

P.- 38.038
10120/ih

352680

Memoria descriptiva



01 MAR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET LEO

entidad / de nacionalidad sueca

con domicilio en Långvinkelsgatan 166, Hälsingborg, Suecia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINO-
CETONAS HETEROCICLICAS FARMACEUTICAMENTE VALIOSAS" (Clase
Internacional C07d y A61k)

=====

9.4.68.

BAD ORIGINAL

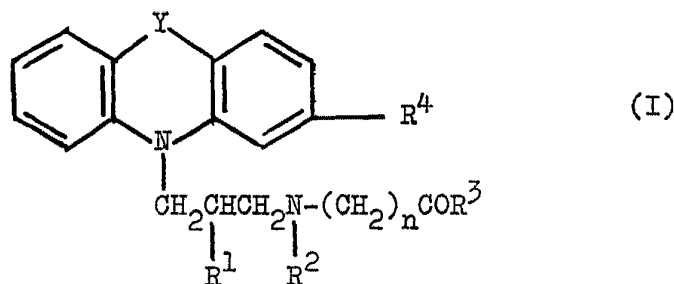


14 ABR 1968

El presente invento concierne a un grupo de nuevas aminocetonas heterocíclicas que tienen valiosas propiedades farmacológicas, así como a procedimientos para la producción de las mismas, a composiciones de las mismas, y a métodos para tratamiento con ellas.

Los nuevos compuestos del presente invento corresponden a la fórmula general I

10



15 en que Y representa S, CH₂-CH₂ o CH=CH (se prefiere Y = CH₂-CH₂); R¹ representa H o CH₃; R² representa un grupo alcohilo que no contiene más de 4 átomos de carbono; n es 1, 2 ó 3 (se prefiere n = 1); R³ representa un grupo fenilo, tienilo, furilo o pirrilo, opcionalmente sustituido

20 con no más de tres sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, OH, CF₃ así como un grupo alcohilo y un grupo alcoxi que no contienen más de 4 átomos de carbono; o un grupo fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 con un grupo alcoholidenodioxi

25 (que no contiene más de 6 átomos de carbono), cicloalcoholidenodioxi (que no contiene más de 6 átomos de carbono) o etilenodioxi; R⁴ representa H, F, Cl, OCH₃, CF₃ o SO₂N(CH₃)₂ así como sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30
9.4.68.

Se ha encontrado que los compuestos de este in



vento son farmacológicamente activos, especialmente con respecto al sistema nervioso central. Potencian la apomorfina y tienen actividad para-simpatolítica y simpatomimética. También contrarrestan los efectos de la reserpina, lo cual es particularmente característico de los compuestos en que Y representa $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ y especialmente cuando $n = 1$. Los compuestos de la fórmula (I), en que Y representa S, tienen además una actividad sedante. Como los compuestos del invento también muestran una toxicidad sorprendentemente baja, pueden ser utilizados terapéuticamente en desórdenes relacionados con el sistema nervioso central, especialmente en depresiones endogénicas. Otra propiedad ventajosa de los compuestos preferidos en que Y representa $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, es la ausencia de potenciación de los hipnóticos del tipo de barbiturato.

Aunque la anterior fórmula comprende compuestos con un espectro relativamente amplio de propiedades farmacológicas que varía dependiendo de la posición y de la naturaleza de los sustituyentes individuales, parece que una característica común de los mismos es que todos ellos son activos sobre el sistema nervioso central y exhiben una toxicidad notablemente baja.

Los compuestos preferidos no tienen una toxicidad commensurable en dosis orales en ratones hasta de 2,5 g/kg (es decir $\text{DL}_{50} > 2.500 \text{ mg/kg}$ y $\text{DL}_5 > 2500 \text{ mg/kg}$), al mismo tiempo que tienen actividad farmacológica aproximadamente con las mismas dosis que los agentes antidepresivos comúnmente preferidos conocidos, cuyos valores de toxicidad están dados seguidamente.



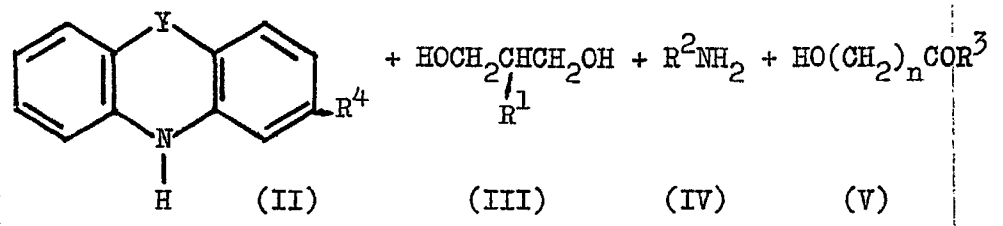
	DL 50 por vía oral en ratones, mg/kg	DL 5 por vía oral en ratones, mg/kg
Imipramina	660	320
Amitriptilina	305	202
5 Desipramina	500	325

Esta baja toxicidad tiene particular importancia considerando el gran número de casos de suicidios cometidos con agentes antidepresivos.

