



19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	457.653	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		6-4-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
675,113	8-4-76	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS TRANS-OCTAHIDRO-PIRIDO-PIRROLO-BENZAZEPINAS 3-SUSTITUIDAS.

71 SOLICITANTE (S)

ENDO LABORATORIES, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1000 Stewart Avenue, Garden City, New Yor 11530 -ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

Joel Gilbert Berger, de nacionalidad estadounidense

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

Concedido el registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20.7.1978

POOR
QUALITY

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

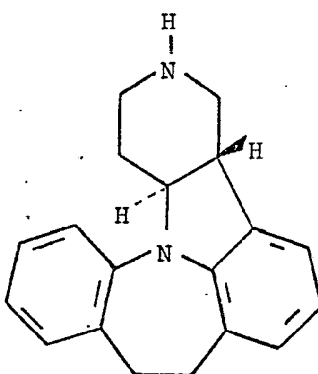
Ciertas trans-octahidro-pirido-pirrolo-benzazepinas 3-sustituídas son útiles como tranquilizantes mayores en los animales de sangre caliente o son útiles como intermediarios para la producción de dichos tranquilizantes mayores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

La patente estadounidense n° 3.890.327, concedida a Joel Berger el 17 de Junio de 1975, describe el compuesto trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo {1,7-ab}{1}benzazepina:

15



20

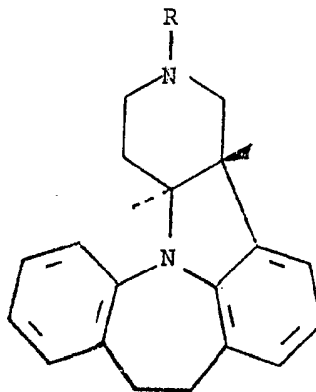
y su uso como analgésico. Este compuesto es un material de partida conveniente para prácticamente la totalidad de los compuestos comprendidos dentro de esta invención.

25

En la solicitud de patente estadounidense copendiente número de serie 596.851, presentada el 17 de Julio de 1975 por Joel G. Berger (que es una continuación en parte de la

1 solicitud de patente estadounidense n° de serie 422.615,
 presentada el 6 de Diciembre de 1973 y ahora abandonada),
 se describen ciertas nuevas indolobenzazepinas de fórmula
 general:

5



(II)

10

 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-
 bles, donde R representa ciertos radicales orgánicos, que
15 son útiles como analgésicos y sedantes-tranquilizantes. En
 particular, en la patente estadounidense número de serie
 596.857 se describen compuestos de fórmula II donde R es,
 entre otras cosas, una cadena lateral de oxoalquilo C₃-C₈.

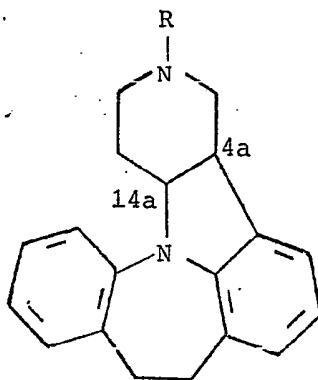
20

 La patente estadounidense n° 3.932.650, concedida
 a Charles Adams, el 13 de Enero de 1976 (que es una conti-
 nuación en parte de la solicitud de patente estadounidense
 n° de serie 325.352, presentada el 22 de Enero de 1973 y
 ahora abandonada) describe otros ciertos compuestos de fór-
 mula II donde R es algunos otros radicales orgánicos.

25

 Finalmente, las patentes estadounidenses números

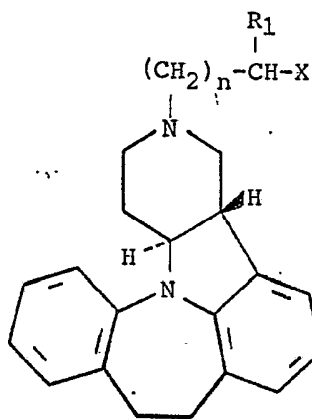
1 3.373.168 y 3.457.271 describen ciertos compuestos de
fórmula:



10 donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y los com-
puestos presentan la configuración cis de los hidrógenos
4a y 14a. Estos compuestos están descritos como antidepre-
sivos.

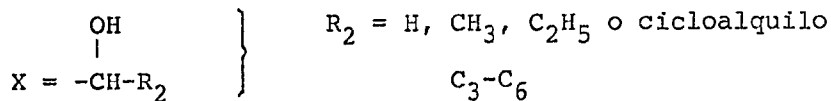
15 COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una clase de nuevos com-
puestos de la siguiente fórmula:

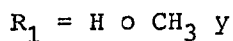
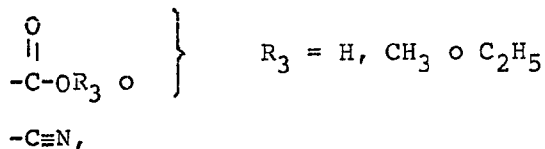


25

1 donde



5



$$n = 0-9$$

con la condición de que, cuando $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $n = 1$.

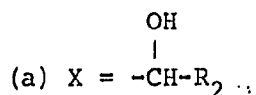
10

Los compuestos de fórmula II son útiles como depresores del sistema nervioso central, con actividad tranquilizante mayor o intermediarios para la producción de dichos tranquilizantes mayores. Es decir, para un compuesto dado, incluso aunque uno de los antípodas puede no ser útil como tranquilizante por sí mismo, sería útil para preparar el otro antípoda.

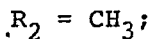
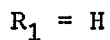
15

Los compuestos actualmente preferidos dentro de esta invención son los siguientes:

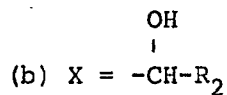
20



$$n = 0-2$$



25



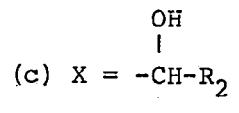
1

$$n = 1$$

$$R_1 = H$$

$$R_2 = C_2H_5 \text{ o cicloalquilo } C_3-C_6;$$

5

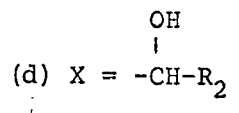


$$n = 0-9$$

$$R_1 = H$$

$$R_2 = H;$$

10

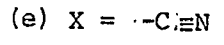


$$n = 1$$

$$R_1 = CH_3$$

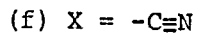
$$R_2 = H;$$

15



$$n = 0-9$$

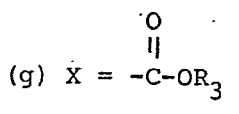
$$R_1 = H;$$



$$n = 1$$

$$R_1 = CH_3;$$

20



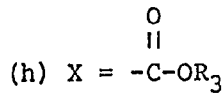
$$n = 0-9$$

$$R_1 = H$$

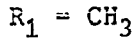
$$R_3 = H, CH_3 \text{ o } C_2H_5, \text{ y}$$

25

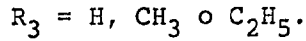
1



$$n = 1$$



5



10

Esta invención también comprende las composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IV y un método para la producción de un efecto tranquilizante en animales de sangre caliente, que consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula IV. La invención también comprende los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula IV antes descritos.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

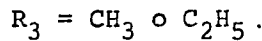
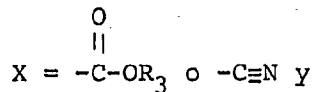
Síntesis de los productos finales

Todos los compuestos de fórmula IV pueden ser preparados por uno o más de los métodos indicados a continuación.

