



262487

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

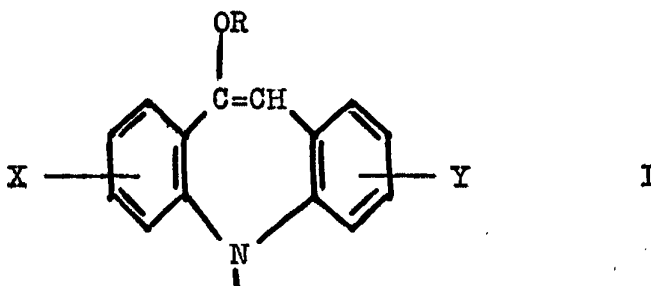
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

5. Las 5H-dibenzo- $\sqrt{b, f}$ -azepinas substituidas en posición 10, así como derivados de las mismas, no se conocían anteriormente. Ahora se ha descubierto que los N-derivados de tales compuestos correspondientes a la fórmula general





262487

en la que

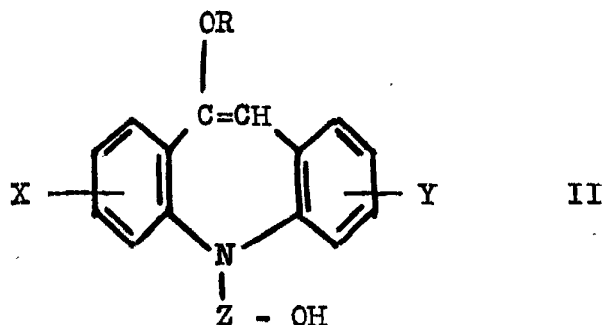
- R significa un radical alquilo o alquenilo de peso molecular bajo,
- 5. X significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo o alcoxi de peso molecular bajo,
- Y significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo de peso molecular bajo,
- Z significa un radical alquileo, ramificado o de cadena recta, con 2 a 6 átomos de carbono, y
- 10. Am significa un grupo dialquilamino de peso molecular bajo

pudiendo ambos radicales alquilo de Am estar unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanciloxi-alquilimino,

- 15. poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antialérgica, antiemética, anticonvulsiva y sedante además de potenciar la acción de otros medicamentos, en particular de los narcóticos. Por otra parte, pueden servir también como productos intermedios para la preparación de otros
- 20. agentes medicamentosos; por ejemplo, se les puede transformar de preferencia por hidrólisis ácida, en la correspondiente 5H-dibenzo- $\sqrt{b, f}$ -azepina-10-(11H)-ona substituída en 5.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un éster reaccionable de un compuesto de la fórmula general

25.





262487

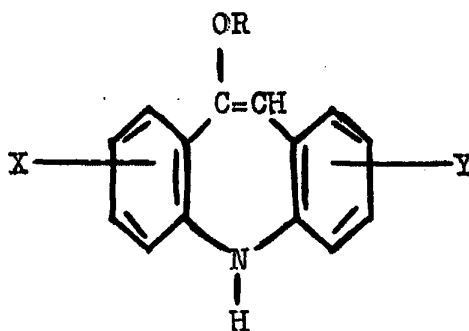
en la que R, X, Y y Z tienen el significado indicado antes, en particular un haluro, con una amina secundaria de la fórmula general

Am - H

III

en la que Am tiene el significado indicado antes.

5. La reacción se realiza por ejemplo a temperatura moderadamente elevada, de 80 a 120° por ejemplo, en un disolvente inerte como, por ejemplo, un alcohol o una alcanona de peso molecular bajo, siendo conveniente emplear como agente fijador de ácido un exceso de la amina que se hace reaccionar. Según el punto de ebullición de la amina y del disolvente que se emplean, así como según la temperatura de reacción necesaria, dicha reacción se ha de efectuar eventualmente en recipiente cerrado. Se llega, por ejemplo, a ésteres reaccionables de compuestos de la fórmula general II haciendo reaccionar compuestos alcalinometálicos de 10-alcoxi- o 10-alquenciloxi-5H-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -azepina de la fórmula general



IV

- en la que R, X e Y tienen el significado indicado antes, con dihalogen-alcanos no geminales, en particular los que tienen dos átomos distintos de halógeno, o con ésteres halogenalquílicos de ácido arilsulfónico. Los ésteres reaccio-
- 20.



262487

nables de compuestos de la fórmula general II se hacen reaccionar, por ejemplo, con dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-metil-piperazina, 4-hidroxi-etil-piperazina o 4-acetoxi-etil-piperazina.

5.

Por adición de ésteres reaccionables, en particular haluros o sulfatos, de alcoholes alifáticos o aralifáticos, por ejemplo de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo o cloruro de bencilo, se originan de las aminas terciarias de la fórmula general I, de manera ordinaria, compuestos amónicos monocuaternarios, al mismo tiempo que reacciona el grupo Am.

