

748211

P - 36.823

PRO. Ind.- PD/RP

Nº 4173 66/9 Es

Memoria descriptiva



13 DIC. 1967

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SOCIETE INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES
ANTIBIOTIQUES S.I.F.A.

entidad / ~~de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en 3, av. du Général de Gaulle 92, Puteaux,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS 11 H-DIBENZO
TRIAZEPINAS-1, 2, 5" (Clase Internacional C07d A61k)



13 DIC.

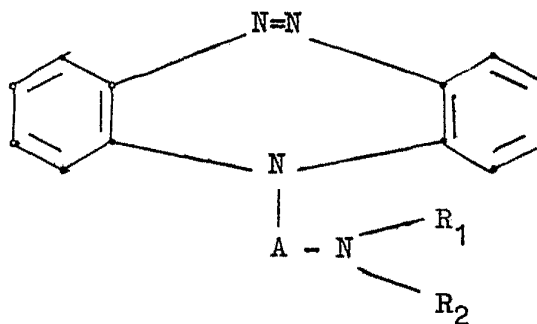
El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevas 11 H - dibenzotriazepinas-1,2,5 y sus sales por adición de ácido y de amonio cuaternario.

5

Estos productos se han revelado como muy útiles en la terapéutica humana, especialmente a título de medicamentos timoanalépticos, antiparkinsonianos, anorexígenos, anestésicos locales y antihistamínicos.

10

Estas nuevas 11 H-dibenzotriazepinas-1,2,5 responden a la fórmula general



15

en la que A representa un radical alcohileno lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan radicales alcohilos inferiores o radicales hidroxialcohilos inferior, o, junto con el átomo de nitrógeno N, forman un radical heterocíclico tal como pirrolidínilo-1, piperidino, morfolino, hexametileno-imino, piperazinilo-1, estando sustituido eventualmente dicho radical heterocíclico por uno o varios radicales alcohol o hidroxialcoholo inferiores.

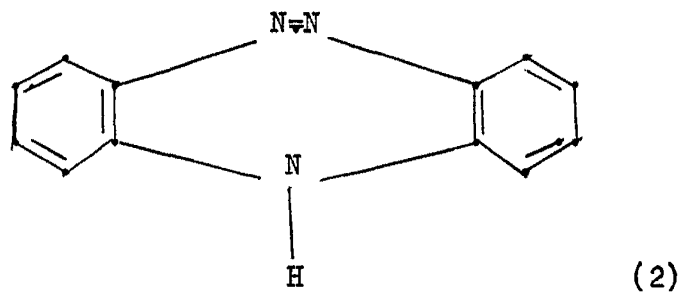
20

5-12-67

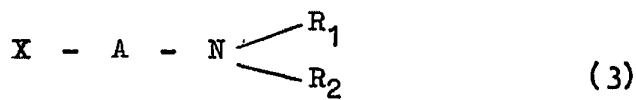


Por radicales alcohilo o hidroxialcohilo inferiores, hay que entender radicales que contienen como máximo 4 átomos de carbono.

5 Según el invento, el procedimiento de preparación de las 11H-dibenzotriazepinas-1,2,5 de fórmula (1) anterior, está caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de un agente alcalino, la 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 de fórmula



10 con un cuerpo de fórmula



en la que X representa un átomo de halógeno y A, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, y porque se aísla el producto de fórmula (1) obtenido.

15 Preferentemente, el agente alcalino es un metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino, un hidróxido de



metal alcalino, un hidruro de metal alcalino o un amiduro de un metal alcalino. Es conveniente hacer reaccionar en primer lugar el agente alcalino con la 11 H-dibenzotriazepina-1,2,5, y tratar después al producto obtenido con el

5 cuerpo de fórmula (3). El procedimiento se realiza preferentemente en un disolvente orgánico anhidro, tal como benceno, tolueno, xileno, y a la temperatura de ebullición del medio de reacción. Al final de la reacción, se aíslan, por los medios usuales, el productos de fórmula (1) formado.

10 Por ejemplo, puede extraerse con ayuda de una solución ácida, desde la cual se precipita seguidamente por alcalinización. Entonces puede purificarse por cristalización.