20

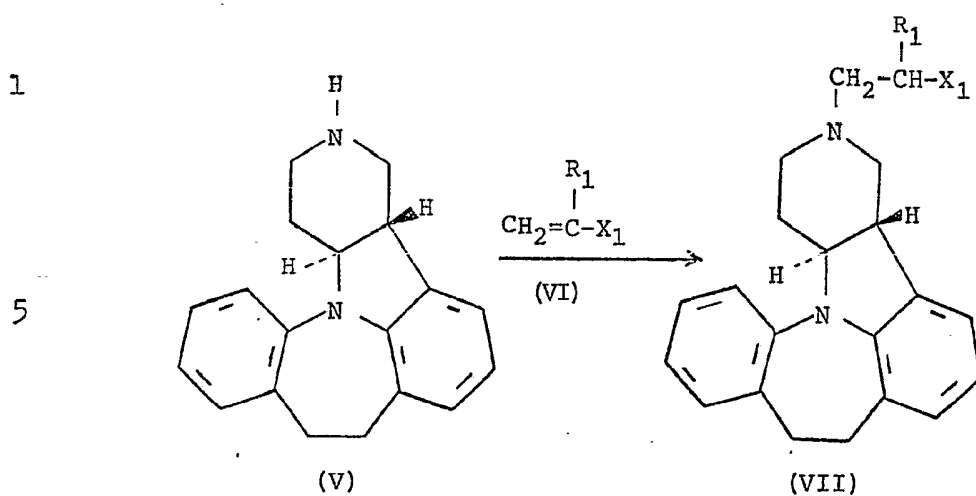
(1) Los compuestos de fórmula IV donde:

$$n = 1;$$



25

pueden prepararse como sigue:



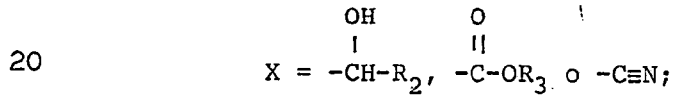
R_1 es el definido anteriormente y

10 X_1 tiene los mismos significados que X citados en lo inmediatamente anterior.

La reacción que acabamos de esquematizar puede ser llevada a cabo convenientemente en un alcohol inferior (como metanol o etanol), en un éter (como éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano) o en cloroformo, a temperaturas de 20 a 101°C, durante 1 a 3 días aproximadamente.

15 (2) Los compuestos de fórmula IV donde:

$n = 0-9;$



$R_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5 \text{ o cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_6 \text{ y}$

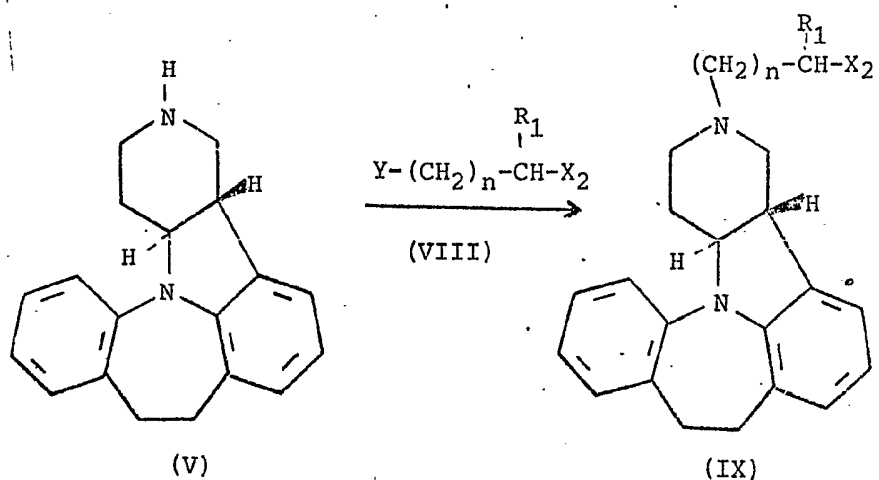
$R_3 = \text{CH}_3 \text{ o } \text{C}_2\text{H}_5$

pueden prepararse como sigue:

25

1

5



R_1 es el definido anteriormente;

10

X_2 tiene los significados de X citados en lo inmediatamente anterior y

Y es cloro, bromo o yodo.

15

La forma más ventajosa de llevar a cabo esta reacción es utilizar un disolvente aprótico muy polar (como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) o triamida hexametilfosfórica (HMPT)), a temperaturas de 60-80°C, en presencia de un aceptor de ácido como trietilamina, carbonato sódico en polvo, bicarbonato sódico, carbonato potásico o bicarbonato potásico.

20

Cuando Y es cloro o bromo, la adición de yoduro potásico a la mezcla de reacción promueve la reacción. Cuando

do n es 1 y X_2 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_3$ o $-\text{C}\equiv\text{N}$, se prefiere el método (1) anterior.

25

(3) Los compuestos de fórmula IV donde:

1

$n = 0-9;$

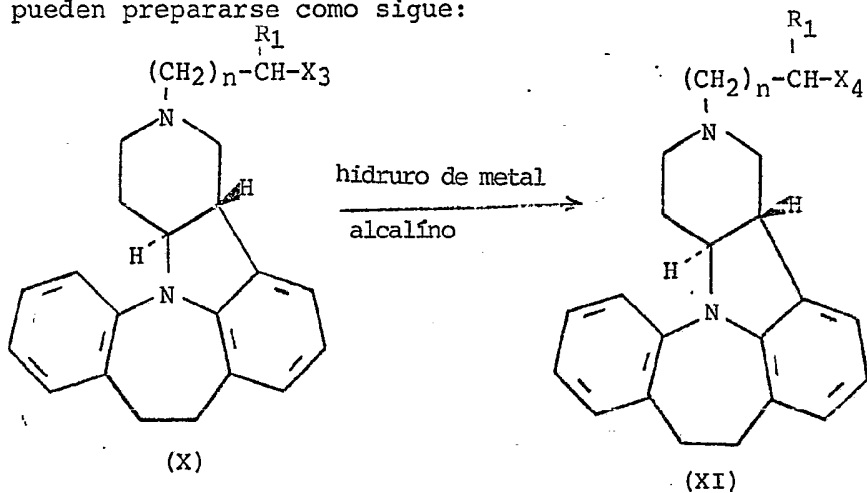
OH
|
 $X = -\text{CH}-\text{R}_2$ y

$\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ y cicloalquilo C_3-C_6

5

pueden prepararse como sigue:

10



15

R_1 es el definido anteriormente;

X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_3$ o $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_4$;

R_3 es CH_3 o C_2H_5 y

20

R_4 es $\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ o cicloalquilo C_3-C_6 ;

X_4 es OH
|
 $-\text{CH}-\text{R}_2$

R_2 es $\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ o cicloalquilo C_3-C_6 ;

con la condición de que

25

cuando X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_4$, $\text{R}_2 = \text{R}_4$ y

1

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-OR}_3 \end{array}$$
 cuando X_3 es $-\text{C-OR}_3$, $R_2 = \text{H}$.

5

La reducción mostrada en lo que antecede se lleva a cabo con un hidruro metálico alcalino complejo de boro o aluminio, en un disolvente adecuado (como NaBH_4 o LiBH_4 en un alcohol inferior, como metanol o etanol, a $20-30^\circ\text{C}$; LiAlH_4 en éter dietílico o tetrahidrofurano (THF) a $35-65^\circ\text{C}$; o $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ en benceno o tolueno a $20-110^\circ\text{C}$).

10

(4) Los compuestos de fórmula IV donde

$n = 0-9$;

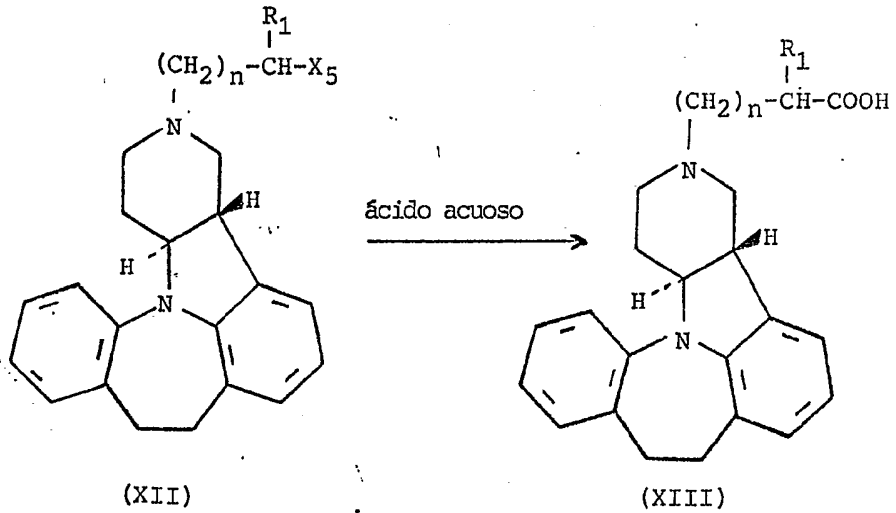
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{X} = -\text{C-OR}_3 \end{array}$$
 y

$R_3 = \text{H}$

15

pueden prepararse como sigue:

20



25

1 R_1 es el definido anteriormente;

X_5 es $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-OR_3 \end{array}$ y

R_3 es CH_3 o C_2H_5 .

5 La hidrólisis mostrada en lo que antecede se realiza calentando a reflujo durante 15-60 minutos en un ácido mineral acuoso (como HCl 6N), lo que conduce al aislamiento conveniente del producto en forma de su sal de ácido mineral.

Síntesis del material de partida

10 Como se ha indicado antes, el material de partida de fórmula V es el objeto de la patente estadounidense n° 3.890.327. Su síntesis está descrita con detalle allí y la descripción de dicha síntesis, tal como aparece desde la columna 2, línea 63 hasta la columna 7, línea 21, se
15 incorpora aquí por referencia.

El compuesto de fórmula V también contiene dos centros asimétricos resultantes de la reducción del $\Delta^{4a,14a}$ al sistema trans-fusionado. Este compuesto puede ser separado en sus enantiómeros dextrógiro y levógiro, que sirven como
20 materiales de partida para los compuestos ópticamente activos de esta invención. Su separación se ha realizado como sigue:

EJEMPLO 1

25 Se disuelven 17,7 g de (+)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepina y 23 g

1 de ácido (-)-dibenzoiltartárico en 800 ml de etanol a ebu-
llición y se deja enfriar lentamente hasta la temperatura
ambiente. Se filtra la sal cristalina obtenida y se con-
vierte en la base libre. La goma producida se recristali-
5 za dos veces en etanol y se desprecian las fracciones de
cabeza. Se concentran las aguas madres y se tratan con
HCl etanólico y acetona para dar el hidrocioruro. Este ma-
terial se reconvierte en la base, se trata con una canti-
dad equivalente de ácido dibenzoiltartárico en etanol y
10 se deja cristalizar lentamente la sal. Después esta última
se reconvierte en la base libre y después se prepara el
hidrocioruro por tratamiento con HCl etanólico, $[\alpha]_D^{25} =$
 $-231,5^\circ$ (c = 0,30, metanol).

15 Las aguas madres obtenidas del tartrato inicial se
concentran a 150 ml; algo de sólido se separa por filtra-
ción y el filtrado se concentra de nuevo a sequedad. El
residuo se convierte en la base libre que después se re-
cristaliza dos veces en etanol, despreciando en cada ca-
so las fracciones sólidas de cabeza y conservando las aguas
20 madres. Las segundas aguas madres se tratan con HCl etanó-
lico y el disolvente se evapora dando una goma que se re-
cristaliza en acetona para dar el hidrocioruro, $[\alpha]_D^{25} =$
 $+230,0^\circ$ (c = 0,38, metanol).

25 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
los compuestos de esta invención.

1

EJEMPLO 2

Ester etílico del ácido (±)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo {1,7-ab}{1}-benzazepin-3-propiónico

5

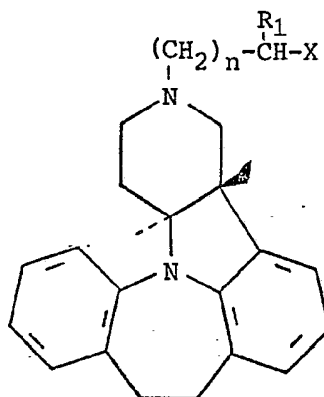
Se añaden 6 ml (0,054 moles) de acrilato de etilo a 11 g (0,040 moles) del compuesto de fórmula V disueltos en 300 ml de etanol. La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2,5 días. Se filtra el precipitado resultante y se recristaliza en metanol dando el compuesto del título, p.f. 111,8°C.

