



262489

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 DERIVADOS AZEPINICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

-----:cOo:-----

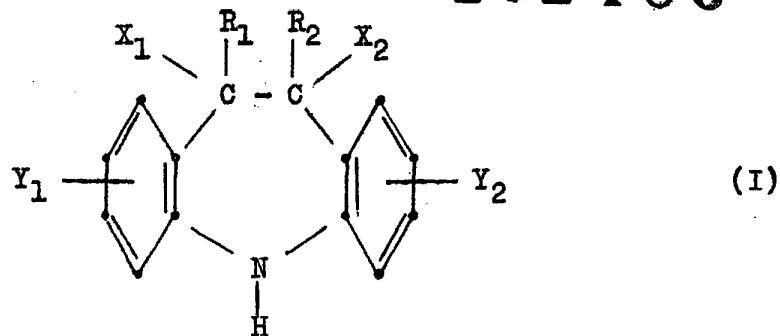
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados azepínicos, así como a las materias obtenidas según ese procedimiento, que son aptas como productos intermedios para síntesis de sustancias medicamentosas, en particular en el terreno de los antialérgicos y la psicoterapéutica.

Se ha descubierto que pueden prepararse nuevos derivados azepínicos de la fórmula general



262489



en la que

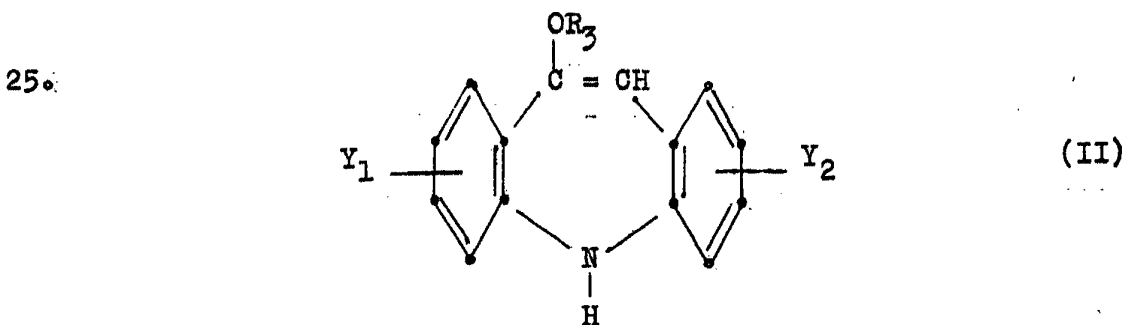
10. R_1 significa un radical alquilo, alqueno, arilo o aralquilo, en el que los grupos metileno pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno y los núcleos de benceno pueden estar substituídos por halógeno,

15. R_2 significa hidrógeno o un radical alquilo o alqueno,

X_1 y X_2 significan hidrógeno o, juntas, un enlace adicional y

20. Y_1 e Y_2 significan, independientemente una de otra, hidrógeno, átomos de halógeno o radicales alquilo inferiores y uno de los símbolos significa también un radical alcoxi inferior,

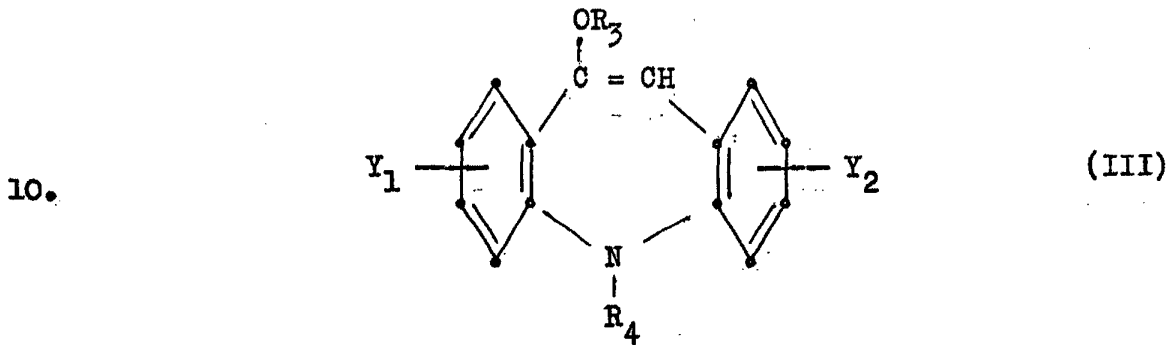
haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general



