

Nº 376.169

376 169



SECCION	UNICA
ACIO.	C.
C-07	A.61
SUBCLAS.	B

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Domicilio: Nº 3,4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku,
Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS TRICICLICOS DE ENAMINA".

Prioridad parcial: de la solicitud de patente japo-
nesa nº 81731/1967 del 20 diciembre 1967.

(Como divisional de la solicitud de patente de inven-
ción nº 358.893).

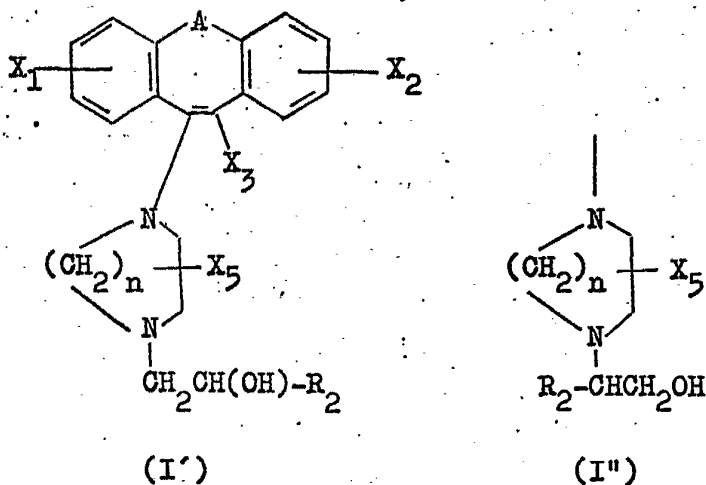
MGS.-



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos tricíclicos de enamina con actividad psicotrópica y a su producción.

5 En esta memoria, el término "inferior" utilizado en relación con la porción alcano, alqueno ó alquino lineal ó ramificada se refiere a un radical de 1 a 6 átomos de carbono.

Los citados compuestos tricíclicos de enamina son representables por la fórmula:



20 donde A es oxi, tio, alquil(inferior)imino (v.g. metilimino, etilimino) ó etilideno; uno de los radicales X_1 ó X_2 es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno (v.g. fluor, cloro; bromo), alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo), alcoxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi), alquil(inferior)tio, (v.g. metiltio, etiltio, propiltio), alcano(inferior)sulfonilo, (v.g. metanosulfoni-

25

376169



1

5

10

15

20

25

lo, etanosulfonilo), alquil(inferior)sulfamoilo (v.g. metilsulfamoilo, etilsulfamoilo), dialquil(inferior)sulfamoilo (v.g. dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo) alcanoil(inferior)amino, (v.g. acetamido, propionamido), trifluormetilo, nitro ó amino; X_3 es hidrógeno, alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo ó fenilalquilo inferior (v.g. bencilo, fenetilo) y X_5 es hidrógeno o uno o dos metilo, n es 2 ó 3 y R_2 es hidrógeno ó alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, etc).

Ejemplos específicos del compuesto (I') y (I'') son como sigue: 10- α -hidroxialquilo(inferior)-1-piperazini β -dibenz(b,f) oxepina y 10- α -hidroxialquilo(inferior)-1-piperazini β -11-alquilo inferior ó fenilalquildiben (b,f)oxepina inferior.

En los compuestos arriba indicados, el grupo diazepinilo puede tener, en la posición 4, hidroxialquilo (inferior) como un sustituyente, y cada uno de los grupos piperazinilo y diazepinilo pueden ser sustituidos por uno ó dos metilo.

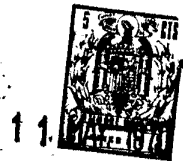
Además, tambien son ejemplos los correspondientes derivados con sustituyentes 2- u 8-halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquil(inferior)tio, alcanoinferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, -



1 dialquil(inferior)sulfamoilo, alcanoil(inferior)amino,
trifluormetilo, nitro ó amino. También son ejemplos los
correspondientes derivados de dibenzo(b,f)tiepina, 5-al
5 quil(inferior)-5H-dibenz(b,f)-azepina ó dibenzo(a,d)ci-
clohepteno.

Se ha encontrado ahora que los compuestos (I')
y (I'') y sus sales (por ejemplo sales ácidas de adición y
sales cuaternarias de amonio) comunmente y como caracte
rísticas muestran actividad psicotrópica y neurotrópica
10 como por ejemplo actividad de depresión del sistema ner-
vioso central, actividad antihestamínica, actividad anal
gésica, actividad antiemética y actividad espasmolítica.
Su acción tranquilizante es particularmente notable.

