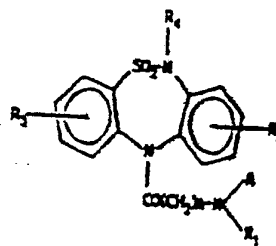


11. AGO. 1989

- R E S U M O -

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE 5,5-DIÓXIDO DE 6,11-DIHIIDRO-DIBENZO /c,f/ /1,2,5/ TIADIAZEMINA "

Descreve-se um processo para a preparação de novos derivados de 5,5-dióxido de 11-carbonil-6,11-dihidrodibenzo /c,f/ /1,2,5/ tia-diazepina que têm a formula geral



na qual R e R₁, que podem ser diferentes representam um átomo de hidrogênio ou um grupo (C₁-C₅) alquilo ou (C₁-C₄)-hidroxil alquilo, ou R e R₁ podem formar conjuntamente um anel heterocíclico de 5 elementos e/ou 6 elementos que pode conter um heteroátomo adicional,

R₂ e R₃, que podem ser diferentes, representam um átomo de hidrogênio, um grupo (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃)- alquilo, nitro, amino ou (C₁-C₃) alquilamino, nalogêneo, halogeno-alquilo ou hidroxilo,

R₄ representa um atomo de hidrogênio ou um grupo (C₁-C₄) alquilo, alquilarilo ou (C₁-C₆) alquilamino, e

n toma valores de 0,1 ou 2, e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis nao tóxicos, obtidos por adição de ácidos ou halogenetos alquilo, caracterizado por compreender o tratamento de 5,5-dióxido de 6,11-dinidro-dibenzo /c,f/ /1,2,5/ tiadiazepina com um halogeneto ω-halogeno-aciloilo que tem a formula geral HalCO(CH₂)_n Hal, em que Hal representa halogeneo e n=0,1 ou 2, e o tratamento do derivado 11-ω - halogeno-alquilo) assim obtido, em forma pura ou impura, a temperatura ambiente ou com aquecimento ate refluxo, com a amina amoniaco ou composto heterocíclico apropriados num dissolvente organico ou empregando a amina ou o composto heterociclico em excesso, sem dissolvente.

11/10/1989

1

Descrição do objecto do invento
que

5

A.MENARINI Industrie Farmaceuti-
che Riunite S.r.l., italiana, in
dustrial, com sede em Via Sette
Santi Nº 3, 50131 FIRENZE, Itália
pretende obter em Portugal, para:
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NO
VOS DERIVADOS DE 5,5-DIÓXIDO DE
6,11-DIHIDRO-DIBENZO[c,f][1,2,5]
TIADIAZEPINA".

10

15

O presente invento refere-se a processos
apropriados para a preparação e utilização de novos dervados
de 5,5-dióxido de 6,11-dihidro-dibenzo[c,f]tiadiazepina
e dos seus sais, e a preparações farmacêuticas que contêm
estes produtos.

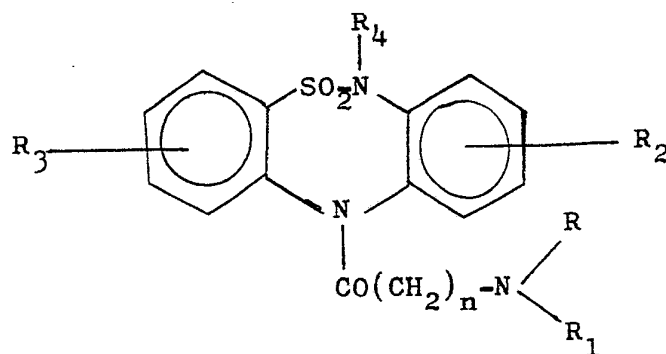
20

Os derivados de 5,5-dióxido de 6,11-di-
hidro-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina já são conhecidos
na literatura. Mais pormenorizadamente, as Patentes
US 3.222.789 e 3.274.058 descrevem derivados monoalquilami-
noalquilo e dialquilaminoalquilo de 5,5-dióxido de 6,11-
-dihidro-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina, que correspondem
à estrutura:

25

30

35



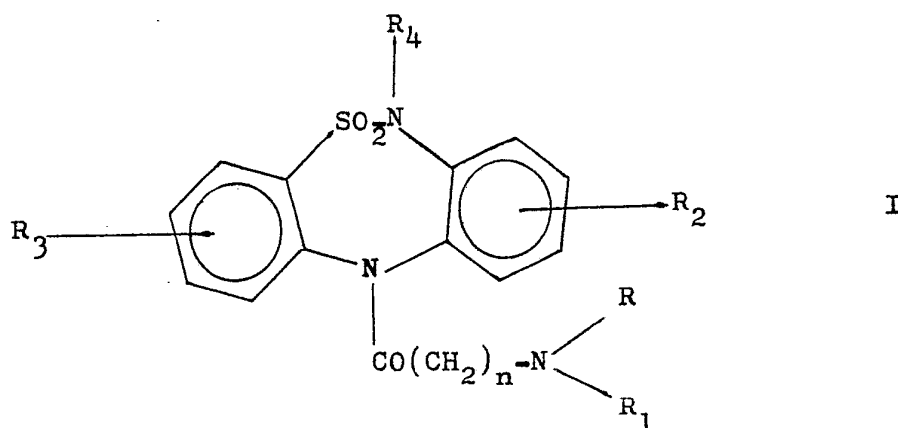
11. AGO. 1969

na qual R pode ser hidrogênio ou outro grupo alquilo.

Segundo as duas patentes norte-americanas, os compostos atrás mencionados devem ser úteis como agentes psicotrópicos e como agentes de afrouxamento muscular. No entanto, sabe-se que estudos de toxicidade mostraram que esses compostos, mesmo em doses sub-tóxicas, podem induzir efeitos secundários desagradáveis no sistema cardiovascular em animais experimentais (A. Weber. J. Frossard, Ann. Pharm. Franc. 24, 1966, No. 6, 445-450). Esses efeitos secundários constituem, portanto, uma limitação importante da utilização de um medicamento antidepressivo que deve ser normalmente administrado durante períodos de tempo extensos.

Descobriu-se agora que a introdução de um grupo carbonilo (C=O), para separar o átomo de azoto na posição 11- da cadeia alquilaminoalquilo na estrutura de 5,5-dióxido de 6,11-dihidro-dibenzo[*c,f*][1,2,5]tiadiazepina, proporciona uma diminuição clara dos efeitos secundários típicos desta estrutura.

O presente invento diz respeito, portanto, a processos para a preparação de novos derivados 11-carbonilo de dibenzotiodiazepina que têm a fórmula geral I:



na qual R e R₁, que podem ser diferentes, representam um

11. AGO. 1988

1 átomo de hidrogénio ou um grupo (C_1-C_5)alquilo
ou (C_1-C_4)hidroxialquilo, ou R e R_1 podem formar
conjuntamente um anel heterocíclico de 5 elementos
5 e 6 elementos que pode ter um heteroátomo adicional,

R_2 e R_3 , que podem ser diferentes, representam
um átomo de hidrogénio, um grupo (C_1-C_3)alcoxi,
10 (C_1-C_3)alquilo, nitro, amino ou (C_1-C_3)alquilamino
halogéneo, halogenoalquilo ou hidroxilo,

R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo
(C_1-C_4)-alquilo, alquil, alquilarilo ou (C_1-C_6)al-
quilamino, e

n toma valores de 0, 1 ou 2.

15 Os compostos que contêm o objecto do pre-
sente pedido de patente manifestam uma acção psicotrópica
igual, e em alguns casos até mesmo maior, que a apresenta-
da pelos compostos descritos nas Patentes US 3.274.058 e
20 3.322.789; em comparação com estes, têm, no entanto, a van-
tagem de menor incidência de efeitos secundários, e, em par-
ticular, estão isent s de efeitos préconvulsivos e não alte-
ram a tensão arterial.

25 A característica estrutural, que distin-
gue os compostos do presente invento dos análogos já conhe-
cidos, consiste na presença de um grupo ceto que separa o
átomo de azoto na posição 11- do substituinte alquilo;
desta maneira, o azoto básico passa a ser um azoto amido.