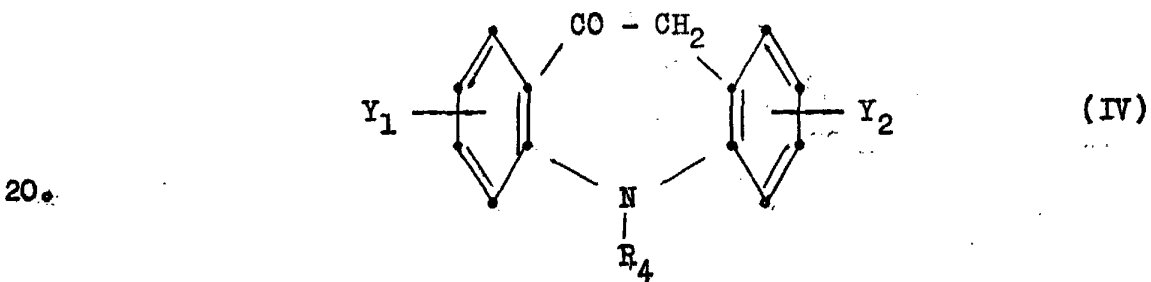
30.



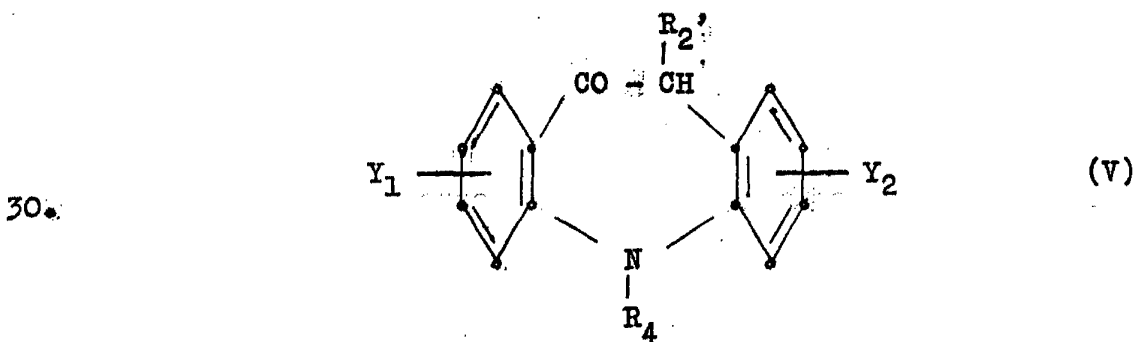
5. en la que R_3 significa un radical alquilo inferior, en presencia de un agente básico de condensación, con ésteres reaccionables de alcoholes o arilmetanoles de peso molecular bajo, hidrolizando, de preferencia en forma ácida, los productos de la reacción, de la fórmula general



15. en la que R_4 significa un radical alquilo inferior o un radical arilmetilo, para formar compuestos de la fórmula general



25. transformando éstos, si se desea, por tratamiento con ésteres reaccionables de alcoholes o alquenoles inferiores en presencia de un agente básico de condensación, en compuestos de la fórmula general



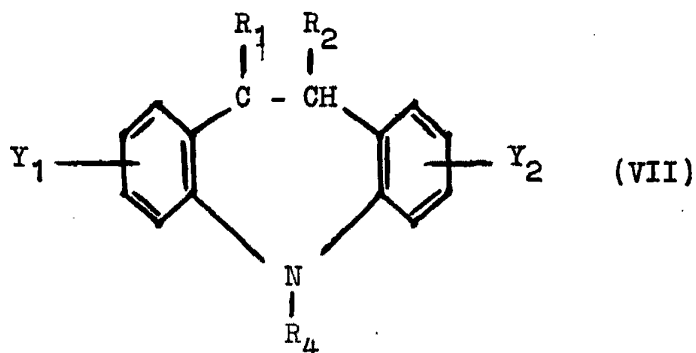
262489



en la que R_2' significa un radical alquilo o alquenilo inferior, haciendo reaccionar a continuación según Grignard los compuestos de la fórmula general IV o V con compuestos de la fórmula general

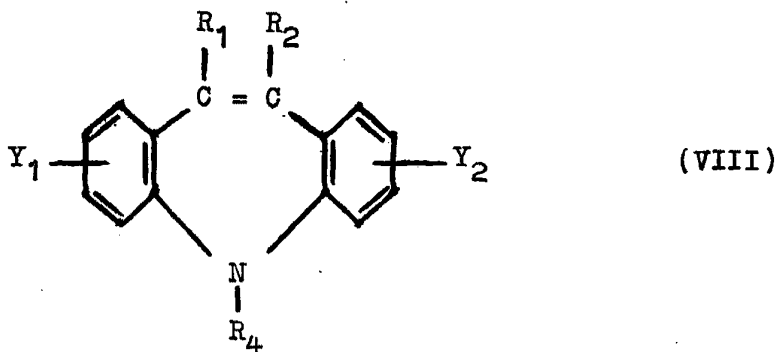


5. en la que Hal significa cloro, bromo o yodo, sometiendo los compuestos hidroxil originados, de la fórmula general



a condiciones de desdoblamiento de agua, reduciendo o hidrogenando en posición 10,11, si se desea, los compuestos así obtenidos, de la fórmula general

10.



y tratando los compuestos de la fórmula general VIII, o sus



derivados 10,11-dihidro, con un ácido halogenhídrico concentrado, para desdeblar el radical R₄.