Un compuesto particularmente preferido y conveniente es la N-metil-N-(4-clorobenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. La creación de dichos nuevos y valiosos compuestos, de las composiciones de los mismos, y de un método para tratar con los mismos, se encuentra entre los objetos del presente invento. Obtejos adicionales resultarán evidentes seguidamente, y todavía otros objetos serán reconocidos por un técnico en la materia.

El grupo carbonilo es esencial para la actividad farmacológica. Si el grupo carbonilo es reemplazado por un grupo metileno tal como en la N-metil-N-(3-fenilpropil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f)-azepin-5-il)-propilamina, el compuesto no tiene propiedades farmacológicas interesantes.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser considerados como formados a partir de los cuatro componentes siguientes, a saber



30
9.4.68.



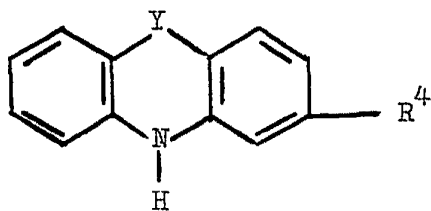
estando definidos los símbolos Y, R¹, R², R³, R⁴ y n, que se utilizan en estas fórmulas y en la siguiente descripción, igual que anteriormente, y pueden ser producidos por una serie de reacciones en que las aminas (II) y (IV) son tratadas con ésteres reactivos de los alcoholes (III) y (V). El orden entre los componentes de la molécula está determinado por la estructura de los compuestos, mostrada en la fórmula general (I). Los enlaces entre los componentes pueden ser establecidos, sin embargo, en orden opcional, tal como se indica seguidamente.

Desde un punto de vista general, los compuestos pueden ser preparados, por lo tanto, haciendo reaccionar las aminas de las fórmulas (II) y (IV) sucesivamente o escalonadamente con ésteres reactivos de los alcoholes de las fórmulas (III) y (V), escogiéndose las etapas de manera que los componentes se condensarán para formar sucesivamente el compuesto de la fórmula (I), el cual, si se desea, puede ser convertido en una sal de adición farmacéuticamente aceptable. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, y la amina de la fórmula (II) puede utilizarse en la forma de una sal de un metal alcalino, preferiblemente litio o sodio.

Los grupos carbonilo del alcohol HO(CH₂)_nCOR³ o de cualquier derivado intermedio del mismo, preferiblemente o cuando se requiere, están protegidos reversiblemente, de una manera de por sí conocida, preferiblemente en forma de un cetal o de un alcohol monofuncional o difuncional.

De acuerdo con una primera realización de este procedimiento, una amina con la fórmula general (II)

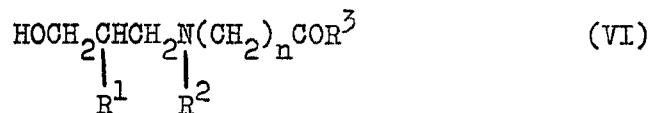
30
9.4.68.



(II)

5

es tratada con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula general



10

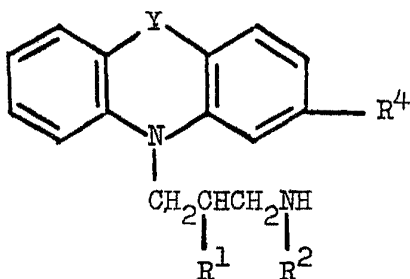
en la presencia de un agente fijador de ácido tal como amida de sodio. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como benceno, tolueno, xileno o dioxano, calentando a una temperatura entre 50°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

15

Como ésteres reactivos del alcohol con la fórmula general (VI) entran en consideración particularmente los ésteres de ácido halohídricos (HCl, HBr o HI) y ácidos sulfónicos aromáticos o alifáticos.

20

En una segunda variante del procedimiento general, una amina secundaria de la fórmula general



(VII)

25

es tratada con un éster reactivo del alcohol de la fórmula general

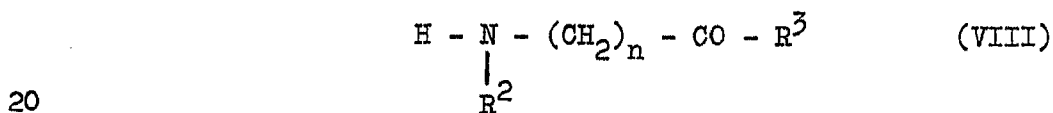
30

9.4.68.

