

S/Ref: MDH/BG/SR-H 9112 - Cas 7-0/08222

N/Ref: O. G. 12.905.-MI



321379¹ DIC

PATENTE DE INVENCION

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e :

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS PIRIDO BENZO
DIACEPINA "

- - - - -

Solicitante: La Sociedad Anónima denominada: LABORATOIRES
U.P.S.A., entidad francesa, domiciliada en
157, Avenue des Grésillons, GENNEVILLIERS
(Seine) Francia.

- - - - -

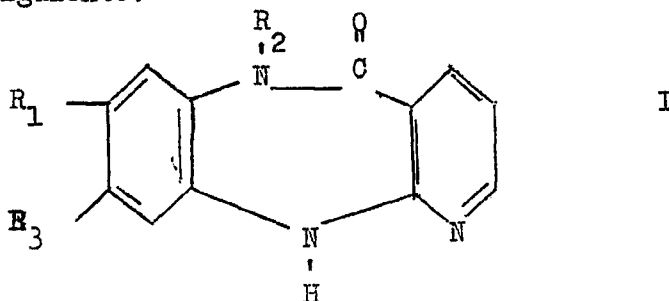
Inventores: Srta. Andrée FAURE y Don Charles HOFFMANN

- - - - -

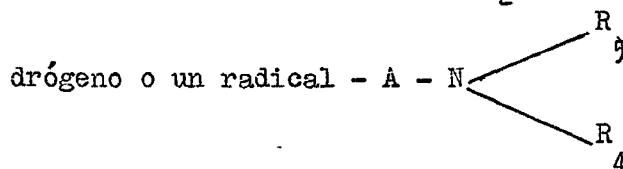


321379

La presente invención concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos que responden a la fórmula siguiente:



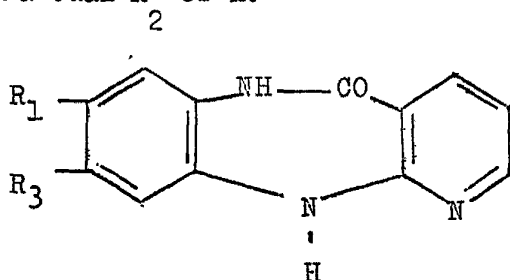
5. en la cual R_1 y R_3 representan cada una un átomo de hidrógeno, o de halógeno, o un radical alquilo inferior como máximo a 4 átomos de carbono; R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical - A - N



- Representando A un radical alquilenos inferior derecho o ramificado que contenga como máximo 6 átomos de carbono, siendo R_4 y R_5 inferiores, como máximo, a 4 átomos de carbono y pudiendo participar con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, en un heterocíclico tal como el piperidino, morfolino, etc.,...

15. La presente invención concierne igualmente a la preparación de las sales de adición del ácido de estos derivados y a las composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

20. Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I, en la cual R_2 es H:

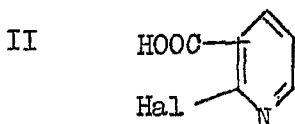




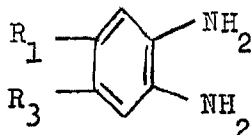
321379

31 DIC

por condensación de un ácido halógeno-2 nicotínico de fórmula:



5. en la cual Hal representa un átomo de halógeno, con preferencia de cloro o bromo, con el ortofenileno diamina correspondiente de fórmula:



III

estando definidas R₁ y R₃ igual que anteriormente.

10. La denominación de este heterocíclico es la de pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) uno-5.

La reacción se conduce preferentemente empleando 2 moles aproximadamente de la diamina de fórmula III por mol de ácido halo-nicotínico de fórmula II.

15. Preferentemente, los reactivos son calentados, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte como el clorobenceno, a 80° - 160°C. En general, la reacción se termina al cabo de 1 a 3 horas. El producto de reacción puede ser purificado en forma convencional.

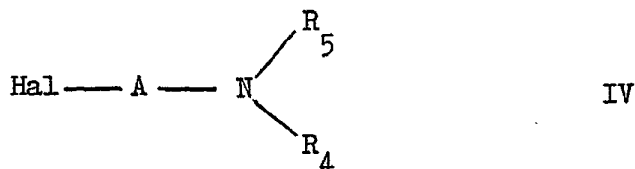
Se pueden preparar los compuestos de la fórmula

20. I en los que R₂ sea radical - A - N $\begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \\ 5 \\ \text{R} \\ \diagdown \\ 4 \end{matrix}$ por la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la cual R₂

321379



es H, con preferencia en presencia de un agente de condensación básica y en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula:

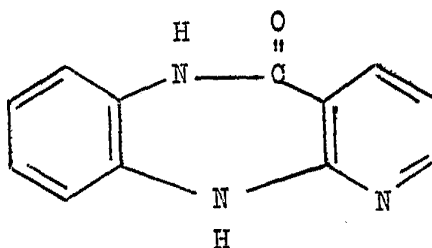


5. en la cual, Hal, R₄ y R₅ se definen igual que antes. La temperatura preferida de reacción es de 80 a 140°C aproximadamente, el agente de condensación preferido es el amiduro de sodio, y el disolvente preferido una mezcla de dioxano-benceno.
10. A continuación se dan ejemplos, en forma alguna limitativos, y a título de ilustración de la preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1 -

Pirido [2,3-b] [1,5] -benzo diacepina (6 H)

15. ona-5.



- Se calienta una mezcla de 1 mol de ácido cloro-2 nicotínico con 1 a 2,2 moles de ortofenileno diamina.