Materiales de partida de la fórmula general II son, por ejemplo, la 10-metoxi-5H-dibenzo- \langle b,f \rangle -azepina, de punto

5. de fusión 124°; la 10-etoxi-5H-dibenzo- \langle b,f \rangle -azepina, de punto de fusión 132-133°; la 10-n-butoxi-5H-dibenzo- \langle b,f \rangle -azepina, de punto de fusión 113-114°; la 10-metoxi-3,7-dicloro-5H-dibenzo- \langle b,f \rangle -azepina, de punto de fusión 182-183°; y la 10-metoxi-3-cloro-5H-dibenzo- \langle b,f \rangle -azepina. Estos compuestos pueden obtenerse partiendo de 5-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- \langle b,f \rangle -azepinas, eventualmente substituídas, por bromación en posición 10 con bromosuccinimida, desdoblamiento de ácido bromhídrico, por ejemplo mediante calentamiento con bases orgánicas terciarias como la colidina o tratamiento con lejía potásica alcohólica en frío, adición de bromo a las 5-acil-5H-dibenzo- \langle b,f \rangle -azepinas originadas y reacción de los compuestos 10,11-dibromo obtenidos con, por lo menos, el doble de la cantidad molar de compuestos alcalinometálicos de alcoholes de peso molecular bajo, con lo que se desdobra al mismo tiempo el grupo 5-acilo.
- 10.
- 15.
- 20.

Como ejemplos de ésteres reaccionables de alcoholes y arilmetanoles inferiores para reacción con compuestos de la fórmula general II, cabe mencionar el yoduro de metilo, el bromuro de metilo, el yoduro de etilo, el bromuro de etilo, el bromuro de n-propilo, el cloruro de n-butilo, el sulfato de dimetilo, el sulfato de dietilo, el éster metílico del ácido p-toluensulfónico, el éster metílico del ácido 2,4-dinitro-bencensulfónico, el cloruro de bencilo y el bromuro de bencilo.

- 25.
30. Como agentes básicos de condensación son particular-



262489

mente aptos la amida sódica, la amida lítica, la amida potásica, el sodio o el potasio, el butil-litio, el fenil-litio o el hidruro lítico. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente inerte, del que cabe mencionar como ejemplos el benceno, el tolueno y los xilenos.

5.

La hidrólisis consecutiva para formar compuestos ceto de la fórmula general IV puede efectuarse, por ejemplo, mediante calentamiento de los compuestos de la fórmula general III en medio ácido, por ejemplo ácido clorhídrico 0,5-n a 5-n; la elección de las condiciones reaccionales que conducen al desdoblamiento del radical R_3 conservando el radical R_4 no ofrece ninguna clase de dificultades. A consecuencia de su grupo ceto y del grupo metilo reaccionable contí-

10.

guo, los compuestos de la fórmula general IV son valiosos, no solamente como productos intermedios en la sucesión reaccional a que se refiere este invento, sino también para otras síntesis.

15.

Para la eventual introducción de un radical R_2' , o sea de un radical R_2 distinto del hidrógeno, se transforman por ejemplo los compuestos ceto de la fórmula general IV, por tratamiento con una amida alcalinometálica como la amida sódica, en un disolvente inerte como, por ejemplo, el tolueno, el benceno o el xileno, en sus compuestos alcalinometálicos y se hacen reaccionar éstos con ésteres reaccionables apropiados de alcoholes o alquenos inferiores, como el yoduro de metilo, el bromuro de etilo, el yoduro de etilo, el bromuro de n-propilo, el bromuro de n-butilo o el bromuro de alilo.

20.

25.

30.