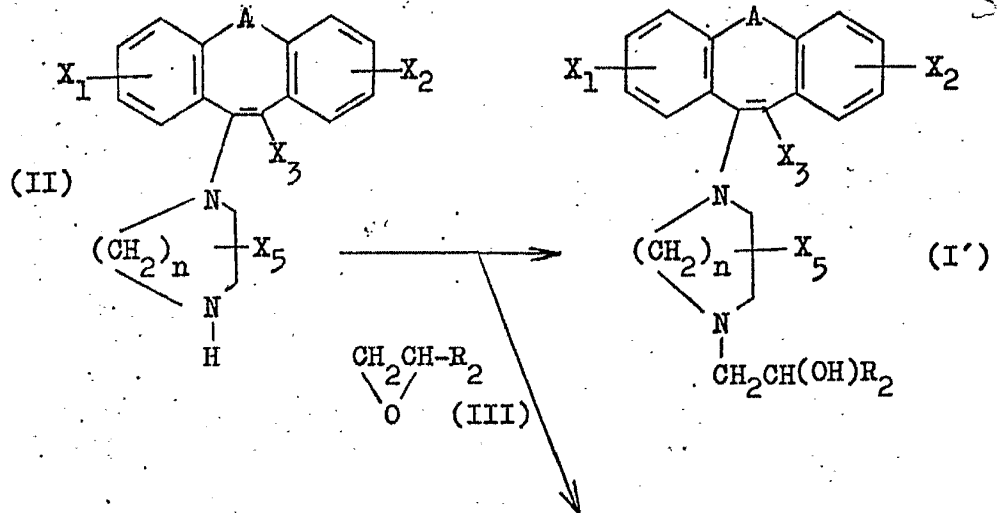
De acuerdo con ésto, un objeto principal de la
15 presente invención es incorporar los compuestos (I') y
(I'') y sus sales. Otro objeto de la presente invención
es incorporar los compuestos (I') y (I'') y sus sales que
contengan actividad psicotrópica. Otro objeto de esta -
invención es incorporar los compuestos (I') y (I'') y sus
20 sales útiles como tranquilizantes. Otro objeto más de la
invención es incorporar un procedimiento para preparar
los compuestos (I') y (I'') y sus sales, Estos y otros ob
jetos podrán ser comprendidos por los expertos en la ma-
teria, a la cual corresponden las descripciones que si-
25 guen.



1

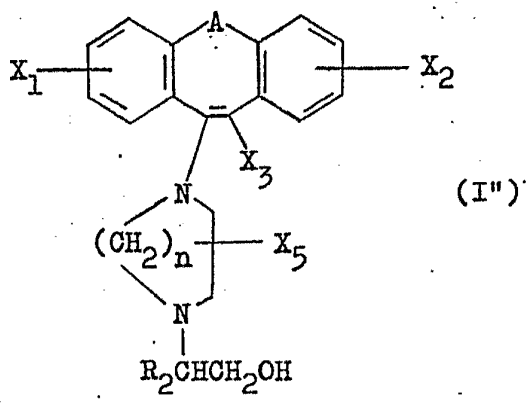
De acuerdo con el presente invento, los compuestos (I') y (I'') pueden ser obtenidos por el procedimiento según el siguiente esquema:

5



10

15



20

donde A, X₁, X₂, X₃, X₅, n y R₂ son cada uno como se define más arriba.

25

La reacción se desarrolla tratando el compuesto



11 MAR 1970

1 (II) con el reactante (III), corrientemente en un disol-
vente (v.g. metanol, etanol, acetona, cloroformo, dioxana,
5 n-hexano, benceno, tolueno, xileno). El producto de
reacción es el compuesto (I') contaminado con el compues-
to (I'') y facilmente separable en cada componente por -
cualquier procedimiento convencional de separación.

Si se desea, los compuestos (I') y (I'') así obte-
nidos, pueden convertirse en sus sales ácidas de adición
ó sales cuaternarias de amonio por medio de un método -
10 convencional. Ejemplos de las sales son sales minerales
ácidas de adición (v.g. hidrocioruro, sulfato, nitrato,
fosfato), sales ácidas orgánicas de adición (v.g. aceta-
to, propionato, succinato, oxalato, maleato, tartrato,
15 fumalato, citrato, sal de fenolftalina) y sales cuater-
narias de amonio con haluros de alquilo inferior (v.g.
metocloruro, metobromuro, metoyoduro, etocloruro, eto-
bromuro, etoyoduro).