Las 11-H-dibenzotriazepinas-1,2,5 de fórmula (1)

15 presentan un caracter básico y, según el invento, sus sales por adición de ácido pueden ser preparadas por acción de los ácidos minerales u orgánicos correspondientes sobre las citadas 11-H-dibenzotriazepinas-1,2,5, operando preferentemente en presencia de un disolvente. Se escogen convenientemente disolventes anhidros tales como,

20 por ejemplo, benceno, éter, etílico, etanol, acetona. Según el invento, las sales de amonio cuaternario pueden ser preparadas por acción de los agentes cuaternizantes correspondientes sobre las citadas 11 H-dibenzotriazepinas-

25 1, 2, 5, operando preferentemente en presencia de un disolvente. Se escogen convenientemente disolventes anhidros tales como por ejemplo, eter etílico, acetonitrilo, acetona, dioxano, metanol y etanol. Las sales pueden ser preparadas eventualmente sin aislar el producto de fórmula

30 la (1) del medio de reacción en el que ha sido obtenido.



Las 11 H-dibenzotriazepinas-1,2, 5 de fórmula (1) y sus sales, están dotadas de propiedades farmacológicas de gran interés. Se han mostrado muy activas, especialmente como timoanalépticas, antiparkinsonianas, anorexígenas, anestésicos locales y antihistamínicas.

Se ha estudiado mas particularmente la (dimetilamino-3-propil)-11 11 H-dibenzotriazepina-1,2,5 (denominada en lo que sigue 1134-01), la (dimetilamino-2-propil)-11 11 H-dibenzotriazepina-1,2,5 (denominada en lo que sigue 1134-02), la (piperidino-2-etil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 (denominada en lo que sigue 1134-03, la (dimetilamino-2-etil)-11 11-H-dibenzotriazepina-1,2,5 (denominada en lo que sigue 1134-04 y la \int (metil-4-piperazinil-1-)-3 propil \int -11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5, (denominada en lo que sigue 1134-05). Estas bases han sido experimentadas después de disolverlas en un ácido diluído. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

a) la dosis letal 50 (DL50) en ratones, por vía intraperitoneal, es respectivamente de 91 mg(Kg para la 1134-01 y de 129 mg(Kg para la 1134-02. Bajo las mismas condiciones, la DL50 es del orden de 75 mg/Kg para la 1134-03 y del orden de 150 mg/Kg para las 1134-04 y 1134-05.

b) en el iléon aislado del cobaya, según las técnicas de Magnus, se han evaluado las concentraciones eficaces (o dosis eficaces 50 = D.E.50) de los compuestos estudiados, con relación a la acción provocadora de contracciones dela acetilcolina y de la histamina. Los resultados están agrupados en la Tabla siguiente:



T A B L A

Compuestos estudiados.	D.E. 50 con relación a la acetilcolina	D.E. 50 con relación a la histamina
1134-01	2×10^{-7}	10^{-8}
1134-02	5×10^{-8}	2×10^{-8}
1134-03	10^{-7}	10^{-8}
1134-04	10^{-7}	2×10^{-8}
1134-05	5×10^{-6}	2×10^{-8}

5

10

15

20

c) según la técnica de Halpern (Arch. inter. pharmacodyn. 1942, 68, 339), la 1134-02 provoca una inhibición subtotal, o total de la broncoconstricción acetilcolínica desde la dosis de 0,1 mg/Kg por vía intravenosa en el cobaya; según la misma técnica y por la misma vía de administración, la 1134-03 y la 1134-04 tienen una clara acción antagonista desde la dosis de 0,5 mg/Kg, la 1134-01 desde la dosis de 1 mg/Kg, y la 1134-05 desde la dosis de 2mg/Kg aproximadamente.

d) los compuestos estudiados, administrados en la dosis de 25mg/Kg por vía intraperitoneal, anulan prácticamente los temblores y el síndrome muscarínico producidos por la inyección intraperitoneal de 20 mg/Kg de tremorina, a ratones.