Para la reacción de Grignard, los compuestos ceto que

262489



- se han de hacer reaccionar se añaden, de preferencia, a causa de su mala solubilidad en éter, en forma de soluciones en un hidrocarburo bencénico, en particular el benceno, a la solución preparada del compuesto orgánico de haluro magnésico de la fórmula general VI. En calidad de haluros para la preparación de las soluciones Grignard son aptos, por ejemplo, el yoduro de metilo, el bromuro de metilo, el yoduro de etilo, el bromuro de etilo, el cloruro de etilo, el bromuro de n-propilo, el bromuro de n-butilo, el cloruro de n-butilo, el bromuro de isobutilo, el bromuro de n-amilo, el bromuro de isoamilo, el bromuro de n-hexilo, el bromuro de alilo, el bromuro de beta-metalilo, el bromuro de crotilo, el bromobenceno, el cloruro de bencilo, el bromuro de beta-feniletilo y el bromuro de gamma-fenil-propilo.
- 5.
- 10.
15. Para la conversión de los compuestos hidroxilo de la fórmula general VII, que se originan primariamente, en compuestos de la fórmula general VIII, basta la mayoría de las veces una breve ebullición en ácido clorhídrico diluído. Además, el desdoblamiento de agua puede realizarse, por ejemplo, mediante destilación en alto vacío o mediante tratamiento con sulfato potásico o ácido polifosfórico o bien mediante ebullición con ácido toluensulfónico en benceno, etc.
- 20.
25. Como agentes reductores para el enlace doble que se halla en posición 10,11 ha dado buen resultado el hidrógeno nascente, por ejemplo el hidrógeno desprendido por introducción de sodio en una solución en alcohol absoluto de un compuesto de la fórmula general VIII. La disociación de un radical alquilo inferior R_4 puede efectuarse, por ejemplo, mediante ebullición de los productos de reducción o hidrogenación de compuestos de la fórmula general VIII en ácido bromhídrico
- 30.



al 48%, mientras un radical bencilo R_4 se disocia ya, en el mismo medio reaccional, a temperaturas menos elevadas. Para la preparación de compuestos de la fórmula general I con un enlace doble en posición 10,11, se emplean convenientemente, por lo tanto, productos intermedios con un radical bencilo R_4 , pues en este caso, dadas las condiciones de reacción más enérgicas que son necesarias para la disociación, por ejemplo, de un radical metilo R_4 , pueden presentarse transposiciones.

5. Los ejemplos que siguen tienen por objeto aclarar con mayor detalle la realización del curso reaccional a que se refiere este invento. En tales ejemplos, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 1

- a) A una solución de 600 partes de 5-acetil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina en 1.200 volúmenes de cloroformo se instilan a 5-10°, con agitación, 407 partes de bromo en 250 volúmenes de cloroformo. Luego se enfría hasta -10°, con agitación, la solución decolorada y entonces se inicia la cristalización de la 5-acetil-10,11-dibromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina. Se aspira ésta y se la seca en vacío; punto de fusión, 136-138°.
- 20.
- b) En una solución de 135 partes de metilato sódico en 1.000 volúmenes de metanol destilado, se introducen 125 partes de la 5-acetil-10,11-dibromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina preparada según el ejemplo 1, apartado a), y se hierve el todo en reflujo durante 16 horas, con agitación. Seguidamente se destilan unos 500 volúmenes de metanol y se prosi-
- 25.
- 30.

262489



- gue durante 24 horas la ebullición en reflujo de la mezcla reaccional restante. Después del enfriamiento, se añaden lentamente 500 partes de agua, se aspiran los cristales precipitados, se les lava a fondo con agua y se les seca en vacío
5. a 60°. A continuación se les recristaliza en 350 volúmenes de etanol absoluto y se obtiene la 10-metoxi-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina, de punto de fusión 124°.
- c) Se disuelven en 500 c.c. de benceno absoluto, exento de tiofeno, 111,5 partes de 10-metoxi-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina
10. y 95 partes de yoduro de metilo. En el curso de 1 1/2 horas se instila a 43-45° una suspensión de 26 partes de amida sódica en tolueno. A continuación se calienta a 55°, durante una hora, la mezcla reaccional y luego se la hierve en reflujo durante una hora. Después del enfriamiento, se la trata
15. con agua, se separa la capa bencénica y se lava a fondo con agua. Seguidamente se seca sobre sulfato sódico y se concentra, con lo que se inicia la cristalización. Se aspiran los cristales y se les lava con un poco de benceno frío. La 5-
20. metil-10-metoxi-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina obtenida funde a 145-146°.
- d) 116 partes de 5-metil-10-metoxi-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina se hierven en reflujo durante 1 hora en 500 partes de ácido clorhídrico 2-n. Después del enfriamiento se recogen en benceno los cristales precipitados. La solución bencénica
25. se lava con agua, se seca y se concentra, con lo que cristaliza la 5-metil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepin-10(11H)-ona. Se aspira ésta y se la lava con un poco de benceno. Punto de fusión, 104°.
- e) A una solución Grignard de 18,7 partes de magnesio y
30. 108 partes de yoduro de metilo en 250 volúmenes de éter abso-