10.

Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandi-sulfónico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido benzoico y el ácido ftálico, las bases terciarias forman sales que son en parte solubles en agua.

15.

20.

El ejemplo que sigue se propone aclarar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. En él, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

25.

#### E J E M P L O

15 partes de 5-(gamma-cloropropil)-10-metoxi-5H-dibenzo- $\left[ \begin{smallmatrix} b, \\ f \end{smallmatrix} \right]$ -azepina se disuelven en solución bencénica concentrada de 4-metilpiperazina (200 partes) y se calienta la mezcla durante 20 horas al reflujo a 80°C. Se excluye el disolvente y

30.



262487

la metilpiperazina excedente, se distribuye el residuo entre amoníaco 5-n y éter, se separa la fase etérea y se la extrae con ácido clorhídrico 2-n, se alcaliniza rápidamente la fase ácidoacuosa, se la extrae con éter, se lava con agua el extracto etéreo, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se destila y de ese modo se obtiene la 5- $\sqrt{\text{gamma}}$ (4'-metilpiperazino)-propil-10-metoxi-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina, de p.e. 0,03 195°.

De manera análoga pueden prepararse, por ejemplo, los compuestos siguientes:

- 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10-etoxi-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina  
p.e. 0,001 160-161°
- 5-(beta-dimetilamino-etil)-10-metoxi-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina  
p.f. 90°
- 5-(gamma-piperidino-propil)-10-metoxi-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina  
p.e. 0,01 191-193°
- 5-(beta-pirrolidino-etil)-10-etoxi-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina  
p.e. 0,001 162°
- 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10-metoxi-3,7-dicloro-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina  
p.f. 96°
- 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10-n-butoxi-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina  
p.e. 0,003 173°
- 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10-metoxi-5H-dibenzo- $\sqrt{\text{b, f}}$ -azepina  
p.e. 0,001 170°

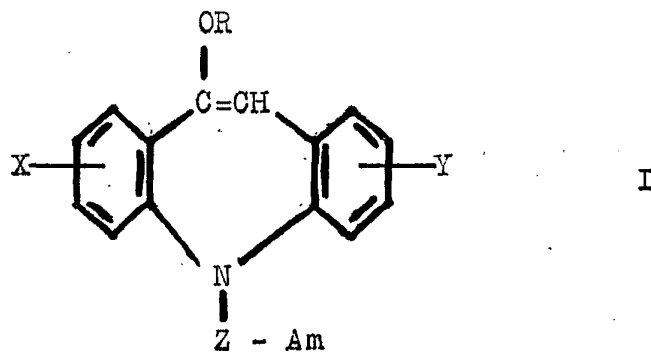


262487

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza Nº 80 635 del 16 de Noviembre de 1959:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general
- 5.



en la que

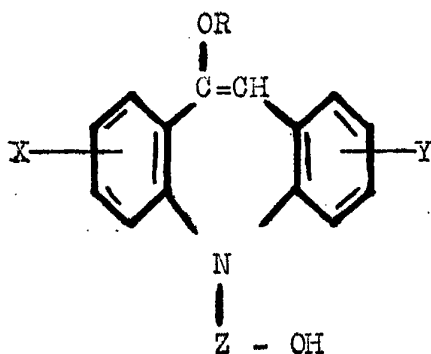
- R significa un radical alquilo o alquenilo de peso molecular bajo,
10. X significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo o alcoxi de peso molecular bajo,
- Y significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo de peso molecular bajo,
15. Z significa un radical alquilenos, ramificado o de cadena recta, con 2 a 6 átomos de carbono, y
- Am significa un grupo dialquilamino de peso mole-



262487

cular bajo,

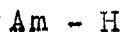
5. pudiendo los dos radicales alquilo de Am estar unidos entre sí, directamente o por medio de un átomo de oxígeno, un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanoiloxialquilimino, y tamoién, si se desea, sus sales o compuestos amónicos cuaternarios, haciendo reaccionar un éster reaccionable de un compuesto de la fórmula general



II

en la que

10. R, X, Y y Z tienen el significado indicado antes, y en particular un haluro, con una amina secundaria de la fórmula general



III

en la que

15. Am tiene el significado indicado antes, y la base terciaria así obtenida puede transformarse, si se desea, en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, o, por adición de un éster reaccionable de un alcohol alifático o aralifático, en un compuesto amónico cuaternario.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos



compuestos N-heterocíclicos.

262487

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

5. Madrid, a 15 de Noviembre de 1960.

J. R. GEIGY A.G.

p. e.

JAIME ISERN MITALLES  
P. P.

tr:sb

R/rm.