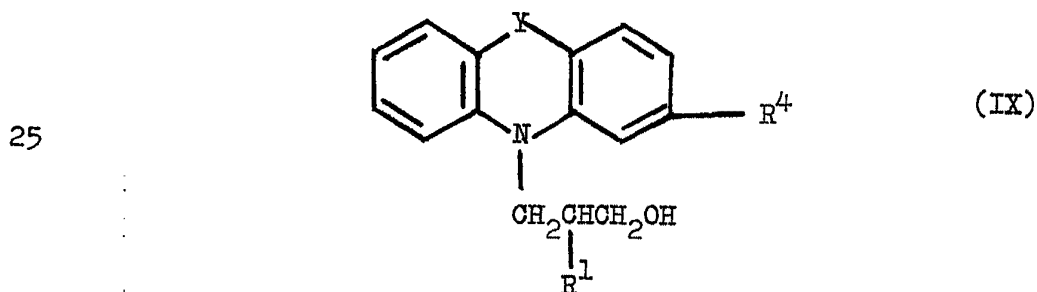


5 en que R^3 y n están definidos como anteriormente. Como ésteres reactivos del alcohol (V) son particularmente apropiados los de los ácidos clorhídrico y bromhídrico. La
10 reacción se lleva a cabo en la presencia de un agente fijador de ácido, tal como un hidróxido, un carbonato o un carbonato de hidrógeno de un metal alcalino o alcalino-térreo, o en la presencia de un exceso de la amina secundaria de fórmula (VII). La reacción puede efectuarse en diversos disolventes, tales como hidrocarburos, éteres, ésteres, cetonas, o en mezclas de dichos disolventes con
15 agua, a una temperatura desde 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

De acuerdo con una tercera realización del
15 procedimiento, los compuestos de la fórmula general (I) pueden obtenerse tratando una aminocetona de la fórmula general



con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula general



30 tal como ésteres de ácidos halohídricos o de ácidos sulfónicos aromáticos o alifáticos que se utilizan comúnmen-
9.4.68.



te en el ramo.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio disolvente a una temperatura desde 50°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, con o sin un agente que fija ácidos, tal como un hidróxido, amida, carbonato o carbonato de hidrógeno de metal alcalino. En lugar de un agente fijador de ácido se puede utilizar en el procedimiento un exceso del componente amínico.

Para fines terapéuticos, las bases de la fórmula general (I) pueden ser empleadas tal como están o en la forma de sales por adición de ácido que contienen aniones que son farmacéuticamente aceptables, tales como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, oxalatos de hidrógeno, oxalatos, succinatos, tartratos, metanosulfonatos y etanodisulfonatos, de manera que las propiedades fisiológicas beneficiosas no resulten perjudicadas o viciadas por efectos secundarios atribuibles a los aniones. Para algunas finalidades, se pueden utilizar en la forma de sales de amonio cuaternarias obtenidas por reacción con halogenuros orgánicos u otros ésteres orgánicos reactivos (por ejemplo yoduro, cloruro o bromuro de etilo, o cloruro o bromuro de alcohol o de bencilo, sulfato o bencenosulfonato de metilo o de etilo).

Los compuestos descritos pueden ser administrados de una manera convencional, por ejemplo oralmente en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente en la forma de soluciones o suspensiones en vehículos farmacológicamente aceptables.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren el presente invento, pero que no limiten el alcance

30
9.4.68.



del mismo.

Ejemplo 1

Se disuelven 15,2 partes de 3-metilaminopropanol en 50 partes de benceno y se añaden 11,3 partes de omega-cloroacetofenona, seguido por una solución de 5,2 partes de hidróxido de potasio en 50 partes de agua. Después de calentar a reflujo durante 4 horas, la mezcla de reacción es enfriada hasta la temperatura ambiente, y se desecha la fase acuosa. La solución en benceno es evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo contiene N-metil-N-benzoil-metil-3-aminopropanol-1. Este puede ser purificado por cristalización en forma del oxalato de hidrógeno. P. de f. 162°C (a partir de butanona).

17,3 partes de N-metil-N-benzoil-metil-3-aminopropanol-1 son disueltas en 50 partes en volumen de cloroformo anhidro. Se añade durante una hora, mientras se agita, a la temperatura ambiente, una solución de 10,9 partes de cloruro de tionilo en 50 partes en volumen de cloroformo anhidro. Después, la solución es calentada a reflujo durante 3 horas y es evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en etanol. Después de añadir cuidadosamente éter y de enfriar, se separa el clorhidrato de N-metil-N-(3-cloropropil)-benzoilmetil-amina y es separado por filtración. P. de f. 139-140°C.

9,8 partes de 10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f)-azepina son disueltas en 10 partes de tolueno anhidro y se añaden 3,1 partes de amida de sodio, y la mezcla es calentada a reflujo y agitada durante 4 horas. Una solución de 13,5 partes de N-metil-N-(3-cloropropil)-benzoilmetil-amina en 20 partes de tolueno anhidro es añadida gota a

30
9.4.68.



gota y la mezcla es agitada y calentada a reflujo durante 8 horas.

Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade cuidadosamente agua a la mezcla de reacción y la solución en tolueno es extraída con agua, a la cual se añade ácido clorhídrico de manera que la fase acuosa obtiene el valor de pH de 5. El extracto acuoso es desechado y la fase en tolueno es evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en 50 partes de metanol y se añade una solución de 4,5 partes de ácido oxálico en 60 partes de butanona. Después de enfriar, cristaliza oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-benzoil-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)-propil amina y es separado por filtración. P. de f. 158-159°C.

Ejemplo 2

26,6 partes de N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f)-azepin-5-il)-propilamina y 23 partes de omega-cloroacetofenona son disueltas en 200 partes de benceno, y se añade una solución de 16,8 partes de carbonato de hidrógeno y sodio en 100 partes de agua. La mezcla de reacción es agitada y calentada a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la fase acuosa es separada y desechada. La fase orgánica es extraída con agua. Se añade ácido clorhídrico hasta que se obtiene en la fase acuosa un pH igual a 5. La fase acuosa es separada y desechada. Acto seguido, la fase orgánica es extraída con ácido clorhídrico 1 N, hasta que el extracto tiene una reacción fuertemente ácida. El extracto es alcalinizado acto seguido por adición de carbonato de potasio, y es extraído con éter. El extracto en éter es secado, y evaporado has-

9.4.68.



ta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en 100 partes de metanol y se añade una solución de 9 partes de ácido oxálico en 120 partes de butanona. Después de enfriar, cristaliza el oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-benzoilmetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina y es separado por filtración. P. de F. 158-159°C.

Ejemplo 3

19,5 partes de 2-bromometil-2-fenil-1,3-dioxolano son añadidas a una solución de 56 partes de metilamina en 150 partes de metanol y son calentadas en un autoclave hasta 160°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción es vertida en agua y es extraída con éter. El extracto etéreo es secado, evaporado hasta sequedad y el residuo es disuelto en etanol. Se introduce cloruro de hidrógeno. Se separa el clorhidrato de 2-metilamino-metil-2-fenil-1,3-dioxolano en forma de un precipitado cristalino y es separado por filtración. P. de F. 230°C.

2,5 partes de 2-metilaminometil-2-fenil-1,3-dioxolano son disueltas en 25 partes de acetonitrilo, y se añaden 5 partes de 5-(3-(4-toluenosulfonilo)-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)azepina [preparada de manera conocida a partir de 5-(3-hidroxipropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepina y cloruro de 4-toluenosulfonilo] y la mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 1,35 partes de cloruro de hidrógeno en 10 partes de agua. La solución es dejada a la temperatura ambiente durante 16 horas y después es vertida en una solución de 10 partes de carbonato de potasio en agua. La

9.4.68.



mezcla resultante es extraída con éter. El extracto etéreo es evaporado hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en butanona y se añade una solución de ácido oxálico en butanona. Después de enfriar, precipitan cristales del oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-benzoilmetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)propilamina, y son separados por filtración. P. de f. 158-159°C.

5

De la misma manera que en los anteriores ejemplos, se preparan los siguientes compuestos:

10

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(3-clorobenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 160°C.

15

Clorhidrato de N-metil-N-(4-clorobenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 154-156°C.

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(4-fluorobenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f) azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 151-153°C.

20

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(2-metoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f)-azepin-5-il)propilamina, p. de f. 139-141°C.

25

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(3-metoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 156-157°C.

Clorhidrato de N-metil-N-(4-metoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 212°C (con descomposición).

30
9.4.68.

Oxalato de hidrógeno de N-metil-N-(3,4-dimetoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 187-189°C.



Oxalato de hidrógeno de N-metil-N-(3,4,5-tri-metoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 153-154°C.

Ejemplo 4

5 10,5 partes de 2,N-dimetil-3-(2-metoxifenotiazin-10-il)-propil-amina y 6,2 partes de omega-cloroacetofenona son disueltas en 60 partes de benceno y se añade una solución de 3,8 partes de hidróxido de potasio en 15 partes de agua. La mezcla de reacción es calentada a re-
10 flujo durante 3 horas. La fase acuosa es separada y desechada. La solución en benceno es evaporada hasta sequedad en vacío y el residuo es disuelto en éter. Se introduce gas cloruro de hidrógeno para proporcionar el clorhidrato cristalino de N-benzoil-metil-2,N-dimetil-3(2-metoxi-fenotiazin-10-il)-propilamina. P. de f. 145-150°C.

De la misma manera que en el Ejemplo anterior, se preparan los siguientes compuestos.

N-benzoilmetil-N-metil-3-(2-clorofenotiazin-10-il)-propil amina a partir de N-metil-3-(2-clorofenotiazin-10-il)-propilamina y omega-cloroacetofenona.

