

Case 1679+



287407

PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS ACEPÍNICOS",  
a favor de la firma suiza J.R. GRIGY, A.G., residente en  
BASILEA (Suiza).

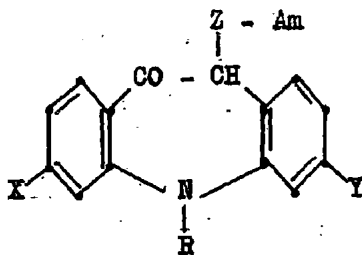
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados a-  
cepínicos dotados de valiosas propiedades farmacológicas,  
así como al procedimiento para su preparación.

Los compuestos de la fórmula general I

5.



(I)

10.

donde,

287407



- R significa un radical alquílico inferior o un radical aralquílico,
- X e Y significan, independientemente uno de otro, átomos de hidrógeno o de cloro,
5. Z significa un radical alquilénico de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono, y
- Am significa un grupo N-arilmetil-alquilamínico inferior o un grupo dialquilamínico inferior
10. cuyos radicales alquílicos pueden estar unidos directamente o por medio de un grupo alquilimínico inferior,
- no se conocían antes.
- Según ahora se ha descubierto, estos compuestos
15. poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antagonista de la reserpina, antialérgica y amortiguadora del sistema nervioso central, por ejemplo potenciadora de la narcosis. Sirven, por ejemplo, para tratar ciertas formas de enfermedades mentales, en particular depresiones de ánimo. Se los puede emplear,
20. eventualmente en combinación con otros fármacos, por vía peroral o, en forma de soluciones acuosas de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos, también por vía parenteral.
25. Además, los compuestos de la fórmula general I sirven también de productos intermedios para la preparación de otras materias de acción farmacológica.
- En los compuestos de la fórmula general I,
- R está materializado, por ejemplo, por el radical metílico, etílico, N-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, benzil-
- 30.



287407

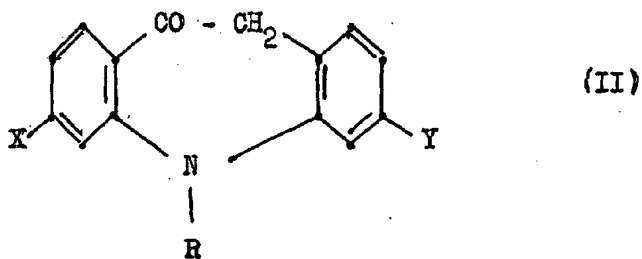
lico o (beta-feniletílico).

5. Z es, por ejemplo, un radical etilénico, propilénico, trimetilénico, 2-metil-trimetilénico, 3-metil-trimetilénico, tetrametilénico, pentametilénico, o hexametilénico y

10. Am es, por ejemplo, un grupo metilamínico, etilamínico, n-propilamínico, isopropilamínico, n-butilamínico, dimetilamínico, metil-etilamínico, dietilamínico, metil-n-propil-amínico, metil-isopropilamínico, di-n-butil-amínico, di-isobutil-amínico, N-metil-bencilamínico, N-etil-bencilamínico, 1-pirrolidinílico, piperidinílico, hexameteniminico, 4-metil-1-piperacínico, 4-isopropil-1-piperacínico o 4-metil-1-homopiperacínico.

15. Para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I, se condensan compuestos de la fórmula general II

20.



25.

donde R, X e Y tienen el significado expuesto antes, con ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general

III



287407



- donde Am y Z tienen el significado expuesto antes, con ayuda de un agente de condensación alcalino. Como agentes de condensación alcalinos sirven en particular la amida sólida, la amida lítica, la amida potásica, el sodio o el potasio, el butil-litio, el fenil-litio, el hidru-  
5. ro lítico o el hidruro sódico. La reacción se lleva a cabo de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo el benceno, el tolueno o el xileno, en caliente. Asimismo, entra en consideración como  
10. agente de condensación, por ejemplo, el carbonato potásico en un disolvente orgánico apropiado, como la acetona.