Como se indicó anteriormente, los compuestos (I')
y (I'') y sus sales muestran una actividad psicotrópica y
20 neurotrópica como por ejemplo actividad de depresión del
sistema nervioso central, actividad antihesteraminica, ac-
tividad analgésica, actividad antiemética y actividad es-
pasmolítica. A continuación se muestran algunos resulta-
dos obtenidos por los cuales se aprecian dichas activida-
25 des.



Ensayo 1

Prolongacion del tiempo de dormición

Unos grupos de ratones macho de la variedad ICR-JCL, de 12 animales cada grupo, recibieron una solución acuosa o una suspensión al 0,5% CMC del compuesto de ensayo por via subcutánea. Treinta minutos después se administró a cada animal una dosis intraperitoneal de 90 mg/kg de metilhexabital sódico. Se midió la duración del sueño y se calcularon los valores DE₅₀ por el método de Litchfield-Wilcoxon tomando como 100% una prolongación de tres veces comparado con el control. Los resultados están indicados en la Tabla I.

TABLA I

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>
8-cloro-10- $\overline{4}$ -(2- hidroxietil)-1-piperazini $\overline{7}$ -dibenzo(b,f)tiepina	0,25
10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazini $\overline{7}$ -dibenzo(b,f)tiepina	0,4
8-cloro-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazini $\overline{7}$ dibenz(b,f)oxepina	0,5
Cloropromazina	0,84

Ensayo 2

Ensayo del antagonismo frente a la apomorfina en ratas

(a) Unos grupos de ratas macho de la variedad SD-JCL, cada uno de 10 animales, recibieron una solución acuosa o una suspensión al 0,5% CMC del compuesto de en-



1970

1 sayo por via subcutánea. Treinta minutos después de una
dosis del compuesto de ensayo en estudio, cada rata reci
bió una inyección intraperitoneal de 1,0 mg/kg de hidro-
cloruro de apomorfina y 10, 20 y 30 minutos después se -
5 observaron los animales durante varios minutos. La au-
sencia de los movimientos típicos de crecimiento después
de la inyección de apomorfina fue interpretada como un -
efecto del compuesto de ensayo (efecto positivo). Se cal-
culó el valor DE₅₀ a partir del promedio positivo por --
10 ciento para cada nivel de dosis por el método de Litch-
field-Wilcoxon.

(b) Se realizó el ensayo como antes pero adminis-
trando a cada rata una solución acuosa de apomorfina, por
via intravenosa, a una dosis de 1,25 mg/kg. El valor DE₅₀
15 fue calculado como se ha descrito.

Los resultados están indicados en la Tabla II.

TABLA II

Compuesto de ensayo	DE ₅₀ (mg/kg)	
	(a)	(b)
20 10- <u>4</u> -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil- <u>7</u> -diben- zo(b,f)tiepina	-	0,53
8-cloro-10- <u>4</u> -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil- <u>7</u> dibenz(p,f)oxepina	-	0,22
Cloropromazina	0,74	6,8

25 Aunque los compuestos (I') y (I'') generalmente po-
seen las citadas actividades útiles, son potentes de una



1 forma particular los siguientes compuestos: 10- Δ -(2-hi-
droxietyl)-1-piperazini Γ -dibenz(b,f)oxepina, 8-cloro-10-
5 Δ -(2-hidroxietyl)-1-piperazini Γ debenz(b,f)oxepina, 10-
 Δ -(2-hidroxietyl)-1-piperazini Γ -dibenzo(b,f)tiepina,
8-cloro-10- Δ -(2-hidroxietyl)-1-piperazini Γ -dibenzo(b,f)
tiepina, etc.

 Debido a que poseen dichas actividades, los com-
puestos (I') y (I'') y sus sales no tóxicas son útiles co-
mo tranquilizantes.

10 Los compuestos (I') y (I'') y sus sales no tóxicas
pueden ser administrados por métodos convencionales, por
unidades de dosis de tipo convencional ó con portadores
farmacéuticos convencionales a fin de producir un efecto
tranquilizante en los seres humanos.