262489



- luto se instila a 5-8° una solución de 85 partes de 5-metil-5H-dibenzo- α, f -azepin-10(11H)-ona en 200 volúmenes de benceno absoluto. Se agita el todo durante 24 horas a temperatura ambiente y se vierte luego la solución reaccional en una mezcla de 500 partes de hielo y 300 partes de cloruro amónico.
5. Se separa la fase bencénica y se extrae otra vez con benceno la fase acuosa. Las soluciones bencénicas reunidas se lavan con agua, se secan y se concentran. El residuo oleoso que queda se baña con éter absoluto, con lo que se inicia la cristalización. La 5,10-dimetil-10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo- α, f -azepina así obtenida se aspira y se lava con éter frío. Punto de fusión, 138°.
10. f) 65 partes del compuesto hidroxil anterior se hierven en reflujo durante 15 minutos con 325 volúmenes de ácido clorhídrico 2-n. Después del enfriamiento cristaliza la 5,10-dimetil-5H-dibenzo- α, f -azepina. Se aspira ésta y se la re-cristaliza en benceno. Punto de fusión, 96,97°.
15. g) 30 partes de 5,10-dimetil-5H-dibenzo- α, f -azepina se disuelven en 1200 volúmenes de alcohol absoluto y se tratan a porciones con 100 partes de sodio. Hacia el final, debe calentarse todavía para la disolución completa del sodio. Se destila el alcohol de la manera más completa posible, se añade agua y se enfría en baño de hielo, con lo que cristaliza la 5,10-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- α, f -azepina. Punto de fusión, 79-81°.
20. En lugar de una reducción química, puede efectuarse también una hidrogenación catalítica.
25. h) 24 partes del producto de reducción anterior se hierven en reflujo durante 3 horas con 150 volúmenes de ácido bromhídrico al 48%. Se enfría y con esto cristaliza el brom-
- 30.



262489

- hidrato de la 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina. Se aspira éste y se la distribuye entre agua y éter, con lo que se inicia hidrólisis. Se lava con agua la solución etérea de la base, se la seca sobre carbonato potásico y se la concentra. Con la
5. adición de pentano cristaliza la base libre. Punto de fusión, 72-73°. De modo análogo se obtiene el bromhidrato de la 10-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina, del punto de fusión 63° y la 10-butil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina del punto de ebullición_{0,03} 150°.
10. Si para la reacción Grignard e) se emplea yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtiene un compuesto hidroxilo oleoso, del cual se obtienen, procediendo análogamente a f), g) y h), 5-metil-10-etil-5H-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina, de p.e._{0,01} 148-150°; 5-metil-10-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina, de
15. p.e._{0,005} 137-139°; y 10-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina, de punto de fusión 57-58°.

E J E M P L O 2.

- a) 268 partes de 10-metoxi-5H-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina y 192 partes de cloruro de bencilo se disuelven en 1340 partes de benceno
20. absoluto. Con agitación enérgica, se instila a 50-55°, en el curso de dos horas, una suspensión de 62 partes de amida sódica en tolueno. A continuación se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante una hora todavía, a la misma temperatura y luego se hierve en reflujo durante una hora. Después del enfriamiento, se trata con agua y se separa la capa bencénica. La
25. fase acuosa se extrae con benceno, y las soluciones bencénicas reunidas se secan y se concentran. Con la adición de éter al residuo, cristaliza la 5-bencil-10-metoxi-dibenzo- $\overline{b,f}$ azepina. P.f. 121°.
- b) 318 partes del producto de a) se hirven durante una
30. hora, agitando, con 1000 partes de ácido clorhídrico 2-n. A 95° la substancia funde formando un aceite que, sin embargo, se solidifica pronto en el curso de la ebullición. Después



262489

- del enfriamiento se aspiran los cristales separados y se les lava con agua hasta neutralidad. Se procede a secarlos y luego se les recrystaliza en benceno, con lo que se obtiene la 5-bencil-5H-dibenzo- α , β -azepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 152°.
- 5.
- c) 250 partes de 5-bencil-5H-dibenzo- α , β -azepin-10(11H)-ona se disuelven en 1250 partes de benceno exento de tiofeno y se instilan en la solución, en el curso de 30 minutos, a temperatura de ebullición, con agitación y con introducción de nitrógeno, 36 partes de amida sódica suspendida en tolueno. Terminada la instilación, se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante dos horas más, hasta ebullición, y luego se enfría hasta 50°. A esta temperatura se instilan lentamente 148 partes de yoduro metílico, y se calienta el todo a 50-55° durante unas 16 horas. Después de enfriar, se añade agua, se separa rápidamente la capa bencénica, se seca y se concentra, con lo que cristaliza la 5-bencil-11-metil-dibenzo- α , β -azepin-10(11H)-ona. Se aspira ésta y se la seca en vacío. Punto de fusión, 178°.
- 10.
- 15.
- 20.
- d) A base de 4,9 partes de magnesio, 60 volúmenes de éter absoluto y 28,4 partes de yoduro de metilo se prepara una solución Grignard. Después de la disolución del magnesio, se enfría la solución hasta -5° y se instila, a temperatura de -5° a 0°, con agitación enérgica, una solución de 3,3 partes de 5-bencil-10-metil-dibenzo- α , β -azepin-10(11H)-ona en 170 volúmenes de benceno absoluto. Se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante 48 horas a temperatura ambiente y luego se trata con hielo y ácido clorhídrico diluido. Se separa la fase orgánica y se extrae con benceno la fase acuosa.
- 25.
30. Las soluciones bencénicas reunidas se secan y se concentran.

