

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

| | | | |
|-------|----------|---------------------------------------|-------|
| 19 ES | 11 21 | NUMERO 481.186 | 10 A1 |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION 1 Junio 1979 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|------------------------------|------------|---------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 860.082 | 13-12-1977 | EE.UU. |

| | | |
|------------------------|---|---|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 337/14 A61K 31/38 | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No. 475.769 |
|------------------------|---|---|

| |
|---|
| 64 TITULO DE LA INVENCION |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHILTIODIBENZOTIEPINAS" |

| |
|---|
| 71 SOLICITANTE (S) |
| HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 274 (C) - Div. II) |

| |
|----------------------------------|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| D-6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A. |

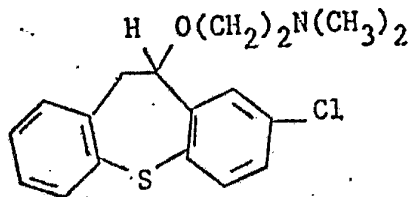
| |
|--|
| 72 INVENTOR (ES) |
| Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y James Arthur Profitt |

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
| |

| |
|---|
| 74 REPRESENTANTE |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.107) |

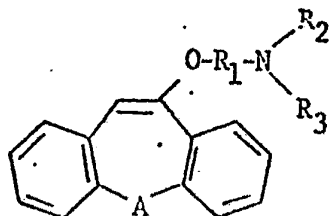
La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas aminoalcoholodibenzotiepinas y compuestos relacionados, y sus sales de adición de ácidos fisiológicamente tolerables que son útiles como agentes antidepresivos, analgésicos y anticonvulsivos, mencionándose también composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen tal compuesto como ingrediente activo esencial.

Es ya sabido que la Ametoclotepina de fórmula



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

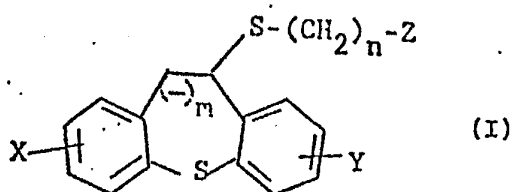
15 La Patente Japonesa nº 47-28998, titulada "Un método de fabricar compuestos tricíclicos que tienen un enlace de éter enólico" se refiere a la preparación de compuestos representados por la fórmula



en la que A es un grupo alcoholimino, un radical oxi, un grupo tio o un grupo sulfonilo, R_1 es un grupo alcoholeno, R_2 y R_3 representan individualmente un grupo alcoholilo o pueden estar unidos cíclicamente o bien a través del grupo alcoholimina, o no a través de dicho grupo alcoholimina.

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 anterioridades sugiere la metodología única requerida para la preparación de los compuestos antes mencionados.

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 , alcoholilo de C_1-C_6 , alcoholitio de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo de C_1-C_6 , alcoholisulfunilo 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, alcoholilo de C_1-C_6 de cadena recta o ramificada, ciano, cicloalcoholilo-alcoholilo de C_1-C_6 , donde el anillo de cicloalcoholilo contiene de 3 a 6

25

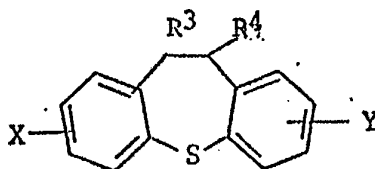
átomos de carbono, fenoxicarbonilo de fórmula $-\text{CO}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$,
 alcóxicarbonilo de $\text{C}_1 - \text{C}_6$, alquénilo de $\text{C}_2 - \text{C}_6$ o alquinilo de
 C_2 a C_6 , R^2 es alcóhilo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramifi-
 cada o cicloalcóhilo-alcóhilo de C_1 a C_6 , donde el anillo
 5 de cicloalcóhilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; y
 cuando R^1 y R^2 se toman conjuntamente con el átomo de nitró-
 geno al que están unidos, el grupo $\text{R}^1 - \text{N} - \text{R}^2$ forma un hetero-
 ciclo que es morfolino, piperidino, pirrolidinilo o piper-
 zinilo sustituido en N, en el que el sustituyente en N es
 10 alcóhilo 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.

Los ácidos útiles para preparar las sales de adi-
 ción de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos
 15 inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sul-
 fúrico, nítrico, fosfórico y perclórico, así como ácidos or-
 gánicos tales como ácidos tartárico, cítrico, acético, suc-
 cínico, maleico, fumárico y oxálico.

