

278243



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 BÂSILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos N-heterocíclicos dotados de valiosas propiedades farmacológicas, así como al procedimiento para prepararlos.

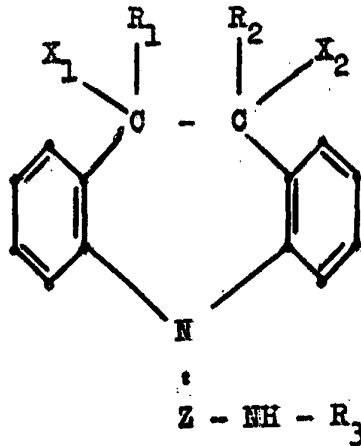
Se ha descubierto, de manera sorprendente, que los derivados de la 5H-dibenzo**f**,**f**azepina y de la 10,11-dihidro-5H-dibenzo**f**,**f**azepina de la fórmula general



12.

278243

5.



I

10.

em que

15.

R<sub>1</sub> significa un radical alquilo, alquenilo, arilo o aralquilo en que los núcleos bencénicos pueden estar substituídos por halógeno,

20.

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo,

25.

R<sub>3</sub> significa un radical alquilo o alquenilo inferior,

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> significan hidrógeno o, juntos, un enlace adicional y

30.

Z significa un radical alquileno de cadena recta o ramificado, con 2 a 6 átomos de carbono,

y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antialérgica, espasmolítica, antagonista de la serotonina y antagonista de la reserpina, y asimismo potencian la acción de otras sustancias



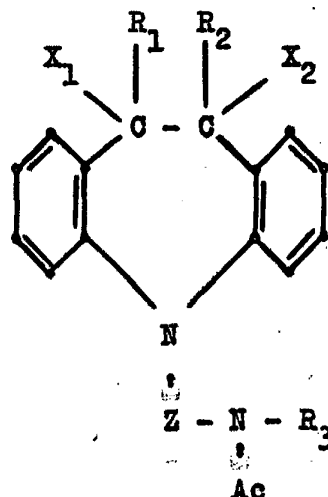
278243

12 JUN

medicamentosas, en particular de los narcóticos.

En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, alilo, crotilo, metalilo, fenilo, bencilo, beta-feniletilo o gamma-fenilpropilo; y  $R_2$  es hidrógeno o uno de los radicales alquilo y alqueno antes mencionados.  $R_3$  está materializado, por ejemplo, por el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, n-amilo, isoamilo, dietilmetilo, alilo, metalilo o crotilo; y  $Z$ , por ejemplo, por el radical etileno, propileno, trimetileno, 1-metil-trimetileno, 2-metil-trimetileno, 1,3-dimetil-trimetileno, 2,2-dimetil-trimetileno, tetrametileno, pentametileno o hexametileno.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hidroliza, o eventualmente termoliza, un compuesto de la fórmula general



en que

Ac significa un radical de ácido orgánico, en particular un radical carbalcoxi, un radical carbenciloxi, un radical clorocarbonilo o un radical ciano, y





278243

12

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $Z$  tienen el significado expresado antes,

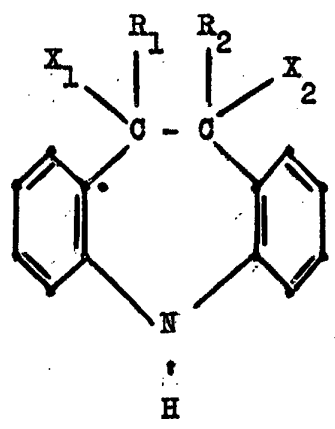
5. con un haluro o anhídrido de ácido orgánico, en particular con un cloruro de éster carboxílico (éster del ácido clorofórmico), con fosgeno o con bromociano. Las reacciones de los compuestos de la fórmula general III, cuya preparación se explica más adelante, con haluros de ácido orgánico, por ejemplo con éster metílico, éster etílico, éster butílico terciario
10. o éster bencílico del ácido clorofórmico, cloruro de bencilo, fosgeno o bromociano, o bien con anhídridos, en particular el anhídrido acético, puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente apropiado, como por ejemplo el benceno, el tolueno, el éter dietílico, el éter diisopropílico o el tetra-
15. hidrofurano, a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Los haluros o anhídridos de ácido pueden emplearse en cantidad equimolar o en un exceso considerable y servir, sobre todo en el último caso, de único medio reaccional. Al añadir un haluro de ácido, se desarrolla ya con frecuencia la reacción, con
20. desprendimiento de calor y liberación del haluro de alquilo o alquenilo que contiene el radical  $R_4$ .

- Por lo demás, los materiales de partida de la fórmula general II en que Ac está materializado, por ejemplo, por un radical carbalcoxi, carbobenciloxi o benzilo, se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general
- 25.

12 JUN 1953

278243

5.



IV

10.

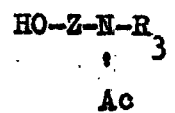
en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$  y  $X_2$  tienen el significado expresado antes,

en presencia de un agente de condensación alcalino, como por ejemplo la amida sódica, con un éster reactivo, en particular

15.

el cloruro o el bromuro, de un compuesto de la fórmula general

20.



V

en que

$R_3$ , Z y Ac tienen el significado antes, pero Ac significa en particular un grupo carbalo-coxi, carbobenciloxi o benzilo,

25.

en un disolvente orgánico inerte apropiado, como por ejemplo el benceno o el tolueno, en caliente, por ejemplo a su temperatura de ebullición.

30.