10

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado:	76,55	7,51	7,44
Encontrado:	76,59	7,46	7,49.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 anterior:

15

TABLA I

(IV) (n = 1)

25

	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>P.f.</u>	<u>(Sal)</u>
1				
a.	-C≡N	-H	162;5-162;9°	-
b.	-C≡N	-CH ₃		
c.	-COOCH ₃	-H	220-221° (desc).	(HCl)
5	d.	-COOCH ₃	130-132°	-

EJEMPLO 3

Ester etílico del ácido (±)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepin-3-butírico

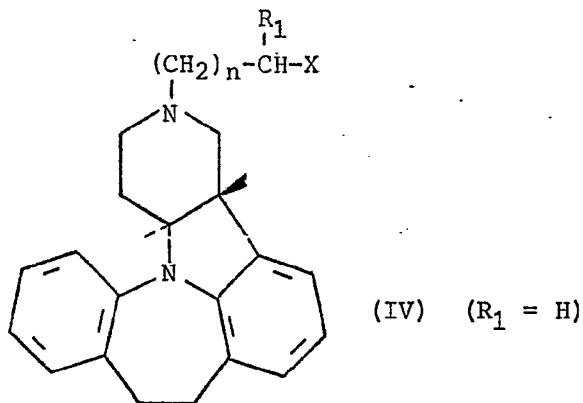
10 Se añaden 7,2 g (0,044 moles) de yoduro potásico, 12,6 ml (0,090 moles) de trietilamina y 6,6 g (0,044 moles) de 4-clorobutirato de etilo a una solución de 11 g (0,040 moles) del compuesto de fórmula V disueltos en 100 ml de dimetil-formamida. La mezcla se calienta a unos 60°C durante 24 horas y después se vierte en agua y se extrae con benceno. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico y después se evapora a sequedad a vacío. Por trituración con etanol se obtiene un sólido que se disuelve en benceno y se cromatografía a través de alúmina básica, empleando benceno como eluyente. Se evapora el benceno y el sólido resultante se recristaliza en etanol, dando el compuesto del título, p.f. 208-208,5°C.

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	76,89	7,74	7,17
Encontrado:	77,01	7,73	7,10

25 Empleando el compuesto halogenado funcionalizado ade-

1 cuando y el compuesto de fórmula V, pueden prepararse los
 5 siguientes compuestos de forma similar a la descrita en
 el Ejemplo 3 anterior:

TABLA II



15

	<u>n</u>	<u>-X</u>	<u>P.f.</u>	<u>(sal)</u>
a.	0	-C≡N		
b.	2	-C≡N	134-135,5°	-
c.	4	-C≡N		
d.	0	-COOC ₂ H ₅		
e.	1	-COOC ₂ H ₅	111,8°	
20 f.	3	-COOC ₂ H ₅	256-258°	(HCl)
g.	4	-COOC ₂ H ₅	198-199°	(HCl)
h.	9	-COOC ₂ H ₅		

25

1

EJEMPLO 4

Hidrocloruro del ácido (\pm)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido {4',3':2,3}indolo {1,7-ab} {1} benzazepin-3-butírico

5

Se suspenden 5 g (0,013 moles) del compuesto del título del Ejemplo 3 anterior en 50 ml de dioxano y 75 ml de ácido clorhídrico 3,5N y se calienta a reflujo durante 7 horas. Después la mezcla de reacción se evapora a sequedad a vacío y el producto resultante se recristaliza en acetona, dando el compuesto del título, p.f. 275°C (desc.).

10

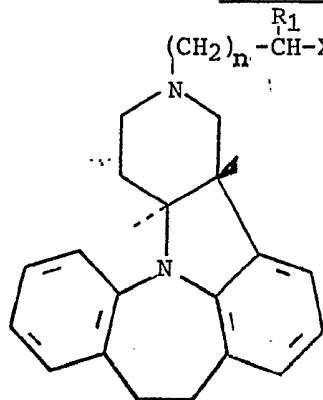
	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>	<u>Cl %</u>
Calculado :	69,24	6,84	7,02	8,86
Encontrado:	68,66	6,84	7,11	9,26

15

Utilizando un éster metílico o etílico apropiado, pueden prepararse las siguientes sales de adición de ácidos de forma similar a la descrita en el Ejemplo 4 anterior:

TABLA III

20



(IV) (X = COOH)

25

	<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>P.f.</u>	<u>(Sal)</u>
a.	0	-H		
b.	1	-H	281-282° (desc.)	(HCl)
c.	1	-CH ₃	231-232° (desc.)	(HCl)
d.	3	-H	300° (desc.)	(HCl)
e.	4	-H	284-286° (desc.)	(HCl)

EJEMPLO 5

Hidrocioruro de (±)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidro-α-metilpirido{4',3':2,3}indolo {1,7-ab}{1} benzazepin-3-butanol

Se añade de una sola vez 1 g (0,027 moles) de borohidruro sódico a 0,091 moles de la cetona (+)-5-(trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1} benzazepin-3-il)-2-pentanona disueltos en 100 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se descompone con ácido clorhídrico 2,5N. Después la mezcla de reacción se basifica con hidróxido sódico y el etanol se evapora a vacío. Se añade agua adicional y el residuo amarillo se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico, se filtra y evapora a vacío. El residuo se recoge en éter seco y después se añade ácido clorhídrico etéreo. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se recristaliza en etanol, dando el compuesto del título, p.f. 254-255°C (desc.).

1	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>	<u>Cl %</u>
Calculado :	72,24	7,85	7,02	8,88
Encontrado:	72,31	7,82	7,04	8,94

EJEMPLO 6

5 (±)-Trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepin-3-hexanol

10 Se añaden gota a gota 1,5 g (0,036 moles) de éster etílico del ácido (+)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepin-3-hexanoico disueltos en 25 ml de éter seco a una suspensión agitada de 380 mg (0,010 moles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter, en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla resultante se calienta durante una hora a reflujo, se enfría y se descompone con solución 1N de hidróxido sódico.

15 Se decanta la solución etérea para separarla de las sales inorgánicas, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se evapora. El residuo sólido así obtenido se recrystaliza en benceno-hexano para dar el compuesto del título como placas incoloras, p.f. 101-102,5°C.

