

370578

22 MAR



Exp: 22.933./

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO	una PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España.
NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE	la r.s. DR. A. WANDER AG. (sociedad suiza)
RESIDENCIA Y DOMICILIO	3001 Bern (Suiza) Monbijoustrasse 115
<input type="checkbox"/> OBJETO	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-metil-10-(2'-dimetilaminopropil-1')-10,11- dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina ASI COMO DE SALES DE ADICION DE ACIDO DE LA MISMA".
INVENTOR:	Fritz Hunziker (de nacionalidad suiza)
PRIORIDAD:	Solicitud patente suiza Nº 4366/66 del dia 25 de Marzo de 1966.

22



- 1.-

338376

1

De la memoria de la patente suiza nº 392.533 se conocen 10, 11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepinas 10-básicamente sustituidas con acción antidepresiva, entre otras 5-metil-10-(2'-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5 11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepinas. Especialmente el compuesto ultimamente mencionado muestra en el ensayo con animales, como se deduce de una publicación de G. Stille en "Arzneimittelforschung" 14, 534 - 537 (1964) una expresa acción antagónica frente a tetrabenacina, pero produce en 10 un grado menos importante los efectos colinolíticos igualmente considerados como determinante para la acción antidepresiva.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la homóloga al compuesto mencionado anteriormente conocido, 15 hasta ahora no conocida 5-metil-10-(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina así como sus sales de adición de ácido, con toxicidad algo disminuida y con antagonismo a tetrabenacina aproximadamente igual de fuerte, actúan de un modo considerablemente más 20 fuerte colinolíticamente que la conocida 5-metil-10-(2'-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina. Esto es tanto más notable cuanto que los efectos mencionados no se presentan en medida comparable ni en la 5-metil-10-(1'-dimetilamino-propil-2')-10,11-dihidro-11-oxo-25 5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina, ni en la 5-metil-10-(3'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina, los dos isómeros más próximos.

22 MAR



338376

- 2.-

1

La tabla siguiente muestra una comparación de efectos entre la 5-metil-10-(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina según el invento y la antes conocida 5-metil-10-(2'-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina respecto al antagonismo a la tetrabenacina, así como al efecto colinolítico. Como medida para el antagonismo a la tetrabenacina, en la columna "catalepsia" se indica aquella dosis de productos según el invento y producto anteriormente conocido que disminuye a menos de 30 segundos el pasmo de retención ocasionado por tetrabenacina (10 mg/kg i.p.) en 50% de las ratas tratadas, y en la columna "otosis" aquella dosis que suprime la ptosis ocasionada por la tetrabenacina en 50% de los animales de ensayo. La acción colinolítica se juzga en base de la dilatación de la pupila así como de la acción protectora frente al espasmo de nicotina. Como medida para la dilatación de la pupila sirve la dosis que duplica la anchura de la pupila de los ratones de ensayo frente al valor de partida. En la columna "espasmo de nicotina" se indica la dosis que es capaz de proteger el 50% de los ratones tratados ante el espasmo ocasionado por nicotina (1,25 mg/kg i.v.). Como medida para la toxicidad aguda se indica en la tabla además la DL 50 oral en el ratón.

25

(sigue la TABLA)

338376

22



25 20 15 10 5 1

T A B L A .

	Antagonismo a tetrabenacina ED ₅₀ mg/kg i.p. (rata)	Efectos colinolíticos (ratón)	Toxicidad DL ₅₀ mg/kg p.o. (ratón)
5-metil-10-(2'-dimetilamino- etil)-10,11-dihidro-11-oxo- 5H-dibenzo [b,e] -1,4-dia- cepina (conocida antes)	Catalepsia Ptosia	Anchura pupila ED ₂₀₀ mg/kg p.o.	Espasmo de nicotina ED ₅₀ mg/kg p.o.
	25	49	225
5-metil-10-(2'-dimetilamino- propil-1')-10,11-dihidro- 11-oxo-5H-dibenzo [b,e] - 1,4-diacepina	19	10	280
	13	150	46