15 Por lo tanto, pueden ser utilizados en forma de
preparaciones farmacéuticas que los contienen en mezcla
con un vehículo farmacéutico orgánico ó inorgánico, ade-
cuado para aplicaciones entéricas o parentéricas. La ad-
ministración por via oral mediante el uso de tabletas, -
20 cápsulas o en forma líquida como suspensiones, soluciones
o emulsiones, es particularmente ventajosa. Cuando se pre-
para en forma de tabletas, pueden emplearse los agentes
aglutinantes y desintegrantes convencionales utilizados
en las dosis unidad terapéuticas. Entre los agentes aglu-
25 tinantes ilustrativos pueden mencionarse la glucosa, lac-



1970

1 tosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón
trisisilicato magnésico y talco. Como ilustrativos de los
agentes desintegrantes pueden mencionarse el almidón de
maiz, queratina, sílice coloidal y almidón de patata. -
5 Cuando se administran en forma líquida se pueden emplear
los vehículos líquidos convencionales.

La dosis unidad ó cantidad terapéuticamente efi-
caz de los compuestos (I') y (I'') y sus sales no tóxicas
para seres humanos puede variar entre amplios límites,
10 por ejemplo entre 0,1 mg y 50 mg aproximadamente. El lí-
mite superior está limitado solamente por el grado del
efecto deseado y por consideraciones económicas, Para ad-
ministración por vía oral es preferible emplear desde 1
mg a 10 mg aproximadamente del agente terapéutico por -
15 unidad de dosificación. Los experimentos con animales in-
dican que unas dosis de 1 a 10 mg aproximadamente, admi-
nistradas por vía oral cuatro veces al día, constituyen
una dosis diaria preferida. Naturalmente, la dosis del -
agente terapéutico particular utilizado puede variar con-
siderablemente, por ejemplo con la edad del paciente y
20 con el grado del efecto terapéutico deseado. Cada forma
de dosis unidad de los nuevos compuestos terapéuticos pue-
de contener entre 5% y 95% aproximadamente de los nuevos
agentes terapéuticos, calculado sobre el peso de la com-
posición completa, siendo el resto vehículos farmacéuti-
25

376169



1970

1 cos convencionales. Por el término "vehículo farmacéuti-
co" se entienden los materiales no terapéuticos que se
utilizan habitualmente con la dosis unidad que incluye
cargas, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes
5 desintegrantes y disolventes. Naturalmente, es posible
administrar los nuevos agentes terapéuticos, es decir -
los compuestos puros, sin utilizar un vehículo farmacéu-
tico.

10 Las realizaciones prácticas y actualmente prefe-
ridas de este invento están descritas ilustrativamente en
los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

15 (A) Se calienta a reflujo durante 20 horas una so-
lución de 3,0 g de 10-(1-piperazinil)dibenzo(b,f)tiepina
y 3,0 g de 1,2-epoxipropano en 30 ml de metanol. Se con-
centra la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en
eter y se filtra. Sobre el filtrado se añade una solución
etérea saturada de ácido maleico. Se recoge el precipi-
tado y se recristaliza en etanol acuoso dando 1,8 g de ma-
20 leato de 10-[4-(2-hidroxipropil)-1-piperazinil]dibenzo(b,f)
tiepina maleato, p.f. 136°C (desc.).

25 (B) Sobre una solución de 2,0 g de 10-(1-pipera-
zinil)-dibenzo(b,f)tiepina en 30 ml de etanol anhidro se
agrega un exceso de epoxietano enfriado a -20°C. La solu-
ción se agita a la temperatura ambiente durante 45 horas

376169



1 y después se concentra. El residuo se cromatografía sobre alúmina y se eluye con cloroformo dando 10- $\overline{4}$ -(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil-dibenzo(b,f)tiepina, maleato, p.f. 160-161°C (desc.).

5 (C) Después de añadir un exceso de 1,2-epoxipropano a una solución de 0,2 g de 8-metoxi-10-(1-piperazini)u(dibenz(o,b,f)oxepina en etanol anhidro, la solución se calienta a reflujo durante 30 minutos y se trata como en (B) para dar 8-metoxi-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxipropil)-1-piperazinil-dibenzo(b,f)oxepina, p.f. 136-138°C.