La mezcla comienza a ablandarse hacia los 80°C.

20. Cuando alcanza los 110° se desencadena una reacción exotérmica que hace subir la temperatura a más de 160°C. Cuando se acaba esta reacción se mantiene la mezcla durante un período de hora y media a dos horas entre 125 y 130°C., y

321379 3'



mientras transcurre este tiempo la mezcla se espesa y se endurece.

Después del enfriamiento, la masa es triturada, lavada con ácido acético al 20% para extraer los productos coloreados. Se termina con un lavado en alcohol para obtener un producto amarillo verdoso.

Este producto es purificado por recristalización en ácido acético glacial. El rendimiento en producto purificado pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5 es del orden del 65 al 70% del teórico. Su punto de fusión es de 280°C (no corregido).

EJEMPLO 2:

100 g de ácido bromo-2 nicotínico
113 g de orto fenileno diamina
15. 330 cm³ de cloro benceno,
son calentados con un refrigerante a reflujo agitándolos en un baño de aceite a 130-135°C. Hacia los 110°C se disuelve todo. En el curso de 3 horas de caldeo, el producto de reacción se separa progresivamente.

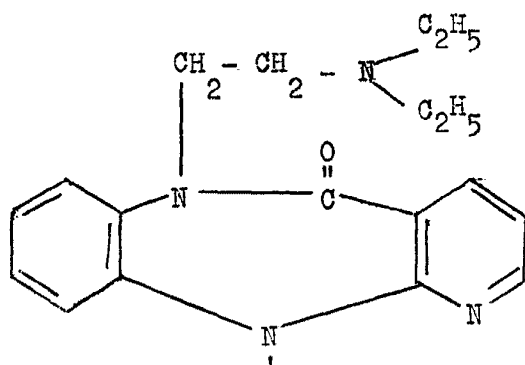
20. Por último, el producto caliente se vierte en un mortero. Después del enfriamiento se tritura, y se continúa la purificación como en el Ejemplo 1.

El análisis de este producto, para una fórmula bruta C H N O ha dado:

	12	9	3			
25. Calculado:	C%	= 68,23	N%	= 19,90	H%	= 4,29
Encontrado:	C%	= 68,33	N%	= 19,60	H%	= 4,60

EJEMPLO 3:

(β -dietilaminoetil) -6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5.



321379

5,2 g de pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5,
 1,07 g de amiduro de Na
 40 cm³ dioxano anhidro

5. son conducidos a reflujo durante 1 hora. Se desprende amoniaco.

Se deja enfriar a temperatura ordinaria y se añaden 3,39 g de cloruro de β dietilamino etil diluido por 6 cm³ de benceno anhidro. Se produce una reaccion bastante viva, aparecen unos cristales rojos que desaparecen despues de unas 16 horas de calefaccion. Durante todo este periodo se desprende todavia amoniaco.

10. Despues del enfriamiento, se filtra la solucion para separar el cloruro de socio y el exceso eventual de amiduro.

El filtrado es evaporado al vacio y el residuo cristaliza. Se le toma de nuevo en 50 cm³ de agua y 100 cm³ de benceno.

15. Se agita, se separa la solucion bencénica y se le extrae dos veces con 50 cm³ de ácido clorhídrico normal. La solución ácido límpida es alcalinizada por medio de amoniaco. Cristaliza en una base sólida amarillo pálida. Se obtienen 5 g de (β -dietilaminoetil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo-diacepina (6 H) ona-5,

20. producto bruto que funde a 135°C.

Se le recristaliza en 8 volúmenes de alcohol-agua (1/1). El punto de fusion del producto recristalizado no varia.

Para una fórmula bruta C₁₈ H₂₂ N₄ O, el análisis da:
 Calculado % : C = 69,64 H = 7,14 N = 18,05

25. Encontrado %: C = 69,65 H = 7,16 N = 18,20

Esta base es poco soluble en frío, en éter y en benceno; muy soluble en alcohol etílico, cloroformo, aceto-



321379

na y dioxano.

Se hace el clorhidrato de este compuesto neutralizado la base por la cantidad teórica de 'ácido clorhídrico normal, se evapora a seco y se le toma enseguida en

- 5. alcohol absoluto. Se recristaliza en 5 volúmenes de isopropanol. El clorhidrato no tiene un punto de fusión bien definido porque se descompone.

Es muy soluble en el agua dando soluciones neutras.

- 10. Su análisis, para una fórmula bruta $C_{18}H_{22}NO_4$,

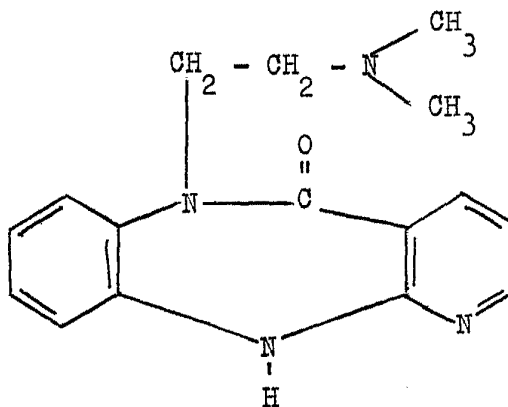
$ClH, 1/2 OH$, da:

Calculado % :	C = 60,75	H = 6,51	N = 15,63	Cl = 9,96
---------------	-----------	----------	-----------	-----------

Encontrado % :	C = 60,89	H = 6,62	N = 15,56	Cl = 9,95
----------------	-----------	----------	-----------	-----------

EJEMPLO 4:

- 15. (β -dimetilanimoetil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo diapecina (6 H) ona-5.