- 5 e) según el método de L Ther y Schramm (Arch, Inter. pharmacodyn. 1962, 138, 302) las 1134-01, 1134-02 y 1134-03, inyectadas a ratones por vía intraperitoneal en el mismo instante que una dosis sub-cutánea de 10 mg/Kg de clorhidrato de apomorfinas, a partir de las dosis de 1 mg/Kg han conducido a un claro aumento de la roedura o la impaciencia; en las mismas condiciones, la dosis activa de 1134-04 y del 1134-05 es de 3 mg/Kg. Estos resultados prueban la actividad timonaléptica.
- 10 f) los compuestos estudiados se han revelado como dotados de un gran poder anticataléptico. Por ejemplo, se ha comprobado, trabajando según el ensayo de J.R. BOISSIER y P. SIMON (Thérapie 1953, 18, 1257-1277) y administrando por vía intraperitoneal, en ratas, los productos estudiados, a la dosis de 10mg/Kg, una hora antes de la inyección intraperitoneal de 15mg/Kg de procloropemazina, que dichos productos manifestaban un poder anticataléptico muy significativo durante 5 horas (1134-02) o durante 1,5 horas (1134-01 1134-04).
- 15 g) la acción anorexígena de la 1134-01 y de la 1134-02, se ha revelado como muy interesante. Por ejemplo, se ha observado que su administración a la dosis de 10mg/Kg, por vía intraperitoneal en ratas, permitía disminuir aproximadamente en 35% el consumo de alimentos y de bebidas de los animales.
- 20 h) la 1134-01 y la 1134-02 presentan desde la concentración de 0,5 una fuerte actividad anestésica local, puesta en evidencia en la córnea del conejo según la técnica de Régnier (C.R. Acad. Sc. 1923, 177, 558.)
- 25 i) finalmente, se ha encontrado igualmente la
- 30



actividad antihistamínica de todos los compuestos, por la técnica de Halpern (Arch. inter. Pharmacodyn. 1942, 68, 339-408): ensayo del broncoespasmo histamínico.

Por causa de sus muy interesantes propiedades farmacológicas, las nuevas 11 H-dibenzotriazepinas-1,2,5 de fórmula general (1) y sus sales de adición de ácido y de amonio cuaternario constituyen medicamentos muy útiles en la terapéutica humana. Así, es como pueden ser utilizadas en el tratamiento de los estados depresivos, especialmente en geriatría en las depresiones neuroticas, en las depresiones de reacción, en las perturbaciones de carácter y del comportamiento, o en pediatría en los casos de inercia afectiva, de neurosis obsesivas y en la preparación para la psicoterapia o también en el tratamiento de los síntomas acinéticos de la enfermedad de Parkinson. Igualmente, se pueden recurrir a estas sustancias en el tratamiento de las obesidades, en las indicaciones generales de los anestésicos locales en medicina, cirugía y técnica dental, y en las indicaciones generales de los antihistamínicos (choques anafilácticos, manifestaciones alérgicas cutáneas, asma alérgica, gastritis).

La dosis usual es variable según el producto utilizado, el sujeto tratado, la afección en cuestión y la vía de administración; por ejemplo, en calidad de timoanaléptico, puede ser de 5 mg a 250 mg por día por vía oral en el hombre.

En calidad de medicamentos, las nuevas 11-H-dibenzotriazepinas-1,2,5 de fórmula general (1), pueden ser utilizadas, ya en el estado de bases, ya en el estado de sales por adición de ácido o de amonio cuaternario farmacéu-



5 tíicamente aceptables. Se retienen preferentemente, entre las sales por adición de ácido, las obtenidas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, maléico, fumárico, tartárico, benzoico, cinnámico, ciclohexilsulfámico y entre las sales de amonio cuaternario, las obtenidas con los halogenuros de alcoholito tales como por ejemplo el cloruro, el bromuro o el yoduro de metilo, los halogenuros de hidroxialcoholito, tales como por ejemplo el cloruro, el bromuro o el yoduro de hidroxí-2-etilo, los sulfatos de alcoholito, tales como por ejemplo el sulfato de dimetilo, los alcoholitosulfonatos de alcoholito o los aril-sulfonatos de alcoholito tales como el metano-sulfonato de metilo, el benceno-sulfonato de metilo y el tolueno-sulfonato de metilo.

