

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.

ES

11	NUMERO	481.187
21	FECHA DE PRESENTACION	1 Junio 1979

A1

PATENTE DE INVENCION

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

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			E07 D 337/14 A 61K 31/38		No. 475.769

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHILTIODIBENZOTIEPINAS"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 274 (D) - Div. III)

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

73	INVENTOR (ES)
	Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y James Arthur Profitt

72	TITULAR (ES)

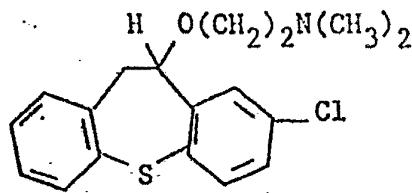
74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.108)

jga

POOR QUALITY

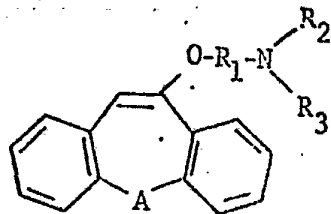
La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas aminoalcoholtiodibenzotiepinas y compuestos relacionados, y sus sales de adición de ácidos fisiológicamente tolerables que son útiles como agentes antidepresivos, analgésicos y anticonvulsivos, mencionándose también composiciones farmacéuticas 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



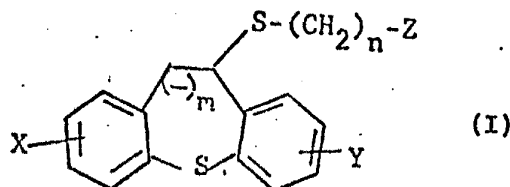
25

190679

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

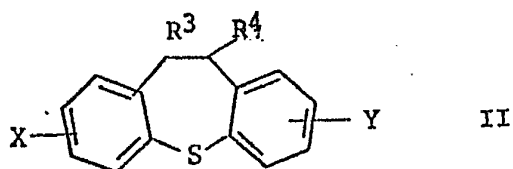


20 donde X e Y son iguales o diferentes y pueden ser individualmente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_6 , alcoholilo de C_1-C_6 , alcoholitio de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo de C_1-C_6 , alcoholisulfinilo de C_1-C_6 , amino o nitro, Z es halógeno o $N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$, donde R^1 es hidrógeno, alcoholilo de C_1-C_6 de cadena recta o ramificada, ciano, cicloalcoholilo-alcoholilo de C_3-C_6 , donde el anillo de cicloalcoholilo contiene de 3 a 6

átomos de carbono, fenoxicarbonilo de fórmula $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$,
 alcoxycarbonilo de C_1-C_6 , alqueniilo de C_2-C_6 o alquinilo de
 C_2 a C_6 , R^2 es alcoholilo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramifi-
 cada o cicloalcoholilo-alcoholilo de C_1 a C_6 , donde el anillo
 5 de cicloalcoholilo 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 piperaza-
 zinilo sustituido en N en el que el sustituyente en N es
 10 alcoholilo 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
 orgánicos tales como ácidos tartárico, cítrico, acético,
 succínico, maleico, fumárico y oxálico.

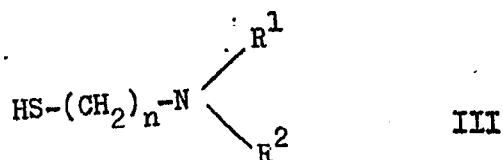
Una forma apropiada para preparar el compuesto
 20 de partida del procedimiento según la invención consiste en
 que una 10,11-dihidro-10-hidroxi- ó -10-oxo-dibenz[b,f]tie-
 pina, de fórmula



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

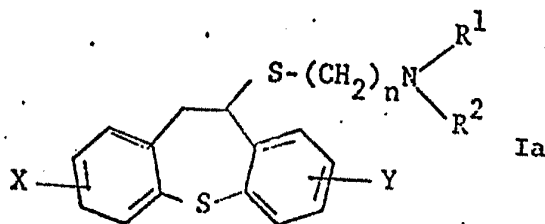
10



15

donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes e individualmente pueden ser un alquilo 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

Un compuesto preparado según la forma anterior se trata con un cloroformiato, por ej. un cloroformiato de alcoholilo o fenilo, a una temperatura desde 25 a 125°C, en un disolvente tal como cloruro de metileno, tolueno o benceno, para dar el correspondiente compuesto en el que Z es $N \begin{matrix} \diagup R^1 \\ \diagdown R^2 \end{matrix}$, siendo R¹ alcoxi de C₁ a C₆ o fenoxicarbonilo.

