

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	481.185	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		1 Junio 1979	

PATENTE DE INVENCION

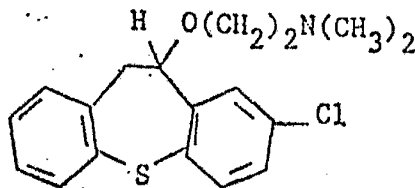
20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
860.082	13-12-1977	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 337/14; A61K 31/38	No. 475.769
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHILTIODIBENZOTIETINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		(HOE 77/F 274 (B) - Div. I)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y James Arthur Profitt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-72.106)

Jga

POOR
QUALITY

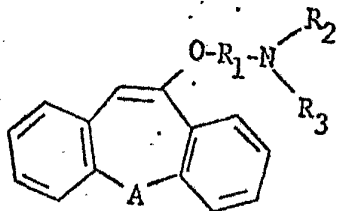
1 La invención se refiere a un procedimiento para
preparar nuevas aminoalcoiltiodibenzotiepinas y compuestos
relacionados, y sus sales de adición de ácidos fisiológica-
mente tolerables que son útiles como agentes antidepresi-
5 vos, analgésicos y anticonvulsivos, mencionándose también
composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen
tal compuesto como ingrediente activo esencial.

Es ya sabido que la Ametoclotepina de fórmula



15 tiene una actividad depresiva central, por M. Protvia y
otros, II Farmaco XXI 98 (1966).

La Patente Japonesa n.º 47-28998, titulada "Un mé-
todo de fabricar compuestos tricíclicos que tienen un enla-
ce de éter enólico" se refiere a la preparación de compues-
tos representados por la fórmula

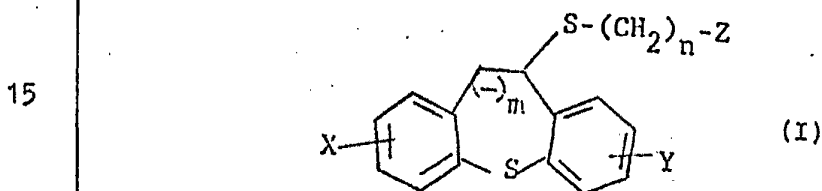


25 en la que A es un grupo alcoholimino, un radical oxi, un

1 grupo tio o un grupo sulfonilo, R_1 es un grupo alcoholeno, R_2 y R_3 representan individualmente un grupo alcoholo o pueden estar unidos cíclicamente o bien a través del grupo alcoholimina, o no a través de dicho grupo alcoholimina.


5 Sin embargo, los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención tienen diferencias importantes con respecto a los compuestos antedichos de la técnica anterior. Además, ninguna de las anteriores sugiere la metodología única requerida para la preparación de los compuestos antes mencionados.

10 Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención se adaptan a la fórmula general



20 donde X e Y son iguales o diferentes y pueden ser individualmente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_6 , alcoholo de C_1-C_6 , alcoholtio de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo de C_1-C_6 , alcoholisulfinilo de C_1-C_6 , amino o nitro, Z es halógeno o $N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$, donde R^1 es hidrógeno, alcoholo de C_1-C_6 de cadena recta o ramificada, ciano, cicloalcoholo-

25 alcoholo de C_1-C_6 , donde el anillo de cicloalcoholo con-

1 tiene de 3 a 6 átomos de carbono, fenoxicarbonilo de fórmula $-\text{CO}_2$  , alcoxicarbonilo de C_1 - C_6 , alquenilo de C_2 - C_6 o alquinilo de C_2 a C_6 , R^2 es alcoholo de C_1 a C_6 de
 5 cadena recta o ramificada o cicloalcoholo-alcoholo de C_1 a C_6 , donde el anillo de cicloalcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; y cuando R^1 y R^2 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, el grupo R^1 -N- R^2 forma un heterociclo que es morfolino, piperidino, pirrolidinilo o piperazinilo sustituido en N, en el que el sustituyente en N es alcoholo de C_1 a C_6 ; m es el número entero 0 ó 1; y n es un número entero de 2 a 4; y una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerable.

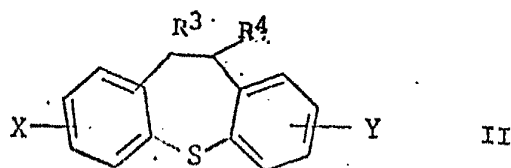
15 Los ácidos útiles para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y perclórico, así como ácidos orgánicos tales como ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico y oxálico.

20 Una forma apropiada para preparar el compuesto de partida del procedimiento según la invención consiste en que una 10,11-dihidro-10-hidroxi- ó -10-oxo-dibenz[b,f]-tiepina, de fórmula

25

23069

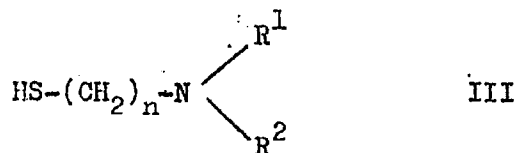
1



5

en la que X e Y son como se ha definido en la fórmula I, y R^3 y R^4 son diferentes y representan individualmente hidrógeno o hidroxilo, o conjuntamente representan oxígeno, se hace reaccionar con aminoalcohol de fórmula

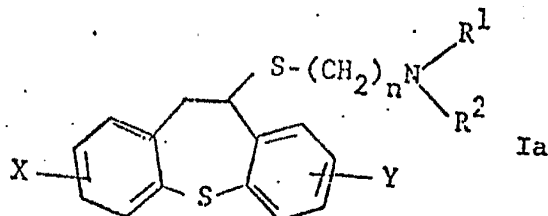
10



15

donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes e individualmente pueden ser un alcohol de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, para producir un compuesto de fórmula

20



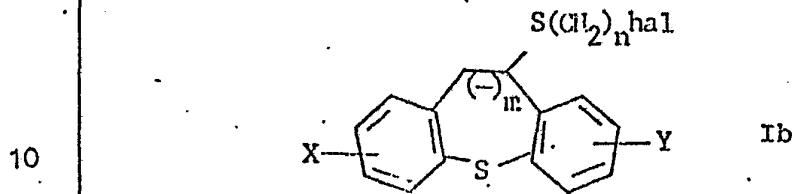
Los compuestos se preparan por el método de la invención que se da más adelante. Con las excepciones observadas, X, Y, Z, R^1 , R^2 , m y n son como se han definido antes.

25

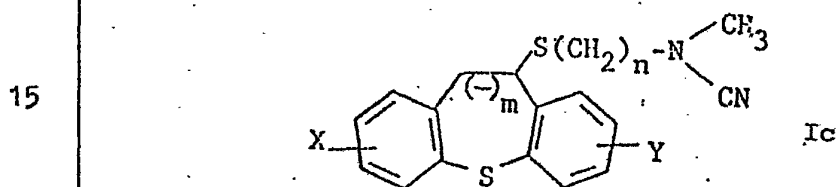
Método

23069

1 Un compuesto preparado de la forma indicada an-
 5 teriormente, en el que R¹ y R² son individualmente metilo,
 puede tratarse con un halogenuro de cianógeno, tal como
 bromuro de cianógeno, en un disolvente adecuado y un elimi-
 5 nador de ácido, para obtener una mezcla de un compuesto
 de fórmula



y otro compuesto de fórmula



20 Esta reacción se efectúa a una temperatura desde alrededor
 de la ambiente hasta la de reflujo. Estos dos compuestos
 pueden aislarse y recogerse por cromatografía en columna.

Como advertirán los expertos en la técnica, las
 condiciones específicas de reacción del método anterior
 dependen y son función de los ingredientes.

25 Los compuestos preparados de acuerdo con el pro-
 cedimiento de la invención son útiles en el tratamiento de

1 - la depresión en mamíferos, lo que se pone de manifiesto
por su capacidad para inhibir la depresión inducida por
tetrabenazina en ratones [International Journal of Neuro-
pharmacology 8; 73, (1969)], un ensayo típico para deter-
5 minar propiedades antidepresivas útiles.

Estos compuestos son además útiles como agentes
analgésicos por su capacidad para aliviar el dolor en ma-
míferos, lo que se demuestra en el ensayo de contorsiones
con fenil-p-quinona en ratones, un ensayo típico de la
10 analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med, 95, 729 (1957)].

Los compuestos de acuerdo con la presente inven-
ción son además útiles como agentes anticonvulsivos en ma-
míferos, como se demuestra por el método de L.A. Woodbury
y V.D. Davenport en Arch. Int. Pharmacodynam. Vol 92,
15 (1952) en las páginas 97-107.

Estos compuestos son útiles, como cualquiera de
las tres clases de agentes farmacéuticos antedichos, cuan-
do se administran en una cantidad comprendida entre alrede-
dor de 0,1 y 100 mg por Kg de peso corporal por día.

20 Los ejemplos de dichos compuestos incluyen:

11-[gamma-(dimetilamino)propiltio]-2-etilsulfonil-dibenz-
[b,f]tiepina;

11-[beta-(bromo)etiltio]-2-metoxi-10,11-dihidrodibenz[b,f]-
tiepina;

25 2-etil-11-[beta-(metilamino)etiltio]dibenz[b,f]tiepina;

- 1 11- \square beta-(etilmetilamino)etiltio \square -2-metilsulfinil-dibenz-
 \square b,f \square tiepina;
11- \square beta-(etilmetilamino)etiltio \square -2-metiltiodibenz \square b,f \square -
tiepina;
- 5 10,11-dihidro-10- \square beta-(piperidino)etiltio \square dibenz \square b,f \square -
tiepina;
10,11-dihidro-10- \square gamma-(N-metilpiperazino)propiltio \square dibenz-
 \square b,f \square tiepina;
10,11-dihidro-10- \square gamma-(piperidino)-n-butiltio \square dibenz-
10 \square b,f \square tiepina;
10- \square beta-(pirrolidino)etiltio \square dibenz \square b,f \square tiepina;
3-cloro-11- \square beta-(etilmetilamino)etiltio \square dibenz \square b,f \square tie-
pina;
11- \square beta-(etilamino)etiltio \square -10,11-dihidro-4-nitrodibenz-
15 \square b,f \square tiepina;
11- \square beta-(etilamino)etiltio \square -3-trifluorometil-dibenz \square b,f \square -
tiepina;
2-amino-11- \square beta-(etilamino)etiltio \square dibenz \square b,f \square tiepina;
11- \square beta-(etilamino)etiltio \square -3-metoxidibenz \square b,f \square tiepina;
- 20 11- \square beta-(dietilamino)etiltio \square -2-n-propildibenz \square b,f \square tie-
pina;
11- \square beta-(metilamino)etiltio \square -3-metiltiodibenz \square b,f \square tie-
pina;
- 25 8-cloro-10,11-dihidro-10- \square beta-(dimetilamino)etiltio \square -2-
-metildibenz \square b,f \square tiepina;

- 1 3-fluoro-11- β -(metilamino)etiltilio γ -dibenz β ,f γ -tiepi-
na;
2-bromo-7-fluoro-11- β -(dimetilamino)etiltilio γ -dibenz-
 β ,f γ -tiepina;
- 5 3-etil-11- β -(metilamino)etiltilio γ -dibenz β ,f γ -tiepina;
11- β -(etilamino)etiltilio γ -4-nitrodibenz β ,f γ -tiepina;
2-metil-11- β -(N-metil-N-metoxicarbonilamino)etiltilio γ -
dibenz β ,f γ -tiepina;
- 10 10- β -(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)etiltilio γ -dibenz-
 β ,f γ -tiepina;
10- β -(N-alil-N-metilamino)etiltilio γ -dibenz β ,f γ -tiepi-
na, y
10- β -(N-metil-N-propargilamino)etiltilio γ -dibenz β ,f γ -
tiepina.

- 15 Pueden administrarse cantidades eficaces de los
compuestos preparados de acuerdo con la invención a un pa-
ciente por cualquiera de varios métodos, por ejemplo, por
vía oral como en cápsulas o tabletas, por vía parenteral
en forma de soluciones o suspensiones estériles, y en algu-
20 nos casos por vía intravenosa en forma de soluciones esté-
riles. Los productos finales de base libre, aunque eficaces
por sí mismos, pueden formularse y administrarse en forma
de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-
bles, con fines de estabilidad, conveniencia de cristaliza-
25 ción, mayor solubilidad y similares.

1 Los compuestos activos pueden administrarse por
vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un
excipiente comestible, o pueden incluirse en cápsulas de
gelatina, o pueden comprimirse en forma de tabletas. Para
5 fines de administración terapéutica por vía oral, los com-
puestos activos pueden incorporarse a excipientes y usarse
en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, sus-
pensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Es-
tas preparaciones han de contener al menos 0,5% de compues-
10 to activo, pero pueden variarse según la forma particular
y puede estar convenientemente entre 4% y alrededor de 70%
del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en
tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación
adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas se
15 preparan de modo que una forma unitaria de dosificación
oral contiene entre 1,0 y 300 miligramos de compuesto ac-
tivo.

Las tabletas, píldoras, comprimidos, cápsulas y
similares pueden contener también los ingredientes siguien-
20 tes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, go-
ma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o
lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico,
Primogel, almidón de maíz y similares; un lubricante tal
como estearato de magnesio o Sterotex; un deslizante tal
25 como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agen-

1 -te edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o un agente
aromatizante tal como menta, salicilato de metilo, o sabor
de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es
una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo
5 anterior, un excipiente líquido tal como un aceite graso.
Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros
varios materiales que modifican la forma física de la uni-
dad de dosificación, por ejemplo en forma de recubrimientos.
Así pues, las tabletas o píldoras pueden recubrirse con
10 azúcar, gomo laca, u otros agentes de recubrimiento entéri-
cos. Un jarabe puede contener, además de los compuestos ac-
tivos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos agentes
conservadores, tintes, colores y sabores. Los materiales
usados para preparar estas varias composiciones han de ser
15 farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usa-
das.

Con fines de administración terapéutica parente-
ral, los compuestos activos pueden incorporarse en una di-
solución o suspensión. Estas preparaciones han de contener
20 al menos 0,1% de compuesto activo, pero puede variarse en-
tre 0,5% y alrededor de 30% de su peso. La cantidad de com-
puesto activo en estas composiciones es tal que se obtiene
una dosificación adecuada. Las composiciones y preparacio-
nes preferidas se preparan de modo que una unidad de dosi-
25 ficación parenteral contiene entre 0,5 y 100 miligramos de

1 compuesto activo.

Las soluciones o suspensiones pueden incluir también los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fi-
5 jos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabenes; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes formadores de quelatos tales como ácido etilendiaminotetraacético;
10 tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede introducirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechas de vidrio o plástico.

15

Ejemplo 1

Una solución de 1,0 g de 2-cloro-11- β -(dimetilamino)etil- γ -dibenz[*b,f*]tiepina en 10 ml de cloruro de metileno, se añade gota a gota a una solución en agitación de 0,5 g de bromuro de cianógeno y 1,0 g de carbonato de potasio en 7 ml de cloruro de metileno. Tras la adición
20 total, la mezcla de reacción se deja reposar, teniendo lugar la reacción completa al cabo de unas cuatro horas. Una vez completada la reacción la mezcla se filtra y el filtrado se evapora dejando un aceite. El aceite se cromatografía

25

23069

1 a través de una columna de gel de sílice/cloruro de metileno,
no, con cloruro de metileno como eluyente. La fracción deseada se
evapora hasta sequedad dejando 2-cloro-11- β -
-(N-ciano-N-metil)aminoetiltio β -dibenz β ,f β -tiepina, en
5 forma de un aceite amarillo.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{15}ClN_2S_2$: C 60,23%; H 4,21%; N 7,81%

Encontrado: C 60,62%; H 4,19%; N 7,75%

10 Ejemplo 2

Una solución de 2-cloro-10,11-dihidro-11- β -
-dimetilamino)etiltio β -dibenz β ,f β -tiepina en 10 ml de
cloroformo, se añade gota a gota a una solución de una cantidad
estequiométrica de bromuro de cianógeno y una cantidad
15 en exceso de carbonato de potasio en 5 ml de cloroformo.
Tras la adición total, la mezcla de reacción se deja
reposar durante 10 minutos y después se filtra. El filtrado
se concentra hasta sequedad, dejando el producto, 11-(β -
ta-bromoetiltio)-2-cloro-10,11-dihidrodibenz β ,f β -tiepina.

20

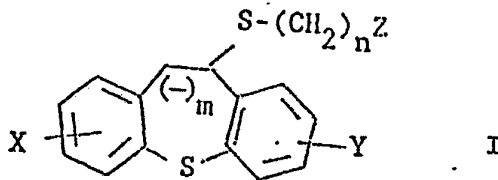
25

23069

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar aminoalcohol-tiodibenzotiepinas de la fórmula I



en la que X e Y son iguales o diferentes e individualmente pueden ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C₁ a C₆, alcoholo de C₁ a C₆, alcoholtio de C₁ a C₆, alcohol-sulfonilo de C₁ a C₆, alcohol-sulfinilo de C₁ a C₆; amino o nitro; Z es halógeno ó N $\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$, donde R¹ es ciano y R² es metilo; m es el número entero 0 ó 1; y n es un número entero de 2 a 4; y una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerable de las mismas, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

1 -tiodibenzotiepinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

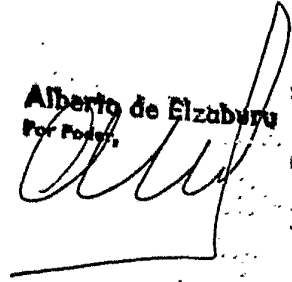
5 Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. MAR 1980

P.A.

10

Alberto de Elizaburu
Por Poderes



15

20

DNM 25

23069