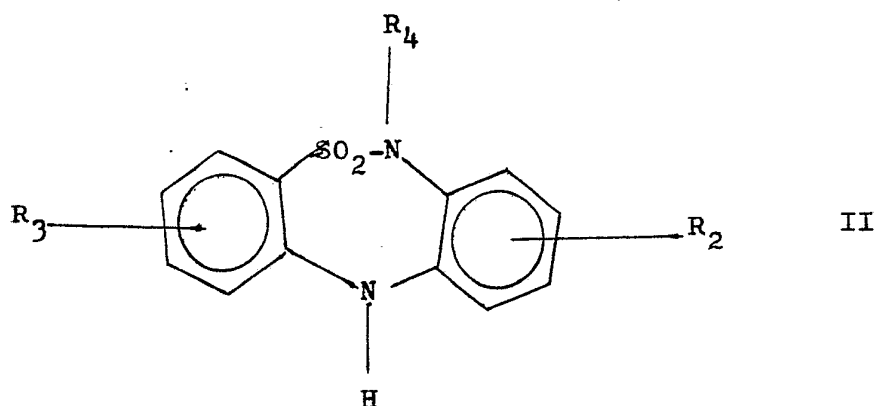
30 Compostos do presente invento que têm in-
teresse particular são aqueles em que R_2 e R_3 são hidrogé-
nio, R_4 é metilo, n toma valores de 1 ou 2, e R e R_1 são
hidrogénio, metilo ou etilo.

35 O composto preferido do presente invento
é 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetilami-

11. AGO. 1989

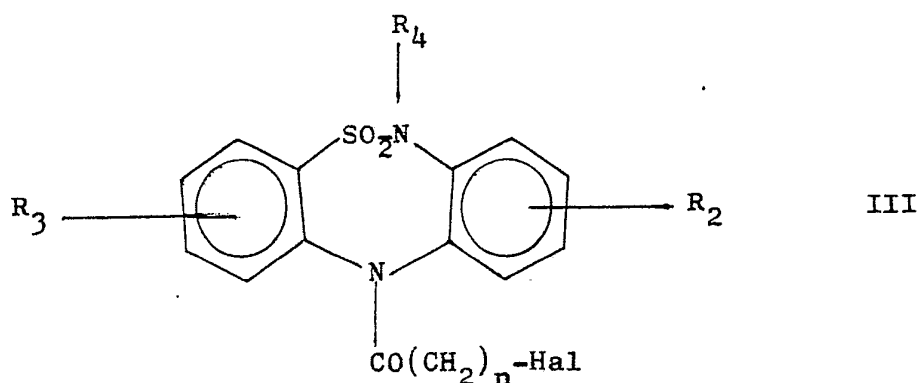
noacetil)-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina.

Os materiais de partida utilizados para a preparação dos derivados que têm a fórmula geral I são, de acordo com o processo do presente invento, os 5,5-dióxidos de 6,11-dihidro-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina que têm a fórmula geral II:



na qual os substituintes R_2 , R_3 e R_4 têm os significados já definidos para os compostos que têm a fórmula geral I.

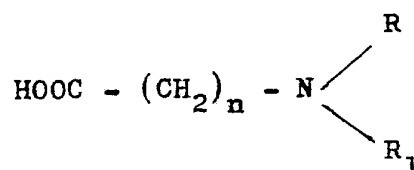
O processo de acordo com o presente invento compreende o tratamento dos compostos que têm a fórmula geral II com o halogeneto α -halogenoaciloilo apropriado para obter os 5,5-dióxidos de 6,11-dihidro-11-(α -halogenoalquil)-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina correspondentes que têm a fórmula geral III:



na qual R_2 , R_3 e R_4 têm os significados atrás definidos para os compostos que têm a fórmula geral I, Hal representa halogéneo e n toma valores de 1 ou 2. A reacção efectua-se num dissolvente orgânico ou num excesso de halogeneto halogenoaciloilo, e com aquecimento.

Os compostos que têm a fórmula geral III não são sempre purificados, visto que são utilizados por vezes em estado impuro. Por meio de tratamento com a amina apropriada, ou com amoníaco ou composto heterocíclico, esses compostos na forma pura ou impura são os compostos que têm a fórmula geral I correspondentes; esta reacção efectua-se preferivelmente num dissolvente polar como, por exemplo, acetona, dioxano ou álcoois à temperatura ambiente ou sob refluxo.

Como variante, os compostos que têm a fórmula geral I, na qual $n = 1$ ou 2, podem ser obtidos fazendo reagir 5,5-dióxido de 6,11-dihidro-dibenzo[c,f]-[1,2,5]tiadiazepina com um ácido apropriado numa forma activada como, por exemplo, um éster activo ou anidrido ou cloretos com a fórmula geral:



na qual R e R_1 têm o significado atrás definido para os compostos que têm a fórmula geral I e n toma valores de 1 e 2. Essa reacção efectua-se preferivelmente num dissolvente orgânico, ou num excesso do ácido, com aquecimento.