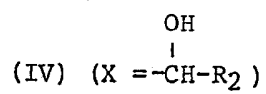
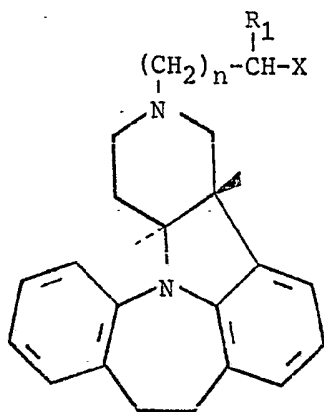
20 Utilizando el éster metílico o etílico apropiado para preparar el correspondiente alcohol primario o utilizando la cetona apropiada para preparar el correspondiente alcohol secundario, pueden obtenerse los siguientes alcoholes de forma similar a la descrita en los Ejemplos 5 y 6

25 anteriores:




1

TABLA IV

5



10

	<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>P.f.</u>	<u>(Sal)</u>	
a.	0	-H	-H			
b.	0	-H	-CH ₃			
c.	1	-H	-H			
15	d.	1	-CH ₃	-H	143,5-145°(desc.)	-
e.	1	-H	-CH ₃	238° (desc.)	(HCl)	
f.	1	-H	-CH ₂ -CH ₃			
g.	1	-H				
20	h.	1	-H			
i.	1	-H				
j.	2	-H	-H			
25	k.	3	-H	-H		
l.	4	-H	-H			

1 Formulación y uso

 Como se ha indicado antes, los compuestos de esta
 invención son activos como depresores del sistema nervioso
 central y presentan actividad tranquilizante mayor que se-
5 ría útil en el tratamiento de las enfermedades mentales,
 incluida la esquizofrenia. Las enfermedades mentales son
 psicosis y neurosis. Los síntomas que requieren tratamien-
 to son la ansiedad, agitación, depresión y alucinaciones
 entre otros. Las drogas utilizadas para tratar la psicosis
10 son la clorpromazina y las fenotiazinas afines, el haloperi-
 dol y las butirofenonas afines, la reserpina y los alcaloi-
 des afines, la benzoquinimida, la tetrabenazina y otras ben-
 zoquinolizinas y el clorprotixeno.

 Todas estas drogas tienen efectos secundarios que
15 limitan su utilidad. Las fenotiazinas producen discrasias
 sanguíneas, ictericia, reacciones dermatológicas, enferme-
 dad de parkinson, diskinesia y akatisia. También pueden pro-
 ducir desmayos, palpitaciones, obstrucción nasal, sequedad
 de boca, diarrea e inhibición de la eyaculación. Muchos
20 de estos mismos efectos secundarios son presentados por las
 butirofenonas. Con la reserpina y compuestos similares son
 comunes efectos secundarios adicionales. Entre estos efec-
 tos se incluyen la depresión mental, bradicardia, saliva-
 ción, sofocos, náuseas y diarrea.

25 Existe una genuina necesidad de agentes psicoterapéu-

1 ticos que sean eficaces y presenten menos efectos secunda-
rrios que las drogas actualmente utilizadas. También existe
la necesidad de drogas de este tipo con modos de acción
diferentes de los de las drogas actualmente utilizadas ya
5 que ninguna de ellas es completamente efectiva.

Los compuestos de esta invención pueden ser adminis-
trados en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos,
especialmente de la esquizofrenia, de acuerdo con la inven-
ción, por cualquier medio que establezca el contacto entre
10 el ingrediente activo y el centro de acción en el organis-
mo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la admi-
nistración puede ser parenteral, es decir, subcutánea,
intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. Alternativa
o simultáneamente, la administración puede realizarse por
15 vía oral.

La dosis administrada depende de la edad, salud y
peso del paciente, del tipo y gravedad de la enfermedad, del
tipo de tratamiento simultáneo si hay alguno, de la frecuen-
cia del tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado.
20 En general, una dosis diaria de ingrediente activo estará
comprendida aproximadamente entre 0,01 y 50 mg/kg de peso
corporal. Normalmente es efectiva para obtener los resul-
tados deseados una dosis de 0,02 a 20 y preferiblemente de
0,1 a 10 mg/kg al día, en una o más aplicaciones diarias.
25 Para los compuestos más potentes de esta invención, por

1 ejemplo el hidrocloreuro del ácido (+)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,-
14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepin-
3-butírico las dosis diarias oscilan aproximadamente entre
0,01 y 10 mg/kg, preferiblemente entre 0,05 y 5 mg/kg y
5 todavía mejor entre 0,1 y 2 mg/kg. Para este compuesto, el
tamaño de la pastilla sería alrededor de 10 mg para ser
administrada de 1 a 4 veces al día.

La actividad depresora del sistema nervioso central
de los compuestos de esta invención fué puesta en evidencia
10 mediante ensayos realizados en ratones blancos hembra en
los que se puso de manifiesto la pérdida de actividad explo-
ratoria, blefaroptosis, catalepsia, pérdida del tono muscu-
lar abdominal y pérdida selectivamente mayor del reflejo de
elevation que del reflejo prensil. Todas estas propie-
15 dades son características de los tranquilizantes mayores
(véase R.A. Turner, "Screening Methods in Pharmacology",
Academic Press, New York, 1965).

Descripciones de los ensayos

Unos ratones blancos hembras, de 16-20 g cada uno,
20 mantenidos en ayunas durante 17 a 24 horas, fueron dosifica-
dos por vía oral con la droga de ensayo a razón de 4, 12,
36, 108 y 324 mg/kg y observados al cabo de 0,5, 2, 5 y 24
horas después de administrar la droga para detectar los sín-
25 tomas de pérdida de actividad exploratoria (Explor.), blefa-
roptosis (Ptosis), catalepsia (Cat.), tono muscular abdomi-

1 nal (Tono m.) reflejo de elevación (Elev.) y reflejo
 prensil (Prens.).

Actividad exploratoria:

5 El ratón se introduce en una tapa de "caja de zapatos"
 de tela metálica de acero inoxidable (8" x 12" (20 x
 30 cm), 3 mallas/pulgada (1,2 mallas/cm), apertura de malla
 de 1/4" (6,3 mm)) (altura 1", 2,5 cm) y se observan sus acti-
 vidades normales tales como movimientos de la nariz, movi-
10 mientos de la cabeza con aparente examen visual de la zona
 y/o recorrido sobre la tela metálica. Los ratones normales
 responden al cabo de 2 o 3 segundos. La ausencia o una mar-
 cada depresión de estas actividades durante 5 segundos cons-
 tituye la pérdida de actividad exploratoria.

Ptosis:

15 El ratón se coge por la cola y se coloca sobre la te-
 la metálica con su cabeza frente al observador. Se considera
 que existe ptosis cuando se produce cierre bilateral de los
 párpados en el 50 % de los animales o más, dos segundos
 después de colocarlos en la tela metálica.

20 Catalepsia:

 El ratón se coloca con sus patas delanteras sobre el
 borde de una tapa de "caja de zapatos" de acero inoxidable
 de 1" (2,5 cm) de altura, cubierta de cinta adhesiva. Cuan-
 do no separa ambas patas del borde de la tapa dentro de los
25 5 segundos siguientes a la iniciación de la prueba se con-

1 sidera que existe catalepsia.

Tono muscular abdominal:

El observador acaricia suavemente la musculatura abdominal del ratón con los dedos pulgar e índice. Se registra la flacidez (o raramente la tensión).

Reflejos prensil y de elevación

El ratón se empuja suavemente por la cola hacia un alambre horizontal de calibre 12, muy tensado a 25 cm por encima del banco. Después de que el ratón agarra el alambre con las patas delanteras, su extremo posterior se mantiene directamente por debajo del alambre. Un ratón normal se agarra al alambre con sus patas delanteras e inmediatamente eleva sus patas traseras hasta el alambre. Cuando no consigue agarrar el alambre con las patas delanteras en una de dos pruebas esto constituye pérdida del reflejo prensil; el fallo de elevar las patas traseras hasta agarrar el alambre con una pata trasera por lo menos dentro de los 5 segundos subsiguientes constituye pérdida del reflejo de elevación.

20 Resultados

Se calculó una DE_{50} , la dosis calculada a la cual el 50 % de los ratones habría respondido, para cada uno de los parámetros descritos sobre cada compuesto así ensayado. Las DE_{50} se encuentran en la Tabla V y pueden ser comparadas con los datos obtenidos para un tranquilizante mayor normal, la clorpromazina.

TABLA V

Compuesto	Explor.	Pto. sis	Cat.	Tono m.	Elev.	Prens.
Tabla I, compuesto a.	28,0	87,0	~100,0	75,0	-	-
Tabla II, compuesto b.	8,0	5,0	14,0	7,0	-	-
Tabla I, compuesto c.	28,0	18,0	56,0	36,0	-	-
Ejemplo 2	37,0	37,0	178,0	38,0	224,0	>300,0
Tabla III, compuesto b.	11,0	11,0	37,0	56,0	71,0	224,0
Ejemplo 3	4,9	8,7	22,0	12,0	56,0	>324,0
Ejemplo 4	6,0	6,0	6,0	20,0	20,0	-
Tabla IV, compuesto e.	5,6	6,0	5,6	8,0	12,0	232,0
Tabla II, compuesto e.	23,0	17,0	15,0	19,0	78,0	>324,0
Tabla III, compuesto d.	50,0	12,0	50,0	40,0	62,0	>324,0
Ejemplo 5	0,7	0,4	1,2	1,2	5,9	200,0
Clopromazina	7,0	7,0	8,0	8,0	8,0	240,0
Tabla III, compuesto e.	4,0	4,0	5,6	5,0	9,7	200,0

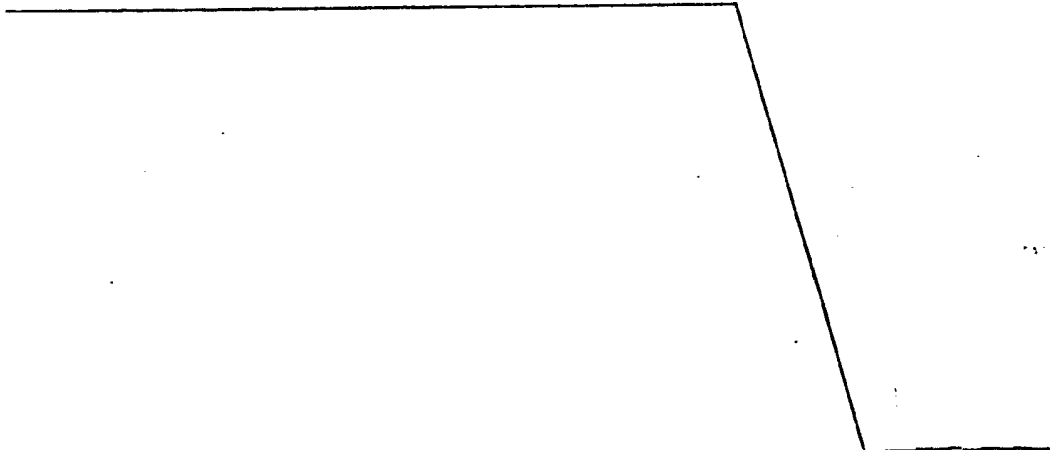
1

TABLA V

<u>Compuesto</u>	<u>Explor.</u>	<u>Ptosis</u>	<u>Cat.</u>	<u>Tono 1</u>
Tabla I, compuesto a.	28,0	87,0	~100,0	75,
5 Tabla II, compuesto b.	8,0	5,0	14,0	7,
Tabla I, compuesto c.	28,0	18,0	56,0	36,
Ejemplo 2	37,0	37,0	178,0	38,
Tabla III, compuesto b.	11,0	11,0	37,0	56,
Ejemplo 3	4,9	8,7	22,0	12,
10 Ejemplo 4	6,0	6,0	6,0	20,
Tabla IV, compuesto e.	5,6	6,0	5,6	8,
Tabla II, compuesto e.	23,0	17,0	15,0	19,
Tabla III, compuesto d.	50,0	12,0	50,0	40,
Ejemplo 5	0,7	0,4	1,2	1,
15 Clopromazina	7,0	7,0	8,0	8,
Tabla III, compuesto e.	4,0	4,0	5,6	5,

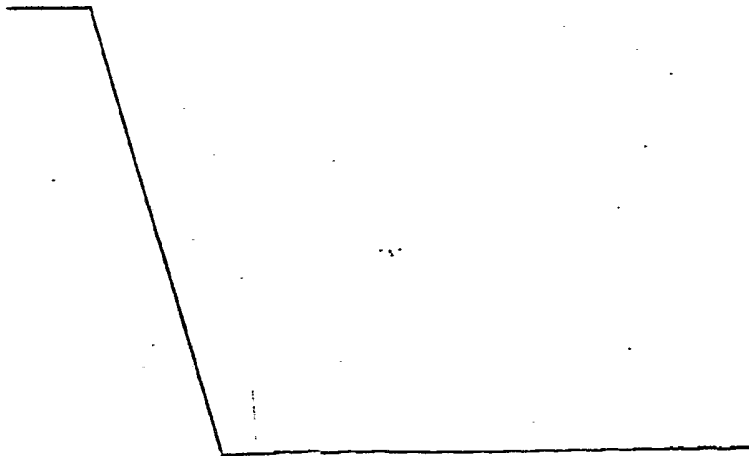
20

25



IV

<u>ptosis</u>	<u>Cat.</u>	<u>Tono m.</u>	<u>Elev.</u>	<u>Prens.</u>
87,0	~100,0	75,0	-	-
5,0	14,0	7,0	-	-
18,0	56,0	36,0	-	-
37,0	178,0	38,0	224,0	>300,0
11,0	37,0	56,0	71,0	224,0
8,7	22,0	12,0	56,0	>324,0
6,0	6,0	20,0	20,0	-
6,0	5,6	8,0	12,0	232,0
17,0	15,0	19,0	78,0	>324,0
12,0	50,0	40,0	62,0	>324,0
0,4	1,2	1,2	5,9	200,0
7,0	8,0	8,0	8,0	240,0
4,0	5,6	5,0	9,7	200,0



1

TABLA V (continuación)

Compuesto	Explor.	Pto sis	Cat.	Tono m.	Elev.	Prens.
Ejemplo 6	1,5	2,8	7,0	4,4	6,2	200,0
Tabla II, compuesto f.	12,0	20,0	20,0	7,0	12,0	300,0
Tabla III, compuesto c.	12,0	20,0	12,0	12,0	60,0	200,0
Tabla I, compuesto d.	60,0	100,0	60,0	60,0	300,0	> 324,0
Tabla IV, compuesto d.	4,5	7,0	4,5	4,5	12,0	260,0

10

15

20

25

1

TABLA V (continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Explor.</u>	<u>Ptosis</u>	<u>Cat.</u>
Ejemplo 6	1,5	2,8	7,0
Tabla II, compuesto f.	12,0	20,0	20,0
5 Tabla III, compuesto c.	12,0	20,0	12,0
Tabla I, compuesto d.	60,0	100,0	60,0
Tabla IV, compuesto d.	4,5	7,0	4,5

10

15

20

25

LA V (continuación)

<u>or.</u>	<u>Ptosis</u>	<u>Cat.</u>	<u>Tono m.</u>	<u>Elev.</u>	<u>Prens.</u>
	2,8	7,0	4,4	6,2	200,0
	20,0	20,0	7,0	12,0	300,0
	20,0	12,0	12,0	60,0	200,0
	100,0	60,0	60,0	300,0	> 324,0
	7,0	4,5	4,5	12,0	260,0



1 Los compuestos pueden ser formulados en composiciones
que comprenden un compuesto de fórmula IV o una sal de adi-
ción de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto
con un vehículo farmacéuticamente adecuado. El vehículo
5 puede ser sólido o líquido y las composiciones pueden adop-
tar la forma de tabletas, cápsulas llenadas con líquido,
cápsulas llenadas en seco, soluciones acuosas, soluciones
no acuosas, supositorios, jarabes, suspensiones y similares.
Las composiciones pueden contener preservativos y agentes
10 colorantes y aromatizantes adecuados. Algunos ejemplos de
los vehículos que pueden ser utilizados en la preparación
de los productos de esta invención son las cápsulas de ge-
latina; azúcares como lactosa y sacarosa; almidones; dextra-
nos; materiales celulósicos como metilcelulosa y acetato-
15 ftalato de celulosa; gelatina; talco; sales de ácido esteá-
rico; aceites vegetales como aceite de cacahuet, aceite de
algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz
y aceite de teobroma; petrolato líquido; polietilenglicol;
glicerina; sorbitol; propilenglicol; etanol; agar; agua y
20 solución salina isotónica.

Para formular los compuestos, se utilizan las prác-
ticas y precauciones convencionales. La composición destina-
nada a administración parenteral debe ser estéril, ya sea
utilizando ingredientes estériles y realizando la produc-
25 ción en condiciones asépticas o esterilizando la composición

1 final por uno de los procedimientos habituales tales como
tratamiento en autoclave a temperaturas y presiones apro-
piadas. Debe ejercerse el cuidado acostumbrado de manera
5 que no existan condiciones incompatibles entre los compo-
nentes activos y el preservativo, el diluyente o el agen-
te aromatizante o en las condiciones empleadas en la pre-
paración de las composiciones.

10 Son formulaciones típicas del tipo antes citado
que pueden ser utilizadas para la administración de estos
compuestos las siguientes:

EJEMPLO 7

15 Pueden prepararse cápsulas de gelatina duras por
llenado de cápsulas de gelatina dura convencionales de dos
piezas con la siguiente mezcla, utilizando el equipo de
encapsular habitual:

Compuesto del Ejemplo 6	10 mg
Lactosa	100 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	4 mg

20 EJEMPLO 8

25 Se prepara una mezcla de la droga activa en aceite
de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento
positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda.
Una cápsula de gelatina blanda contiene 10 mg de ingredien-
te activo. Las cápsulas se lavan en éter de petróleo y se

1 secan.

EJEMPLO 9

Pueden prepararse tabletas por procedimientos convencionales de manera que cada tableta contenga:

5

Compuesto del Ejemplo 5	10 mg
Lactosa secada por atomización	125 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Polivinilpirrolidona	3 mg
Estearato magnésico	4 mg

10

EJEMPLO 10

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contengan:

15

Compuesto del Ejemplo 3	5 mg
Carboximetilcelulosa	5 % en peso/volumen
Jarabe	35 % en volumen
Glicerina	10 % en volumen
Sorbitol	10 % en volumen
Metilcelulosa	5 % en peso/volumen
Benzoato sódico	5 mg
Sabor a mantequilla azucarada	0,1 % en volumen
Agua, c.s.	5 cc

20

EJEMPLO 11

25 Se prepara una composición parenteral adecuada para su administración intramuscular de manera que cada mililitro contenga:

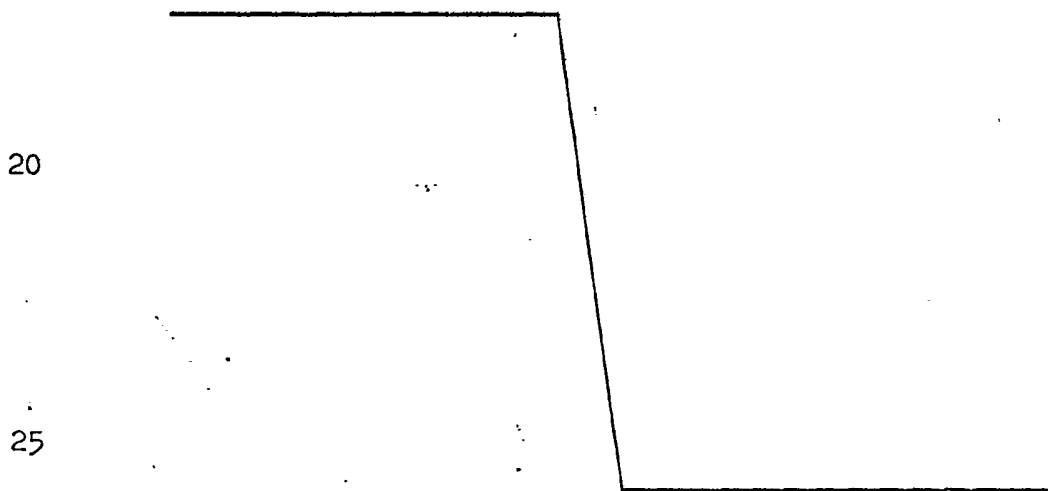
1	Compuesto del Ejemplo 4	10 mg
	Polisorbato 80	1 mg
	Cloruro sódico - cantidad su- ficiente para formar una solución isotónica	
5	Alcohol bencílico	1,5 %
	Agua para inyección, c.s.	1 ml

