') de fórmula:

20



(II)

con una piperazina monosustituida de fórmula:

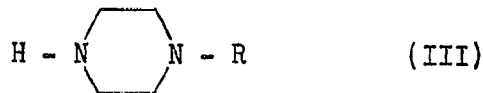
30.6.72

- 24 -



403985

7 JUL. 1972



- 5 en las cuales R y Z tienen el mismo significado que en la fórmula (I).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula II, el radical Z es un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
- 10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula II, el radical Z es un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .
- 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque en la fórmula III, el radical R es un grupo metilo.
- 15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque en la fórmula III, el radical R es un grupo dihidroxi-2,3 prop-1-ilo.
- 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque en la fórmula III, el radical R es un grupo etoxicarbonilmetilo.
- 20 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque en la fórmula III, el radical R es un grupo metilaminocarbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, isopropilaminocarbonilmetilo, dimetilaminocarbonilmetilo, dipropilaminocarbonilmetilo, morfolinocarbonil-
- 25

30.6.72

403985



metilo, pirrolidinocarbonilmetilo o hexameten-imino-carbonilmetilo.

8.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados sustituidos en N' del (N-piperazinilmetil)-4'-espiro-dibenzocicloheptadi-(6 tri)eno-5-2'-dioxolano(1',3').

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

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

10

Madrid,

27 JUL. 1972

P.A.

Alberto de Eizoburu  
"Pader."

f.b.

30.6.72

- 26 -

Ⓓ