Os compostos que têm a fórmula geral I, se $n = 0$, obtêm-se por meio de tratamento de 5,5-dióxido de 6,11-dihidro-dibenzo[c,f]-[1,2,5]tiadiazepina com um

derivado de ácido carbónico como, por exemplo, cloroformiato de triclorometilo ou cloreto de carbonilo, e reacção subsequente do produto intermédio obtido com amoníaco ou uma amina substituída; a reacção efectua-se preferivelmente por meio de tratamento do sal de sódio do composto que tem a fórmula geral II.

Exemplo 1:

Preparação de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina.

Mantêm-se em refluxo, durante 2 horas, 15 g (0,057 moles) de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina em 100 ml de cloreto de cloroacetilo. Despeja-se a mistura em água e gelo com agitação, e o óleo que se separa solidifica. O sólido é separado por filtração, lavado com água e seco.

Cristalizado a partir de acetato de etilo : ponto de fusão 141-143°C, quantidade obtida 15,3 g, rendimento 80%.

De maneira análoga, preparam-se outros produtos intermédios que têm a fórmula geral III, em particular os seguintes:

5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(3-cloropropionil)-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina, ponto de fusão 131-132°C.

5,5-Dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-cloroacetildibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina, ponto de fusão 164-166°C.

5,5-Dióxido de 6-etil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina, ponto de fusão 174-176°C.

5,5-Dióxido de 2-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroace-

1 til-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 183-184°C.

5 5,5-Dióxido de 6-metil-2-metoxi-6,11-dihidro-11-cloroacetildibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 178-179°C.

5,5-Dióxido de 6-propil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 147-148°C.

10 5,5-Dióxido de 2-trifluorometil-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 121-122°C.

15 5,5-Dióxido de 9-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 202-203°C.

20 5,5-Dióxido de 6,9-dimetil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 155-157°C.

5,5-Dióxido de 8-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 158-159°C.

25 5,5-Dióxido de 3-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 209-210°C.

Exemplo 2:

30 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-
-/3-(N,N-dimetilamino)-propionil/c,f/1,2,5tiadiazepina, cloridrato.

35 Adicionaram-se 5,5g (0,037 moles) de
iodeto de sódio a 13 g (0,037 moles) de 5,5-dióxido de
6-metil-6,11-dihidro-11-(3-cloropropionil)-dibenzo/c,f-

1 /-1,2,5/-tiadiazepina em 100 ml de acetona, e aquece-se a
mistura sob refluxo durante 30 minutos. Depois de arrefe-
cimento, adicionaram-se 7 ml de dimetilamina aquosa a
33%, e manteve-se a mistura em agitação à temperatura am-
5 biente durante 16 horas. Concentra-se a mistura e trata-se
o resíduo com HCl a 5 %, separa-se por filtração a fracção
insolúvel e alcaliniza-se o filtrado com NaHCO₃; forma-se
um sólido, que é separado por filtração, lavado com água
e seco.

10 Cristalizado a partir de etanol a 95°,
ponto de fusão 189-190°C, quantidade obtida 10 g, ren-
dimento 68 %.

Exemplo 3:

15 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-
-11-carbamoil-dibenzo-dibenzo/-c,f/-1,2,5/-tiadiazepina.

Adicionaram-se 0,9 g (0,027 moles) de
hidreto de sódio a 80% a 7 g (0,027 moles) de 5,5-dióxido
de 6-metil-6,11-dihidro-dibenzo/-c,f/-1,2,5/-tiadiazepina
20 em 200 ml de dioxano, e aqueceu-se a mistura durante 30
minutos a 80°C. Depois de arrefecimento, adicionaram-se
5,4 g de cloroformiato de triclorometilo gota a gota, com
arrefecimento num banho gelado, e deixou-se a mistura em
25 repouso até ao dia seguinte. Introduziu-se depois NH₃
gasos até saturação, filtrou-se a mistura e concentrou-se
o filtrado e diluiu-se com água. Isto dá um sólido que é
filtrado, lavado e seco.

30 Cristalizado a partir de etanol, ponto
de fusão 240-242°C, quantidade obtida 4,9 g, rendimento
60%.

Exemplo 4:

35 Procedendo conforme descrito para os

11. AGS-333


dois compostos anteriores,preparam-se os compostos adicionais seguintes que têm a fórmula geral I, que são aqui mencionados com os pontos de fusão respectivos:

1. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11- $\left[\begin{array}{c} \text{4-metil-pi-} \\ \text{perazin-1-il) -acetil} \end{array} \right]$ -dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{1,2,5} \\ \text{tiadiazepina,} \end{array} \right]$ ponto de fusão 143-144°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{c,f} \\ \text{1,2,5} \end{array} \right]$ -tiadiazepina.

2. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11- $\left\{ \begin{array}{c} \text{4-(2-} \\ \text{-hidroxietil)-piperazin-1-il} \end{array} \right\}$ -acetil $\left[\begin{array}{c} \text{1,2,5} \\ \text{tiadiazepina} \end{array} \right]$ dicloridrato, ponto de fusão 236-238°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{c,f} \\ \text{1,2,5} \end{array} \right]$ -tiadiazepina.

3. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetil-aminoacetil)-dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{c,f} \\ \text{1,2,5} \end{array} \right]$ -tiadiazepina, ponto de fusão 179-181°C, cloridrato n H₂O, p.f. 198°C dec. (isopropanol/H₂O), obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{c,f} \\ \text{1,2,5} \end{array} \right]$ -tiadiazepina.

4. 5,5-Dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11- $\left[\begin{array}{c} \text{4-metilpiperazin-1-il) -acetil} \end{array} \right]$ -dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{c,f} \\ \text{1,2,5} \end{array} \right]$ -tiadiazepina, ponto de fusão 156-158°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{c,f} \\ \text{1,2,5} \end{array} \right]$ -tiadiazepina.

5. 5,5-Dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11- $\left[\begin{array}{c} \text{4-fenilpiperazin-1-il) -acetil} \end{array} \right]$ -dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{c,f} \\ \text{1,2,5} \end{array} \right]$ -tiadiazepina, ponto de fusão 194-196°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-

1

-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

5

6. 5,5-Dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-
-11-4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il7-acetil}-
-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, dicloridrato,
ponto de fusão 234-236°C, obtido de acordo com o
Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 2-cloro-3,6-
-dimetil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f-
/1,2,5tiadiazepina.

10

7. 5,5-Dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-
-4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il7-acetil}-di-
benzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão
180-182°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a par-
tir de 5,5-dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-
-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadia-
zepina.

15

8. 5,5-Dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-
-(N-isopropilamino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tia-
diazepina, cloridrato, ponto de fusão 248-250°C,
obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de
5,5-dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-
-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

20

9. 5,5-Dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-
-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tia-
diazepina, cloridrato, ponto de fusão 240-242°C,
obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-
-dióxido de 2-cloro-3,6-dimetil-6,11-dihidro-11-
-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

25

30

10. 5,5-Dióxido de 2-metoxi-6-metil-6,11-dihidro-11-
-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tia-
diazepina, cloridrato, ponto de fusão 270°-272°C,
obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-
-dióxido de 2-metoxi-6-metil-6,11-dihidro-11-cloro-

35

16 AGO 1982

1 acetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

5 11. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetil-carbonil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 170-171°C, obtido de acordo com o Exemplo 3 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-

10 12. 5,5-Dióxido de 6-etil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetil-amino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 115-116°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-etil-6,11-

15 13. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dietil-amino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 161-162°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-

20 14. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N-isopropil-amino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, pon-

25 to de fusão 115-117°C, obtido de acordo com o Exem-

30 15. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N-t-butil-amino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, pon-

35 16. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-/(morfolin-1-il)-acetil/c,f/1,2,5tiadiazepina,

11.069/989
at

ponto de fusão 129-131°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5-tiadiazepina.

17. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-/(4-metil-piperidin-1-il)-acetil/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 159-160°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5-tiadiazepina.

18. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-/(pirrolidin-1-il)-acetil/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 175-177°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

19. 5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N-metil-amino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 135-137°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

20. 5,5-Dióxido de 2-cloro-6-metil-6,11-(N,N-dimetil-amino-acetil)-dibenzo/c,ftiadiazepina, ponto de fusão 138°-139°C, obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 2-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

21. 5,5-Dióxido de 6-propil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetil-amino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5, cloridrato ponto de fusão 147-149°C, obtido de acordo com o