15 En las composiciones farmacéuticas, se utilizan como materiales o principios activos, uno o varios de los productos que responden a la fórmula general (1) y/o sus sales de adición de ácido y/o sales de amonio cuaternario. Estas composiciones son realizadas o preparadas de forma que puedan ser administradas por las vías digestiva, parenteral o local. Pueden ser sólidas o líquidas, y presentarse bajo las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en la medicina humana, tales como por ejemplo los comprimidos, simples o en forma de grageas las cápsulas de gelatina, los granulados, las soluciones, los jarabes, los supositorios, los preparados inyectables, las pomadas, las cremas, los geles, los aerosoles; son preparados según los métodos usuales. El o los principios activos pueden ser incorporados en las mismas con los excipientes habitualmente empleados en estas composiciones far-

macéuticas, tales como el talco, la goma arábica, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los derivados parafínicos, los glicoles, los diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, los agentes de conservación.

Ahora se van a dar a título no limitativo, ejemplos de realización del invento.

EJEMPLO 1.- (Dimetilamino-3-propil)-11 11 H-dibenzotriazepina-1,2,5.

A una solución de amidiuro de sodio (obtenido a partir de 0,65 g de sodio en 300 ml de amoniaco líquido), se añaden 5 g (0,025 moles) de 11-H-dibenzotriazepina-1, 2,5. Después de haber expulsado el amoniaco, se añaden 150 ml de tolueno anhidro y se lleva a ebullición a reflujo durante 0,5 horas. Después de enfriar, se añade gota a gota la solución de 3,4 g (0,031 moles) de dimetilamino-1 cloro-3propano en 50 ml de tolueno anhidro. Se calienta hasta ebullición a reflujo durante 5 horas, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido. Se alcaliniza la fase acuosa con una solución de sosa diluida, se extrae con benceno el aceite formado, se seca y se evapora el benceno por concentración bajo vacío. Se recrystaliza el residuo sólido obtenido en la mezcla de etanol y agua. Se obtienen 4,5 g (63%) de (dimetilamino-3 propil)-11 11H dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de cristales rojo ladrillo. P. de F. 107-109°C en el microscopio con platina calefactora.



Análisis :	C ₁₇	H ₂₀	N ₄
Calculado%:	C	H	N
	72,8	7,2	20,0
5 Encontrado %:	72,4	7,6	19,7

EJEMPLO 2.- (Dimetilamino-2-propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5.

Trabajando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 3,4 g de la base obtenida a partir de una solución acuosa de clorhidrato de dimetilamino-2 cloro-1 propano, por alcalinización, extracción con éter, concentración y destilación, después de recristalización en ciclohexano, se obtienen 2,5 g (33%) de (dimetilamino-2-propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de cristales amarillo-pardo. P. de f.: 115-116°C en el microscopio con platina calefactora.

Análisis :	C ₁₇	H ₂₀	N ₄
	C	H	N
Calculado % :	72,8	7,2	20,0
20 Encontrado % :	72,7	7,3	19,5

EJEMPLO 3.-(Dimetilamino-2 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5.

Trabajando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 3,4 g (0,031 moles) de base (obtenida a partir de una solución acuosa de clorhidrato de dimetilamino-1 cloro-2



5 propano por alcalinización, extracción con éter, concen-
tración y destilación), se obtienen, después de recris-
talización en cinlohexano, 2,6 g (36%) de (dimetilamino-2
propil)-11 11H dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de
cristales amarillo-pardos. P. de f.: 116°C en el micros-
copio con platina calefactora.

EJEMPLO 4.- Fumarato ácido de (dimetilamino-2 pro-
pil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5.

10 Se mezcla una solución de 0,450 g de ácido fu-
márico en metanol y una solución de 1 g de (dimetilamino-
2-propil)-11 11 H-dibenzotriazepina 1,2,5 en metanol. Se
añade éter etílico anhidro hasta la precipitación y se se-
para por filtración el compuesto sólido formado. Después
15 de recristalización en una mezcla de metanol y éter etí-
lico, se obtienen 0,9 g de fumarato ácido de (dimetilami-
no-2 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de
cristales amarillos. P. de f.: 188°C en el tubo capilar.

