

340787

PATENTE DE INVENCION  
=====

Your Case Nº 21.515.



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para preparar una composición antidepresiva"

-----

*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY,  
entidad norteamericana, residente en  
Berdan Avenue, Township of Wayne,  
Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

-----

La presente invención se relaciona con una nueva composición farmacéutica. Más particularmente, se relaciona con una nueva composición farmacéutica y con una manera de utilizarla para producir un efecto terapéuticamente deseable para el tratamien-

5.

340787

-2-



to de estados depresivos.

- La presente invención comprende una composición farmacéutica que contiene, como agente anti-depresivo activo, el compuesto 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepinas. Se ha comprobado que el ingrediente activo de la composición de la presente invención es un agente antidepresivo altamente activo en animales de sangre caliente. Demuestra excelente acción antidepresiva sobre una amplia gama de dosis que son no tóxicas y que no producen síntomas indeseables. Se puede determinar en diversas maneras las propiedades antidepresivas de la composición de la presente invención. Por ejemplo, contrarresta fácilmente la depresión inducida en animales por administración hexamato de tetrabenazina. Se administra dosis graduadas de los compuestos activos de la presente invención a grupos de ratones, seguido por la administración de una dosis de tetrabenazina que se sabe que deprime marcadamente el comportamiento exploratorio de los ratones normales. Los grupos tratados con antidepresivo muestran un comportamiento exploratorio normal, mientras que los grupos testigo, y los grupos tratados con un agente antidepresivo ineficaz, no demuestran este comportamiento exploratorio normal, demostrando la conocida depresión profunda inducida por la tetrabenazina. Para establecer las gamas de dosis eficaz se utiliza los resultados obtenidos para varios grados de dosis. Los compuestos antidepresivos de la presente invención demuestran sus propiedades deseables mediante este pro-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

340787

-3-

cedimiento a grados de dosis que no producen señales evidentes de estímulo o depresión. Además, estas propiedades antidepressivas resultan evidentes a grados de dosis no tóxicas.

5. Cuando se ensayan mediante estos procedimientos, los nuevos compuestos de la presente invención demuestran actividad antidepressiva en animales de sangre caliente en la gama de 0,8 a 50 mg/kg cuando se los administra intraperitonealmente, y a 1 mg/kg cuando se los administra oralmente. La dosis letal (DL<sub>50</sub>) en animales de sangre caliente tales como ratas, es 122 mg/kg, administrados intraperitonealmente.
10. Además, el compuesto de la presente invención antagoniza la hipotermia inducida en los ratones por la reserpina. En este sentido, la acción del compuesto de la presente invención es similar a la acción de la imipramina que es una droga antidepressiva conocida. El compuesto de la presente invención produce también un efecto antidepressivo prolongado que es una propiedad particularmente deseable.
15. El compuesto de base antidepressivo de la presente invención es un sólido cristalino casi incoloro solo levemente soluble en agua, pero fácilmente soluble en disolventes orgánicos tales como metanol, etanol e hidrocarburos parafínicos. Es una sustancia básica que es soluble en ácidos minerales acuosos a la temperatura ambiente. Forma sales de adición de ácido sustancialmente insolubles tales como el clorhidrato, sulfato, fosfato, citrato, tartrato, maleato, fumarato, etc. El presente compuesto, generalmente ba-
- 20.
- 25.
- 30.