- 20. Sustituyendo en el ejemplo 3 el cloruro de β -diethylaminoetil por el de β -dimetilamino etilo y operando en las mismas condiciones se obtiene, después de la evaporación del dioxano, un residuo pardo viscoso que se recupera con ácido clorhídrico normal.

321379

31 DIC



Se filtra y se evapora a seco la solución límpida.

El residuo seco de clorhidrato es tratado con alcohol absoluto, lo que lo lleva a la cristalización.

Se recrystaliza en 10 volúmenes de alcohol abso-

5. luto.

Este clorhidrato de (β -dimetilaminoetil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5, funde hacia 270°C.

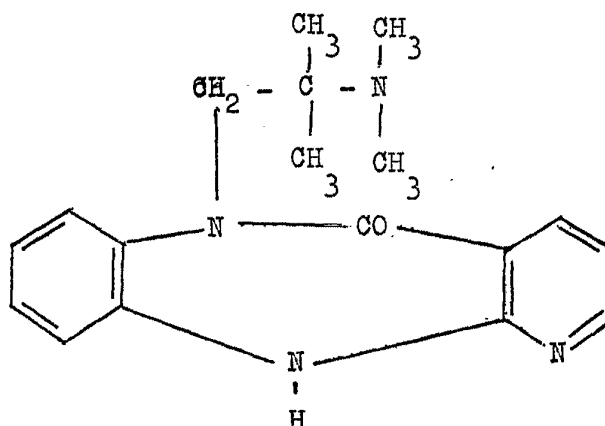
Es muy soluble en agua dando soluciones neutras.

10. Para una fórmula de: C¹⁶⁻¹⁸ H⁴ N O, ClH, el análisis da:
- | | | | | |
|----------------|-----------|----------|-----------|------------|
| Calculado % : | C = 60,27 | H = 5,68 | N = 17,57 | Cl = 11,12 |
| Encontrado % : | C = 60,04 | H = 5,94 | N = 17,48 | Cl = 10,97 |

La base libre después de la recrystalización en éter isopropílico funda alrededor de los 96°C.

15. EJEMPLO 5:

(β -dimetilamino β -metilpropil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5



- Se opera como en el ejemplo 3, pero sustituyendo
20. el cloruro de β -dietilamino etilo por el de β -dimetilamino β -metilpropilo, y se obtiene, después de la evapora-

321379

31 DIC



ción del dioxano al vacío, un residuo gomoso que se disuelve en la cantidad teórica de ácido clorhídrico normal. Se filtra y se alcaliniza el filtrado límpido con amoniaco.

5. Cristaliza una base sólida amarilla la (β -dime-tilamino β -metilpropil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo dia-pecina (6 H) ona-5. Funde a 185 $^{\circ}$ -186 $^{\circ}$ C y puede ser recrista-lizada en 10 volúmenes de alcohol-agua (1/1).

Para una fórmula bruta de C H N O, el análisis
18 22 4
da:

10. Calculado % : C = 69,64 H = 7,14 N = 18,05
Encontrado % : C = 69,56 H = 7,04 N = 17,97

Se puede preparar el clorhidrato de este producto en igual forma que el del ejemplo 3.

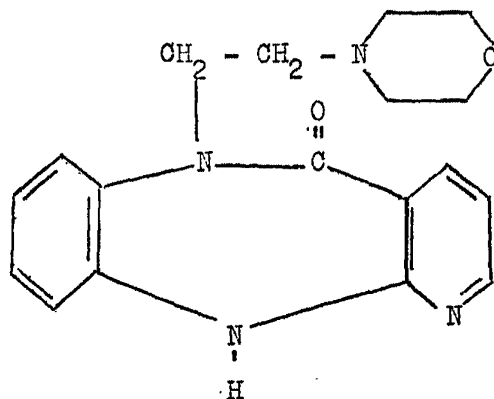
Para una fórmula bruta de C H N O, ClH, el aná-
18 22 4
lisis da:

15. Calculado % : C = 62,33 H = 6,39 N = 16,15 Cl = 10,02
Encontrado % : C = 62,29 H = 6,72 N = 16,30 Cl = 10,02

Este clorhidrato es muy soluble en el agua dando una solución neutra.

20. EJEMPLO 6:

(β -morfolinoetil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo dia-pecina (6 H) ona-5.



321379

31 DK



Operando como en el ejemplo 3, pero sustituyendo el cloruro de β -dietilamino etilo por el de β -morfolino etil, se obtiene la base que funde a 164°C, después de la recristalización en una mezcla de agua-alcohol (50-50).

5. Para una fórmula bruta de C H N O , el análisis da:
18 20 4 2

Calculado % : N = 17,27

Encontrado % : N = 17,15

Se puede preparar el clorhidrato de este producto
10. según se ha descrito en el ejemplo 3.

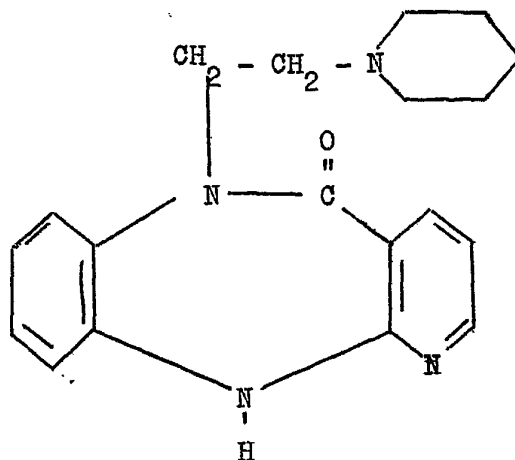
Recristalizado en alcohol absoluto, este clorhidrato es muy soluble en agua, dando una solución neutra. Funde entre 220 y 225°C en tubo capilar cerrado.