10 Otros compuestos que pueden ser preparados prácticamente de la misma forma son los siguientes:

8-cloro-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil-dibenzo(b,f)tiepina, p.f. 138-139°C; (maleato), 196-198°C (desc.).

15 8-trifluormetil-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil-dibenzo(b,f)tiepina;

8-dimetilsulfamoil-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil-1-piperazinil-dibenzo(b,f)tiepina;

10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil-dibenz(b,f)oxepina (maleato), p.f. 168-170°C;

20 8-cloro-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil-dibenz(b,f)oxepina, 117-119°C; (maleato), p.f. 168-169°C (desc.);

8-trifluormetil-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil-dibenz(b,f)oxepina;

25 8-dimetilsulfamoil-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil



MAY, 1970

- 1 dibenz(b,f)oxepina; p.f. 165-166°C;
- 8-nitro-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)oxepina (maleato), p.f. 164-166°C;
- 5 8-metanosulfonil-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)oxepina; p.f. 116-118°C;
- 8-etyl-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)oxepina (maleato), p.f. 160°C (desc.);
- 8-cloro-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)oxepina (maleato), p.f. 178-179°C (desc.);
- 10 8-etyl-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)oxepina, p.f. 130-132°C;
- 8-nitro-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)oxepina, p.f. 200°C (desc.);
- 15 5-metil-8-cloro-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenzo(a,d)ciclohepteno (maleato), p.f. 209,5°C;
- 5-metil-8-cloro-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenzo(a,d)ciclihepteno;
- 5-metil-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)azepina;
- 20 5-metil-10- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenz(b,f)azepina.
- 10- Δ 4-(3-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenzo(b,f)tiepina, p.f. 137-138°C;
- 25 8-metoxi- Δ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini Δ 7dibenzo(b,f)oxepina, p.f. 139-140°C;

376169



MAY. 1970

- 1 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(1-metil-2-hidroxietyl)-1-piperazinil/ $\sqrt{7}$ di-
benz(b,f)oxepina, p.f. 164-165,5°C.
- 8-metoxi-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/ $\sqrt{7}$ dibenzo(b,f)
tiepina, p.f. 124-125°C (maleato) p.f. 194,5-195,5°C.
- 5 8-metiltio-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/ $\sqrt{7}$ dibenz-
(b,f)oxepina, p.f. 96°C;
- 8-amino-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/ $\sqrt{7}$ dibenz(b,f)
oxepina, I.R. 3320 cm⁻¹ (-OH), 1600 cm⁻¹ (>C=C<), etc.

EJEMPLO 2

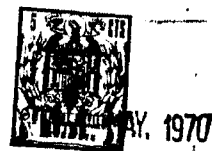
10 Otra formulación adecuada de tabletas está cons-
tituida por:

	<u>Gramos</u>
(1) 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-pipe- razinil/ $\sqrt{7}$ -dibenz(b,f)oxepina	2
(2) Manitol	90
(3) Almidón	6
(4) Estearato magnésico	2

15 Se mezclan íntimamente y se granulan el ingre-
diente activo, manitol y el almidón. Para formar las ta-
bletas se agrega el estearato magnésico, se mezcla con
20 los gránulos y la mezcla se comprime en una prensa rota-
toria. Empleando este procedimiento se obtienen 100 ta-
bletas conteniendo cada una de ellas 20 mg del ingredien-
te activo.