22 MAR 1950



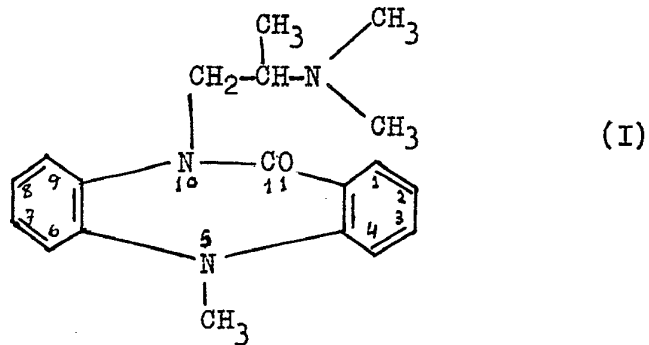
- 4. -

338376

1

El presente invento se refiere por lo tanto, a 5-metil-10-(2'-dimetil-amino-propil-1')-10,11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina de la fórmula

5



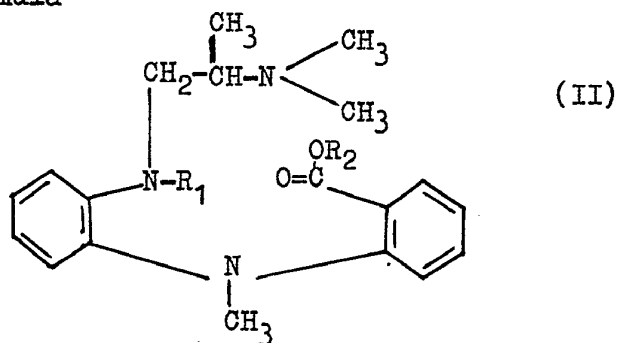
10

así como de sales de adición de ácido de la misma, respectivamente a procedimientos para la preparación de estos compuestos.

15

El compuesto de la fórmula I se obtiene si se cicliza una 2-amino-2'-carboxi (respectivamente carbalcoxi)-difenilamina correspondientemente sustituida en el amino-grupo, de la fórmula

20



25

en que R_1 significa un grupo de acilo, por ejemplo, un grupo de acetilo o de benzoilo, y R_2 hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, con separación de agua, respectivamente de un alcohol, un ácido o un éster. El cierre de anillo



22113

338376

- 5.-

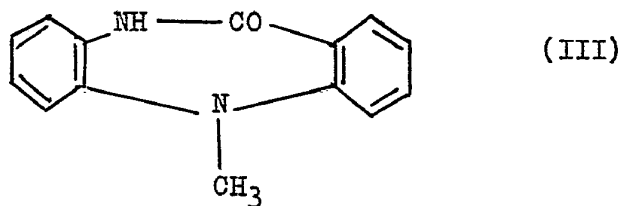
1

se efectúa, según la clase del sustituyente R_1 y R_2 por calentamiento moderado hasta fuerte del compuesto de partida, eventualmente en un disolvente adecuado, como xilol o dioxano, en ausencia o en presencia de un catalizador básico, como amida sódica, hidruro sódico, etilato sódico, fenilpotasio, butilato potásico terciario y semejantes.

5

El compuesto según la fórmula I se obtiene además cuando se hace reaccionar un lactamo de la fórmula:

10



15

eventualmente después de acción precedente o simultánea de un medio de condensación, con un éster capaz de reaccionar de 2-dimetilamino-propan-1-ol o 1-dimetilamino-propan-2-ol. Como ésteres capaces de reaccionar de los mencionados alcoholes entran en consideración especialmente éster de ácido carbónico, éster de hidrácido de halógeno, como éster de ácido clorhídrico o éster de ácido sulfúrico, por ejemplo, éster de ácido p-toluolsulfónico. Como medios de condensación son adecuados metales de álcali, sus hidruros y amidas u otros compuestos de metales de álcali, por ejemplo, amida sódica, hidruro sódico, etilato sódico, fenil potasio, butilato potásico terciario y semejantes. Está indicado trabajar con un medio de condensación cuando se hace reaccionar el lactamo (III) con un éster de hidrácido de halógeno o un