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

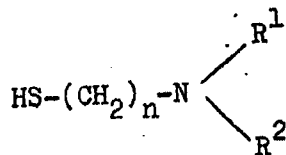
25

190679



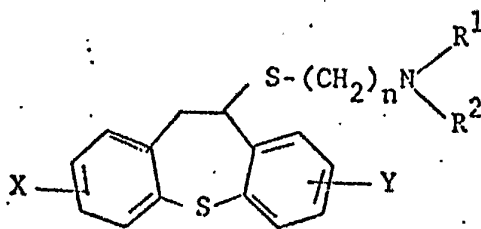
II

5 en la que X e Y son como se ha definido en la fórmula I, y R³ y R⁴ son diferentes y representan individualmente hidrógeno o hidroxilo, o conjuntamente representan oxígeno, se hace reaccionar con aminoalcoholtiol de fórmula



III

10 donde R¹ y R² son iguales o diferentes e individualmente pueden ser un alcoholo de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, para producir un compuesto de fórmula

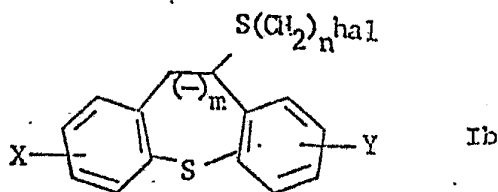


Ia

20 Otra forma consiste en que un compuesto preparado según la forma anterior, en el que R¹ y R² son individualmente metilo, puede tratarse con un halogenuro de cianuro

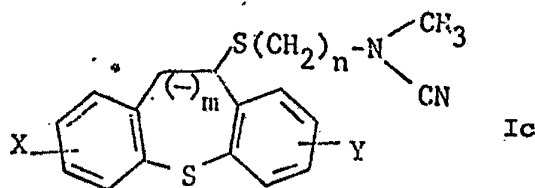
nógeno, tal como bromuro de cianógeno, en un disolvente adecuado y un eliminador de ácido, para obtener una mezcla de un compuesto de fórmula

5



y otro compuesto de fórmula

10



15

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.

20

Los compuestos se preparan por el método de la invención que se da más adelante. Con las excepciones observadas, X, Y, Z, R¹, R², m y n son como se han definido antes.

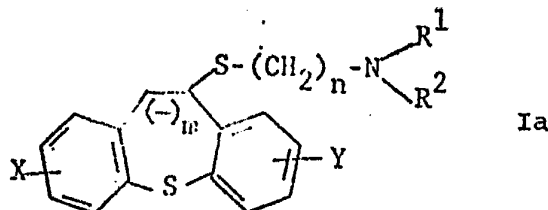
Método

25

Un compuesto preparado según la forma antes mencionada de fórmula Ib puede hacerse reaccionar de modo conocido con una amina adecuada para obtener el correspondien

1906/9

te compuesto de la fórmula



5

10

15

en la que R^1 es hidrógeno, alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo-alcoholo de C_1 a C_6 , alquenilo de C_2 a C_6 o alquinilo de C_1 a C_6 ; R^2 es alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada; 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 piperazinilo N-sustituído en N, morfolino, piperidino o piperolidinilo. Un método preferido se efectúa con un disolvente de dimetilformamida, un eliminador de ácido tal como bicarbonato de sodio, y un iniciador de reacción tal como yoduro de potasio, a una temperatura desde la ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

20

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 procedimiento de la invención son útiles en el tratamiento de la depresión en mamíferos, lo que se pone de manifiesto por su capacidad para inhibir la depresión inducida por tetra-benzazina en ratones International Journal of Neuropharmac

logy 8, 73, (1969)7, un ensayo típico para determinar propiedades antidepresivas útiles.

Estos compuestos son además útiles como agentes analgésicos por su capacidad para aliviar el dolor en mamíferos, lo que se demuestra en el ensayo de contorsiones con fenil-p-quinona en ratones, un ensayo típico de la analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med, 95, 729 (1957)7].

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

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

Los ejemplos de estos compuestos incluyen:

11- γ -(dimetilamino)propiltio7-2-etilsulfonil-dibenz β, f tiepina;

11- β -(bromo)etiltio7-2-metoxi-10,11-dihidrodibenz β, f tiepina;

2-etil-11- β -(metilamino)etiltio7dibenz β, f tiepina;

11- β -(etilmetilamino)etiltio7-2-metilsulfinil-dibenz β, f tiepina;

11- β -(etilmetilamino)etiltio7-2-metiltiodibenz β, f

- tiepina;
- 10,11-dihidro-10- β -(piperidino)etiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 10,11-dihidro-10- γ -(N-metilpiperazino)propiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 5 10,11-dihidro-10- γ -(piperidino)-n-butiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 10- β -(pirrolidino)etiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 3-cloro-11- β -(etilmetilamino)etiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 10 11- β -(etilamino)etiltio-7-10,11-dihidro-4-nitrofibenz- β ,f-tiepina;
- 11- β -(etilamino)etiltio-7-3-trifluorometil-dibenz- β ,f-tiepina;
- 2-amino-11- β -(etilamino)etiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 15 11- β -(etilamino)etiltio-7-3-metoxidibenz- β ,f-tiepina;
- 11- β -(dietilamino)etiltio-7-2-n-propildibenz- β ,f-tiepina;
- 11- β -(metilamino)etiltio-7-3-metiltiodibenz- β ,f-tiepina;
- 8-cloro-10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etiltio-7-2-metil-dibenz- β ,f-tiepina;
- 20 3-fluoro-11- β -(metilamino)etiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 2-bromo-7-fluoro-11- β -(dimetilamino)etiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 3-etil-11- β -(metilamino)etiltio-7-dibenz- β ,f-tiepina;
- 11- β -(etilamino)etiltio-7-4-nitrodibenz- β ,f-tiepina;
- 25 2-metil-11- β -(N-metil-N-metoxicarbonilamino)etiltio-7-di

benz/b,f/tiapina;

10-β-(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)etiltio/dibenz
β,f/tiapina;

10-β-(N-alil-N-metilamino)etiltio/dibenz/b,f/tiapina, y

5 10-β-(N-metil-N-propargilamino)etiltio/dibenz/b,f/tiapina.