En análisis da, para C H N O , ClH
18 20 4 2
15. Calculado % : N = 15,52 Cl = 9,82
Encontrado % : N = 15,21 Cl = 9,98

EJEMPLO 7:

(β -piperidinoetil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5.

20.



321379

31 DIC



Operando como en el ejemplo 3, pero sustituyendo el cloruro de β -dietilaminoetilo por el cloruro de β -piperidino etilo, se obtiene la base libre bruta que es purificada por transformación en clorhidrato, decoloración repetida de las soluciones acuosas y de este último, reprecipitación de la base con amoniaco, ésta varias veces.

La base poco soluble en los éter-óxidos funde a 135°C, y su clorhidrato, soluble en el agua, da una solución neutra.

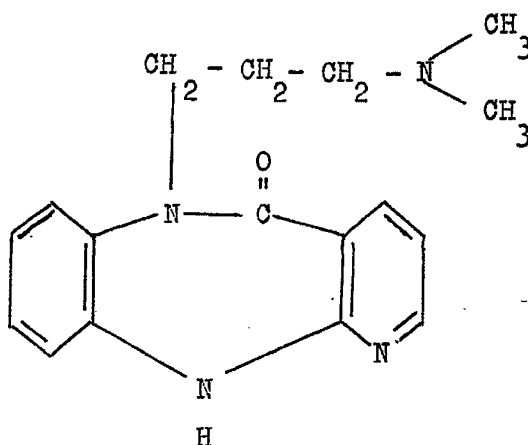
10. El análisis da, para una fórmula bruta C H N O,
19 22 4

ClH:

Calculado % :	N = 15,61	Cl = 9,87
Encontrado % :	N = 15,58	Cl = 10,00

EJEMPLO 8:

15. (γ -dimetilaminopropil-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo-
diacepina (6 H) ona-5.



Sustituyendo en el ejemplo 3 el cloruro de β -dietilaminoetilo por el cloruro de γ -dimetilamino propilo y operando en las mismas condiciones, se obtiene, después de la evaporación del disolvente, un aceite que se redisuelve

321379



31 DIC. 1952

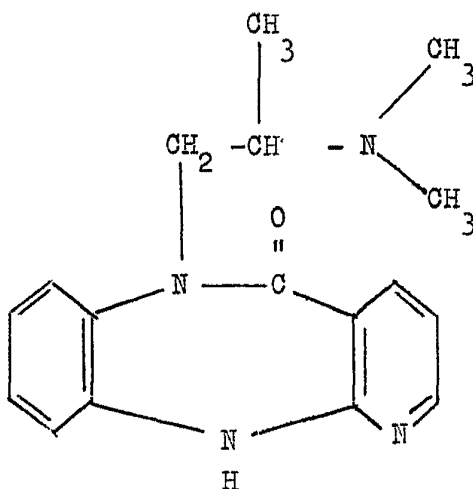
en ácido acético al 5%. Se filtra y precipita la base con amoniaco. Se deja cristalizar en nevera.

Después de la recristalización en éter isopropílico, se obtiene la base libre en forma de un polvo blanco que funde a 108°C.

Su clorhidrato se obtiene igual que en el Ejemplo 3. Es muy soluble en agua.

EJEMPLO 9:

(β-dimetilaminopropil)-6 pirido [2,3-b] [1,5] benzo diazepina (6 H) ona-5.



Operando como en el ejemplo 8, pero utilizando como cloruro de amino alcoilo el cloruro de β-dimetilamino isopropilo, se obtiene una base bruta que se disuelve en éter, se seca con carbonato de potasio, se la filtra y se evapora a sequedad. Tratándola con el éter isopropílico, y gratándola después, se ceba la cristalización. Se purifica mediante una nueva recristalización en este último disolvente.



321379

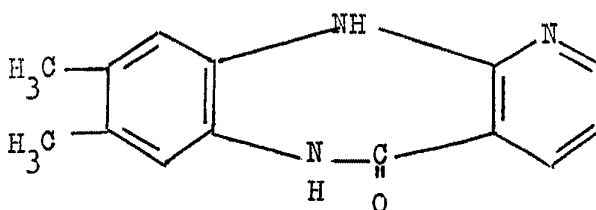
31 DIC

La base así obtenida, poco soluble en los éteres-
óxidos, funde a 120°C.

Su clorhidrato, muy soluble en el agua y que funde
a 214°C, es obtenido por el mismo procedimiento que en los
5. ejemplos precedentes.

EJEMPLO 10:

Dimetil-3,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina
(6H) ona-5.