Análisis	:	C ₂₁	H ₂₄	N ₄	O ₄
		C	H	N	
20 Calculado % :		63,6	6,1	14,1	
Encontrado % :		63,5	6,3	14,1	

EJEMPLO 5.- Yodometilato de (dimetilamino-2
propil)-11 11-H-dibenzotriazepina-1,2,5.

25 Se añaden 5ml de yoduro de metilo a la solución
de 1 g de (dimetilamino-2 propil)-11 11H-dibenzotriazepi-
na-1,2,5 en 100 ml de éter etílico anhidro. Después de 2

6-12-67



días de reposo a la temperatura ambiente, se separa por filtración 1 g de yodometilato de (dimetilamino-2 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de cristales verdosos. P. de f.: 140°C en el tubo capilar.

5

Análisis	:	$C_{18} H_{23} I N_4$		
		C	H	
Calculado %	:	51,2	5,5	
Encontrado %	:	51,4	5,7	

10

EJEMPLO 6.- (Piperidino-2 etil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5

Operando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 4,6 g (0,031 moles) de piperidino-1 cloro-2 etano, se obtienen, después de recristalización en la mezcla de acetona y hexano, 2,6 g (33%) de (piperidino-2 etil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de cristales amarillos. P. de f.: 99-100°C en el tubo capilar.

15

Análisis	:	$C_{19} H_{22} N_4$		
		C	H	N
Calculado %	:	74,5	7,2	18,3
Encontrado %	:	74,6	7,4	18,4

20

EJEMPLO 7.- (Dimetilamino-2-etil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5.

Operando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 3,3 g (0,031 moles) de dimetilamino-2 cloro-1 etano, se

25



obtienen, después de recristalización en ciclohexano, 2,3 g (34%) de (dimetilamino-2 etil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5, bajo forma de cristales rojo ladrillo. P. de f.: 129°C en el microscopio con platina calefactora.

5

Análisis	:	$C_{16} H_{18} N_4$		
		C	H	N
Calculado %	:	72,2	6,8	21,0
Encontrado %	:	72,2	7,2	21,1

EJEMPLO 8.- Δ (Metil-4 piperazinil-1)-3 propil-

10

11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5.

Operando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 5,5 g (0,031 moles) de (metil-4 piperazinil-1)-3 cloro-1 propano, se obtienen, después de recristalización en ciclohexano, 3 g (35%) de Δ (metil-4 piperazinil-1)-3 propil-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de cristales rojo ladrillo. P. de f.: 130°C en el microscopio de platina calefactora.

15

20

Análisis	:	$C_{20} H_{25} N_5$		
		C	H	N
Calculado %	:	71,6	7,5	20,9
Encontrado %	:	71,6	7,6	21,0

EJEMPLO 9.- (Dimetilamino-3 metil-2 propil)-11

25

11H dibenzotriazepina-1,2,5.

Operando como en el Ejemplo 1, pero utilizando

13 DIC. 1967



5 4,2 g (0,031 moles de dimetilamino-3 metil-2 cloropropano, se obtienen, después de recristalización en ciclohexano, 2,8 g (37%) de (dimetilamino-3 metil-2 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 bajo forma de cristales rojo ladrillo. P. de f.: 114-115°C en el tubo capilar.

Análisis	:	$C_{18} H_{22} N_4$		
		C	H	N
Calculado %	:	73,4	7,5	19,0
Encontrado %	:	73,5	7,8	19,1

10 EJEMPLO 10.- Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- Fumarato ácido de (dimetilamino-3 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 25 mg
 - Excipiente c.s. para un comprimido terminado hasta 200 mg
- (detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, esterearato de magnesio).

20 EJEMPLO 11.- Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- Fumarato ácido de (dimetilamino-2 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 25 mg
 - Excipiente c.s. para un comprimido terminado hasta 200 mg
- (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco estearato de magnesio).