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

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 tetrabenazina en ratones [International Journal of Neuropharmacology 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 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)propiltio-2-etilsulfonil-dibenz β , f tiepina;

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

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

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

15 11- β -(etilmetilamino)etiltio-2-metiltiodibenz β , f tiepina;

10,11-dihidro-10- β -(piperidino)etiltio-dibenz β , f tiepina;

20 10,11-dihidro-10- γ -(N-metilpiperazino)propiltio-dibenz β , f tiepina;

10,11-dihidro-10- γ -(piperidino)-n-butiltio-dibenz β , f tiepina;

10- β -(pirrolidino)etiltio-dibenz β , f tiepina;

3-cloro-11- β -(etilmetilamino)etiltio-dibenz β , f tiepina;

25 11- β -(etilamino)etiltio-10,11-dihidro-4-nitrodibenz

- β, β' tiepina;
 11- β -(etilamino)etiltio-3-trifluorometil-dibenz β, β'
 tiepina;
 2-amino-11- β -(etilamino)etiltio-dibenz β, β' tiepina;
 5 11- β -(etilamino)etiltio-3-metoxidibenz β, β' tiepina;
 11- β -(diethylamino)etiltio-2-n-propildibenz β, β' tiepina;
 11- β -(metilamino)etiltio-3-metiltiodibenz β, β' tiepina;
 8-cloro-10,11-dihidro-10 β -(dimetilamino)etiltio-2-me-
 tildibenz β, β' tiepina;
 10 3-fluoro-11- β -(metilamino)etiltio-dibenz β, β' tiepina;
 2-bromo-7-fluoro-11- β -(dimetilamino)etiltio-dibenz β, β'
 tiepina;
 3-etil-11- β -(metilamino)etiltio-dibenz β, β' -tiepina;
 11- β -(etilamino)etiltio-4-nitrodibenz β, β' tiepina;
 15 2-metil-11- β -(N-metil-N-metoxicarbonilamino)etiltio-di-
 benz β, β' tiepina;
 10- β -(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)etiltio-dibenz
 β, β' tiepina;
 10- β -(N-alil-N-metilamino)etiltio-dibenz β, β' tiepina, y
 20 10- β -(N-metil-N-propargilamino)etiltio-dibenz β, β' tie-
 pina.

Pueden administrarse cantidades eficaces de los
 compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de la
 invención a un paciente por cualquiera de varios métodos,
 25 por ejemplo, por 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 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 excipiente 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, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Estas preparaciones 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 10% 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.

Las tabletas, píldoras, comprimidos, cápsulas y

5 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 una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un excipiente líquido tal como un aceite graso. 10 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 recubrirse 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 15 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.

25 Con fines de administración terapéutica parenteral, los compuestos activos pueden incorporarse en una di-

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.

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 ascórbico o bisulfito de sodio; agentes formadores de quelatos tales como ácido etilendiaminotetraacético; 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

A una solución en agitación de 0,50 g de cloroformiato de fenil y 0,2 g de bicarbonato de sodio en 20 ml

de cloruro de metileno se le añade gota a gota una solución de 0,95 g de 2-cloro-11- β -(dimetilamino)etiltio γ -dibenz β , γ -tiepina, en 10 ml de cloruro de metileno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción, sucesivamente, se agita a 25°C durante 24 horas, se filtra, se diluye con 25 ml de cloruro de metileno, se lava con una solución de hidróxido de sodio al 10%, se lava con agua, se seca y se filtra. El filtrado se evapora dejando un aceite amarillo que se cromatografía a través de una columna de gel de sílice/cloruro de metileno, con cloruro de metileno como eluyente. El producto purificado es el aceite amarillo de 2-cloro-11- β -(N-metil-N-fenoxicarbonilamino)etiltio γ -dibenz β , γ -tiepina.

Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{20}ClNO_2S_2$: C 63,49%; H 4,44%; N 3,09%

Encontrado : C 63,76%; H 4,49%; N 2,90%

De modo similar, se trata una muestra de 10- β -(dimetilamino)etiltio γ -dibenz β , γ -tiepina para dar 10- β -(N-metil-N-fenoxicarbonilamino)etiltio γ -dibenz β , γ -tiepina.

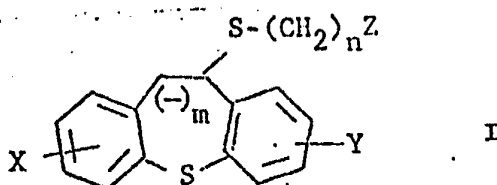
25

190679

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
 5 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



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

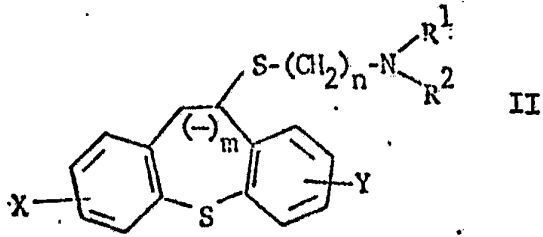
20 la fórmula $\text{-CO}_2\text{-}$ ó alcoxycarbonilo de C₁ a C₆; R² es alcoholo de C₁-C₆ de cadena recta o ramificada; m es el número entero 0 ó 1; y n es un número entero de 2 a 4; y una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerable de las mismas, que comprende hacer reaccionar un compuesto

25

kg

de la fórmula

5



en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes e individualmente son un alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, y X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I, con un cloroformiato de alcoholo de C_1 a C_6 o fenilo.

10

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

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

15

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

Madrid, 14. MAR 1980

P.A.

20

Alberto de Elizaburu
Por Poderes,
[Signature]

25

1906/9

[Handwritten mark]