340787

-4-



- jo la forma de sus sales, puede ser administrado oral o parenteralmente y, cuando se le administra en esta manera, produce un efecto terapéuticamente deseable para el tratamiento de estados depresivos a dosis individuales de aproximadamente 1 a 50 mg. Se puede ajustar el régimen de dosis de manera de proveer una respuesta terapéutica. Por ejemplo, se puede administrar diariamente varias dosis o se puede reducir proporcionalmente la dosis de acuerdo con lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Para administración terapéutica, se puede incorporar la dibenzoxazepina o sal de la presente invención a excipientes y usarla por ejemplo bajo la forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, líquidos, elixires, emulsiones, suspensiones, jarabes, chocolate, caramelo, obleas, goma de mascar, o similares. Estas composiciones y preparaciones deberán contener por lo menos 0,1% de dibenzoxazepina activa o su sal. Naturalmente se puede variar el porcentaje en las composiciones y preparaciones, pudiendo estar convenientemente comprendido aproximadamente entre 2 y 60% o más del peso de la unidad. La cantidad de dibenzoxazepina activa o su sal, en estas composiciones o preparaciones antidepresivas terapéuticamente útiles, es tal que se obtendrá una dosis apropiada. Se prepara composiciones o preparaciones preferidas, de acuerdo con la presente invención, de tal manera que una forma de unidad de dosis contiene aproximadamente entre 1 y 50 mg de la dibenzoxazepina activa o su sal.
5. individuales de aproximadamente 1 a 50 mg. Se puede ajustar el régimen de dosis de manera de proveer una respuesta terapéutica. Por ejemplo, se puede administrar diariamente varias dosis o se puede reducir proporcionalmente la dosis de acuerdo con lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Para administración terapéutica, se puede incorporar la dibenzoxazepina o sal de la presente invención a excipientes y usarla por ejemplo bajo la forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, líquidos, elixires, emulsiones, suspensiones, jarabes, chocolate, caramelo, obleas, goma de mascar, o similares. Estas composiciones y preparaciones deberán contener por lo menos 0,1% de dibenzoxazepina activa o su sal. Naturalmente se puede variar el porcentaje en las composiciones y preparaciones, pudiendo estar convenientemente comprendido aproximadamente entre 2 y 60% o más del peso de la unidad. La cantidad de dibenzoxazepina activa o su sal, en estas composiciones o preparaciones antidepresivas terapéuticamente útiles, es tal que se obtendrá una dosis apropiada. Se prepara composiciones o preparaciones preferidas, de acuerdo con la presente invención, de tal manera que una forma de unidad de dosis contiene aproximadamente entre 1 y 50 mg de la dibenzoxazepina activa o su sal.
10. Para administración terapéutica, se puede incorporar la dibenzoxazepina o sal de la presente invención a excipientes y usarla por ejemplo bajo la forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, líquidos, elixires, emulsiones, suspensiones, jarabes, chocolate, caramelo, obleas, goma de mascar, o similares. Estas composiciones y preparaciones deberán contener por lo menos 0,1% de dibenzoxazepina activa o su sal. Naturalmente se puede variar el porcentaje en las composiciones y preparaciones, pudiendo estar convenientemente comprendido aproximadamente entre 2 y 60% o más del peso de la unidad. La cantidad de dibenzoxazepina activa o su sal, en estas composiciones o preparaciones antidepresivas terapéuticamente útiles, es tal que se obtendrá una dosis apropiada. Se prepara composiciones o preparaciones preferidas, de acuerdo con la presente invención, de tal manera que una forma de unidad de dosis contiene aproximadamente entre 1 y 50 mg de la dibenzoxazepina activa o su sal.
15. Estas composiciones y preparaciones deberán contener por lo menos 0,1% de dibenzoxazepina activa o su sal. Naturalmente se puede variar el porcentaje en las composiciones y preparaciones, pudiendo estar convenientemente comprendido aproximadamente entre 2 y 60% o más del peso de la unidad. La cantidad de dibenzoxazepina activa o su sal, en estas composiciones o preparaciones antidepresivas terapéuticamente útiles, es tal que se obtendrá una dosis apropiada. Se prepara composiciones o preparaciones preferidas, de acuerdo con la presente invención, de tal manera que una forma de unidad de dosis contiene aproximadamente entre 1 y 50 mg de la dibenzoxazepina activa o su sal.
20. Se prepara composiciones o preparaciones preferidas, de acuerdo con la presente invención, de tal manera que una forma de unidad de dosis contiene aproximadamente entre 1 y 50 mg de la dibenzoxazepina activa o su sal.
25. Se prepara composiciones o preparaciones preferidas, de acuerdo con la presente invención, de tal manera que una forma de unidad de dosis contiene aproximadamente entre 1 y 50 mg de la dibenzoxazepina activa o su sal.
30. Tabletas, píldoras, grageas y similares,