262489



- El aceite que queda, constituido por la 5-bencil-10-11-dimetil-10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo- β , γ -azepina, se hierve en reflujo y agitando, durante una hora, con 160 volúmenes de ácido clorhídrico 2-n. A continuación se enfría la mezcla reaccional y se la extrae a fondo con éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan con agua, se secan y se concentran. El aceite que queda se destila en alto vacío, con lo que se obtiene la 5-bencil-10,11-dimetil-5H-dibenzo- β , γ -azepina a 0,002 mm de presión y 200° de temperatura. El destilado cristaliza en el colector. Punto de fusión, 130°.
5. e) En un matraz agitador se calientan a 90-95° 100 volúmenes de ácido bromhídrico al 45% y se introducen, con agitación enérgica, 20 partes de 5-bencil-10,11-dimetil-5H-dibenzo- β , γ -azepina finamente pulverizada y tamizada, y se prosigue la agitación del todo durante 12 horas a 90-95°. A continuación se enfría, se aspira el bromhidrato de 10,11-dimetil-5H-dibenzo- β , γ -azepina separado y se le lava con ácido bromhídrico y seguidamente con éter de petróleo. Se pulverizan finamente los cristales aspirados y se les sacude con lejía de sosa 2-n y éter hasta que toda la substancia se ha disuelto. Se lava con agua la fase etérea, se la seca y se la concentra, y la 10,11-dimetil-5H-dibenzo- β , γ -azepina que queda se recristaliza en metanol. Punto de fusión, 134-135°.
10. 20. 25. De manera análoga se obtiene la 10-metil-11-etil-5H-dibenzo- β , γ -azepina, de p.e. 0,005 164°.

EJEMPLO 3.

- 20 partes de la 10,11-dimetil-5H-dibenzo- β , γ -azepina obtenida según el ejemplo 2, se sacuden en 300 partes de etanol y en presencia de 8 partes de carbón al paladio, a tempe-
- 30.



262489

5. ratura ambiente, hasta absorción de la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra para separar el catalizador y se concentra en vacío el filtrado. La 10,11-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -azepina que queda cristaliza por adición de penteno. Punto de fusión, 96-97°.

De manera análoga se obtiene la 10-metil-11-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -azepina.

EJEMPLO 4.

10. a) A una solución Grignard de 12,5 partes de magnesio y 78 partes de yoduro de etilo en 150 volúmenes de éter absoluto se instilan a 0° 75 partes de 5-bencil-5H-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -azepin-10(11H)-ona en 250 volúmenes de benceno y a continuación se agita la mezcla reaccional durante 36 horas a temperatura ambiente. Luego se la vierte sobre hielo y ácido clorhídrico diluido, se recoge en éter el aceite separado, se lava a fondo con agua la solución etérea, se la seca y se la concentra. Queda la 5-bencil-10-etil-10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -azepina, que, sin ulterior purificación, se hierve, agitando, con 320 partes de ácido clorhídrico 2-n.

15. Después del enfriamiento se extrae con éter la mezcla reaccional, se lava a fondo la solución etérea, se la seca y se la concentra, con lo que queda la 5-bencil-10-etil-5H-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -azepina en forma de aceite.

20. b) 55 partes de este aceite se agitan durante una hora, a 90 - 95° de temperatura interna, con 275 partes de ácido bromhídrico al 48%, con lo que cristaliza el bromhidrato de la 10-etil-5H-dibenzo- $\overline{[b,f]}$ -azepina. Después del enfriamiento se aspira el bromhidrato y se le lava con ácido bromhídrico y a continuación con éter de petróleo. Para liberar la base, se le hierve con 250 volúmenes de etanol, se le añaden con

25.

30.



agitación 50 volúmenes de amoníaco acuoso concentrado y se prosigue la ebullición hasta que toda la substancia está disuelta. La solución etanólica se concentra hasta mitad de volumen y se la trata con 500 partes de agua, con lo que
5. cristaliza lentamente la 10-etil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina. Se aspira ésta, se la seca en vacío y se la recrystaliza en éter de petróleo. Punto de fusión, 61-63°.

De manera análoga pueden prepararse la 10-metil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina, de punto de fusión 133-134°; y la 10-bencil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina, de punto de fusión 148°.
10.

