



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	12 A1
	481.188	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	1 Junio 1979	

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07 D337 /14; A61K 31/38	No. 475.769

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHILTIODIBENZOTIPIINAS"

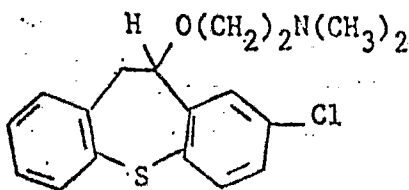
71 SOLICITANTE (S)	
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	(HOE 77/F 274 (E) - Div. IV)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
D-6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.	
72 INVENTOR (ES)	
Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y James Arthur Profitt	
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE	
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P-72.109)

jga

POOR QUALITY

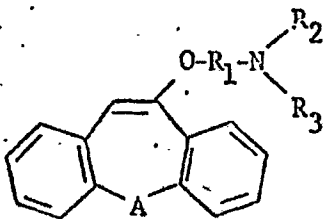
La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas aminoalcoholodibenzotiepinas y compuestos relacionados, y sus sales de adición de ácidos fisiológicamente tolerables que son útiles como agentes antidepresivos, analgésicos y anticonvulsivos, mencionándose también composiciones farmacéuticas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

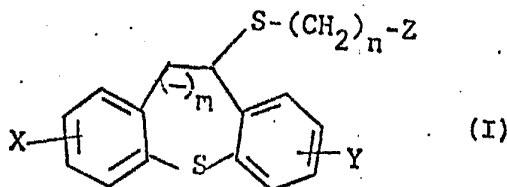
15 La Patente Japonesa nº 47-28998, titulada "Un método de fabricar compuestos tricíclicos que tienen un enlace de éter enólico" se refiere a la preparación de compuestos representados por la fórmula



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 anteriores 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

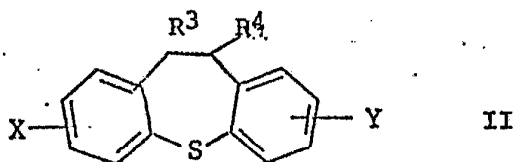


20 donde X e Y son iguales o diferentes y pueden ser individualmente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_6 , alcoholilo de C_1-C_6 , alcoholitio de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo de C_1-C_6 , alcoholisulfinilo de C_1-C_6 , amino o nitro, Z es halógeno o $N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$,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

5 tiene de 3 a 6 átomos de carbono, fenoxicarbonilo de fórmula $-\text{CO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, alcoxicarbonilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 o alquino de C_2 a C_6 , R^2 es alcohol de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada o cicloalcohol 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 $\text{R}^1-\text{N}-\text{R}^2$ forma un heterociclo que es morfolino, piperidino, pirrolidinilo o piperazinilo sustituido en N en el que el sustituyente en N es alcohol 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.

10 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



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.

5

Método

Un compuesto preparado según la forma antes indicada se trata con una base tal como hidróxido de sodio o potasio en un disolvente tal como agua, etanol o etilenglicol, a una temperatura desde la ambiente hasta la de reflujo, o con un medio ácido tal como bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial a una temperatura desde alrededor de la ambiente hasta la de reflujo, para dar el correspondiente compuesto en el que R¹ es hidrógeno.

10

15

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

20

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 benzina en ratones [International Journal of Neuropharmacology 8, 73, (1969)]7, un ensayo típico para determinar propiedades antidepresivas útiles.

25

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)].

5

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.

10

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:

15

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

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

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

20

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

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

25

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

190679

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

dibenz[b,f]tiepina;

10-[beta-(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)etiltio]dibenz[b,f]tiepina;

10-[beta-(N-alil-N-metilamino)etiltio]dibenz[b,f]tiepina, y

5 10-[beta-(N-metil-N-propargilamino)etiltio]dibenz[b,f]tiepina.

Pueden administrarse cantidades eficaces de los compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de la invención a un paciente 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 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.

25
190679

5 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 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 -
15 edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como menta, silicilato de metilo, o sabor de
20 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. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros varios materiales que modifican la forma física de la unidad
25 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 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.

Con fines de administración terapéutica parenteral, los compuestos activos pueden incorporarse en una disolución 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 y 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-parabenos; antioxidantes tales como ácido escórbico o bisulfito de sodio; agentes formado

res 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

Una solución de 5,6 g de 2-cloro-11- β -(N-metil-N-fenoxicarbonilamino)etil-tio-dibenz[b,f]tiepina, 127 ml de etilenglicol y 10,8 g de hidróxido de potasio, se agita a 150-155°C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se vierte sobre 300 ml de agua de hielo y la mezcla acuosa se somete a extracción con una mezcla de éter-tolueno (1:1). Los extractos reunidos, sucesivamente, se lavan bien con agua, se secan y se filtran, y el filtrado se evapora, dejando un aceite naranja. El aceite se convierte en su sal con cloruro de hidrógeno que se recristaliza en una mezcla de metanol-acetona-éter dando el producto, de p. de f. 194-196°C, de clorhidrato de 2-cloro-11- β -(metilamino)etil-tio-dibenz[b,f]tiepina.