N-etil-N-(4-trifluorometilbenzoilmetil)-3-(2-fluorofenotiazin-10-il)-propilamina a partir de N-etil-3-(2-fluorofenotiazin-10-il)-propil amina y omega-cloro-4-trifluorometilacetofenona.

25 N-metil-N-(4-metilbenzoilmetil)-3-(5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina a partir de N-metil-3-(5H-dibenzo(b,f)azepin-5-il)-propilamina y omega-cloro-4-metilacetofenona.

30 N-metil-N-(4-clorobenzoilmetil)-3-(2-trifluorometilfenotiazin-10-il)-propilamina a partir de N-metil-3-
9.4.68.



(2-trifluorometilfenotiazin-10-il)-propilamina y omega-4-dicloroacetofenona.

5 N-metil-N-(4-hidroxibenzoilmetil)-3-(5H-dibenzo (b,f)azepin-5-il)-propilamina a partir de N-metil-3-(5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)propilamina y omega-cloro-4-hidroxiacetofenona.

10 N-metil-N-(2-pirroilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina a partir de N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)propilamina y bromometil-2-pirril-cetona.

2,N-dimetil-N-(2-furoilmetil)-3-(2-metoxifenotiazin-10-il)-propilamina a partir de 2,N-dimetil-3-(2-metoxifenotiazin-10-il)propilamina y bromometil-2-furilcetona.

15 N-(n-butil-)-N-3,4-(3-pentilideno)-dioxibenzoilmetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)-propilamina a partir de N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina y bromometil-3,4-(3-pentilideno)dioxifenilcetona.

20 N-metil-N-5-cloro-2-tenoilmetil-3-(2-dimetilsulfamoil-fenotiazin-10-il)-propilamina a partir de N-metil-3-(2-dimetilsulfamoilfenotiazin-10-il)-propilamina y bromometil-5-cloro-2-tienilcetona.

Ejemplo 5

25 15 partes de N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina son disueltas en 140 partes de acetona anhidra, y se añaden 16,7 partes de carbonato de calcio. La mezcla es enfriada en hielo y, mientras se agita, se añade gota a gota, durante una hora, una
30 solución de 28,4 partes de 2-cloropropiofenona. Acto segui

9.4.68.



do, se continúa la agitación durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se añaden entonces 5,5 partes de anhídrido acético y la mezcla de reacción es dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción es filtrada. El residuo es extraído con 50 partes de metanol moderadamente caliente y el extracto es combinado con el filtrado. Después se añaden 200 partes de agua y carbonato de potasio hasta pH = 9. La mezcla es extraída con éter. El extracto es secado y evaporado hasta sequedad en vacío. Después, el residuo es disuelto en metanol. Después de enfriar, se separa N-metil-N-(2-benzoiletil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina en forma de una base cristalina. P. de f. 100-102°C.

De la misma manera que en el Ejemplo anterior, se preparan los siguientes compuestos a partir de las correspondientes aminas secundarias.

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(2-(4-fluorobenzoil)-etil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 152-153°C.

Clorhidrato de N-metil-N-(2-benzoiletil)-3-(2-clorofenotiazin-10-il)-propilamina. P. de f. 154 - 156°C.

Ejemplo 6

15 partes de N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)-propilamina son disueltas en 140 partes de tolueno anhidro. Se añaden 12,2 partes de 4-clorobutirofenona y 0,28 partes de yoduro de potasio. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 16 horas y después de enfriar es extraída con agua.

9.4.68.



El extracto es desechado. La solución en tolueno es evaporada después hasta sequedad. El residuo es disuelto en 50 partes de acetona, y se añaden 17 partes de anhídrido acético. La mezcla de reacción es dejada reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente y después es vertida en agua helada. Se añade carbonato de potasio hasta pH = 9 y la mezcla es extraída con éter. El extracto en éter es evaporado hasta sequedad. El residuo es disuelto en metanol y se añade una solución de ácido oxálico en butanona. Después de enfriar, se separan cristales de oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(3-benzoilpropil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)-propilamina y son separados por filtración. P. de f. 173-175°C.

De la misma manera que en el Ejemplo anterior, se prepara el siguiente compuesto, a partir de la misma amina secundaria, a saber oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(3-(4-fluorobenzoil)-propil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 149-150°C.

Ejemplo 7

8 partes de N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina y 6,2 partes de bromometil-2-tienil-cetona fueron disueltas en 100 partes de benceno, y se añadió una solución de 3 partes de carbonato de hidrógeno y sodio en 30 partes de agua. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas a la temperatura ambiente. La fase acuosa fue separada y desechada. La fase orgánica fue extraída con una solución acuosa de ácido clorhídrico, hasta que se obtuvo pH = 3,2. Después la fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue vertida en una solución de una cantidad equimolar de

30
9.4.68.



ácido oxálico en butanona. Cristalizó el oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(2-tenoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina y fue separado por filtración. P. de f. 143-143,5°C.