EJEMPLO 3

25 Una formulación adecuada de grageas está consti-

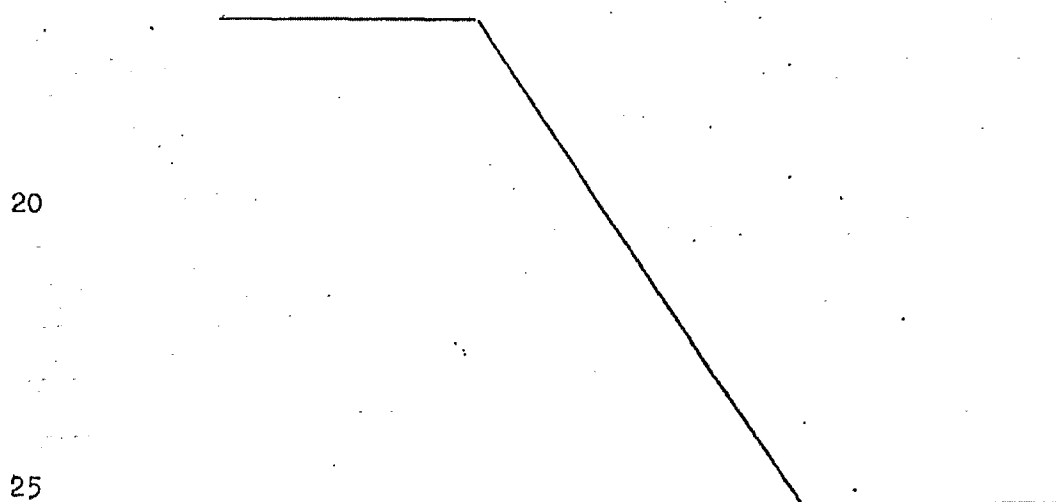


1 tuida por:

(1) 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazini $\sqrt{7}$ dibenzo(b,f)tiepina	12.000 g.
(2) Aerosil	4.500 g.
(3) Almidón de maíz	4.500 g.
5 (4) Acido esteárico	700 g.
(5) Etanol	6,0 l
(6) Gelatina	1.800 g.
(7) Agua purificada	20,0 l
(8) Talco	600 g
10 (9) Estearato magnésico	375 g.

A partir de los materiales anteriores se preparan 600.000 núcleos conteniendo cada uno de ellos 20 mg del ingrediente activo, en la forma habitual.

15 En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

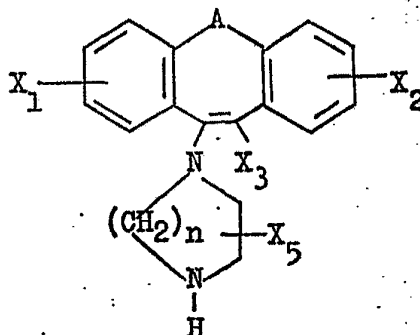




MAY. 1970

REIVINDICACIONES

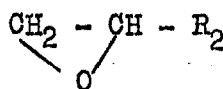
1. Un procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de enamina, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15

donde A es oxi, tio, alquil(inferior)imino o etilideno, uno de los radicales X₁ o X₂ es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquil(inferior)tio, alcano(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, dialquil(inferior)sulfamoilo, alcanoil(inferior)amino, trifluormetilo, nitro o amino, X₃ es hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior, X₅ es hidrógeno o uno o dos radicales metilo y n es 2 ó 3, con un agente N-sustituyente de fórmula:

20



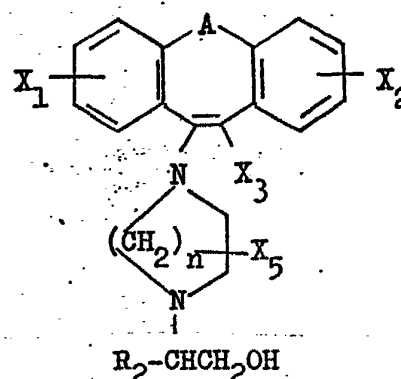
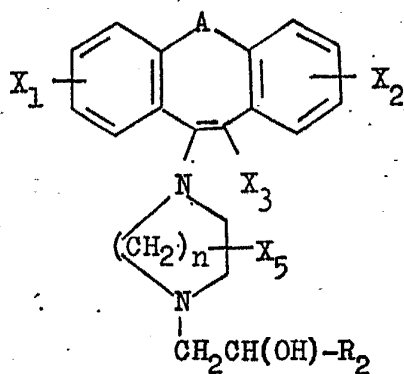
donde R₂ es hidrógeno o alquilo inferior, para dar un compuesto de fórmula:

25

376169



AY. 1970



donde A, X₁, X₂, X₃, X₅, R₂ y n son los definidos anteriormente.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es oxi, X₁, X₂ y X₃ son cada uno de ellos hidrógeno, X₅ es hidrógeno, R₁ es hidroxialquilo inferior y n es 2.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R₁ es 2-hidroxietilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es oxi, X₁ es 8-halógeno, X₂ y X₃ son cada uno de ellos hidrógeno, X₅ es hidrógeno, R₁ es hidroxialquilo inferior y n es 2.

20

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que X₁ es 8-cloro y R₁ es 2-hidroxietilo.

25

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es tio, X₁, X₂ y X₃ son cada uno de ellos hidrógeno, X₅ es hidrógeno, R₁ es hidroxialquilo inferior y n es 2.

376169