Si los compuestos de la fórmula general IV expresada antes se hacen reaccionar, no con ésteres reactivos de compues-

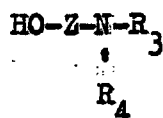


12 J

278243

tos de la fórmula general V, sino con ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general

5.



VI

10.

en que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Z tienen el significado expresado antes,

por ejemplo con cloruros o bromuros, en condiciones análogas, se obtienen los compuestos de la fórmula general III que se han mencionado antes. La preparación de compuestos de la fórmula general III está descrita con más detalle en las patentes suizas nº 80.638 y nº 8.949/60.

15.

20.

Los compuestos de la fórmula general IV, por su parte pueden obtenerse por ejemplo mediante bromación de 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina en posición 10 con bromosuccinimida, disociación de ácido bromhídrico por calentamiento con bases orgánicas terciarias como la colidina o por tratamiento con lejía potásica alcohólica, enfrió, adición de bromo a la 5-acetil-5H-dibenzo[b,f]azepina originada, tratamiento del compuesto 10,11-dibromo con lejía alcalina alcohólica para disociar el ácido bromhídrico y reacción de la 5-acetil-10-bromo-5H-dibenzo[b,f]azepina obtenida con un compuesto de metal alcalino de un alcanol o alquenol inferior, con lo que se reemplaza el átomo de bromo por el grupo etéreo y al mismo tiempo se disocia el radical acetilo. La preparación de los compuestos de la fórmula general IV está descrita con más detalle en las patentes suizas Nº 80.637 y nº 8.949/60.

25.

20.



278243

5. Con los ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido beta-hidroxil-etansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico, los compuestos de la fórmula general I forman sales que son en parte solubles en agua.

10. El ejemplo que sigue explica 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 el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están expresadas en grados Celsius.

15.

E J E M P L O

20. a) Una solución de 35 partes de 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo<sub>b,f</sub>azepina en 150 partes de benceno absoluto se instila, con agitación enérgica, en 50 partes de éster etílico del ácido clorofórmico. La reacción es exotérmica y se desprende cloruro de metilo. Después de la instilación, se agita la mezcla reaccional durante 4 horas a 40°. Luego se la enfría, se la lava con agua y seguidamente con 25. ácido clorhídrico diluido, se la seca y se la evapora. El residuo se destila en alto vacío, con lo que se obtiene la 5-gamma-(N-carbetoxi-metilamino)-propil-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo<sub>b,f</sub>azepina, de punto de ebullición 175-176°/0,002.



12 JUN 1951

278243

- b) 36 partes del producto anterior se disuelven en 150 partes de éter monoetílico de dietilenglicol y se hierven en reflujo durante 18 horas con 18 partes de hidróxido potásico en 18 partes de agua. Después del enfriamiento, se vierte la solución en agua y se la extrae a fondo con éter. Mediante sacudimiento por tres veces con ácido clorhídrico 2-n se extraen de la solución etérea las porciones básicas. Los extractos ácidos se alcalinizan con lejía sódica concentrada, y la base precipitada se recoge en éter. Después de secar, se concentra la solución etérea y se destila el residuo en alto vacío, con lo que se obtiene la 5-(gamma-metilamino-propil)-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 155-158°/0,005. El clorhidrato, preparado con ácido clorhídrico etanólico, funde a 187-190°.

15. De manera análoga se obtienen:

- la 5-(gamma-metilamino-propil)-10,11-dimetil-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 183-184°/0,005
- 20. - y la 5-(gamma-metilamino-propil)-10-metil-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 160°/0,02, así como su clorhidrato, de punto de fusión 169-170°.



12

278243

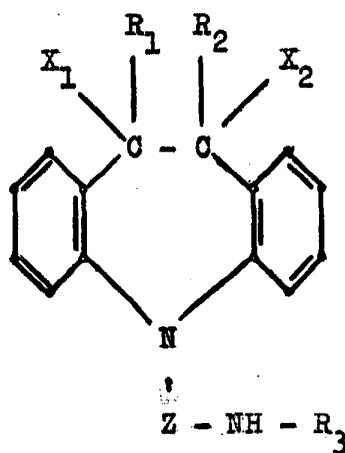
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza nº 6867/61 del 13 de junio de 1.961.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, de la fórmula general

10.



15.

20.

en que

$R_1$  significa un radical alquilo, alquenilo, arilo o aralquilo en que los núcleos bencénicos pueden estar substituídos por halógeno,

25.

$R_2$  significa hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo,



278243

$R_3$  significa un radical alquilo o alqueno inferior,

$X_1$  y  $X_2$  significan hidrógeno o, juntos, un enlace adicional, y

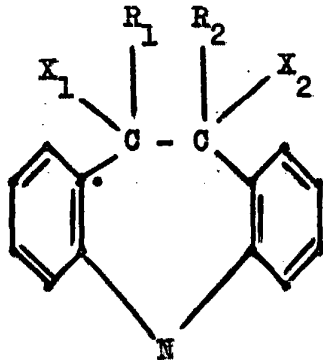
5.

$Z$  significa un radical alqueno, de cadena recta o ramificado, con 2 a 6 átomos de carbono,

caracterizado por el hecho de que se hidroliza o termoliza un compuesto de la fórmula general

10.

15.



II

20.



25.

en que

Ac significa un radical de ácido orgánico y

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $Z$  tienen el significado expresado antes,

30.

y si se desea, el compuesto de la fórmula general I así obtenido se convierte en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.



278243

2. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce páginas foliadas y escritas a máquina por

5. una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de junio de 1962.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIMÉ ISEÑ MIRALLES

P. P.