5 De la misma manera que en el Ejemplo anterior, se preparan los siguientes compuestos:

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(3,4-metileno-dioxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina, p. de f. 195°C (con descomposición).

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(4-etoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 166,5-167,5°C.

15 Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(4-iso-propoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 168-169°C.

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(4-n-butoxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 166-167°C.

20 Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(2-tenoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 143-143,5°C.

25 Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(3,4-ciclohexilidenodioxibenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 163,5-164,5°C. (con descomposición).

Clorhidrato de N-metil-N-(4-etoxibenzoilmetil)-2-metil-3-(2-metoxifenotiazin-10-il)-propilamina. P. de f. 213-215°C.

30
9.4.68. Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(4-n-buto



xibenzoilmetil)-2-metil-3-(2-metoxi-fenotiazin-10-il)propilamina. P. de f. 162-164°C.

Oxalato de hidrógeno y de N-metil-N-(4-clorobenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina. P. de f. 153-155°C.

Los siguientes ejemplos de composiciones que contienen los compuestos de este invento están dados sólo a título de ilustración y no han de ser considerados como limitativos.

10 Ejemplo 8

10.000 tabletas de 50 mg cada una.

	Clorhidrato de N-metil-N-(4-clorobenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-propilamina	500 g
15	Lactosa	1600 g
	Almidón	560 g
	Polivinilpirrolidona	25 g
	Estearato de magnesio	15 g
	Talco	150 g
20	Agua	c.s.

El clorhidrato de N-metil-N-(4-clorobenzoilmetil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-il)-propilamina, la lactosa y el almidón son mezclados entre ellos y tamizados. La polivinilpirrolidona es disuelta en una cantidad apropiada de agua y es añadida a dicha mezcla, que después es granulada. El granulado obtenido es después secado y mezclado con el estearato de magnesio y el talco, después de lo cual se preparan tabletas.

Ejemplo 9

30
9.4.68.

Suspensión acuosa para inyección.



Clorhidrato de N-metil-N-(4-metoxibenzoilmetil)-
3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)-azepin-5-il)-

	propilamina	250 mg
	Metil celulosa	15 mg
5	Monoestearato de polioxietilensorbitano (Tween 80 (TM) Atlas)	20 mg
	Agua destilada	hasta 5 ml

Quando los ejemplos precedentes producen un compuesto que tienen un grupo metilo u otro alcoholo inferior, se ha de entender que los compuestos que contienen otros grupos alcoholo inferior de naturaleza recta o ramificada, y que contienen hasta 4 átomos de carbono inclusive, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo son preparados de la misma manera sustituyendo en el procedimiento por el diferente material de partida de alcoholo inferior apropiado. Si similarmente, cuando está presente un grupo metoxi u otro grupo alcoxi inferior, los compuestos que tienen otros grupos alcoxi inferior que contienen diversos grupos alcoholo inferior que tienen hasta 4 átomos de carbono inclusive, son preparados de la misma manera a partir del diferente material de partida de alcoxi inferior apropiado. De la misma manera, se preparan productos orto-sustituídos y meta-sustituídos en lugar de los compuestos para-sustituídos, utilizando el material de partida orto-sustituído o meta-sustituído seleccionado, y viceversa. Similarmente, se efectúan con facilidad otros cambios moleculares dentro del alcance del invento.

Los compuestos del invento están caracterizados generalmente por la actividad farmacológica anterior-
9.4.68.



mente indicada, que los hace útiles para contrarrestar ciertas anormalidades fisiológicas en un cuerpo animal vivo. Cantidades eficaces de los compuestos farmacológicamente activos del invento pueden ser administradas a un cuerpo animal vivo en una cualquiera de diversas maneras o modos, por ejemplo oralmente en forma de cápsulas o de tabletas, o parenteralmente en la forma de soluciones estériles, suspensiones, o por implantación de gránulos, o en algunos casos intravenosamente en la forma de soluciones estériles. Otros modos de administración son por vía cutánea, subcutánea, bucal, intramuscular, e intraperitoneal.

Como representativos de los cuerpos animales vivos que pueden ser tratados con los compuestos y las composiciones del invento, y de acuerdo con el método de tratamiento del invento, para aliviar los mismos estados y/o estados similares a los descritos, se pueden mencionar, además de los seres humanos, los siguientes: animales domésticos tales como perros y gatos, animales de granja, tales como caballos, vacas, ovejas y cabras.

Las formulaciones farmacéuticas se preparan usualmente a partir de una cantidad previamente determinada de uno o más de los compuestos del invento, preferiblemente en forma sólida. Dichas formulaciones pueden adoptar la forma de polvos, elixires, soluciones, píldoras, cápsulas, gránulos o tabletas, con o sin, pero preferiblemente con, uno cualquiera de una gran variedad de vehículos o soportes farmacéuticamente aceptables. Cuando están en mezcla con un vehículo o soporte farmacéutico, los ingredientes activos constituyen usualmente desde aproximadamente

30
9.4.68.