11. AGO 1989

- 1 Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6-propil-
-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5-
-tiadiazepina.
- 5 22. 5,5-Dióxido de 9-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-
-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5-
-tiadiazepina, ponto de fusão 175-176°C, obtido
de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido
de 9-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-di-
benzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.
- 10 23. 5,5-Dióxido de 6,9-dimetil-6,11-dihidro-11-(N,N-
-dimetilamino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadia-
zepina, ponto de fusão 135-137°C, obtido de acor-
do com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 6,9-
-dimetil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f-
-/1,2,5tiadiazepina.
- 15 24. 5,5-Dióxido de 8-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-
-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo/1,2,5tiadiaze-
pina, ponto de fusão 132-133°C, obtido de acordo
com o Exemplo 2 a partir de 5,5-dióxido de 8-clo-
ro-6-metil-6,11-dihidro-11-cloroacetil-dibenzo/c,f/
-/1,2,5tiadiazepina.
- 20 25. 5,5-Dióxido de 3-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-
-(N,N-dimetilamino-acetil)dibenzo/c,f/1,2,5tia-
diazepina, cloridrato; ponto de fusão 163-165°C
dec., obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de
5,5-dióxido de 3-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-
-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.
- 25 26. 5,5-Dióxido de 2-trifluorometil-6-metil-6,11-dihi-
dro-11-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo/c,f-
/1,2,5tiadiazepina, ponto de fusão 156-157°C,
obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de 5,5-
-dióxido de 2-trifluorometil-6-metil-6,11-dihidro-
- 30
35

11. AGO 1989

1 -11-cloroacetil-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina.

5 A avaliação farmacológica foi efectuada por meio de várias experiências que produzem a actividade psicotrópica, em particular a do tipo antidepressivo (Willner, 1984, Psychopharmacology 83:1). Os compostos do presente invento são activos, por exemplo no "test de apomorfina" (Puech et al., 1981, Psychopharmacology 75: 84).

10 Em particular, o 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina tem as seguintes características farmacêuticas: a) ED-50 em acção na hipotermia por apomorfina (Puech et al., 1981, Psychopharmacology 75:84) em ratinhos = 13,5 mg/kg por via oral e 4,7 mg/kg por via intra
15 peritoneal; b) dose oral mínima eficaz em acção contra hipotermia induzida por reserpina (Bourin et al., 1983, Arzneimittel-Forsch/Drug Res 33:1173) em ratinhos = 25 mg/kg; c) LD-50 oral em ratinhos = 1920 mg/kg; d) não induz
20 convulsões; e) não altera a actividade motora; f) não altera a tensão arterial; g) induz efeitos anticolinérgicos muito fracos; h) não é cárdio-tóxico; i) diminui úlceras duodenais.

25 O Quadro 1 resume os resultados da experiência.

30 Nas mesmas condições experimentais utilizadas por nós, 5,5-dióxido de 6-metil-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-dibenzo/c,f/1,2,5tiadiazepina (um dos compostos mais interessantes entre os da Patente US 3.274.058) apresenta as seguintes características farmacológicas: a) dose oral mínima eficaz em acção contra hipotermia induzida por reserpina em ratinhos = 100 mg/kg; b) LD-50 oral em ratinhos = 655 mg/kg;
35 c) induz convulsões; d) aumenta a actividade motora;

11. AGO. 1989

1 e) aumenta a tensão arterial; f) tem efeito antocoli-
nérgido.

5 Os compostos aos quais diz respeito o
presente pedido de patente são apropriados para adminis-
tração por via oral ou parentérica e em supositórios na
forma de: comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, xaropes,
gel spray, loções, suspensões, soluções injectáveis e su-
positórios.

10 As preparações farmacêuticas apropria-
das para administração contêm os compostos, que são a ma-
téria do presente invento, numa quantidade entre 0,1 e 30%
preferivelmente entre 0,5 e 10% em peso, numa mistura com
15 os excipientes usuais, por agentes de gelação, bases de
supositórios, auxiliares para comprimidos e outros exci-
pientes para os ingredientes activos, por exemplo antioxi-
dantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumas, aromati-
zantes, preservantes, solubilizantes e corantes.

20 É aconselhável administrar o composto
activo em uma ou mais doses diárias entre 0,1 e 50 mg/kg
de peso corporal, preferivelmente entre 0,5 e 20 mg/ de
peso corporal.

25 As doses óptimas e a via de administra-
ção dos compostos activos, necessárias para qualquer caso
particular, são facilmente determinadas por qualquer pes-
soa especialista na técnica de acordo com a sua experiên-
cia.

30 O presente invento compreende também
preparações farmacêuticas que representam combinações de
um ou mais compostos, que são objecto do presente inven-
to, como preparações puras que representam combinações de
um ou mais compostos, objecto do invento, e um ou mais
35 compostos que são farmacêuticamente activos em relação ao
sistema nervoso central.