20

25

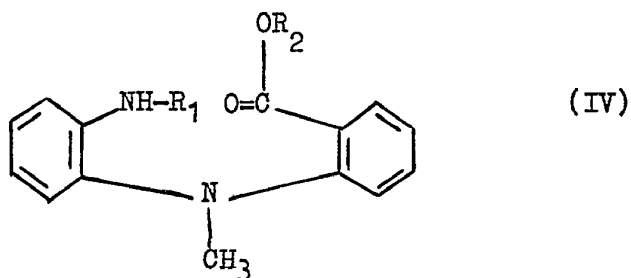


338376

1 éster de ácido sulfónico. Al utilizar el éster de ácido
carbónico generalmente puede omitirse el medio de condensa-
ción.

5 Está claro que en la reacción descrita el ión de
amonio cíclico producido intermediariamente desde el éster
capaz de reaccionar de 2-dimetilamino-propan-1-ol ó 1-dime-
tilamino-propan-2-ol, formando el derivado de 10-(2'-dime-
tilamino-propil-1') como también formando el derivado de
10-(1'-dimetilamino-propil-2') reacciona con el lactamo III.
10 Sin embargo, se ha demostrado, que en ciertas condiciones,
por ejemplo, utilizando como materia de partida 1-dimetila-
mino-2-cloro-propano, se produce en su mayor parte el deri-
vado de 10-(2'-dimetilamino-propil-1').

15 El lactamo (III) requerido en este procedimiento,
puede obtenerse por su parte, por ejemplo, cuando se cicli-
za de la manera antes mencionada una 2-amino-2'-carboxi
(respectivamente carbalcoxi)-difenilamina de la fórmula:



20 en que R_1 y R_2 tienen el significado mencionado.

25 Por reacción de un compuesto de la fórmula IV con
un éster capaz de reaccionar, por ejemplo, un éster de hidró-
cido de halógeno, éster de ácido sulfónico o éster de ácido
carbónico, de 2-dimetilamino-propan-1-ol ó 1-dimetilamino-
propan-2-ol, eventualmente en presencia de un medio de con-

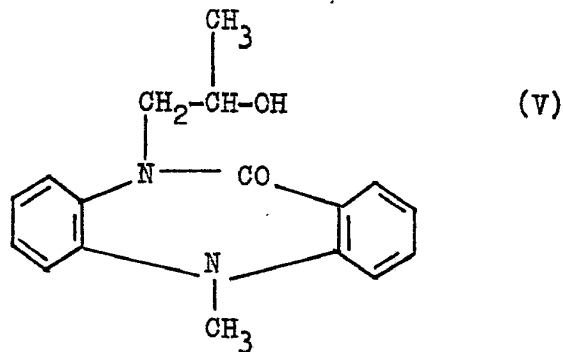


338376

1 densación de la clase arriba mencionada, se obtienen los
compuestos de la fórmula II utilizables como productos de
partida.

5 En los procedimientos mencionados, los compuestos
de partida de las fórmulas II y III no necesitan emplearse
en forma aislada. Por el contrario, pueden ejecutarse estos
procedimientos también conjuntamente con las mencionadas fa-
ses previas, en un único paso de procedimiento, sin que los
compuestos II o III se aislen. Para ello, por ejemplo, un
10 compuesto de la fórmula IV, en presencia de un éster capaz
de reaccionar de 2-dimetilamino-propan-1-ol ó 1-dimetilamino-
propan-2-ol se calienta hasta presentarse el cierre de ani-
llo, en caso necesario después de acción precedente o simul-
tánea de un medio de condensación de la clase arriba mencio-
15 nada.