0,01 hasta aproximadamente 75%, normalmente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 15%, en peso de la composición. Se pueden utilizar en dichas formulaciones vehículos tales como almidón, azúcar, talco, gomas sintéticas y naturales comúnmente utilizadas, agua, y similares. Se pueden utilizar, para formar tabletas, aglutinantes tales como gelatina, y lubricantes tales como estearato de sodio. También se pueden incluir en las tabletas agentes desintegradores tales como bicarbonato de sodio.

10 Aunque se pueden utilizar cantidades relativamente pequeñas de los materiales activos del invento, incluso tan pequeñas como 1,0 mg, en los casos de administración a individuos que tienen un peso corporal relativamente bajo, las dosis unitarias son preferiblemente de 5
15 mg o superiores, y preferiblemente de 25, de 50 o de 100 mg, o incluso superiores, dependiendo desde luego del individuo tratado y del resultado particular deseado, tal como resultará evidente para un técnico en la materia. Los márgenes generales resultan ser de 0,1 a 500 mg por dosis
20 unitaria. Los agentes activos del invento pueden ser combinados para la administración con otros agentes farmacológicamente activos, tales como analgésicos, tranquilizantes, esteroides u hormonas, o similares, o con tampones, antiácidos o similares, y la proporción del agente o agentes activos en las composiciones puede variar ampliamente. Solo
25 es necesario que el ingrediente activo del invento constituya una cantidad eficaz, es decir tal que se obtenga una dosis eficaz apropiada concordante con la forma de dosificación empleada. Evidentemente, se pueden administrar al
30 mismo tiempo varias formas de dosificación unitaria. Las
9.4.68.



dosis individuales exactas así como las dosis diarias en un caso particular serán determinadas desde luego de acuerdo con principios médicos y/o veterinarios bien establecidos. Como regla general, sin embargo, cuando se utilizan terapéuticamente en seres humanos, los presentes compuestos pueden ser administrados en una cantidad de 25 a 500 mg por día y por paciente, dividido en 1 a 4 dosis, durante un período desde 1 mes hasta 1 año.

Diversas modificaciones y equivalentes resultarán evidentes a un técnico en la materia y se pueden efectuar en los compuestos, composiciones y métodos del presente invento, sin apartarse del espíritu o del alcance del mismo y, por lo tanto, se ha de entender que el invento solo ha de estar limitado por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 13 de Abril de 1.967, bajo el número 17.115/67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

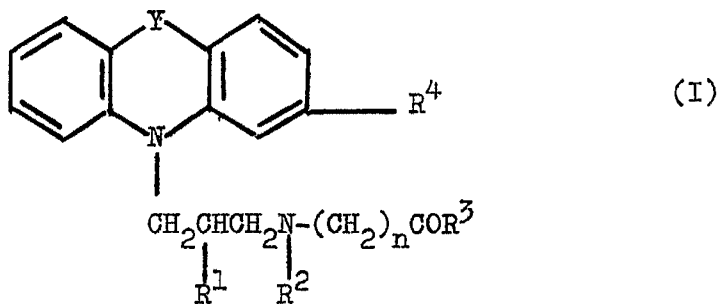
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de

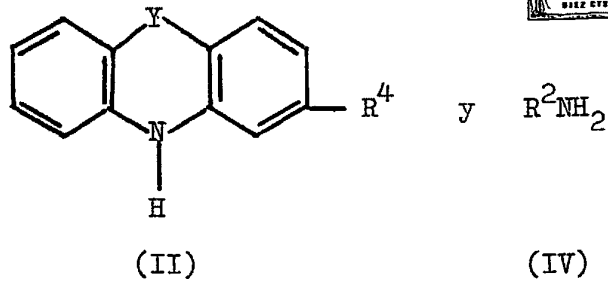
24
9.4.68.



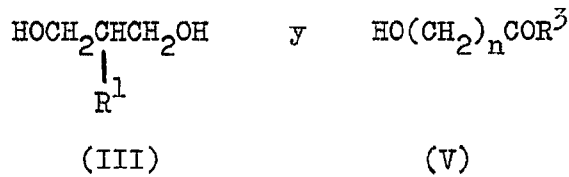
nuevas aminocetonas heterocíclicas farmacéuticamente va-
 liosas de la fórmula general