QUADRO 1

Composto	Inibição de Hipotermia (+) a partir de Apol6: ED-50	LD-50 (mg/kg/oral) (++)
1	++	1500-2000
2	++	750-1000
3	+	maior do que 2000
4	+	500-700
5	+	100-1500
6	++	1500-2000
imipramina	++	menor do que 350

(+) Apomorfina 16mg/kg (Apol6) foi administrada a ratinhos machos suíços por via subcutânea, 30 minutos antes da medição da temperatura rectal. Os compostos foram administrados por via oral, 60 minutos antes da medição da temperatura rectal.

ED-50 = dose de composto que diminui em 50% a hipotermia por Apomorfina administrada a 16 mg/kg por via subcutânea: ++ = ED-50 compreendida na gama de 4-15 mg/kg/oral
+ = ED-50 compreendida na gama de 15-25 mg/kg/oral

(++) LD-50 = dose de composto que provoca a morte de 50% dos ratinhos (ratinhos machos suíços) depois de 14 dias

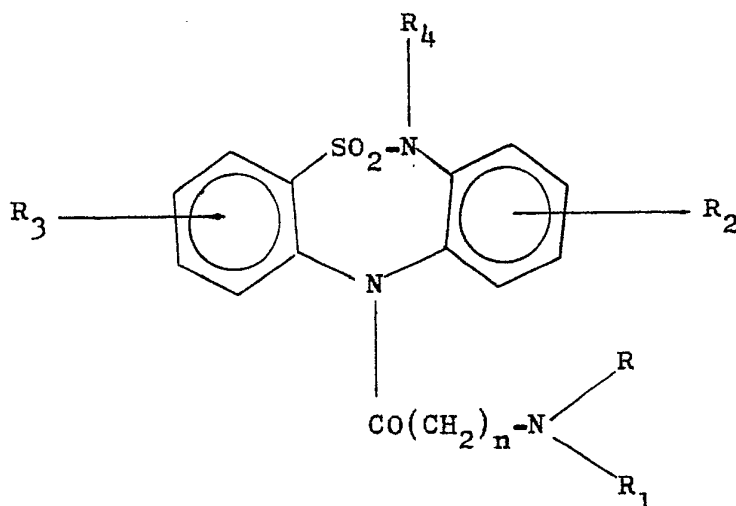
QUADRO 1 (continuação)

1. 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-(N,N-dimetilamino-acetil)dibenzo[c,f][1,2,5]-
tiadiazepina
2. 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N-metilamino-acetil)dibenzo[c,f][1,2,5]-
tiadiazepina
3. 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dietilamino-acetil)dibenzo[c,f][1,2,5]-
tiadiazepina
4. 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-/3-(N,N-dimetilamino)propionil/7propionil/7-
dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina
5. 5,5-dióxido de 8-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetilamino-acetil)dibenzo-
[c,f][1,2,5]tiadiazepina
6. 5,5-dióxido de 6,9-dimetil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetilamino-acetil)dibenzo-
[c,f][1,2,5]tiadiazepina

O depósito do primeiro pedido para o invento acima descrito foi efectuado em Itália em 12 de Agosto de 1988 sob o No. 9466 A/88.

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª - Processo para a preparação de novos derivados de 5,5-dióxido de 11-carbonil-6,11-dihidro-dibenzo[c,f][1,2,5]tiadiazepina que têm a fórmula geral



na qual - R e R₁, que podem ser diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um grupo (C₁-C₅)alquilo ou (C₁-C₄)hidroxialquilo, ou R e R₂ conjuntamente podem formar um anel heterocíclico com 5 elementos e/ou 6 elementos que pode conter um heteroátomo adicional,

- R₂ e R₃, que podem ser diferentes, representam um átomo de hidrogénio, um (C₁-C₃)alcoxi,

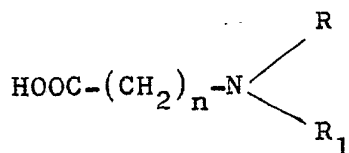
11. AGO. 1989

(C₁-C₃)alquilo, nitro, amino ou (C₁-C₃)alquil-amino, halogéneo, halogenoalquilo ou hidroxilo,
- R₄ representa um átomo de hidrogénio ou grupo (C₁-C₄)-alquilo, alquilarilo ou (C₁-C₆)alquil-amino, e n toma valores de 0, 1 ou 2,

caracterizado por compreender o tratamento de 5,5-dióxido de 6,11-dihidro-dibenzo[c,f]-[1,2,5]tiadiazepina com um halogeneto ω-halogenoacilcilo que tem a fórmula geral HalCO(CH₂)_nHal, em que Hal representa halogéneo e n = 0, 1 ou 2, e o tratamento do derivado 11- (ω-halogenoalquilo) assim obtido, em forma pura ou impura, à temperatura ambiente ou com aquecimento até refluxo, com a amina, amoníaco ou composto heterocíclico apropriados num dissolvente orgânico, ou empregando a amina ou o composto heterocíclico em excesso, sem dissolvente.