EJEMPLO 5.

a) A una solución Grignard de 14,7 partes de magnesio y 94,2 partes de bromobenceno en 180 volúmenes de éter, se instilan, a temperatura de -2° a 0°, 66,9 partes de 5-metil-
15. 5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepin-10(11H)-ona (compárese el ejemplo 1, apartado d) en 160 volúmenes de benceno y se agita el conjunto durante 36 horas a temperatura ambiente. Luego se vierte la mezcla sobre hielo y ácido clorhídrico diluido y se extrae a fondo con éter el producto de la descomposición. Se
20. lava la fase orgánica, se la seca y se la concentra, con lo que cristaliza un poco del material inicial. Se aspira éste y se concentra completamente el filtrado. El compuesto hidroxiloso se hierve en reflujo y con agitación, durante 30 minutos, con 245 volúmenes de ácido clorhídrico 2-n. Al
25. enfriar, cristaliza la 5-metil-10-fenil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina. Se aspira ésta y se la lava con agua hasta neutralidad. Punto de fusión, 88-93°.

b) 40 partes del producto de a) se disuelven en 1500 volúmenes de etanol absoluto y se introducen en la solución, rápidamente, 135 partes de sodio troceado. Cuando se ha di-
30.



suelto todo el sodio, se elimina el etanol evaporándolo en vacío todo lo posible y se trata el residuo con 500 partes de agua. El aceite separado se disuelve en éter, se lava a fondo con agua la solución etérea y se la seca sobre sulfato

5. sódico. Después de la evaporación del éter, queda en forma de aceite la 5-metil-10-fenil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina. Esta se hierve en reflujo durante dos horas con 190 volúmenes de ácido bromhídrico al 45%. Después de enfriamiento, se aspira el bromhidrato separado de 10-fenil-

10. 10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina. Este se sacude con agua y éter hasta que toda la substancia está disuelta. Se lava la solución etérea, se la seca y se la concentra. La 10-fenil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina que queda cristaliza en etanol. Punto de fusión, 154^o.

15. De la misma manera que se ha descrito en los ejemplos anteriores, se obtienen además la 2-metoxi-10-metil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina, la 2-metoxi-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina, la 3,7-dicloro-10-bencil-11-metil-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina, y la 3,7-dimetil-10,11-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\langle b, f \rangle$ -azepina.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieren en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

25.

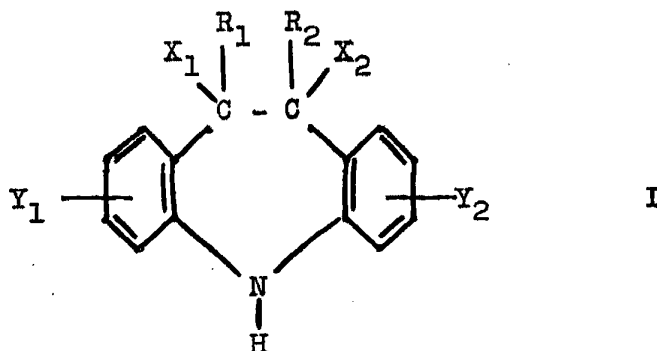


N O T A

262489

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades de las patentes suizas No. 80637 del 16 de noviembre de 1959, 8948/60 del 5 de agosto de 1.960 y No. 12345/60 del 4 de noviembre de 1.960, existiendo en todas ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados azepínicos, de la fórmula general



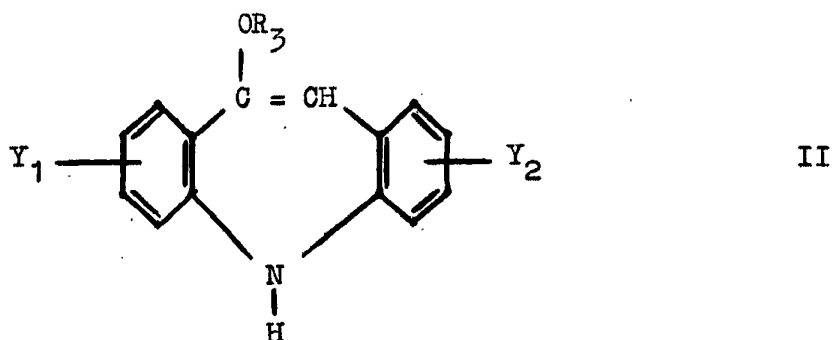
en la que

10. R_1 significa un radical alquilo, alquenilo, arilo o aralquilo, en el que grupos metileno pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno, y núcleos de benzeno pueden estar substituídos por halógeno,
15. R_2 significa hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo,
- X_1 y X_2 significan hidrógeno o, juntas, un enlace adicional, y
- Y_1 e Y_2 significan, independientemente una de otra, hidrógeno, átomos de halógeno o radicales alquilo inferiores, y uno de los símbolos significa también un radical alcoxi inferior,
- 20.