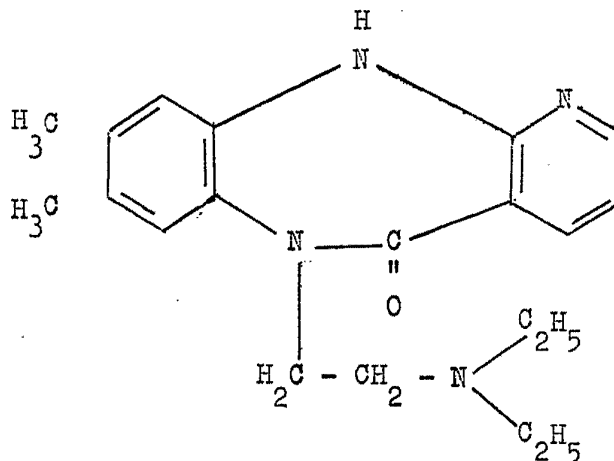
10. 44 g de dimetil-4,5 o-fenileno diamina
31,5 de ácido cloro-2 nicotínico y
200 ml de clorobenceno son calentados a reflujo durante 1 1/2
horas. Después del enfriamiento se separa el precipitado só-
lido por filtración, se le lava con agua y se le seca a 100°C.
15. Después de la recristalización en la dimetilformamida, se
obtiene 30 g de producto amarillo vivo que funde hacia los
280°C. El producto, que es la pirido [2,3 - b] dimetil-3,9
[1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5, es soluble en los ácidos
concentrados, insoluble en el agua y los alcoholes.
20. ANALISIS para C H N O
 14 13 3
Calculado % : C = 70,27 H = 5,47 N = 17,56
Encontrado % : C = 70,11 H = 5,68 N = 17,58

321379



EJEMPLO 11:

6-(β -dietilaminoetil) dimetil-8,9 pirido
[2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5.



5. 23 g del producto del ejemplo 10,
6 g de amiduro de sodio y
150 ml de dioxano anhidro son calentados durante una hora
en baño de aceite a 150°C, mientras se agita. Se deja enfriar
y se añaden 14 g de cloruro de beta-dietilaminoetil, calen-
tándolo a continuación durante dos horas a reflujo. Después
10. del enfriamiento se separa el NaCl formado por filtración
y se evapora el filtrado. Se recupera el residuo mediante
ácido acético al 5% y se vuelve a filtrar para eliminar algo
de materia prima no transformada.
15. El filtrado acético es alcalinizado con NaOH al
30%; se obtiene un aceite que es separado y cristalizado en
reposo en nevera. Después de la recrystalización en éter de
petróleo, se obtiene la 6-(beta-dietilaminoetil) dimetil-8,9
pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5.
20. P. F.: 108°C;



321379

31 D

ANALISIS:

Calculado % : N = 16,55

Encontrado % : N = 16,72

La base es transformada en monoclórhidrato con

5. P.F. a 22°C (alcohol)

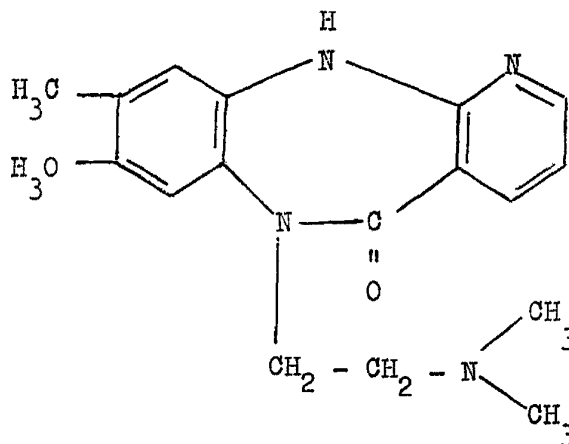
ANALISIS:

Calculado % : N = 14,94 Cl = 9,45

Encontrado % : N = 14,58 Cl = 9,46

EJEMPLO 12:

10. 6 - (beta-dimetilaminoetil) dimetil-8,9 pirido
[2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5.



15. Siguiendo la forma operatoria del ejemplo 11, se condensan 23,9 g de dimetil-8,9 pirido benzo diacepina, 5 g de amido de sodio y el cloruro de beta-dimetilamino etilo liberado a partir de 15 g de su clorhidrato. Se obtiene la 6-(beta-dimetilaminoetil) dimetil-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5 bajo la forma de base bruta que funde a 145°C; después de la recristalización en éter isopropílico, el producto funde a 151°C. El monoclórhidrato preparado a partir de la base libre, en la forma usual, funde a 254°C. (isopropanol).



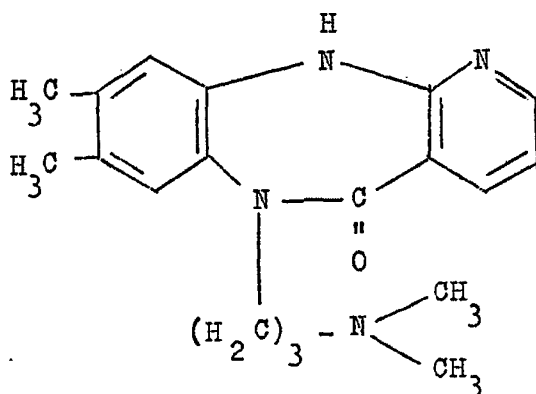
321379

ANALISIS para C H N O, ClH

	18 22 4		
Calculado % :		N = 16,15	Cl = 10,22
Encontrado % :		N = 15,99	Cl = 10,20

EJEMPLO 13:

5. 6 - (γ -dimetilaminopropil) dimetil-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5



10. Siguiendo la forma operatoria del ejemplo 11, y utilizando el cloruro de γ -dimetilamino propilo en lugar del cloruro de beta-dietilaminoetilo; se obtiene, a partir de 0,1 ml de reaccionantes, 10 g de 6-(γ -dimetilamino propil) dimetil-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5 bajo la forma de pajitas con P.F. 148°C. El monoclóhidrato es obtenido a partir de la base libre, en la forma habitual; P.F.:
15. 254°C (isopropanol).