en que Y está seleccionado del grupo que consiste en S,
 CH₂-CH₂, y CH=CH; R¹ está seleccionado del grupo que con-
 5 siste en H y CH₃; R² representa un grupo alcohilo que tie-
 ne un máximo de 4 átomos de carbono; n está seleccionado
 del grupo que consiste en 1,2 y 3; R³ está seleccionado
 del grupo que consiste en fenilo, tienilo, furilo y pirri-
 lo, y dichos radicales sustituidos por un máximo de tres
 10 sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del
 grupo que consiste en F, Cl, OH, CF₃, así como grupos al-
 cohilo y alcoxi que contienen un máximo de 4 átomos de
 carbono; y un grupo fenilo que tiene en las posiciones 3
 y 4, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste
 15 en alcoholidenodioxo (que tiene un máximo de 6 átomos de
 carbono), cicloalcoholidenodioxo (que tiene un máximo de
 6 átomos de carbono), y etilenodioxo; R⁴ está selecciona-
 do del grupo que consiste en H, F, Cl, OCH₃, CF₃ y
 SO₂N(CH₃)₂, y sales de adición de los mismos, farmacéuti-
 20 camente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar de
 forma sucesiva las aminas de las fórmulas generales

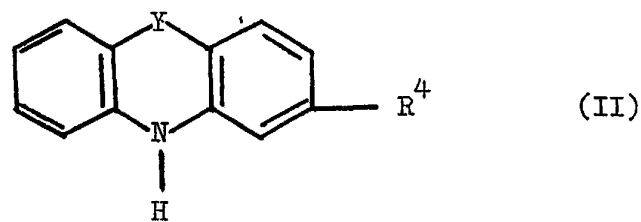


con ésteres reactivos de alcoholes de las fórmulas generales

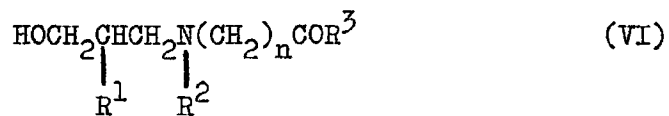


5 con condensación sucesiva, para formar el compuesto de la fórmula (I) estando definidos los símbolos de las fórmulas (II) a (V) tal como en la fórmula (I) anterior, y siendo convertido el compuesto de la fórmula (I) obtenido, si se desea, en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

10 2.- Un procedimiento de la reivindicación 1, en que una amina de la fórmula general (II)



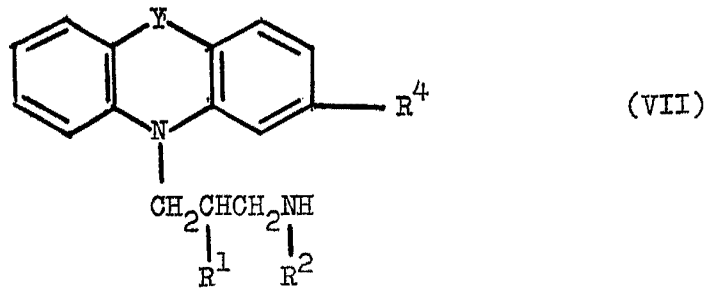
12 es hecha reaccionar con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula general



9.4.68.



3.- Un procedimiento de la reivindicación 1, en que una amina de la fórmula general

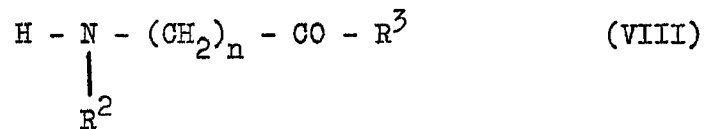


es hecha reaccionar con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula general

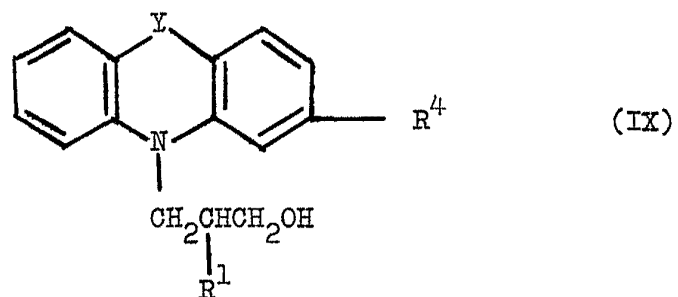


5

4.- Un procedimiento de la reivindicación 1, en que una amina de la fórmula general



es hecha reaccionar con un éster de un alcohol reactivo de la fórmula general



5.- Un procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, en que la amina de la fórmula (II) es hecha reac-

10
9.4.68.



cionar en la forma de una sal de un metal alcalino, preferiblemente litio o sodio.

5 6.- Un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que el grupo carbonilo del alcohol de la fórmula (V) o de cualquier compuesto reactivo derivado del mismo está protegido reversiblemente durante la reacción, preferiblemente en forma de un cetal de un alcohol monofuncional o difuncional.

10 7.- Un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en que la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte.

8.- Un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en que Y es $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

15 9.- Un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en que Y es S.

10.- Un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en que $n = 1$.

20 11.- Un procedimiento para la preparación de nuevas aminocetonas heterocíclicas farmacéuticamente valiosas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

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

10 MAY. 1969

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburu
En Poder

G.D.S.
6.5.69.