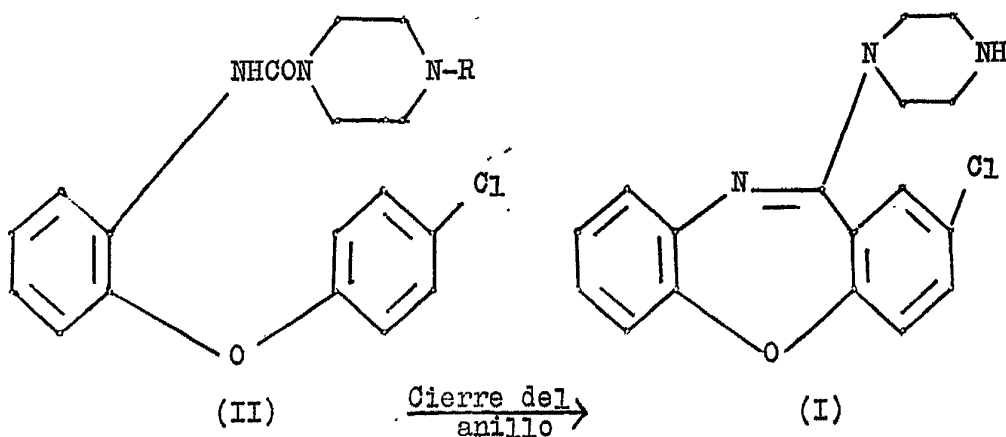
340787

-5-



MAY 1951

- pueden contener las siguientes sustancias: un aglomerante tal como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina. Un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algídico o similares. Un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio, talco o similares. Se puede agregar un agente edulcorante tal como ciclamato o sacarina, como así también un aromatizador tal como menta, aceite de pirola o sabor de cerezas.
- 5.
10. Se puede preparar mediante una cantidad de métodos la nueva 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz- $\left[ \frac{b,f}{1,4} \right]$ oxazepina de la presente invención. En la siguiente manera se puede ilustrar uno de estos métodos:



15. donde R es hidrógeno, carbalcoxilo, carbobenzoiloxilo o bencilo. Mediante éste método, se trata una 1- $\left[ \frac{c}{p} \right]$ - $\left[ \frac{c}{p} \right]$ -clorofenoxi)fenil]-carbamoil-4-sustituído-(R)-piperazina (II) con un agente de condensación tal como oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo,
20. ácido polifosfórico, cloruro de cinc, cloruro de alu-

340787

-6-



- minio y similares, en presencia de un disolvente inerte. Cuando en los intermediarios no ciclados (II) están presentes grupos bloqueadores tales como carbeto-xilo y similares (R), las condiciones para la reacción de cierre del anillo y los subsiguientes procedimientos de aislación son tales que estos grupos son frecuentemente hidrolizados al compuesto deseado de 4-H-piperazina de la presente invención sin otro tratamiento. Se puede también separar estos grupos de bloqueo (incluyendo carbalcoxilo, carbobenciloxilo y bencilo) como etapa final mediante métodos ya conocidos, para los entendidos en esta técnica, o se puede ciclar directamente el intermediario (II) en el cual R es hidrógeno.

5. 10. 15. Los siguientes ejemplos describen en detalle la síntesis del compuesto de base y las formulaciones de diversos tipos de preparaciones farmacéuticas.

Ejemplo 1 -

20. Preparación de 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4 oxazepina.

25. 30. Con precauciónse trata una mezcla de 125 g de clorhidrato de o-(p-clorofenoxi)-anilina y 100 ml de piridina seca, con una solución de 90 ml de clorocarbonato de etilo en 150 ml de éter. Se mantiene la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 días, se la diluye con aproximadamente 500 ml de agua y se la extrae con 300 ml de éter. Se lava el extracto etéreo con 300 ml de agua, se le seca sobre cloruro de calcio, se le filtra y se le concentra. Se obtiene el o-(p-clorofenoxi)carbanilato de etilo resultante en

340787



-7-

forma de un aceite viscoso que es apropiado para el uso en la siguiente etapa sin otra purificación.

5. Sobre baño de vapor se calienta durante aproximadamente 5 días una solución de 70 g de o-(p-clorofenoxi)carbanilato de etilo y 120 g de N-carbetoxi-piperazina en 100 ml de benceno que contiene un poco de metóxido de sodio. Se separa el solvente por destilación y se tritura con agua el residuo. Se disuelve en éter el sólido resultante y se le seca sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración proporcionan entonces 4  $\frac{1}{2}$  o-(p-clorofenoxi)fenil 7 carbamoil 1-1-piperazinacarboxilato de etilo, punto de fusión 89-91°C, que es apropiado para ciclación.

