

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 21 451.772	10 AI
	22 FECHA DE PRESENTACION 22.9.76	

Ref: 3700/RA/HP
Case 500-5397

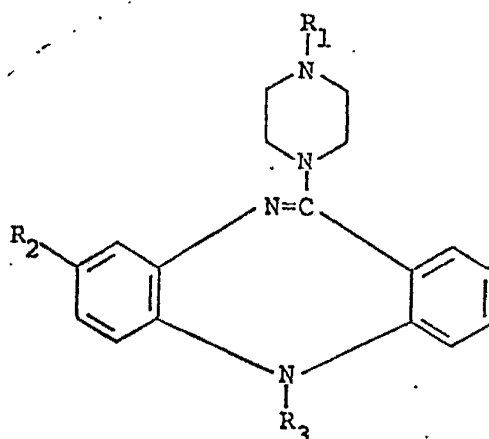
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
12413/75 12414/75 7250/76	24.9.75 24.9.75 9.6.76	Suiza " "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DIBENZO. [b,e] [1,4] DIACEPINAS".		
71 SOLICITANTE (ES) SANDOZ AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE CH-4002 - Basle, Suiza		
72 INVENTOR (ES) Dr. Fritz HUNZIKER de nacionalidad suiza.		
73 TITULAR (ES) El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con
dibenzo[b,e][1,4]diacepinas.

La presente invención proporciona compues-
tos de fórmula I,



- 5 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, hidroxialquilo de 2 a 4
átomos de carbono, o alcoxialquilo de
2 a 5 átomos de carbono en total,
- R_2 es flúor o cloro, y
- 10 R_3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de
carbono, alcoxialquilo de 2 a 5 áto-
mos de carbono en total, o alqueno

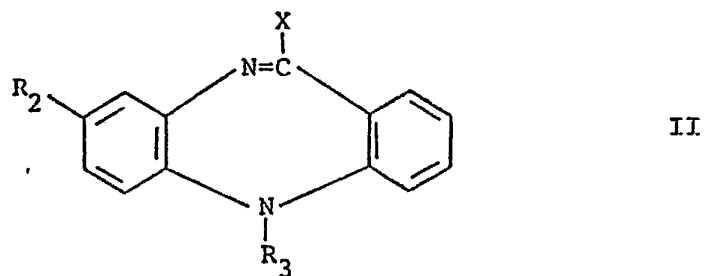
de 3 ó 4 átomos de carbono,
con la condición de que cuando R_3 es
metilo, entonces R_2 es flúor.

5 El alquilo en R_1 preferentemente contiene
1 ó 2 átomos de carbono.

La mitad alcoxi en alcoxialquilo o la mi-
tad hidroxí en hidroxialquilo preferentemente se en-
cuentra en la posición terminal de la cadena alqui-
lénica, la que preferentemente contiene 2 ó 3, parti-
10 cularmente 2 átomos de carbono. El radical alcoxi en
alcoxialquilo preferentemente es metoxi. El doble
enlace en alqueno se encuentra en la posición 2,3 ó
3,4. El alqueno preferentemente es alilo o 2-metil-
2-propeno.

15 R_1 preferentemente es metilo. R_3 prefe-
rentemente es alquilo o alcoxialquilo, especialmente
alquilo. R_3 particularmente es metilo, etilo o n-
propilo.

La presente invención también proporciona
20 un procedimiento para la producción de un compuesto de
fórmula I, tal como definido previamente, caracterizado
porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



en donde R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados, y

X es un grupo que se separa, con un compuesto de fórmula III,



5' en donde R_1 tiene el significado previamente indicado.

El procedimiento puede llevarse a cabo en la forma de por si conocida para tales reacciones.

En el compuesto de fórmula II X está
 10 ligada al átomo de carbono por un enlace covalente o iónico, y significa, por ejemplo, amino que puede estar substituído por uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un átomo de

carbono; sulfhidrilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metoxi o metiltio, p-nitrobenciltio o tosiloxi, o preferentemente halógeno, especialmente cloro.

5 El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre 50° y 170°C en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo xileno o dioxano.

10 Los materiales iniciales de fórmula II pueden prepararse en forma de por si conocida, por ejemplo tal como se describe en la presente Memoria, por ejemplo a través de la lactama correspondiente, por ej. mediante reacción con oxicloriguro de fósforo.