Los compuestos correspondientes a la fórmula I se
obtienen además si se hace reaccionar con dimetilamina un
éster capaz de reaccionar, por ejemplo, un éster de hidrácido
de halógeno o un éster de ácido sulfónico, del alcohol
20 de la fórmula

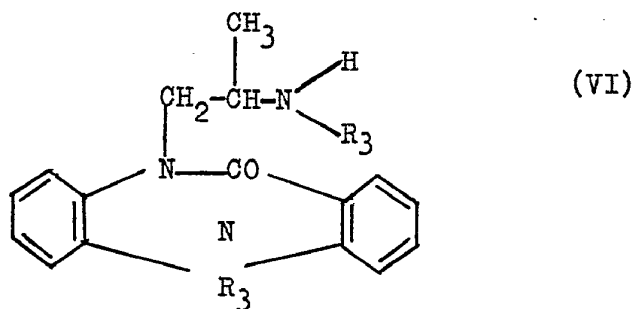


25 Los ésteres del alcohol de la fórmula V pueden ob-



1 tenerse por su parte, por ejemplo, por reacción del lactamo
de la fórmula III con una acetona de halógeno, especialmen-
te bromacetona, reducción de la acetona a alcohol secundario,
por ejemplo con hidruro de boro sódico y seguida esterifi-
5 cación.

Los productos deseados se obtienen finalmente cuan-
do se metiliza un compuesto de la fórmula:



15 en que los restos R_3 son iguales o diferentes y significan
hidrógeno o metilo, por ejemplo, por reacción con un haloge-
nuro de metilo, especialmente yoduro de metilo, o con dime-
tilsulfato o por tratamiento con formaldehído con empleo de
un medio de reducción como ácido fórmico. La metilación en
la cadena lateral se efectúa preferentemente con formalde-
20 hído con empleo de ácido fórmico. La metilación en el át-
mo de nitrógeno en quinta posición, así como una metilación
simultánea en el mencionado átomo de nitrógeno y en la ca-
dena lateral, se efectúa adecuadamente por reacción con un
halogenuro de metilo, especialmente yoduro de metilo, even-
25 tualmente después de acción precedente o simultánea de un
medio de metalización como amida sódica, hidruro sódico,
etilato sódico, fenilpotasio, butilato potásico terciario
y semejantes.



22

338376

1

Las materias de partida de la fórmula IV, a su vez, pueden obtenerse, por ejemplo, si se hace reaccionar un éster capaz de reaccionar del alcohol de la fórmula V con amoniaco o metilamina.

5

La 5-metil-10-(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina puede obtenerse y utilizarse, tanto como base libre, como también en forma de sus sales de adición con ácidos adecuados como hidrácidos de halógeno, ácido toluolsulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleínico o ácido tártrico.

10

Ejemplo 1.

15

22,4 g de 5-metil-10-11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina y 4,3 g de amida sódica pulverizada se calientan a reflujo durante una hora en 150 ml de dioxano absoluto. Después de adición de una solución benzólica de 15,8 g de 1-dimetilamino-2-cloro-propano se calienta a reflujo durante otras 15 horas. La mezcla de reacción después de esto se condensa a sequedad y el residuo se distribuye entre éter y agua. La fase de éter se lava dos veces con agua, después de lo cual se extraen los participantes básicos de la fase de éter por extracción agotadora con ácido acético diluido. Los extractos acéticos se hacen alcalinos con solución concentrada de amoniaco, y la base precipitada se recibe en éter. La fase de éter se lava cuatro veces con agua, se seca con sulfato sódico y se condensa a seque-