15. Durante aproximadamente 1 día se calienta por debajo de reflujo una mezcla de 10 g de la carboxil piperazina descrita más arriba, 8 g de pentóxido de fósforo y 20 ml de oxiclорuro de fósforo, se diluye con 100 ml de cloroformo y otro tanto de benceno, y se enfría bruscamente mediante 200 g de hielo. Se alcaliniza la mezcla con 10% de hidróxido de sodio. Se aísla la capa orgánica y se la extrae con 150 ml de ácido clorhídrico diluido. Se precipita el producto desde la capa acuosa mediante la adición de hidróxido de sodio al 10%, se extrae con benceno y se seca sobre carbonato de potasio. La recristalización en benceno-éter de petróleo proporciona 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz 6,7 1,4 oxazepina que tiene un punto de fusión de 175-176°C.

30. Se disuelve esta base libre en acetato de etilo y se agrega una solución de ácido fumárico

340787

-8-20 MAY. 1961

en acetato de etilo de manera de obtener fumarato de 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina.

5. Se disuelve esta base libre en éter y se agrega la cantidad teórica de cloruro de hidrógeno alcohólico. Se obtiene el clorhidrato de 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina.

Ejemplo 2 -

Por Tableta:	Para 10.000 Tabletas	
10. 0,005 g	Ingrediente activo: 2-cloro-11-(1-piperazinil)- dibenz[ <u>b</u> , <u>f</u> ]/[ <u>1</u> , <u>4</u> ]-oxazepina	50 g
0,080	Lactosa	800
0,010	Almidón de maíz (para mezcla)	100
0,008	Almidón de maíz (para pasta)	75
15. 0,103 g		1025 g
0,001	Estearato de magnesio (1%)	10
0,104 g		1035 g

20. Se mezcla conjuntamente el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz (para mezcla). Se suspende el almidón de maíz (para pasta) en 600 ml de agua, y se calienta con agitación para formar una pasta. Se usa entonces esta pasta para granular los polvos mezclados. Si así fuera necesario, se podrá usar agua adicional. Se hace pasar los gránulos húmedos a través de un tamiz de mano N° 8 y se seca a
25. 48,9°C. Se hace pasar entonces los gránulos secos a través de un tamiz N° 16. Se lubrica la mezcla con 1% de estearato de magnesio y se comprime en tabletas en una máquina apropiada para la producción de tabletas.

340787

-9-



20 MAY 1967

Ejemplo 3 -

Por Tableta:

Para 10.000  
Tabletas

	0,010 g	Ingrediente activo:	100 g
		2-cloro-11-(1-piperazinil)-	
		dibenz[ <u>b,f</u> ][1,4]-oxazepina	
5.	0,080	Lactosa	800
	0,015	Almidón de maíz (para mezcla)	150
	0,010	Almidón de maíz (para pasta)	100
	<u>0,115</u> g		<u>1150</u> g
	0,001		12
10.	0,116 g		1162 g

Se mezcla conjuntamente el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz (para mezcla). Se suspende el almidón de maíz (para pasta) en 600 ml de agua, y se calienta con agitación para formar una pasta. Se usa entonces esta pasta para granular los polvos mezclados. Si así fuera conveniente se podrá usar más agua. Se hace pasar los gránulos húmedos a través de un tamiz de mano N° 8 y se seca a 48,9°C. Se hace pasar entonces los gránulos secos a través de un tamiz N° 16. Se lubrica la mezcla mediante 1% de estearato de magnesio y se la comprime en forma de tabletas en una máquina apropiada para la producción de tabletas.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

340787



-10-

corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica Ser N<sup>o</sup> 551.544 de 20 de mayo de 1966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ANTIDEPRESIVA" caracterizándose por lo siguiente:

5.

10.

15.

20.

1<sup>a</sup> - Procedimiento para preparar una composición antidepresiva, terapéuticamente activa que es eficaz sobre el sistema nervioso central de animales de sangre caliente, caracterizado porque se mezclan de 1 a 50 mg, por unidad, de 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina o sus sales no tóxicas de adición de ácido, con un portador farmacéuticamente aceptable.

2<sup>a</sup> - Procedimiento para preparar una composición antidepresiva, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GOMEZ ALCALÁ  
F. Hernández Kutz

20 MAY. 1966