25 EJEMPLO 12.- Se han realizado preparados inyectables que responden a la fórmula:



13 U

- (Dimetilamino-3 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 25 mg

- Excipiente c.s. para 5 ml

5

EJEMPLO 13.- Se han realizado preparados inyectables que responden a la fórmula:

-(Dimetilamino-2 propil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 25 mg

- Excipiente c.s. para 5 ml

10

EJEMPLO 14.- Se ha preparado una crema dérmica, que responde a la fórmula:

-(Piperidino-2 etil)-11 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 2 g

- Excipiente c.s. para 100 g

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 16 de Diciembre de 1966 Nº PV 87.809 y solicitud de patente especial de medicamento 16 de Marzo de 1967 Nº PV 98.985, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

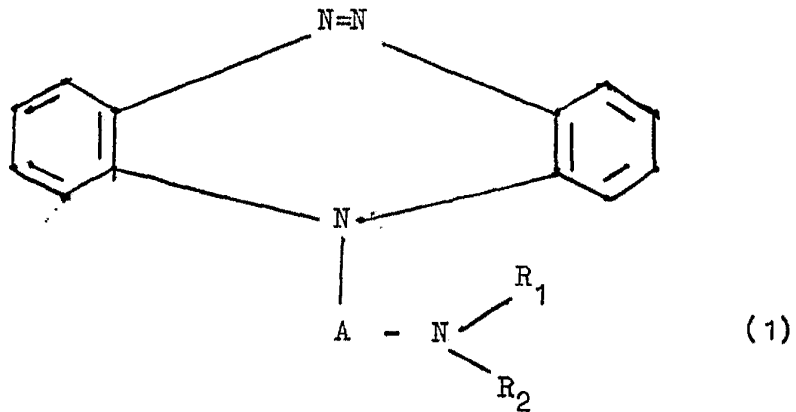
N O T A

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

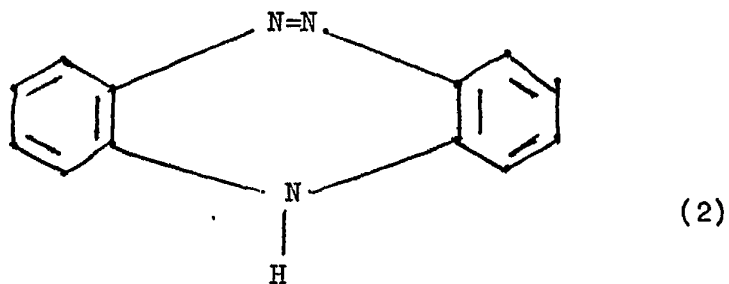
6-12-67



1.- Procedimiento de preparación de nuevas 11H-dibenzotriazepinas-1,2,5 de fórmula:

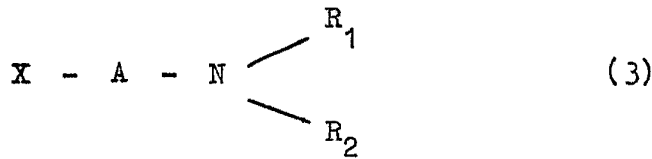


5 en la que A representa un radical alcohileno lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan radicales alcohilo inferiores o radicales hidroxialcohilo inferiores, o forman, con el átomo de nitrógeno N, un radical heterocíclico tal como pirrolidinilo-1, piperidino, morfolino, hexametileno-imino, piperazinilo-4, estando dicho radical heterocíclico eventualmente sustituido por uno o varios radicales alcohilo o hidroxialcohilo inferiores, así como sus sales por adición de ácido y de amonio cuaternario, el cual procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de un agente alcalino, a 15 la 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 de fórmula:



6-12-67

con un cuerpo o compuesto de fórmula



5 en la que X representa un átomo de halógeno, y A, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, y por que eventualmente se trata al producto de fórmula (1) que se ha obtenido, con un ácido o un agente cuaternizante para formar su sal.

10 2.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente alcalino es un metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, o un amiduro de un metal alcalino.

15 3.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque en primer lugar se hace reaccionar el agente alcalino con la 11H-dibenzotriazepina-1,2,5 y después se condensa el producto obtenido con el cuerpo de fórmula (3).

20 4.- Procedimiento de preparación de nuevas 11 H-dibenzotriazepinas-1,2,5.

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

13 DIC



Esta Memoria consta de diez y ocho hojas y la presente escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 DIC. 1967

P.A.

Alberto

6-12-67

IAG/