20

25



22

338376

- 10.-

1

dad. El residuo resinoso obtenido se disuelve en éter y se filtra a través de óxido de aluminio. El residuo obtenido después de evaporación del éter, después de cristalización a partir de éter/petroléter da por resultado 21,2 g de 5-metil-10-(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina en forma de prismas incoloros con el punto de fusión 100-102°C. La lejía madre, desde la cual ya no se efectúa ninguna cristalización ulterior, se condensa a sequedad. El residuo se destila al alto vacío (punto de ebullición 160°C/0,01 torr), y seguidamente, por tratamiento con ácido clorhídrico metabólico se convierte en el hidrocioruro. Se obtienen así 3,1 g del hidrocioruro, isómero al producto arriba mencionado, de 5-metil-10-(1'-dimetilamino-propil-2')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e] -1,4-diacepina con el punto de fusión de aproximadamente 210°C (con descomposición desde isopropanol/éter). La base liberada desde el hidrocioruro, después de cristalización desde éter/petroléter muestra el punto de fusión de 85-88°C.

10

15

Ejemplo 2

20

3,9 g de la 5-metil-10-(2'-hidroxipropil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina obtenida por reacción de 5-metil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina con bromoacetona y seguida reducción con hidruro bórico sódico (punto de fusión 120 - 123°C; desde éter/petroléter) se calientan durante una hora a reflujo con 7 ml de cloruro de tionilo en 20 ml de cloroformo y adicionales 15 ml de toluol y seguidamente se dejan reposar durante

25

22 MAR 1967

- 11.-

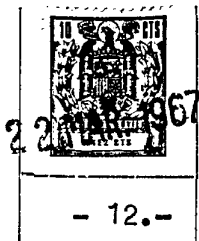
338376

1 la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
condensa después de ello al vacío a la sequedad y el residuo
se distribuye entre éter y agua. La fase de éter se lava
cuatro veces con agua, se seca con sulfato sódico y se con-
5 densa a sequedad, obteniéndose como residuo 5-metil-10-(2'-
cloro-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-
diacepina cruda.

4,2 g de este producto se mezclan con 28 ml de una
solución al 20% de dimetilamina en toluol y con adicionales
10 15 ml de toluol y se calientan en el tubo de presión duran-
te 20 horas a 110°C. Con igual elaboración de la mezcla de
de reacción que en el ejemplo 1, se obtiene 2,6 g de 5-metil-
-10-(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-di-
benzo [b,e]-1,4-diacepina en forma de prismas incoloros con
15 el punto de fusión de 99 - 120°C, cuyo compuesto es idénti-
co al producto obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 3

6,26 g de 5-metil-10-(2'-amino-propil-1')-10,11-
dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina se cuecen con
20 10 ml de ácido fórmico al 90% y 8 ml de formaldehído al 38%
durante 15 horas bajo ligero reflujo. La mezcla de reacción
después de adición de 15 ml de ácido clorhídrico 2-n se con-
densa al vacío hasta sequedad. Por recristalización del re-
siduo desde metanol/éter empleando carbón activo, se obtienen
25 6,05 g (79% de la teoría) de hidrocloreuro de 5-metil-10-
(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo
[b,e]-1,4-diacepina con el punto de fusión de 204 - 209°C.



338376

1
5
10
15
20
25

Ejemplo 4

7,4 de 2-amino-2'-metoxycarbonil-N-metil-difenilamina se cuecen a reflujo durante una hora en 50 ml de dioxano absoluto con 1,2 g de amida sódica pulverizada. Después de adición de 4,11 de 1-dimetilamino-2-cloro-propano se sigue calentando durante otras 16 horas a reflujo. Después de evaporación al vacío el residuo se distribuye entre éter y agua, Con elaboración igual que en el ejemplo 1 se obtienen 5,65 g de 5-metil-10-(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina del punto de fusión de 100 - 102°C (desde éter/petroléter), así como 1,75 g del hidrocloruro del isómero 5-metil-10-(1'-dimetilamino-propil-2')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina, que después de cristalización desde isopropanol/éter muestra un punto de fusión de aproximadamente 210°C (con descomposición)