ANALISIS para C H N O, Cl H

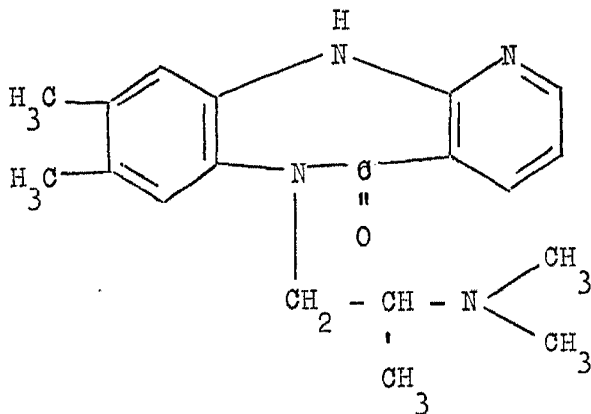
	19 24 4		
Calculado % :		N = 15,52	Cl = 9,82
Encontrado % :		N = 15,14	Cl = 9,87

EJEMPLO 14:

20. 6 - (beta-dimetilamino propil) dimetil-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5.



321379



Operando como en el ejemplo 11, y utilizando el cloruro de beta-dimetil aminopropilo en lugar del cloruro de beta-dietilaminoetilo, se obtiene, a partir de 0,1 mol de reaccionantes, 18 g de base 6 - (beta-dimetilamino-propil) dimetil-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5 con P.F. = 200°C.

Su monoclóridato recristalizado en isopropanol tiene un P.F.=258°C.

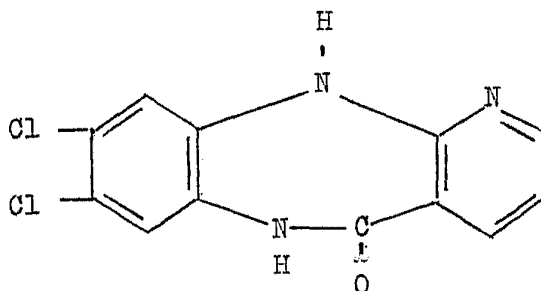
10. ANALISIS para C H N O, ClH

	19	25	4		
Calculado % :				N = 15,52	Cl = 9,82
Encontrado % :				N = 15,56	Cl = 9,84

EJEMPLO 15:

dicloro-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5.

15.



321379



59,5 g de dicloro-4,5 o.fenileno diamina,

26 g de ácido cloro-2- nicotínico y

150 ml de clorobenceno son calentados en un matraz provis- to de refrigerante a reflujo, mediante baño de aceite a

5. 160°C durante 3 horas.

Se le refrigera, orea, y se lava el producto re- sultante con agua, después con un poco de alcohol. Se seca a 100°C; después de su recristalización en ácido acético glacial, se obtienen 40 g de dicloro-8,9 pirido 2,3 - b

10. 1,5 benzo diacepina (6 H) ona-5.

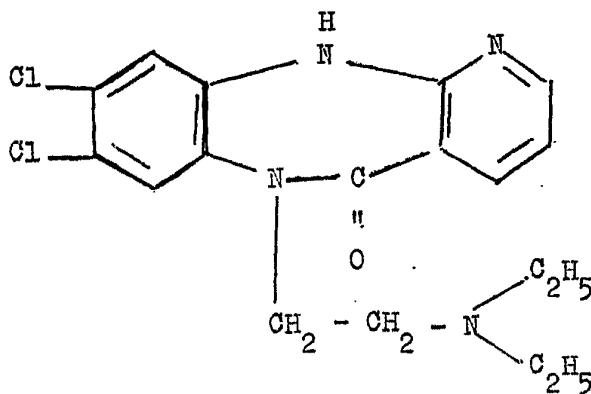
ANALISIS para C H Cl N O

Calculado %: $\begin{matrix} 12 & 7 & 2 & 3 \\ C & = & 51,55 & H = 2,51 & N = 15,01 & Cl = 25,31 \end{matrix}$

Encontrado %: C = 51,42 H = 2,85 N = 15,07 Cl = 25,55

EJEMPLO 16:

15. 6-(beta-dietilamino etil) dicloro-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5



Al tri-butolato de potasio preparado a partir de 0,4 g de potasio en 15 ml de alcohol tri-butílico, se añaden 20. 2,8 gramos del producto del ejemplo 15. Se caliente durante 1 hora, después se enfría y añade 1,5 g de cloruro de beta-

321379

31 DIC



dietilamino etilo recientemente destilado. Se calienta 10 h a reflujo, se separa el KCl formado por filtración, se evapora el disolvente y se recupera el residuo con ácido acético al 5%. Se refiltra para separar eventualmente algo de ma-

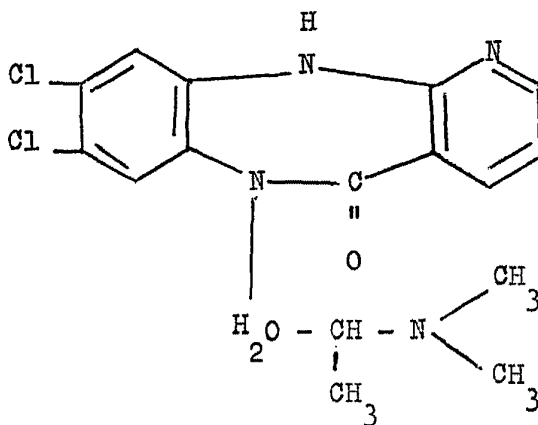
5. teria prima no transformada. El filtrado acético es alcalinificado con NaOH al 30% y da 1,2 g de cristales de 6 - (beta-dietilamino etil) dicloro-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5 que tiene un P.F. = 132°C después de su recristalización en éter de petróleo.