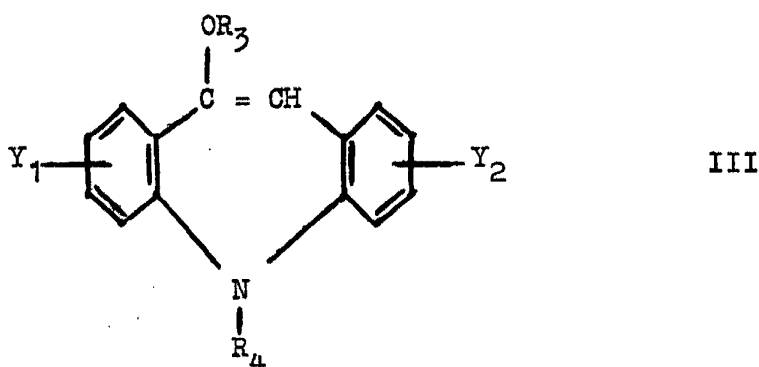


262489

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

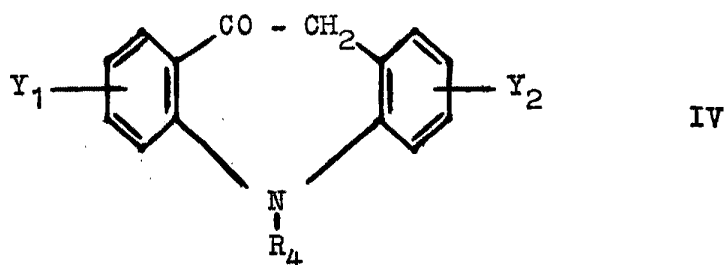


5. en la que R_3 significa un radical alquilo inferior, en presencia de un agente básico de condensación, con un éster reaccionables de un alcohol o arilmetanol inferiores y el producto de la reacción, de la fórmula general



en la que

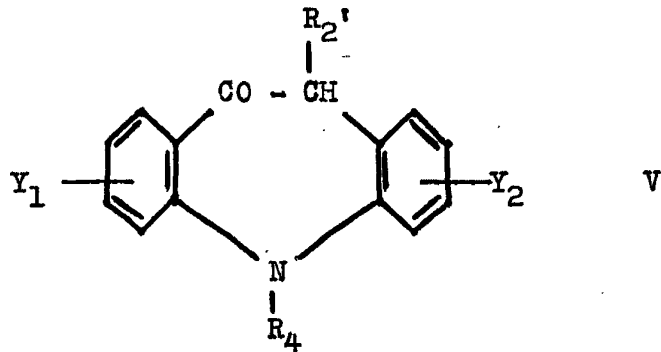
10. R_4 significa un radical alquilo inferior o un radical arilmetilo, se hidroliza, de preferencia en forma ácido, para constituir un compuesto de la fórmula general





262489

se transforma éste, si se desea, por tratamiento con un éster reaccionable de un alcohol o alqueno inferior, en presencia de un agente básico de condensación, en un compuesto de la fórmula general



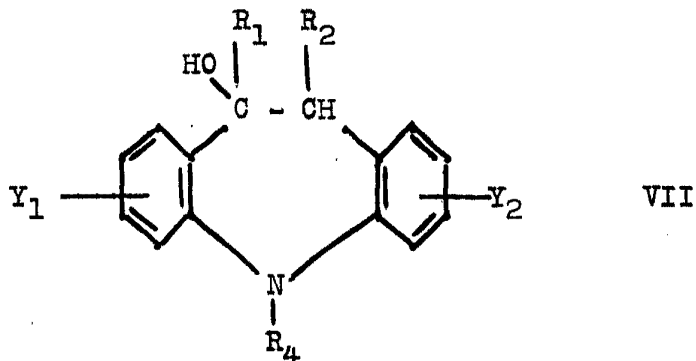
5. en la que

R_2' significa un radical alquilo o alqueno inferior, se hace reaccionar según Grignard el compuesto de la fórmula general IV o V con un compuesto de la fórmula general



en la que

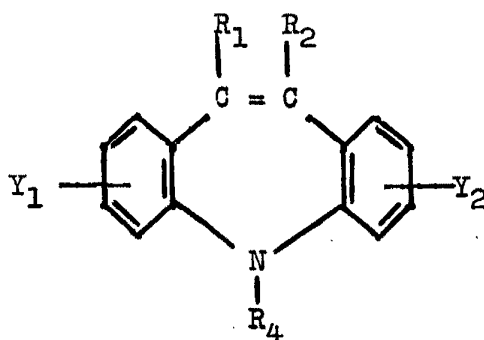
10. Hal significa cloro, bromo o yodo, se somete a condiciones desdobladoras de agua el compuesto hidroxilado, de la fórmula general



se reduce o hidrata en posición 10, 11, si se desea, el compuesto obtenido, de la fórmula general



262489



VIII

y se trata con un ácido halogenhídrico concentrado el compuesto de la fórmula general VIII o su derivado 10,11-dihidro, para desdoblar el radical R_4 .

5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados azepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 de noviembre de 1.960.

10.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIIME IGERN MIBALLES
R.P.