

Nº 376.171



MAY. 1970

376171

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
LINC-07 A6L
SUBCLASE D K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

(Como divisional de la patente de invención nº 358.893).

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: 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: Patente japonesa n. 13966/68 del 4.3.68.



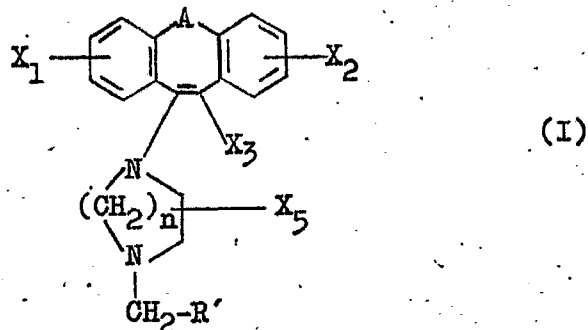
1970

376171

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

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:



donde A es oxí, 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), alcóxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi), alquil(inferior)tio, (v.g. metiltio, etiltio, propiltio) alcano(inferior)sulfonilo, (v.g. metanosulfonilo, 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), X_5 es hidrógeno ó uno ó dos metilo, n es 2 o 3 y R' es hidrógeno ó alquilo inferior (v.g. metil, etil

376171



Y. 1970

1 lo, propilo, isopropilo).

Son ejemplos específicos del compuesto (I) los siguientes:

5 10-(4-alquilinferior-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina y
10-(4-alquilinferior-1-piperazinil)-11-alquil(inferior) ó
fenilalquil(inferior)dibenz(b,f)oxepina.

En los compuestos citados, el grupo diazepinilo puede tener en la posición 4 alquilo inferior como sustituyente y cada uno de los grupos piperazinilo y diazepinilo puede ser sustituido con uno ó dos metilo.

Además tambien son ejemplos los correspondientes derivados con sustituyentes 2- u 8-halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquil(inferior)tio, alcano(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, dialquil(inferior)sulfamoilo, alcanoil(inferior)amino, trifluormetilo, 15 nitro ó amino. Tambien son ejemplos los correspondientes derivados de dibenzo(b,f)tiepina, 5-alquil(inferior)-5H-dibenz(b,f)-azepina ó dibenzo(a,d)ciclohepteno.

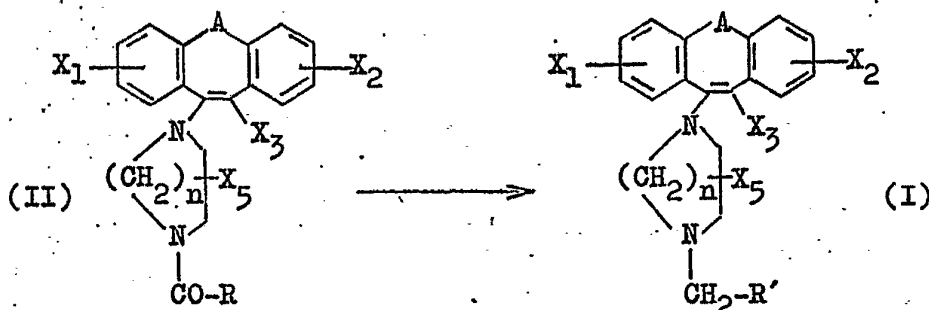
Ahora se ha hallado que los compuestos (I) citados y sus sales (es decir las sales de adición con ácido y las sales de amonio cuaternario) comunmente presentan como característica una actividad psicotrópica y neurotrópica tal como actividad depresora del sistema nervioso central, actividad antihistáminica, actividad analgésica, actividad antiemética y actividad espasmolítica. Su acción tranquilizante es especialmente notable.

Por consiguiente, un objeto básico del presente invento es reivindicar los compuestos (I) y sus sales. -- Otro objeto de este invento es reivindicar los compuestos (I) y sus sales que poseen actividad psicotrópica. Otro -



objeto del invento es reivindicar los compuestos (I) y sus sales útiles como tranquilizantes. Otro objeto más del invento es reivindicar un procedimiento para la preparación de los compuestos (I) y sus sales. Estos y otros objetos se pondrán en evidencia a los expertos en la técnica a los que se dirige el invento en las descripciones que siguen.

De acuerdo con el presente invento, los compuestos (I) pueden ser preparados por el procedimiento representado en las fórmulas siguientes:



20 donde A, X₁, X₂, X₃, X₅, n y R' son cada uno según se define más arriba, y R es alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo) ó alcoxi inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi) con tal que R' sea hidrógeno cuando R es alcoxi inferior y R' es alquilo inferior cuando R es alquilo inferior.

25 La reacción es efectuada tratando el compuesto (II) con un agente reductor tal como hidruro de metal alcalino y aluminio (v.g. hidruro aluminico de litio, hidruro aluminico de calcio, hidruro aluminico de potasio), en un disolvente (v.g. tetrahidrofurano, éter, dioxano, N-metilmorfolina), normalmente a temperatura ambiente ó a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

30 Cuando se desea, el compuesto (I) así preparado



1 puede ser convertido en su sal de adición con ácido ó en
su sal de amonio cuaternario por un método convencional.
Son ejemplos de las sales las de adición con ácidos mine-
rales (v.g. hidrocioruro, sulfato, nitrato, fosfato) las
5 de adición con ácidos orgánicos (v.g. acetato, propionato,
succinato, oxalato, maleato, tartrato, fumarato, citrato,
sal de fenolftaleína) y las sales de amonio cuaternario
con haluros de alquilo inferior (v.g. metocloruro, metobro-
muro, metoyoduro, etocloruro, etobromuro, etoyoduro).

10 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos
(I) y sus sales presentan actividad psicotrópico y neuro-
trópica tal como actividad depresora del sistema nervioso
central, actividad antihistáminica, actividad analgésica,
actividad antiemética y actividad espasmolítica. Algunos
15 de los resultados de los ensayos mediante los cuales se
evidencian estas actividades están indicados a continua-
ción.

Ensayo 1

Prolongación del tiempo de dormición

20 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 ensa-
yo por via subcutánea. Treinta minutos después se adminis-
tró a cada animal una dosis intraperitoneal de 90 mg/kg.
25 de metilhexabital sódico. Se midió la duración del sueño
y se calcularon los valores DE_{50} por el método de Litch-
field-Wilcoxon tomando como 100% una prolongación de tres
veces comparado con el control. Los resultados están indi-
cados en la Tabla I.

- 6 -
376171



TABLA I

	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>
1	10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo (b,f)- tiepina	0,13
	10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz(b,f)- oxepina	0,26
5	8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-diben zo(b,f)tiepina	0,17
	8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz (b,f)oxepina	0,32
	Cloropromazina	0,84

Ensayo 2

10 Ensayo del antagonismo frente a la apomorfina
en ratas:

15 (a) Unos grupos de ratas macho de la variedad SD-
JCL, cada uno de 10 animales, recibieron una solución acuosa ó una suspensión al 0,5% CMC del compuesto de ensayo -
por via subcutánea. Treinta minutos después de una dosis
del compuesto de ensayo en estudio, cada rata recibió una
inyección intraperitoneal de 1,0 mg/kg de hidrocioruro de
apomorfina y 10, 20 y 30 minutos después se observaron los
animales durante varios minutos. La ausencia de los movi-
mientos típicos de crecimiento después de la inyección de
apomorfina fue interpretada como un efecto del compuesto -
de ensayo (efecto positivo). Se calculó el valor DE₅₀ a -
partir del promedio positivo por ciento para cada nivel de
dosis por el método de Litchfield-Wilcoxon.

25 (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
fue calculado como se ha descrito.

Los resultados están indicados en la Tabla II.

30

-7-
376171 11 MA



TABLA II

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>	
	<u>(a)</u>	<u>(b)</u>
10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo (b,f)- tiepina	0,84	-
10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz(b,f)oxe pina	2,1	-
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-diben- zo(b,f)tiepina	0,10	-
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz (b,f)oxepina	0,04	0,28
Cloropromazina	0,74	6,8

Ensayo 3

Depresión de la respuesta de evitación condicionada:

Como animales de prueba se utilizaron ratas macho de la variedad SD-JCL, condicionados de forma que produjeran más del 90% de respuestas. Se administró a las ratas el compuesto de ensayo por vía subcutánea u oral y recibieron ruidos blancos como estímulo condicionado y electrochoque como estímulo sin condicionar. La respuesta de evitación condicionada a intervalos de 30 a 60 minutos después de la administración fue observada y comparada con el control - realizado en los mismos animales un día antes para calcular el grado de depresión, a partir del cual se determinó el valor DE₅₀ representando el grado de depresión medio para cada nivel de dosis.

Los resultados están indicados en la tabla III.

TABLA III

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>	
	<u>Subcutáneo</u>	<u>oral</u>
10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo (b,f)tiepina	0,25	2,0
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)- dibenzo(b,f)tiepina	0,054	1,06
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)- dibenz(b,f)oxepina	0,055	0,24
Cloropromazina	0,45	5,74

376 171



Ensayo 4

Toxicidad aguda

El compuesto de ensayo fue administrado por via subcutánea a grupos de ratones macho de la variedad dd, - constituido cada grupo por 10 animales. Se contaron las - muertes durante 3 dias después de la administración y se calculó el valor DL₅₀ de acuerdo con el método de Litchfield-Wilcoxon.

Los resultados están indicados en la Tabla IV.

TABLA IV

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f) tiepina	560
10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f) oxepina	330
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f) tiepina	500
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f) oxepina	275
Cloropromazina	92

Aunque generalmente los compuestos (I) tienen las actividades útiles citadas, son especialmente potentes los siguientes compuestos:

- 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina,
- 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina,
- 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f) tiepina,
- 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f) tiepina,

Debido a la posesión de dichas actividades, los compuestos (I) y sus sales no tóxicas son útiles como tranquilizantes.

Los compuestos (I) y sus sales no tóxicas pueden ser administrados por los métodos convencionales, con las

376171



1 unidades de dosificación de tipo convencional o con los -
vehículos farmacéuticos habituales para producir un efec-
to tranquilizante en los seres humanos.

5 Por lo tanto, pueden ser utilizados en forma de
preparaciones farmacéuticas que los contienen en mezcla -
con un vehículo farmacéutico orgánico ó inorgánico, adecua
do para aplicaciones entéricas o parentéricas. La adminis
tración por via oral mediante el uso de tabletas, cápsulas
o en forma líquida como suspensiones, soluciones o emul-
10 siones, es particularmente ventajosa. Cuando se prepara en
forma de tabletas, pueden emplearse los agentes aglutinan
tes y desintegrantes convencionales utilizados en las do-
sis unidad terapéuticas. Entre los agentes aglutinantes -
ilustrativos pueden mencionarse la glucosa, lactosa, goma
arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato
15 magnésico y talco. Como ilustrativos de los agentes desin-
tegrantes pueden mencionarse el almidón de maíz, queratina
sílice coloidal y almidón de patata. Cuando se administran
en forma líquida se pueden emplear los vehículos líquidos
20 convencionales.

La dosis unidad ó cantidad terapéuticamente efi-
caz de los compuestos (I) y sus sales no tóxicas para se-
res humanos puede variar entre amplios límites, por ejem-
plo entre 0,1 mg y 50 mg aproximadamente. El límite supe-
rior está limitado solamente por el grado del efecto desea
do y por consideraciones económicas. Para administración
25 por via oral es preferible emplear desde 1 mg a 10 mg --
aproximadamente del agente terapéutico por unidad de dosi-
ficación. Los experimentos con animales indican que unas -
dosis de 1 a 10 mg aproximadamente, administradas por via
30



376171

1
5
10
15
20
25
30

oral cuatro veces al día, constituyen una dosis diaria preferida. Naturalmente, la dosis del agente terapéutico particular utilizado puede variar considerablemente, por ejemplo con la edad del paciente y con el grado del efecto terapéutico deseado. Cada forma de dosis unidad de los nuevos compuestos terapéuticos puede contener entre 5% y 95% aproximadamente de los nuevos agentes terapéuticos, calculado sobre el peso de la composición completa, siendo el resto vehículos farmacéuticos convencionales. Por el término "vehículo farmacéutico" se entienden los materiales no terapéuticos que se utilizan habitualmente con la dosis unidad que incluye cargas, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y disolventes. Naturalmente, es posible administrar los nuevos agentes terapéuticos, es decir los compuestos puros, sin utilizar un vehículo farmacéutico.

Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas de este invento están descritas ilustrativamente en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

(A) Una solución de 3,1 g de 4-(8-clorodibenz(b,f)oxepin-10-il)-1-piperazincarboxilato de etilo en 25 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una suspensión de 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 90 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 60 minutos y se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de añadir 2 ml de agua y alrededor de 50 ml de éter se filtra la mezcla de reacción. Se separa la capa orgánica y se concentra y el residuo se recristaliza en bencina de petróleo dando 8-cloro-10-(4-metil-1-

376171¹¹



1 piperazinil)dibenz(b,f)oxepina. Maleato, p.f. 187^oC (desc.)

5 (B) Una solución de 0,3 g de 8-cloro-10-(4-acetil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina en 15 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una suspensión de 150 mg de hidruro de litio y aluminio en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se calienta a reflujo y, después de enfriar, se mezcla con 3 ml de agua. La sustancia inorgánica que precipita se separa por filtración. El filtrado se seca y concentra dando 0,3 g de 8-cloro-10-(4-etil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina en forma de aceite. Maleato p.f. 186-188^oC (desc.).

10 Otros compuestos que pueden prepararse de forma - practicamente idéntica son los siguientes:

15 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina (maleato), - p.f. 201-202^oC;

8-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina;

7-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina, (maleato), pf. 233-234^oC (desc.);

20 8-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)oxepina;

10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)tiepina (oxalato) - p.f. 233^oC (desc.);(maleato), p.f. 221^oC;

8-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)tiepina (maleato), p.f. 227^oC;

25 8-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)tiepina;

8-cloro-10-(4-etil-1-piperazinil)dibenz(b,f)tiepina, p.f. 232^oC (desc.);

30 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f)tiepina (maleato), p.f. 234^oC (desc.);

376171 11



1 2-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo(b,f)tiepina (maleato), p.f. 2392C (desc.);

8-metiltio-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(b,f)tiepina, (maleato), p.f. 193 a 1942C (desc.);

5 EJEMPLO 2

Una formulacion adecuada de tabletas está constituida por:

	<u>Gramos</u>
(1) 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz (b,f)oxepina	1
(2) Lactosa	70
(3) Almidón	5
(4) Estearato magnésico	2

15 Se mezclan íntimamente y se granulan el ingrediente activo, la lactosa y el almidón. Para formar las tabletas se agrega el estearato magnésico, se mezcla con los gránulos y la mezcla se comprime en una prensa rotatoria. Utilizando este procedimiento se obtienen 100 tabletas con teniendo cada una de ellas 10 mg de ingrediente activo.

20 EJEMPLO 3

Una formulación adecuada de supositorios está constituida por:

	<u>Gramos</u>
(1) 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil) dibenzo(b,f)tiepina	2.500
(2) Acido etilendiaminotetraacético, sal disódica, dihidrato	900
(3) Witepsol H 12	124.100

30 A partir de los materiales anteriores se preparan 100.000 supositorios conteniendo cada uno de ellos 25 mg- del ingrediente activo en la forma habitual.

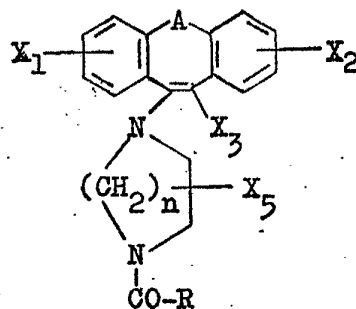


376171

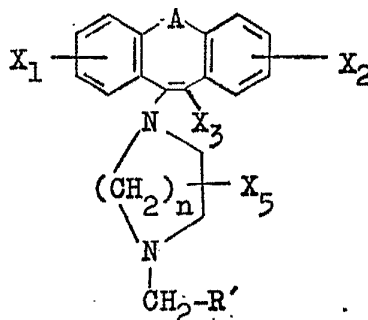
En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

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



donde A es oxi, tio, alquil(inferior)imino ó etilideno, - uno de los radicales X_1 ó X_2 es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcóxilo inferior, alquil(inferior)tio, alcano(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, dialquil(inferior)sulfamoilo, alcancil(inferior)amino, trifluormetilo, nitro ó amino, X_3 es hidrógeno, alquilo inferior ó fenilalquilo inferior, X_5 es hidrógeno ó uno o dos grupos metilo, R es alquilo inferior ó alcóxilo inferior y n es 2 ó 3, con un hidruro de aluminio y metal alcalino o con un hidruro de aluminio y metal alcalino-térreo, para dar un compuesto de fórmula:



37617111M



1 donde A, X_1 , X_2 , X_3 , X_5 y n son los definidos anteriormen-
te y R' es hidrógeno ó alquilo inferior, con la condición
de que R' es hidrógeno cuando R es alcoxilo inferior y R'
es alquilo inferior cuando R es alquilo inferior.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
el que el compuesto de partida en el que R es alcoxilo in-
ferior es sometido a reducción para dar el producto en el
que R' es hidrógeno.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
el que el compuesto de partida en el que R es alquilo in-
ferior es sometido a reducción para dar el producto en el
que R' es alquilo inferior.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
el que el agente reductor es un hidruro de aluminio y me-
tal alcalino.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en
el que uno de los radicales X_1 ó X_2 es hidrógeno y el otro
es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo infe-
rior, alquil(inferior)tio, alcano(inferior)sulfonilo, dial-
quil(inferior)sulfamoilo ó nitro, R es alcoxilo inferior y
R' es hidrógeno.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 4, en
el que A es oxi, X_1 , X_2 , X_3 y X_5 son cada uno de ellos hi-
drógeno, R es alcoxilo inferior, R' es hidrógeno y n es 2.

7. Un procedimiento según la reivindicación 4, en
el que A es oxi, X_1 es 8-halógeno, X_2 , X_3 y X_5 son cada uno
de ellos hidrógeno, R es alcoxilo inferior, R' es hidróge-
no y n es 2.

30 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en
el que X_1 es 8-halógeno.

376171



1 9. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que A es tio, X_1 , X_2 , X_3 y X_5 son cada uno de ellos hidrógeno, R es alcoxilo inferior, R' es hidrógeno y n es 2.

5 10. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que A es tio, X_1 es 8-halógeno, X_2 , X_3 y X_5 son cada uno de ellos hidrógeno, R es alcoxilo inferior, R' es hidrógeno y n es 2.

 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que X_1 es 8-halógeno.

10 12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS DE ENAMINA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 febrero 1.970
BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30