10. ANALISIS para C H Cl N O

	18	20	2	4		
Calculado % :					N = 14,77	Cl = 18,69
Encontrado % :					N = 14,98	Cl = 18,40

EJEMPLO 17:

6 - (beta-dimetilamino propil) dicloro-8,9 pirido [2,3-b] [1,5] benzo diacepina (6 H) ona-5



20. Al tri-butilato de potasio preparado a partir de 0,850 g de potasio en 20 ml de alcohol butílico, se añade 6,26 g de producto del ejemplo 15 y se calienta 1 hora a reflujo. Se añaden enseguida 7 g de cloruro de beta-dimetilamino-propano y se calienta 10 horas a reflujo. Se separa



321379

31 DIC 1965

el ClK por filtración, se evapora la solución y se recupera con ácido acético al 5% pasándolo por negro decolorante.

Se alcaliniza con NaOH y se filtra la base resultante, se la lava con éter de petróleo y se seca. Se trans-

- 5. forma la base 6-(beta-dimetilamino propil) dicloro-8,9 pirido [2,3 - b] [1,5] benzo diacepina (6H) ona-5 en su monoclórhidrato que se recristaliza en alcohol absoluto. P. F.: 245°C.

ANALISIS para C H Cl N O ClH

- 10. Calculado % : N = 13,94 , Cl ionizable : 8,82
- Encontrado % : N = 13,66 Cl ionizable : 8,57

La base libre funde a 163°C-164°C (alcohol)

ANALISIS

- Calculado % : N = 15,34 Cl = 19,41
- 15. Encontrado % : N = 15,56 Cl = 19,--

Los clorhidratos descritos son muy solubles en el agua y los puntos de fusión están tomados en el banco de Koffler.

- 20. Los nuevos compuestos según la invención son agentes terapéuticos que entran en la clase de los antidepresores del sistema nervioso central; muchos de entre ellos se muestran útiles como antihistamínicos, antianafilácticos, timoanalépticos, antiserotoninas, antiespasmódicos y analgésicos.

- 25. A continuación se pondrán en evidencia estas actividades terapéuticas mediante tests farmacológicos y clínicos. Estos tests han sido realizados con un compuesto tipo: la 6-(beta-dimetilaminopropil) pirido [2,3 - b] [1,5] benzodicepina (6 H) ona-5 del ejemplo 9.

321379



TOXICIDAD:

La DL 50 en ratones es de:

- 295 mg/kg por vía oral
- 49 mg/kg por vía intravenosa
- 5. - 126 mg/kg por vía intraperitoneal.

ACCION ANTIRESERPINA:

1) - Sobre la movilidad

La acción antireserpina en lo que concierne a la movilidad evaluada por el número de pasajes de los ratones en la jaula de Dews está mostrada en la tabla 1 a continuación:

10.

TABLA 1

Tratamiento	Disminucion (%) con relación a los testigos no tratados
Reserpina sola	98
15. Reserpina + el producto del ejemplo 9:	
4 mg/kg v.o.	77
8 mg/kg	72
16 mg/kg	70
32	63
20. 64	30

2) - Temperaturas rectales

La acción antireserpina en lo que concierne a las temperaturas rectales de los ratones, se muestra en la Tabla II a continuación:

321379



TABLA II

	0	30 m	1h	2h	3h	4h	5h	6h
	±C	±C	±C	±C	±C	±C	±C	±C
5. Reserpina 5 mg/kg i.p.	30,5	31,1	31,3	31,1	32,1	32,8	33,9	34,4
Reserpina + el producto del ejemplo 9:								
8 mg/kg	31,4	34,3	33,2	31,7	32,6	33,6	34,6	35,--
16 mg	31	35,5	35,9	35,4	35	35,5	35,6	35,6

3) - Potencialización del sueño

10. La acción antireserpina en lo que concierne a la potencialización del sueño, estudiada en lotes de 6 ratas, se muestra en la tabla III a continuación:

TABLA III

15. Tiempo - 60 mn	Tiempo 0		Número de sueños	
	Reserpina mg/kg/ip	Mebubarbital mg/kg ip		Producto del ejemplo 9 mg/kg ip
	0	25	0	0
	5	0	0	0
20.	5	25	0	6
	5	25	10	6
	5	25	20	4
	5	25	40	1
	5	25	80	0

321379



31

ACCION ANTICATALEPTICA:

Se inyecta al mismo tiempo, por vía intraperitoneal, la proclorpermacina (15 mg/kg) y el producto del ejemplo 9. La catalepsia es evaluada por el cruzamiento de las patas homolaterales después de tiempos variables (sobre lotes de 10 ratas).
 5. Los resultados se mencionan en el cuadro IV.

TABLA IV

Producto del ejemplo 9 mg/kg	Catalepsia después de:		
	1 h	2h	3 h
10. 0	8	9	10
5	6	6	10
20	2	6	8
40	1	4	7
80	0	2	4

15. ORGANOS AISLADOS:

Sobre el íleon de cobaya, el producto del ejemplo 9 provoca:

a) - una inhibición del 50% de la contracción submáxima de la acetilcolina a la concentración de $2 \cdot 10^{-7}$.

20. b) - una inhibición del 50% de la contracción submáxima de la histamina a la concentración de $5 \cdot 10^{-8}$.

ACCION sobre el BRONCOESPASMO HISTAMINICO:

En el cobaya, (método de Halpern), el producto del ejemplo 9 provoca la supresión total del broncoespasmo con
 25. la dosis de 20 μ g - iv.