15 Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido en forma de por si conocida y viceversa. Un ácido adecuado es el ácido clorhídrico.

20 En los Ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 5-n-propil-8-cloro-11-(4-metil-1-piperacini)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diacepina

5,74 g de 5-n-propil-8-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diacepin-11-ona, 30 cc de oxiclорuro de fósforo y 1 cc de N,N-dimetilanilina se
5 hierven durante 3 horas. La solución resultante del imido-cloruro de la lactama se evapora hasta sequedad, el residuo se evapora dos veces más después de la adición de xileno, y luego se hierve durante 6 horas
10 junto con 20 cc de dioxano y 25 cc de N-metil-piperacina. La mezcla resultante se concentra luego tanto como sea posible y el residuo se divide entre amoníaco acuoso y éter. La fase etérea se lava con agua y se extrae continuamente con ácido acético diluido con
15 el fin de separar los componentes básicos. La base se libera mediante la adición de hidróxido de sodio y se recoge en cloroformo. La fase de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en éter,
20 se filtra a través de óxido de aluminio básico y se cristaliza de éter/éter de petróleo, con lo cual se obtiene el compuesto del título; P.F. 120°-122°C.

Los materiales iniciales pueden obtenerse

como sigue:-

Se convierte ácido 2-nitro-4-cloro-difenilamin-2'-
 carboxílico a través del cloruro de ácido en el éster
 metílico del ácido 2-nitro-4-cloro-difenilamin-2'-
 5 carboxílico (P.F. 155°-156°). Este se reacciona con
 yoduro de n-propilo en presencia de hidruro de sodio
 en triamida de ácido hexametilfosfórico para formar
 el éster metílico del ácido N-n-propil-2-nitro-4-
 cloro-difenilamin-2'-carboxílico. Este se reduce en
 10 presencia de níquel de Raney en acetato de etilo para
 formar éster metílico del ácido N-n-propil-2-amino-4-
 cloro-difenilamin-2'-carboxílico. Este se cicliza en
 presencia de amida de sodio en dioxano hirviente du-
 rante varias horas para obtener el material inicial
 15 usado en el Ejemplo 1.

Procediendo en forma análoga a la descrita
 en el Ejemplo 1, pueden obtenerse los compuestos de
 fórmula I siguientes, en donde:-

Ejemplo	R ₂	R ₁	R ₃	P.F. °
2	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	145-146°
3	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	160-161°
4	F	CH ₃	C ₂ H ₅	133-135°

Ejemplo	R ₂	R ₁	R ₃	P.F.°
5	F	CH ₃	n-C ₃ H ₇	95-97° y 115-117°
6	F	CH ₃	n-C ₄ H ₉	124-125°
7	Cl	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	157-159°
8	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	157-159°
9	Cl	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	152-154°
10	Cl	CH ₃	iso-C ₄ H ₉	128-131°
11	Cl	CH ₃	n-C ₄ H ₉	122-124°
12	F	CH ₃	CH ₃	172-174°
13	F	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	122-124°
14	F	C ₂ H ₅	CH ₃	146-147°
15	F	H	CH ₃	147-149°
16	F	i-C ₃ H ₇	CH ₃	136-137°
17	F	n-C ₃ H ₇	CH ₃	136-138°
18	F	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	107-109°
19	F	t-C ₄ H ₉	CH ₃	170-171°
20	F	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	139-140°

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos de fórmula I exhiben particularmente una actividad neuroléptica como lo demuestran los ensayos usuales. Por ejemplo, los compuestos inhiben la actividad locomotora espontánea en ratones al aplicarse p.o. de 1 a 50 mg/kg de peso del cuerpo del animal de los compuestos de acuerdo con los principios de Caviezel et al Pharm. Acta Helv. (1958) 33, 469-484.

Además, los compuestos en donde R_2 es cloro y R_3 es alquilo o alquenilo, exhiben actividad insignificante en los ensayos indicando una actividad anti-colinérgica, por ej. en el ensayo de la midriasis y en los ensayos indicando efectos sobre la circulación sanguínea, por ej. en el ensayo de infusión en gatos.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como neurolépticos y los compuestos de fórmula I, en donde R_2 es cloro y R_3 es alquilo o alquenilo, exhiben sorprendentemente una actividad más beneficiosa de lo que se esperaría de tales compuestos.

Una dosificación diaria indicada es de aprox. 10 a 500 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de

dosis que contiene desde aprox. 2 hasta aprox. 250 mg del compuesto, o en forma de preparación de acción retardada.

5 Los compuestos de fórmula I, en donde R₂ es flúor, exhiben adicionalmente una actividad anti-deprimente, como lo demuestran los ensayos usuales. Por ejemplo, dichos compuestos inhiben la ptosis y catalepsia producidas por la tetrabenacina al ser aplicados i.p. a ratas a razón de 0,1 a 10 mg/kg de peso
10 del cuerpo del animal.

Por lo tanto, el uso de dichos compuestos está indicado además como antideprimentes. Una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a aprox. 150 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4
15 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 1 a aprox. 35 mg de los compuestos o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéu-
20 ticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en forma de por si conocida. La presente invención también

proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden prepararse en forma de por sí conocida y pueden presentarse, por ejemplo, como solución o como tableta.

En un grupo de compuestos R_1 es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, y R_3 es hidroxialquilo o alcoxialquilo. En un sub-grupo R_3 es metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, etoxipropilo, metoxipropilo o metoxibutilo.

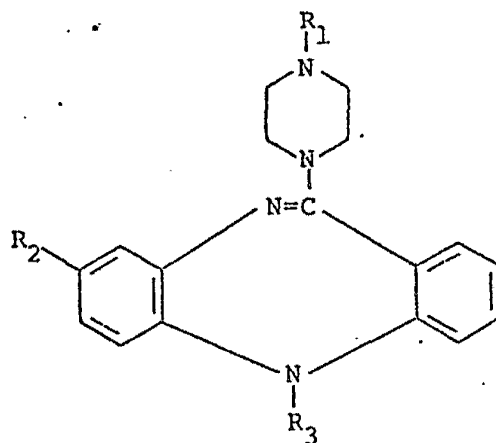
En otro grupo de compuestos R_1 es alquilo y R_2 es cloro, y R_3 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono.

En otro grupo de compuestos R_2 es flúor.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

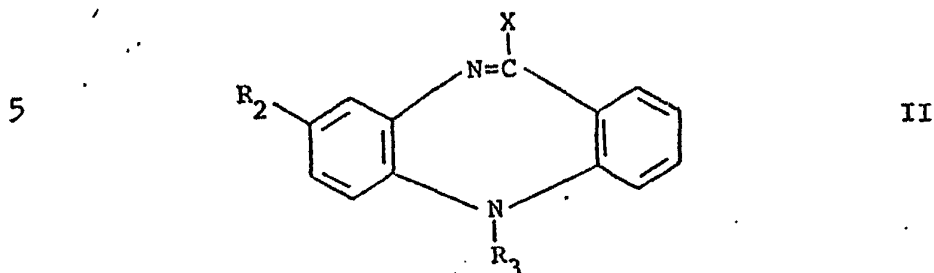
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de dibenzo
 [b,e] [1,4] diazepinas, de formula I,



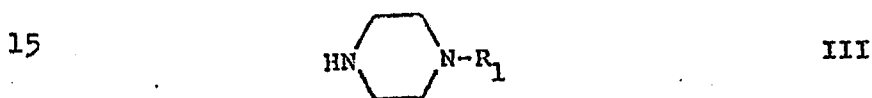
en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos
 de carbono, hidroxialquilo de 2 a 4
 15 átomos de carbono, o alcoxialquilo de
 2 a 5 átomos de carbono en total,
 R_2 es flúor o cloro, y
 R_3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 20 hidroxialquilo de 2 a 4 átomos de
 carbono, alcoxialquilo de 2 a 5 áto-
 mos de carbono en total, o alquénilo
 de 3 ó 4 átomos de carbono,
 con la condición de que cuando R_3 es
 25 metilo, entonces R_2 es flúor.

1 caracterizado porque se reacciona un compuesto de
fórmula II,



10 en donde R_2 y R_3 tienen los significados previa-
mente indicados, y

X es un grupo que se separa,
con un compuesto de fórmula III,



en donde R_1 tiene el significado previamente indi-
cado.

20 2 Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DIBENZO [b,e] [1,4]
DIACEPINAS.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de tre paginas
mecanografiadas.

Madrid, 22 Septiembre 1976

BERNARDO UNGRIA

P.P.