Fueden administrarse cantidades eficaces de los compuestos preparados de acuerdo con la invención a un paciente por cualquiera de varios métodos, por ejemplo, por
10 vía oral como en cápsulas o tabletas, por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos por vía intravenosa en forma de soluciones estériles. Los productos finales de base libre, aunque eficaces por sí mismos, pueden formularse y administrarse en forma de sus
15 sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, con fines de estabilidad, conveniencia de cristalización, mayor solubilidad y similares.

Los compuestos activos pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un ex
20 cipiente comestible, o pueden incluirse en cápsulas de gelatina, o pueden comprimirse en forma de tabletas. Para fines de administración terapéutica por vía oral, los compuestos activos pueden incorporarse a excipientes y usarse en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones,
25 jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Estas prepara-

5 ciones han de contener al menos 0,5% de compuesto 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 preparan de modo que una forma unitaria de dosificación oral contiene entre 1,0 y 300 miligramos de compuesto activo.

10 Las tabletas, píldoras, comprimidos, cápsulas y similares pueden contener también los ingredientes siguientes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma 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 como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agente 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 15 una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo 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 unidad de dosificación, por ejemplo en forma de recubrimientos. Así pues, las tabletas o píldoras pueden recubrir 20 25

5 se con azúcar, goma laca, u otros agentes de recubrimiento entéricos. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos agentes conservadores, tintes, colores y sabores. Los materiales usados para preparar estas varias composiciones han de ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

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

15 Las soluciones o suspensiones pueden incluir también los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabenes; antioxidantes tales como ácido escórbico o bisulfito de sodio; agentes formadores de quelatos tales como ácido etilendiaminotetraacético;

5 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.

Ejemplo

10 Una mezcla de cantidades estequiométricas de 2-cloro-11-(beta-bromoetiltio)10,11-dihidrodibenz[b,f]tiepina y N-metilpiperazina, una cantidad en exceso de bicarbonato de sodio y 1,0 g de yoduro de potasio en 15 ml de dimetilformamida, se agita a 80°C durante 16 horas. La mezcla se deja enfriar antes de diluirla con agua. La mezcla bifásica se somete a extracción tres veces con porciones de 100 ml de éter, se reúnen los extractos etéreos y se agitan vigorosamente con un gran exceso de ácido clorhídrico 2N. La solución ácida se hace básica, liberando la amina libre que se somete a extracción en benceno. La solución en benceno se seca y el benceno se separa bajo vacío, dejando el producto, 2-cloro-10,11-dihidro-11-beta-(4-metilpiperazinil-1-11)etiltio[b,f]dibenz[b,f]tiepina.

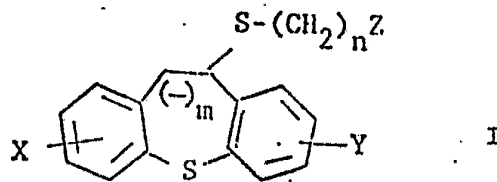
15
20 De modo similar, sustituyendo la N-metilpiperazina por morfolina se obtiene 2-cloro-10,11-dihidro-11-(beta-morfolinoetiltio)dibenz[b,f]tiepina.

REIVINDICACIONES

5 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:

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

10



15

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, alcoholisulfonilo de C₁ a C₆, alcoholisulfinilo de C₁ a C₆; amino o nitro; Z es

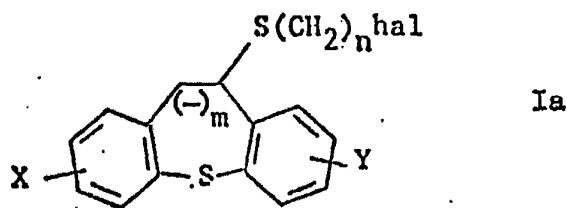
20



lo de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo-alcoholo de C₁ a C₆ donde el anillo de cicloalcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbono, alqueno de C₂ a C₆ o alquino de C₂ a C₆; R² es alcoholo de C₁-C₆ de cadena recta o ramificada o cicloalcoholo-alcoholo de C₁ a C₆,

25

donde el anillo de cicloalcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; y cuando R^1 y R^2 se toman juntamente 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 sal de adición de ácido fisiológicamente tolerable de las mismas, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula Ia



de modo conocido con una amina cíclica o no cíclica apropiada.

2^a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHILTIODIBENZOTIEPINAS".

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

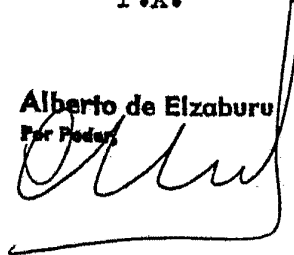
Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 14. MAR 1980

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder



10

15

20

25

GR. 190679