El producto del ejemplo 9

- desarrolla una acción antireserpina, oponiéndose
- a la disminución de la movilidad
- al descenso de la temperatura rectal

321379



31

- a la potencialización de los barbitúricos,
- posee una acción anticataléptica neta, importante y franca,
- presenta una cierta acción anticolinérgica,
- se opone a los efectos histamínicos.

5. Los primeros ensayos clínicos realizados con el compuesto del ejemplo 9 han permitido clasificar el producto en la categoría de los timo-analépticos (según clasificación establecida por J. Delay).

10. Su acción produce un efecto esencialmente seguro sobre el humor depresivo, la inhibición psico-motriz, el dolor moral y la ansiedad. Ha probado igualmente una cierta acción psicotónica que la emparente, en cuanto al modo de acción, con la imipramina.

15. El campo de aplicación del producto está, pues, constituido, en primer lugar, por los síndromes melancólicos que se acompañan de una gran ansiedad.

20. Los resultados se han probado igualmente favorables en otras formas de depresión, a saber: las depresiones involutivas y seniles y los estados depresivos neuróticos y reaccionales.

25. La tolerancia ha sido buena a las dosis usuales de 10 a 100 mg por vía oral. Los efectos secundarios relativamente frecuentes con los anti-deprimentes, tipo imipramina, por ejemplo, han demostrado ser netamente menores con el producto del ejemplo 9. No se constatan efectos secundarios subjetivos, tales como la sensación de tensión interior, vértigos, parestesias, ni tampoco incidencias sobre el aparato cardio-vascular (no hay variación notable en la tensión arterial).

30. Este cuerpo se presenta, pues, como un antidepresor interesante.

321379

31 DIC 1965



Puede ser presentado bajo la forma de cápsulas de 10 a 50 mg.

N O T A

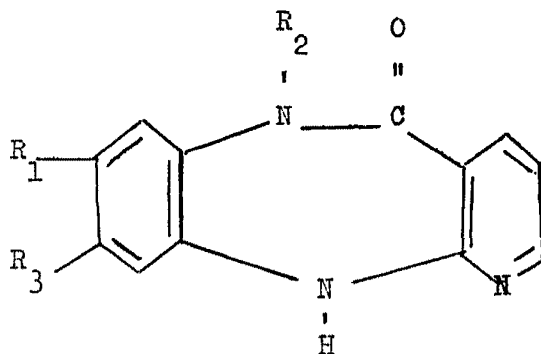
5. La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS PIRIDO BENZO DIACEPINA", con Prioridad de la Demanda de Patente en Inglaterra nº 438, de fecha 5 de Enero de 1965, según las características esenciales de las siguientes:

10.

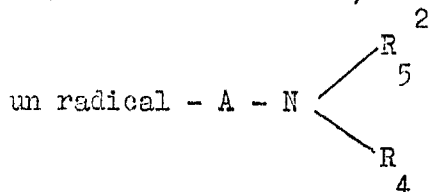
R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados pirido benzo diacepina, especialmente útiles como agentes anti-depresores del sistema nervioso central, y que responden a la fórmula siguiente:

15.



en la cual, R₁ y R₃ representen cada uno un átomo de hidrógeno, o de halógeno, o un radical alquilo inferior como máximo a 4 átomos de carbono; R₂ representa un átomo de hidrógeno o



20.

representando A un radical alquilo inferior derecho o ramificado conteniendo al menos 6 átomos de carbono, siendo R₄ y R₅ radicales alquilos inferiores como máximo a 4

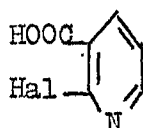
321379



átomos de carbono y que pueden participar con el átomo de nitrógeno al cual están unidos en un heterocíclico, tal como el piperidino, morfolino, etc..., y sus sales de adición de ácidos, caracterizado en que se prepara primero un compuesto de

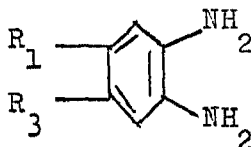
5. fórmula I en la cual R es H por condensación de un ácido halógeno-2 nicotínico de fórmula:

II



en la cual Hal representa un átomo de halógeno, con preferencia el cloro o el bromo, con la orto-fenileno diamina correspondiente a la fórmula:

10.

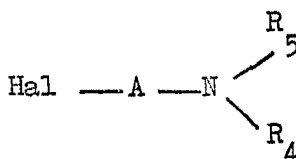


III

estando definidas R₁ y R₃ igual que anteriormente, empleando con preferencia 2 moles aproximadamente de diamina por mol de ácido halógeno-nicotínico, y calentando los reaccionantes,

15. con preferencia a 80°-160°C, y a continuación, se hace reaccionar el compuesto resultante con preferencia en presencia de un agente de condensación básica tal como el amiduro de sodio y en un disolvente inerte tal como una mezcla de dioxano-benceno, con un compuesto de fórmula:

20.



IV

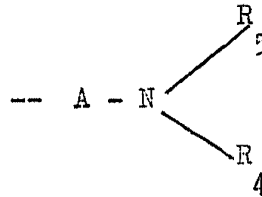
321379

31 DIC



en la cual Hal, R₄ y R₅ son definidos igual que anteriormente, con preferencia a una temperatura de reacción de alrededor de 80° a 140°C, para formar el compuesto de la fórmula I en la cual R₂ es el radical

5.



2ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS PIRIDINO BENZO DIACEPINA.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de veintisiete hojas, escritas a máquina

10. por una sola cara.

Madrid, 31 DIC. 1965

LABORATOIRES U.P.S.A.

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera