



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

262485

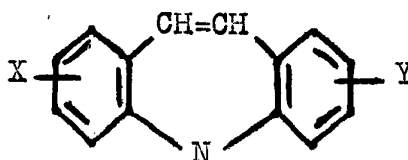
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA AZEPINA", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY, A.G. domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la azepina, así como a las sustancias obtenibles con arreglo a este procedimiento que son apropiadas como productos intermedios para la síntesis de medicamentos, particularmente en el terreno de agentes antialérgicos y psicoterapéuticos.

Se ha encontrado sorprendentemente que, partiendo de 5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepinas de fórmula general





262485

en la que significan

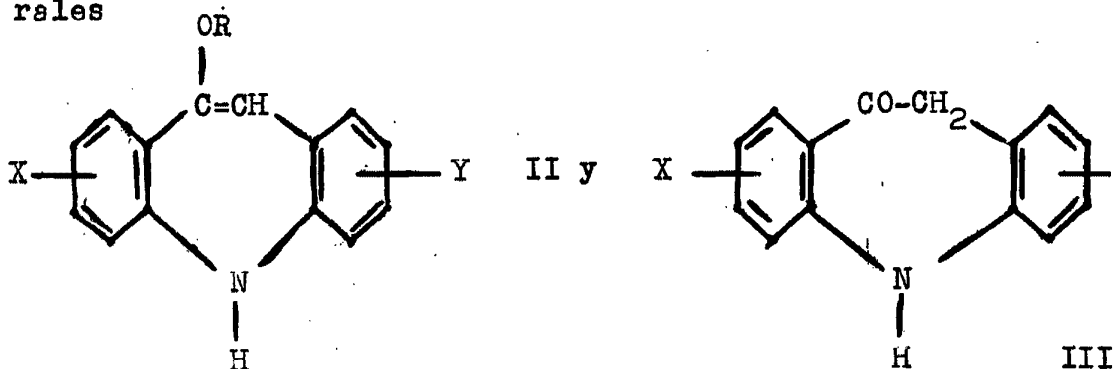
X hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,

Y hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquilo de bajo peso molecular, y

5.

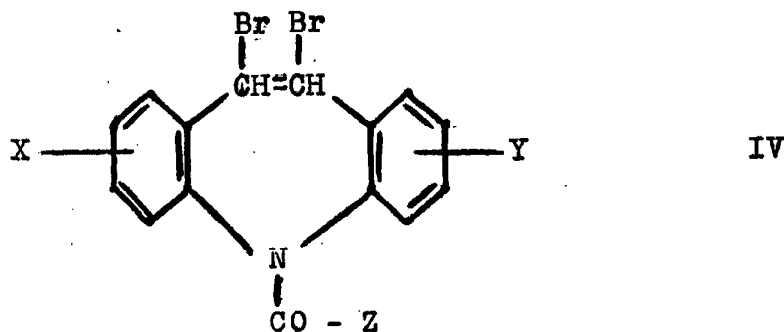
Z un radical alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,

son obtenidas en rendimiento bueno 10-alcoxi-5H-dibenzo[b,f]azepinas y 5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-onas de fórmulas generales



10. en las que R significa un radical alquilo o alqueno de bajo peso molecular, y X e Y tienen la significación antes indicada haciendo reaccionar con compuestos de fórmula general I bromo transformando las 5-acil-10,11-dibromo-10,11,-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas obtenidas, eventualmente substituídas, de fórmula general

15.

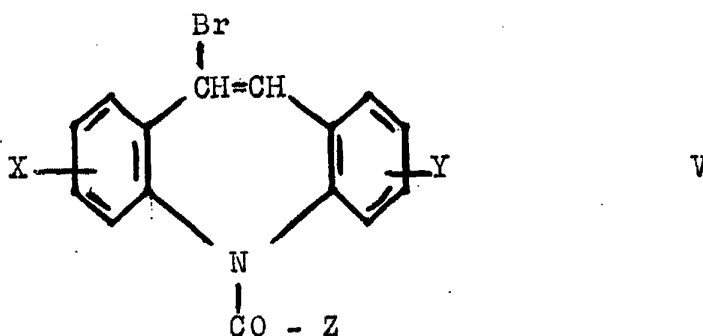


en la que X, Y y Z tienen la significación antes indi



262485

5. cada, mediante tratamiento con por lo menos la cantidad dobl
molar de un compuesto de metal alcalino de un alcohol o alqu
nol de bajo peso molecular, en compuestos de fórmula general
II, y hidrolizando los citados en último lugar, eventualmen
te, preferentemente ácido, en compuestos de fórmula general
III. De los compuestos de dibromo de fórmula general IV se
originan, por disociación de ácido bromhídrico, primero
monobromocompuestos de fórmula general



10. en la que X, Y y Z tienen el significado antes indicado. Es
ta disociación de ácido bromhídrico puede ser llevada a cabo
asimismo, en una fase operatoria particular, a cuyo efecto
como medios que disocian ácido bromhídrico pueden ser utili
zados no solamente alcoholatos alcalinos, sino también otras
substancias básicas inorgánicas u orgánicas, así por ejemplo
15. hidróxido sódico o potásico en solución alcohólica que even
tualmente contiene agua, de temperatura ambiente. En la
transformación de compuestos de fórmula general IV o V en
tales de fórmula general II, se utiliza preferentemente un
exceso mayor en alcoholato de metal alcalino, es decir
20. aproximadamente 5 - 10 moles por mol de compuesto de azepina
en el alcohol correspondiente al componente de alcoholato a,
o cerca a la temperatura de ebullición del mismo.

Tiempos reaccionales más largos, por ejemplo entre 1
y 48 horas son indicados para el logro de una transposición



262485

- completa. El exceso de alcoholato es disminuído con empleo de sustancias de partida de fórmula general V, convenientemente sólo por un mol. El radical de ácido -CO-Z, vg. un radical acetilo, forma durante el transcurso de la transposición con el alcohol del alcoholato un éster, de manera que su disociación no causa ningún gasto en alcoholato y que la reacción puede ser, considerada como terminada, cuando todo el bromo está presente como bromuro de metal alcalino.
- 5.
- Apropiados como componente de alcoholato, y alcanoles y alquenoles como disolventes, son por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, alcohol n-amílico, alcohol isoamílico, alcohol alílico, alcohol metálico y alcohol crotilico, a cuyo efecto se prefieren metanol y etanol, siempre que hayan de ser preparadas como sustancias finales 5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-onas.
- 10.
- 15.
- Sorprendentemente, y decisiva para el logro de toda la sucesión reaccional, es la sustituibilidad del átomo de bromo de reacción lenta que se encuentra en un enlace doble de carácter alifático, en los productos intermedios de fórmula general V, o bien los compuestos correspondientes, desecilados en el transcurso de la reacción, por un grupo alcoxi o alquenciloxi. Los compuestos resultantes de fórmula general II presentan el carácter de éteres enólicos y pueden ser transformados fácilmente por hidrólisis en los correspondientes cetocompuestos de fórmula general III, mientras que por otra parte la transformación directa de los monobromocompuestos de fórmula general V en cetonas de fórmula general III no se logra. Debido a la reaccionabilidad de la agrupación atómica que se forma en la hidrólisis, es ventajoso, llevarse cabo esta en medio ácido, por ejemplo por breve calentamiento en ácido clorhídrico 0,5-5-n.
- 20.
- 25.
- 30.



26485

- Substancias de partida de fórmula general I son por ejemplo, la 5-acetil-5H-dibenzo**[b,f]**azepina (5-acetil-imino-estilbeno), 5-acetil-3-cloro-5H-dibenzo**[b,f]**azepina, 5-acetil-3-bromo-5H-dibenzo**[b,f]**azepina, 5-acetil-3-etil-5H-dibenzo**[b,f]**azepina y 5-acetil-3,7-dicloro-5H-dibenzo**[b,f]**azepina.
5. Estos compuestos pueden ser preparados mediante acetilación de las correspondientes 5H-dibenzo**[b,f]**azepinas pero pueden ser preparados asimismo por vía más directa a base de las correspondientes 10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**azepinas por acetilación, bromación de los N-acetilderivados en posición 10 mediante bromosuccinimida y disociación de ácido bromhídrico, bajo condiciones que conservan el grupo N-acetilo, vg. mediante lejía alcalina acuosoalcohólica a temperatura entre unos 20-50°, o mediante bases orgánicas terciarias, como por ejemplo colidina en caliente, a consecuencia de lo cual la renovada acetilación de las 5H-dibenzo**[b,f]**azepinas que se originan bajo condiciones más enérgicas resulta innecesaria.
- 10.
- 15.

Los siguientes ejemplos dilucidarán más detalladamente la realización del procedimiento según la invención. Las partes en ellos significan partes en peso; estas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

20.

25. E J E M P L O 1.

- a) Se adiciona a gotas a una solución de 600 partes de 5-acetil-5H-dibenzo**[b,f]**azepina en 1200 partes en volumen de cloroformo, bajo agitación a 5-10°, 407 partes de bromo en 250 partes en volumen de cloroformo. La solución decolorada seguidamente es enfriada bajo agitación a -10°, presen-
- 30.



262485

- tándose cristalización de la 5-acetil-10,11-dibromo-10,11-dro-5H-dibenzo[b,f]azepina. Es separada por aspiración y se da al vacío, punto de fusión: 136-138°.
5. b) 485 partes del dibromocompuesto anterior son disueltas a 40° en 1500 partes en volumen de dioxano y la solución a continuación es enfriada a 20°, a cuyo efecto no debe producirse ninguna cristalización. A 20-25° es adicionada bajo agitación una solución de 76 partes de hidróxido potásico en 342 partes en volumen de alcohol absoluto dentro de 15 -
10. 25 minutos. Seguidamente es agitada la solución reaccional rante 14 horas a temperatura ambiente, siendo entonces vertida en 5000 partes de agua. Al efecto cristaliza la 5-acetil-10-bromo-5H-dibenzo[b,f]azepina. Es separada por aspiración y recristalizada de alcohol. Punto de fusión 109-110°.
15. c) En una solución de 50 partes de sodio en 1000 parte en volumen de alcohol absoluto son incorporadas bajo energética agitación 157 partes de 5-acetil-10-bromo-5H-dibenzo[b,f]azepina, hierviéndose seguidamente la solución bajo reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento la solución reaccional es vertida bajo energética agitación en 5000 partes de agua, a cuyo efecto se precipita el producto bruto. Es separado por aspiración y disuelto en éter. La solución etérea es lavada a fondo con agua, secada y evaporada. El residuo es
20. recristalizado, primero de alcohol y luego de ligroína, obteniéndose al efecto la 10-etoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina del punto de fusión 132-133°. De modo análogo son obtenidas la 10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina, punto de fusión 124°, la 10-n-butoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina, punto de fusión 113-114°
25. la 10-metoxi-3,7-dicloro-5H-dibenzo[b,f]azepina, punto de fusión 182-183°, y la 2-metoxi-10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azep
- 30.



262485

5. d) 2 partes de 10-etoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina son suspendidas en 20 partes en volumen de ácido clorhídrico 2-n y hervidas durante 10 minutos bajo reflujo, a cuyo efecto primero se licua la substancia suspendida, volviendo seguidamente a solidificarse. Se enfría la mezcla reaccional, se separa por aspiración la 5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-ona bruta lavándola con agua a neutralidad. Después de recristalización de alcohol funde a 145-146°.

10. De modo análogo se obtiene la 3,7-dicloro-5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-ona del punto de fusión 318-320°, la 3,7-dimetil-5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-ona y la 2-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-ona.

E J E M P L O 2.

15. En una solución de 135 partes de metilato sódico en 1000 partes en volumen de metanol destilado son incorporada 125 partes de la 5-acetil-10,11-dibromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina preparada según el ejemplo 1 a) y el conjunto es hervido durante 16 horas bajo agitación y reflujo. Seguidamente se separa por destilación unas 500 partes en volumen de metanol, hirviendo la mezcla reaccional remanente
20. bajo reflujo durante ulteriores 24 horas. Después del enfriamiento se adiciona paulatinamente 500 partes de agua, se separa por aspiración los cristales precipitados, lavándolos a fondo con agua y secándolos al vacío a 60°. Seguidamente se
25. recristalizados de 350 partes en volumen de etanol absoluto y se obtiene la 10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina del punto de fusión 124°.

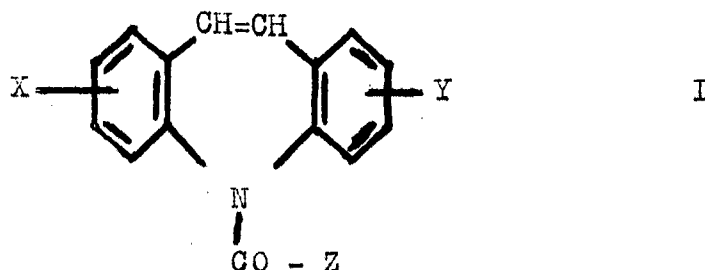


262485

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nueva y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza nº 80 634 del 16 de Noviembre de 1959:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la azepina, caracterizado porque se hace reaccionar bromo con un compuesto de fórmula general



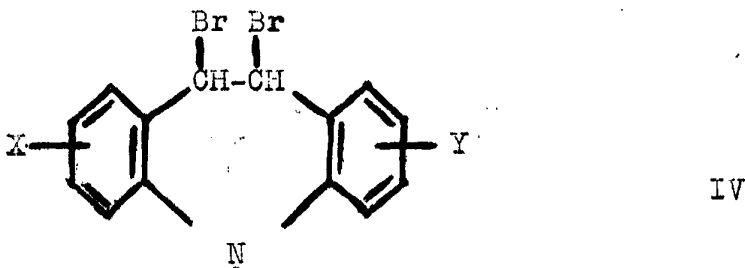
en la que significan

X hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,

10. Y hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquilo de bajo peso molecular, y

Z un radical alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,

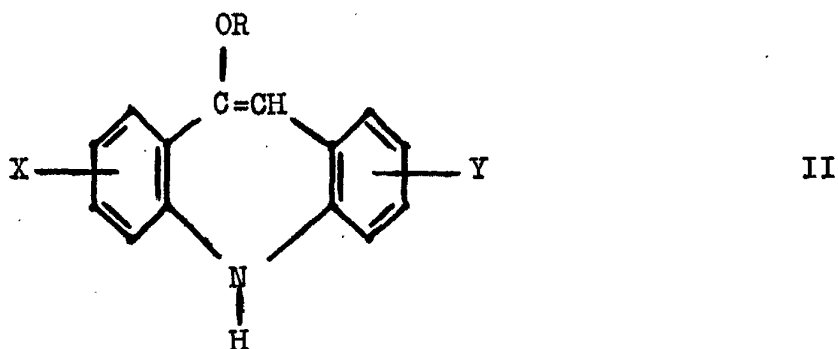
porque se transforma el compuesto de dibromo obtenido, de fórmula general



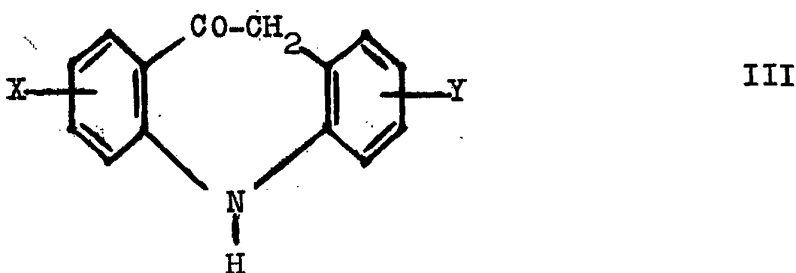


202485

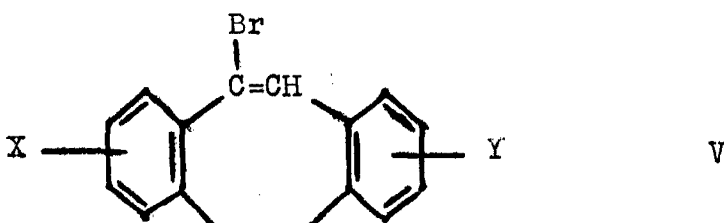
mediante tratamiento con por lo menos la doble cantidad molar de un compuesto de metal alcalino de un alcohol o alqueno de bajo peso molecular en un compuesto de fórmula general



5. en la que R significa un radical alquilo o alqueno de bajo peso molecular, y porque se hidroliza este último en caso deseado, preferentemente ácido, en un compuesto de fórmula general



10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma un compuesto de dibromo de fórmula general IV indicada en la reivindicación 1, primero mediante disociación de ácido bromhídrico mediante una sustancia básica inorgánica u orgánica, en un compuesto de fórmula general





262485

en la que X, Y y Z tienen la significación indicada en la reivindicación 1, y porque este último es tratado con por lo menos la cantidad equimolar de un compuesto de metal alcalino de un alcohol o alquienol de bajo peso molecular.

5. 3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la azepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10. Madrid, a 15 de Noviembre de 1960.

J. R. GEIGY A.G.

P. a.

JAIMÉ IZERN MIRALLES

P. P.

tr: jpt

R/rm.