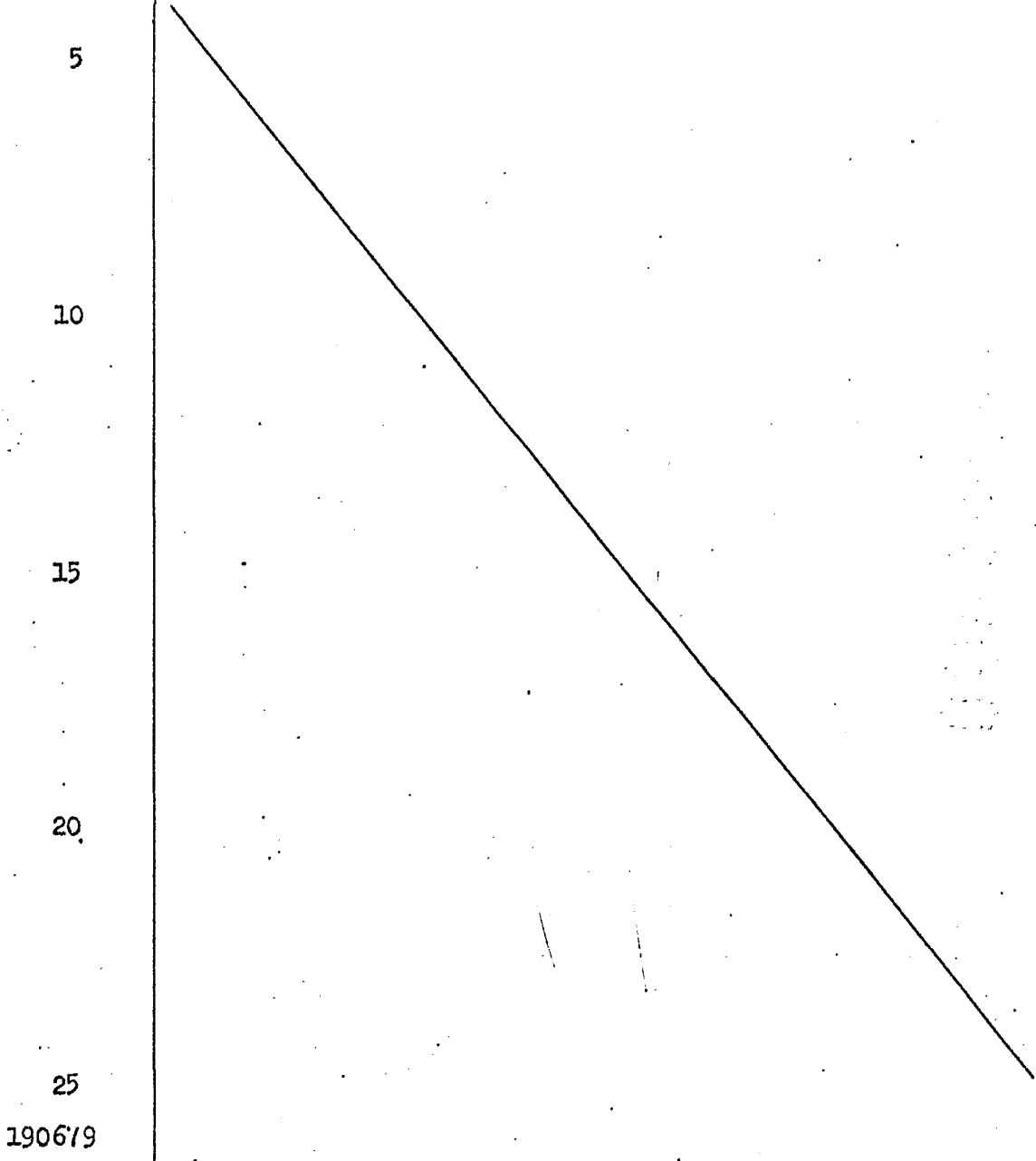
Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}ClNS_2 \cdot HCl$: C 55,13%; H 4,63%; N 3,78%

Encontrado : C 55,28%; H 4,71%; N 3,93%

De modo similar se trata 10- β -(N-metil-N-fe-

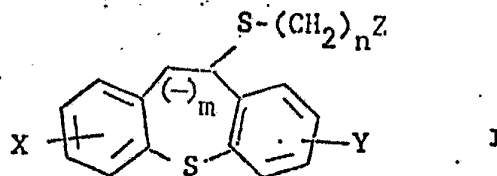
noxicarbonilamino)etiltio-7-dibenz[b,f]tiepina, descrita anteriormente, para dar clorhidrato de 10-beta-(metilamino)etiltio-7-dibenz[b,f]tiepina.



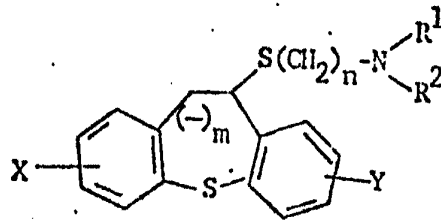
REIVINDICACIONES

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-
 10 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, alcoholitio de C₁ a C₆, alcoholisulfonilo de C₁ a C₆, alcoholisulfinilo de C₁ a C₆; amino o nitro; Z es
 20
$$\begin{matrix} R^1 \\ N \\ R^2 \end{matrix}$$
, donde R¹ es hidrógeno; 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 de la
 25 fórmula Ia,



Ia

5 donde X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I. R^1 es alcoxi de C_1 a C_6 o fenoxicarbonilo, y R^2 es un alcohol de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, con una base o con un medio ácido.

10

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHIL TIODIBENZOTIEPINAS".

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

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

15

Madrid, 14. MAR 1980

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

20

25

OR. 190679