

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

MNL



ESPAÑA

5 DIC. 1978

Concedido el Registro de Patentes (a) con los datos que figuran en el presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	464.875
FECHA DE PRESENTACION	7 Diciembre 1.977

(10) A 1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		JAPON
148213/1976	8-12-1976	"
1036/1977	7-1-1977	"
79189/1977	1-7-1977	"
99137/1977	18-8-1977	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS TETRA-CICLICOS.

(71) SOLICITANTE (S)

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi -Osaka-fu JAPON

(72) INVENTOR (ES)

Atsuyuki Kojima; Yoshito Kamen; Junki Katsube, todos de nacionalidad japonesa.

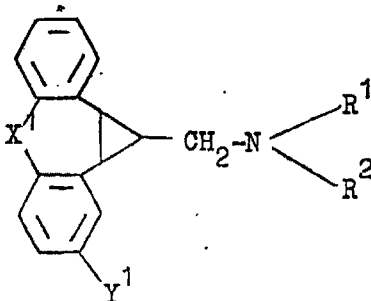
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos compuestos tetracíclicos de fórmula:

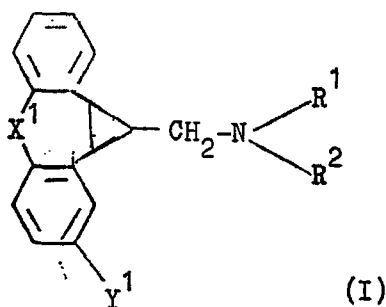


donde R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , R^2 es alquilo C_1-C_3 , Y^1 es hidrógeno o halógeno, X^1 es un radical divalente seleccionado entre el grupo formado por $-O-$, $-S-$ y $-N(R^3)-$, R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como antidepresivos y pueden ser producidos por diversos métodos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos tetracíclicos.

Los compuestos tetracíclicos de esta invención pueden ser representados por la fórmula:



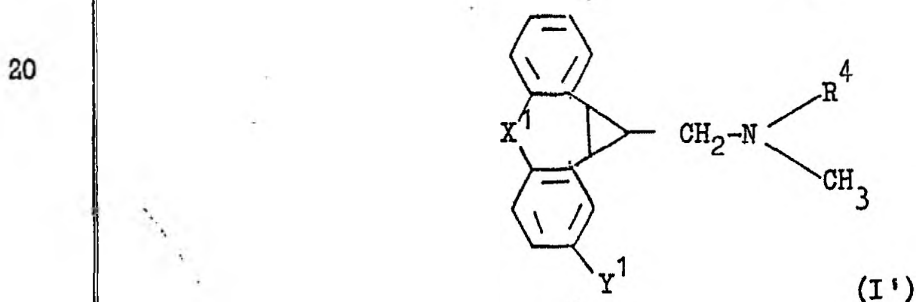
donde R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , R^2 es alquilo C_1-C_3 , Y^1 es hidrógeno o halógeno y X^1 es un radical divalente seleccionado entre el grupo formado por $-O-$, $-S-$, y $-N(R^3)-$ siendo R^3 hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , y sus sales farmacéuticamente aceptables.

1 En los significados anteriores, el término "alquilo C₁-C₃" incluye metilo, etilo e isopropilo. El término "halógeno", incluye flúor, cloro y bromo.

5 Los compuestos tetracíclicos (I) pueden formar sales de adición de ácidos (v.g. hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, acetato, oxalato, citrato, fumarato, maleato, lactato, tartrato, etc.) y sales de amonio cuaternario (v.g. metocloruro, metoyoduro).

10 Los compuestos tetracíclicos (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividad farmacológica y son útiles como medicamentos. En general, afectan al funcionamiento del sistema nervioso central. Es decir, antagonizan el efecto depresor del sistema nervioso central inducido por la tetrabenazina y por la reserpina y también potencian la acción central de la norepinefrina. Por lo tanto, son útiles como antidepresivos.

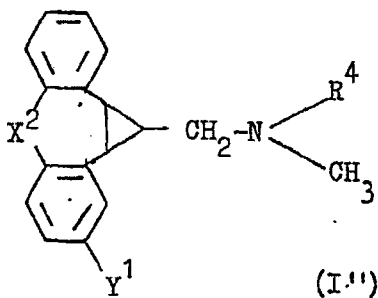
15 Entre los compuestos tetracíclicos (I) de esta invención, se prefieren los de fórmula:



25 donde R⁴ es hidrógeno o metilo y X¹ e Y¹ son cada uno de ellos los definidos anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Se prefieren mejor los compuestos de la siguiente fórmula:

1

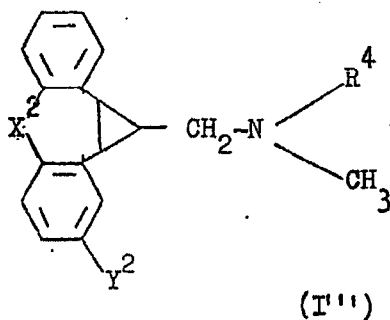


5

donde X^2 es un radical divalente seleccionado entre el grupo formado por -O-, -NH-, y -N(CH₃)- y R^4 e Y^1 son cada uno de ellos los definidos anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

Los compuestos de la siguiente fórmula son los más preferidos:



15

donde Y^2 es hidrógeno o cloro y R^4 y X^2 son los definidos anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

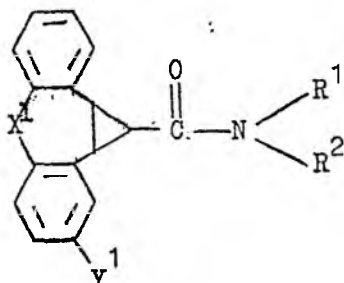
Los compuestos tetracíclicos (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados por vía parenteral u oral con dosis ajustadas a las necesidades individuales (10-300 mg/cuerpo humano (60 kg de peso corporal)/día) en forma de preparados farmacéuticos convencionales. Por ejemplo, pueden administrarse en forma de un preparado farmacéutico sólido convencional como tabletas o cápsulas o en forma de un preparado farmacéutico líquido convencional como suspensiones, emulsiones o soluciones.

25

30

Los compuestos tetracíclicos (I) pueden prepararse por

1 reducción de la correspondiente amida de fórmula:



donde R^1 , R^2 , X^1 e Y^1 son los definidos anteriormente.

10 La reducción puede llevarse a cabo empleando un agente reductor de los convencionalmente utilizados para reducir una amida a amina. Uno de los agentes reductores más preferidos es un hidruro metálico como hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis (2-metoxietoxi)aluminio y dihidrodietilaluminato sódico. El agente reductor puede utilizarse en proporciones equimoleculares o en exceso sobre la amida (II). Cuando se utiliza borohidruro sódico como agente reductor, es conveniente la presencia de una sal como el cloruro de aluminio. Cuando se desea, puede emplearse en la reducción un disolvente inerte tal como un éter (v.g. éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetílico de etilenglicol), un hidrocarburo alifático (v.g. n-hexano, n-heptano, o ciclohexano) o un hidrocarburo aromático (v.g. benceno o tolueno). La temperatura para la reducción puede variar entre la del baño de hielo y la temperatura de reflujo del sistema reductor.

15

20

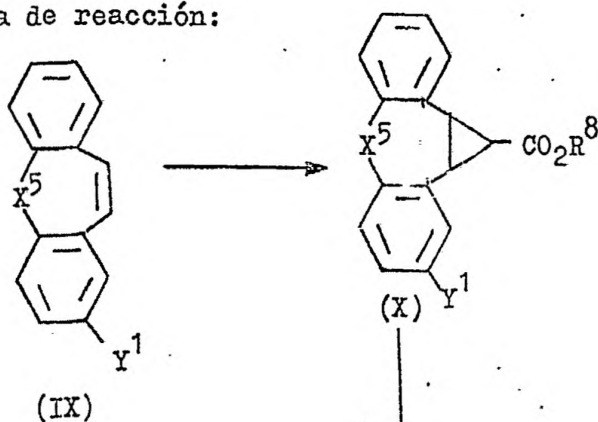
25 Los compuestos tetracíclicos (I) así preparados pueden convertirse en sus sales por un procedimiento convencional y la reconversión de las sales en las bases libres originales también puede realizarse de forma convencional.

30 Diversos materiales de partida en los métodos anteriores son nuevos y pueden obtenerse mediante el siguiente es-

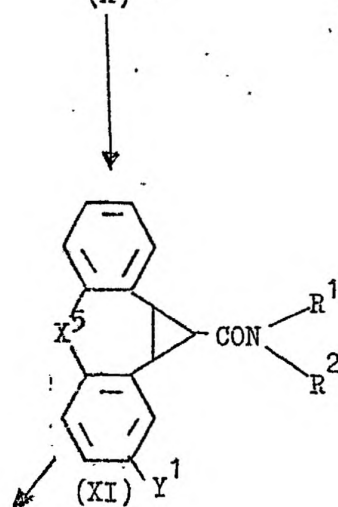
1

quema de reacción:

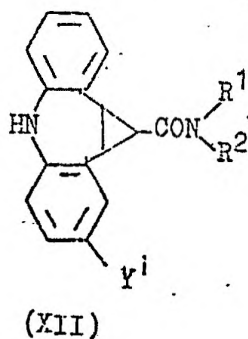
5



10



15



20

25

donde X^5 es un radical divalente seleccionado entre el grupo formado por $-O-$, $-S-$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)-$, y $-NCOR^5-$ R^5 es alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 , R^8 es alquilo C_1-C_3 y R^1 R^2 , e Y^1 son los definidos anteriormente.

30

Así, los compuestos tricíclicos (IX) se hacen reaccionar con alcóxicarbonilcarbenos, preparados a partir de diazoacetatos de alquilo, para formar los ciclopropanocarboxilatos de alquilo (X). Los carboxilatos (X) se saponifican a los correspondientes ácidos carboxílicos que después se

1 convierten en sus derivados activos, tales como anhídridos
 o haluros de ácido y se hacen reaccionar con aminas para
 formar las amidas tetracíclicas (XI). Después, las amidas
 (XI) donde X^5 es $-NCO^5-$ pueden reaccionar con hidruros me-
5 tállicos complejos como hidruro de litio y aluminio a tempe-
 raturas más bajas para formar las amidas (XII).

 Algunos de los compuestos tricíclicos (IX) y su pro-
 ducción son conocidos y los otros compuestos pueden obtener-
 se a partir de los mismos por procedimientos convencionales
10 o por síntesis de formas similares.

 Por ejemplo, la dibenz[b,f]oxepina (IX: $X^5 = O$;
 $Y^1 = H$) y su derivado 2-clorado (IX: $X^5 = O$; $Y^1 = Cl$) (V.
 Seidlová y colaboradores: Coll. Czech. Chem. Collm., 34,
 2258 (1969)), dibenzo[b,f]tiepina (IX: $X^5 = S$; $Y^1 = H$) (J.O.
15 Jilek y colaboradores: Monatsch. Chem., 96, 182 (1965)),
 dibenzo[b,f]tropona (IX: $X^5 = CO$; $Y^1 = H$) (W. Treibs y cola-
 boradores: Chem. Ber., 84, 671 (1951)) y su derivado 2-clo-
 rado (IX: $X^5 = CO$; $Y^1 = Cl$) (C.A. Stone y colaboradores: J.
 Med. Chem., 8, 829 (1965)), 5H-dibenz[b,f]azepina (IX:
20 $X^5 = NH$; $Y^1 = H$) (L.J. Kricka y colaboradores: J.C.S. Perkin
 I, 2292 (1972)) y su derivado 2-fluorado (IX: $X^5 = NH$;
 $Y^1 = F$) y su derivado 2-clorado (IX: $X^5 = NH$; $Y^1 = Cl$) (R.S.
 Varma y colaboradores: J. Med. Chem., 12, 913 (1969)), etc.,
 son compuestos conocidos. La 2-fluordibenz[b,f]oxepina (IX:
25 $X^5 = O$; $Y^1 = F$), la 2-bromodibenz[b,f]oxepina (IX: $X^5 = O$;
 $Y^1 = Br$), la 2-fluordibenz[b,f]tiepina (IX: $X^5 = S$; $Y^1 = F$),
 la 2-clorodibenz[b,f]tiepina (IX: $X^5 = S$; $Y^1 = Cl$) y la 2-
 bromodibenz[b,f]tiepina (IX: $X^5 = S$; $Y^1 = Br$) pueden obtener-
 se en la forma descrita por V. Seidlová y colaboradores o
30 por J.O. Jilek y colaboradores. La 2-fluordibenzo[b,f]tropona

1 na (IX: $X^5 = \text{CO}$; $Y^1 = \text{F}$) y la 2-bromodibenzo[b,f] tropona
(IX: $X^5 = \text{CO}$; $Y^1 = \text{Br}$) pueden obtenerse por el método des-
crito por G.A. Stone y colaboradores. La 2-bromo-5H-dibenz-
[b,f]azepina puede obtenerse por el procedimiento descrito
5 por R.S. Varma y colaboradores.

Además, por metilación de la 5H-dibenz[b,f]azepina por
un procedimiento convencional se obtiene la 5-metil-5H-
dibenz[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{N}(\text{CH}_3)$; $Y^1 = \text{H}$) (p.f. 130-131°C)
Análogamente, por acilación de la 5H-dibenz[b,f]azepina con
10 un agente acetilante o un agente carboxilante se obtienen
respectivamente la 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina (IX:
 $X^5 = \text{N}(\text{COCH}_3)$, $Y^1 = \text{H}$) (p.f. 121-122°C) y la 5-carboxi-5H-
dibenz[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{N}(\text{COOC}_2\text{H}_5)$; $Y^1 = \text{H}$) (p.f. 142-
15 144°C). Son ejemplos de compuestos que pueden obtenerse por
alquilación o acilación de la 2-fluor-5H-dibenz[b,f]azepina,
2-cloro-5H-dibenz[b,f]azepina o 2-bromo-5H-dibenz[b,f]azepi-
na los siguientes: 2-fluor-5-alquil($\text{C}_1\text{-C}_3$)-5H-dibenz[b,f]-
azepina (IX: $X^5 = \text{N}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{F}$), 2-fluor-5-
20 alcanoil($\text{C}_2\text{-C}_4$)-5H-dibenz[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{NCO}$ -alquilo-
($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{F}$), 2-fluor-5-carbalcoxi($\text{C}_2\text{-C}_4$)-5H-dibenz[b,f]-
azepina (IX: $X^5 = \text{NCOO}$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{F}$), 2-cloro-5-
alquil($\text{C}_1\text{-C}_3$)-5H-dibenz[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{N}$ -alquilo-
($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{Cl}$), 2-cloro-5-alcanoil($\text{C}_2\text{-C}_4$)-5H-dibenz[b,f]-
25 azepina (IX: $X^5 = \text{NCO}$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{Cl}$), 2-cloro-5-
carbalcoxi($\text{C}_2\text{-C}_4$)-5H-dibenz[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{NCOO}$ -al-
quilo($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{Cl}$), 2-bromo-5-alquil($\text{C}_1\text{-C}_3$)-5H-dibenz-
[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{N}$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{Br}$), 2-bromo-
5-alcanoil($\text{C}_2\text{-C}_4$)-5H-dibenz[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{NCO}$ -alqui-
30 lo($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{Br}$), 2-bromo-5-carbalcoxi($\text{C}_2\text{-C}_4$)-5H-dibenz-
[b,f]azepina (IX: $X^5 = \text{NCOO}$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$); $Y^1 = \text{Br}$), etc.

Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos solamente y no se pretende limitar la invención a los mismos

EJEMPLO 1

A una solución de 1,25 g de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter se añade una solución de 2,10 g de 1-(N,N-dimetilcarbamoil)-3-cloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]ciclopropa[d]oxepina en 20 ml de tetrahidrofurano mientras se enfría con hielo y la mezcla resultante se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se agrega agua a la mezcla de reacción enfriada para descomponer el exceso de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se evapora y cromatografía para dar 1-(N,N-dimetilaminometil)-3-cloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo b,f ciclopropa d oxepina en forma de sustancia oleosa, p.f. 243-244°C (hidrocloruro).

Los siguientes compuestos se obtienen por el mismo procedimiento:

1-(N,N-dimetilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]-ciclopropa[d]oxepina, p.f. 243-244°C (hidrocloruro),

1-(N-metilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]ciclopropa[d]oxepina, p.f. 234-235°C (hidrocloruro),

1-(N,N-diisopropilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]ciclopropa[d]oxepina, p.f. 172-174°C (hidrocloruro)

1-(N,N-dimetilaminometil)-3-cloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]ciclopropa[d]oxepina, p.f. 243-244°C (hidrocloruro),

1-(N-metilaminometil)-3-cloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]ciclopropa[d]oxepina, p.f. 245-247°C (hidrocloruro)

1-(N,N-diisopropilaminometil)-3-cloro-1,1a,6,10b-tetrahidro-

- 1 dibenzo[b,f]ciclopropa[d]oxepina, I.R. (neto): 2950,
1600, 1485, 1260, 1230, 1180, 1110, 835, 770 cm^{-1} ,
1-(N,N-dimetilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]-
ciclopropa[d]tiepina, p.f. 112-114°C,
- 5 1-(N-metilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]ciclo-
propa[d]tiepina, p.f. 238-239°C (hidrocloruro),
1-(N,N-diisopropilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo-
[b,f]ciclopropa[d]tiepina, I.R. (neto): 3050, 2950,
1590, 1565, 1470, 1205, 755 cm^{-1} ,
- 10 1-(N,N-dimetilaminometil)-6-metil-1,1a,6,10b-tetrahidrodiben-
zo[b,f]ciclopropa[d]azepina, p.f. 93-94°C,
1-(N,N-dimetilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]-
ciclopropa[d]azepina, p.f. 128-129°C,
1-(N-metilaminometil)-6-metil-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo-
[b,f]ciclopropa[d]azepina, p.f. 202-207°C (hidrocloru-
ro),
- 15 1-(N-metilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[b,f]ciclo
propa[d]azepina, pf. 104-107°C,
1-(N,N-diisopropilaminometil)-6-metil-1,1a,6,10b-tetrahidro-
dibenzo[b,f]ciclopropa[d]azepina, p.f. 233-235°C (hi-
drocloruro),
- 20 1-(N,N-dimetilaminometil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]-
ciclopropa[c]cicloheptan-6-ona, p.f. 78-79°C, etc.

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

30

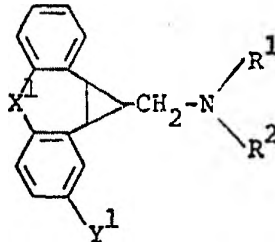


1

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparacion de nuevos compues
tos tetracíclicos de fórmula:

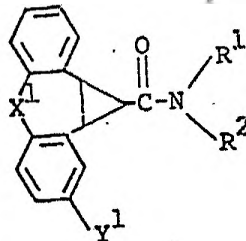
5



10

donde X¹ es un radical divalente seleccionado entre el grupo formado por -O-, -S- y -N(R)³, R¹ es hidrógeno o alquilo C-C¹, R² es hidrógeno o alquilo C-C², R³ es alquilo C-C^{1 1 3} e Y¹ es hidrógeno o halógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento consiste en someter a reacción la amida correspondiente de fórmula:

15



20

donde R¹, R², X¹ e Y¹ son cada uno como se definieron anteriormente.

2.-Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R¹ es hidrógeno o metilo y R² es metilo.

3.- Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde X¹ es un radical divalente seleccionado entre el grupo formado por -O-, -NH-, y -N(CH)³.

25

4.- Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde Y¹ es hidrógeno o cloro.

5.- Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde R¹ es metilo.

6.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Y¹ es hidrógeno y X¹ es -N(R)³- en el cual R³ es hidrógeno o alquilo C-C^{1 3}.

30

1

7.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Y¹ es hidrógeno y X¹ es -O-.

8.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Y¹ es hidrógeno y X¹ es -S-.

5

9.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Y¹ es halógeno y X¹ es -O-.

10.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS TETRACICLICOS.

10

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

Madrid, 7 Diciembre de 1.977

BERNARDO UNGRIA

15

P.F.

20

25

30