EJEMPLO 12

Se prepara un número adecuado de supositorios de manera que cada supositorio contenga:

10	Tabla II, compuesto b.	10 mg
	Polietylenglicol 4000	1,5 g
	Polietylenglicol 1000	1,5 g

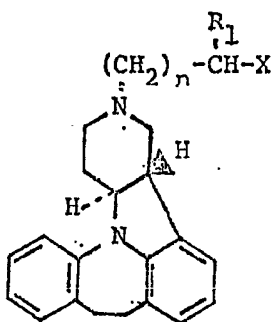
Se funde el polietylenglicol 4000 y el polietylenglicol 1000. Se añade el ingrediente activo mientras se mezcla y después se vierte en moldes para supositorios y se enfría.



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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas -
5 trans-octa-hidro-pirido-pirrolo-benzazepinas 3-sustituí-
das, de fórmula:



15 en donde

$$X = \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{R}_2 \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{OR}_3 \end{array}, \text{ ó } -\text{C}=\text{N};$$

$\text{R}_1 = \text{H} \text{ ó } \text{CH}_3;$
 $\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{ ó } \text{cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_6;$
 $\text{R}_3 = \text{CH}_3 \text{ ó } \text{C}_2\text{H}_5; \text{ y}$
 20 $n = 0-9;$

con la condición de que cuando $\text{R}_1 = \text{CH}_3, n=1;$ cuyo proce-
dimiento comprende;

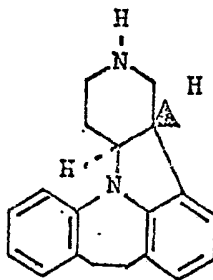
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula;

25

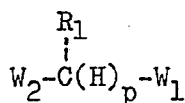
m/c

1

5



con un compuesto de fórmula



10

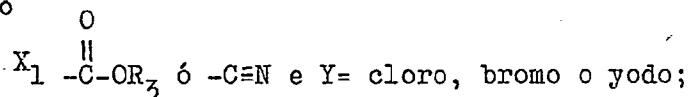
donde

(i) W_2 es un radical de fórmula $Y-(CH_2)_n-$, $p=1$, $W_1=X$;

(ii) W_2 es un radical CH_2- , $p=0$ y $W_1=X_1$

siendo

15



b) opcionalmente, cuando $X=X_3$ siendo $X_3 -COOR_3$, donde -

R_4 es H, CH_3 , C_2H_5 o cicloalquilo C_3-C_6 y cuando X_3 es -

$COOR_3$, R_2 es igual a H, hacer reaccionar el producto obte-

nido en la etapa a) con un hidruro metálico para producir

20

el correspondiente compuesto donde X es $-CHOH-R_2$; y, cuan

do X es $-COOR_4$, hacer reaccionar el producto obtenido en -

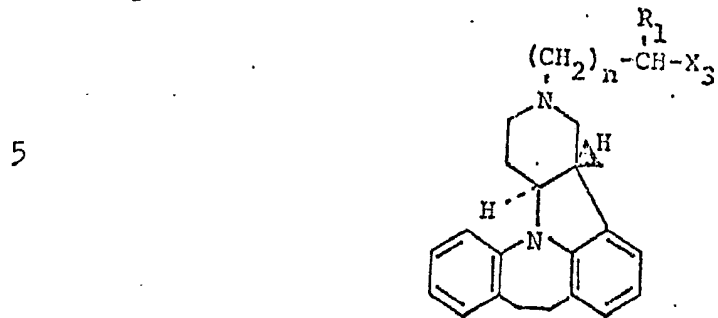
la etapa a) con un ácido acuoso para producir el correspon

diente compuesto donde X es $-COOH$.

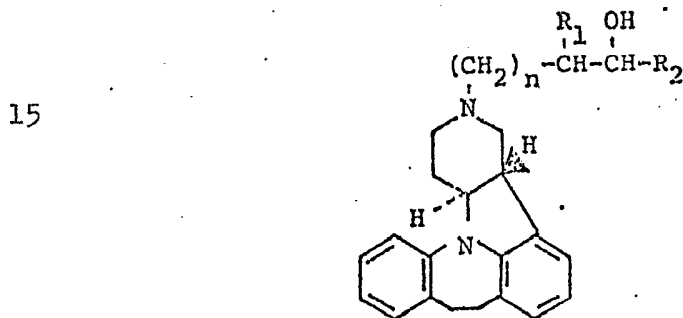
25

me

1 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde
 el producto procedente de la etapa a) tiene la fórmula



10 donde X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_3$ o $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_4$, y n , R_1 y R_3 son como se de
 finen en la reivindicación 1 y R_4 es H, CH_3 , C_2H_5 , o Cicloal
 quilo C_3-C_6 , y en la etapa b se hace reaccionar con un hi-
 druro metálico para producir un compuesto de fórmula:

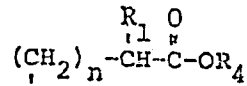


20 con la condición de que cuando X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_4$, entonces -
 $R_2=R_4$; y cuando
 X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_3$, entonces R_2 es H.

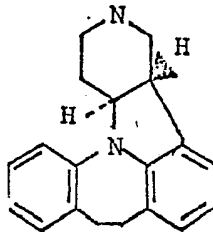
25

MCE

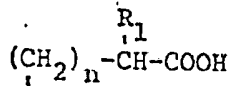
1 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde -
el producto procedente de la etapa a) tiene la fórmula:



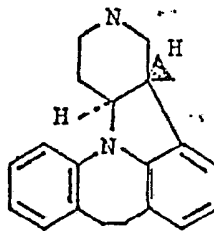
5



10 y en la etapa b) se hace reaccionar con un ácido acuoso pa
ra producir un compuesto de la fórmula siguiente:



15



20 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS TRANS-OCTAHIDRO-PI-
RIDO-PIRROLO-BENZAZEPINAS 3-SUSTITUIDAS.

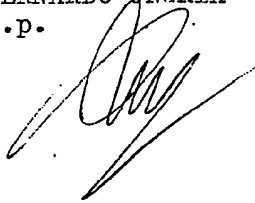
25

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y seis
páginas mecanografiadas.

Madrid, 6 Abril de 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

mge