2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se n = 0, o tratamento ser efectuado com um derivado de ácido carbónico.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o 5,5-dióxido de 6,11-dihidro-dibenzo[c,f]/[1,2,5]tiadiazepina ser tratado alternativamente com um derivado de um ácido que tem a fórmula



em que R, R₁ e n são conforme definido na reivindicação 1.

4ª - Processo para a preparação de um sal

farmaceuticamente aceitável de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sal ser obtido por adição de um ácido ou halogeneto alquilo.

5ª - Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto obtido ter uma fórmula geral em que R_2 e R_3 são hidrogénio, R_4 é metilo, n é 1 ou 2, e R e R_1 são hidrogénio, metilo ou etilo.

6ª - Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser escolhido no grupo que compreende:

5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo[c,f]/1,2,5-tiadiazepina

5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-3-(N,N-dimetilamino)-propionil-7-dibenzo[c,f]/1,2,5-tiadiazepina

5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dietilamino-acetil)-dibenzo[c,f]/1,2,5-tiadiazepina,

5,5-Dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N-metilamino-acetil)-dibenzo[c,f]/1,2,5-tiadiazepina

5,5-Dióxido de 6,9-dimetil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo[c,f]/1,2,5-tiadiazepina

5,5-Dióxido de 8-cloro-6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo[c,f]/1,2,5-tiadiazepina.

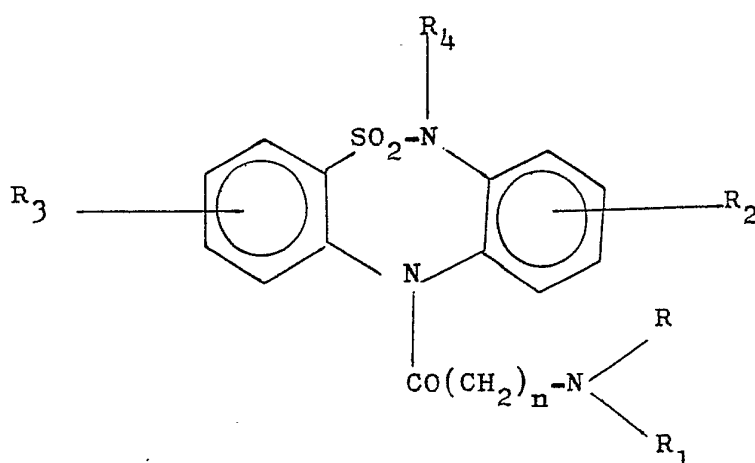
7ª - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um sal por adição de ácido, de acordo com a reivindicação 1, farmaceuticamente aceitável, de 5,5-dióxido de 6-metil-6,11-dihidro-11-(N,N-dimetilamino-acetil)-dibenzo[c,f]/1,2,5-tiadiazepina.

pina.

8ª - Processo de acordo com as reivindicações anteriores para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender uma dose activa para a sua acção sobre o sistema nervoso central e particularmente para a acção antidepressiva, de pelo menos, de acordo com a reivindicação 1, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável.

9ª - Processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a referida composição estar numa forma apropriada para administração oral, parentérica ou rectal.

10ª - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por compreender uma quantidade eficaz de um composto que actua sobre o sistema nervoso central, particularmente devido à sua acção antidepressiva escolhida do grupo que compreende derivados de 5,5-dióxido de 11-carbonilo-6,11-dihidro-dibenzo[*c,f*][1,2,5]-tiadiazepina que tem a fórmula



na qual R, R₁, R₂, R₃, R₄ e n têm os significados indicados na reivindicação 1.

1 11ª - Processo para a preparação de um
composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado
por o referido composto obtido ser apropriado para admi-
5 nistração oral, parentérica ou rectal.

Lisboa, 11. AGO. 89

10 Por A.MENARINI Industrie Farmaceutichi Riunite S.r.l

O AGENTE OFICIAL



15 VASCO MARQUES LEITE

Agente Oficial

da Propriedade Industrial

Centro - Arco da Conceição, 3, 1.º-1100 LISBOA