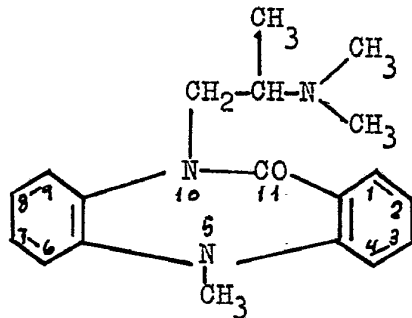
N O T A . -
=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

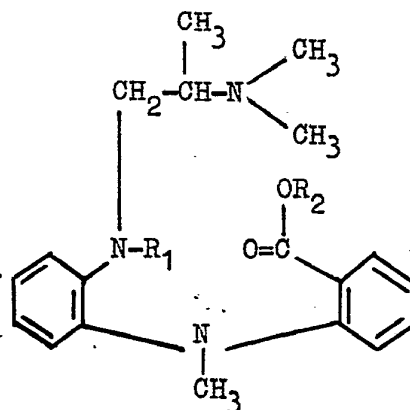
1.- Procedimiento para la preparación de 5-metil-10-(2'-dimetilamino-propil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina de la fórmula:



338376



así como de sales de adición de ácido de la misma, caracterizado porque o bien a) se cicliza una 2-amino-2'-carboxi (respectivamente carbalcoxi)-difenilamina correspondientemente sustituida en el grupo amino, de la fórmula

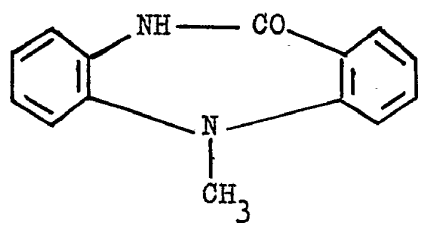


en que R' significa hidrógeno o un grupo acilo y R₂ hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, con desprendimiento de agua respectivamente de un alcohol, un ácido o un éster, o porque

b) se hace reaccionar el lactamo de la fórmula:

338376

1

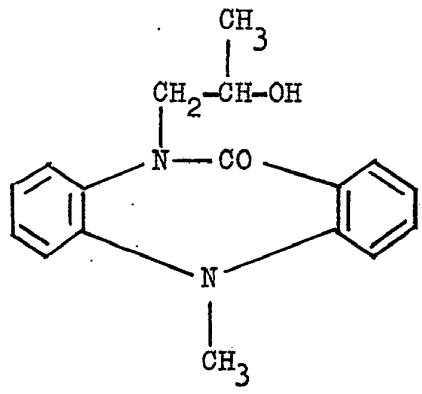


5

con un éster capaz de reaccionar de 2-dimetilamino-propan-1-ol ó 1-dimetilamino-propan-2-ol, o porque

c) se hace reaccionar un éster capaz de reaccionar del alcohol de la fórmula:

10

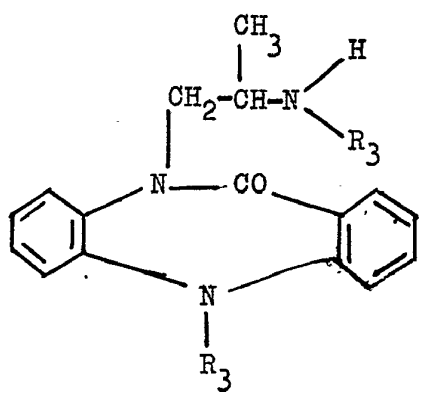


15

con dimetilamina, o porque finalmente

d) se metiliza un compuesto de la fórmula:

20



25

22



- 15.-

338376

1

en que los restos R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o metilo, después de lo cual en caso necesario se aísla el producto final deseado y en caso de requerirlo se transforma en una sal de adición de ácido.

5

2.- Procedimiento para la preparación de 5-metil-10-(2'-dimetilaminopropil-1')-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diacepina así como de sales de adición de ácido de la misma.

10

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de quince hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, a 22 de Marzo de 1967.

CARLOS ROEB

20

25