- Materiales de partida de la fórmula II son por ejemplo la 5-metil-, la 5-etil-, la 5-n-propil, la 5-iso-  
15. propil- y la 5-bencil-5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-ona y las 3,7-dicloro-5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-onas correspondientemente substituidas en 5. Estos y otros materiales de partida de la fórmula general II se obtienen por ejemplo a partir de la 5-acetil-5H-dibenzo[b,f]azepina (iminoestilbeno) y respectivamente la 5-acetil-3,7-  
20. dicloro-5H-dibenzo[b,f]azepina por adición de bromo en posición 10,11, conversión de los compuestos dibromicos obtenidos en 10-alkoxy-5H-dibenzo[b,f]azepinas por medio de alcanolatos alcalinos, substitución de éstas en posición 5, por ejemplo mediante condensación con haluros de  
25. alquilo o aralquilo con ayuda de amida sódica, e hidrólisis de las 10-alkoxy-5H-dibenzo[b,f]azepinas 5-substituidas que así se obtienen, por ejemplo mediante ácido clorhídrico diluído.

- Los compuestos de la fórmula general II con un  
30. átomo de cloro X o Y y un átomo de hidrógeno Y o X pueden

287407



- prepararse igualmente, a partir de 5-alcancil-cloro-5H-dibenzo[*b,f*]azepinas, y en particular de la 5-acetil-3-cloro-5H-dibenzo[*b,f*]azepina, por transformación en los compuestos dibromicos correspondientes, conversión de estos últimos,
5. directamente o pasando por mezclas de 3-cloro-10-bromo- y 3-cloro-11-bromo-5H-dibenzo[*b,f*]azepina, en mezclas de 3-cloro-10-alcoksi- y 3-cloro-11-alcoksi-5H-dibenzo[*b,f*]azepina y separación de éstas, por ejemplo mediante cristalización fraccionada en disolventes apropiados, como por ejemplo el etanol.
- 10.
- En concepto de ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general III entran particularmente en consideración los haluros y además, por ejemplo, los ésteres de ácido p-toluensulfónico, los ésteres de ácido 2,4-dinitro-bencen-sulfónico y los ésteres de ácido metansulfónico.
15. Como ejemplo cabe mencionar:
- el cloruro de beta-dimetilamino-etilo,
  - el cloruro de beta-dietilamino-etilo,
  - el cloruro de beta-(di-n-butyl-amino)-etilo,
- 20.
- el cloruro de beta-dimetilamino-propilo,
  - el cloruro de gamma-dimetilamino-propilo,
  - el cloruro de gamma-(N-metil-isopropilamino)-propilo,
  - el cloruro de gamma-dietilaminopropilo,
  - el cloruro de gamma-dimetilamino-butilo,
- 25.
- el cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metilpropilo,
  - el cloruro de gamma-dimetilamino-butilo,
  - el cloruro de gamma-(N-metil-bencilamino)-propilo,
  - el cloruro de gamma-(N-etil-bencilamino)-propilo,
  - el cloruro de gamma-(N-metil-bencilamino)-beta-metil-propilo,
- 30.
- el cloruro de beta-(1-pirrolidinil)-etilo,

287407



- el cloruro de beta-piperidino-etilo,
- el cloruro de gamma-(1-pirrolidinil)-propilo,
- el cloruro de gamma-piperidino-propilo,
- el cloruro de gamma-hexametilenimino-propilo,
- 5. - el cloruro de gamma-piperidino-beta-metil-propilo,
- el cloruro de beta-(4-metil-1-piperacinil)-etilo,
- el cloruro de gamma-(4-metil-1-piperacinil)-propilo,
- el cloruro de gamma-(4-isopropil-1-piperacinil)-propilo y
- el cloruro de gamma-(4-metil-1-homo-piperacinil)-propilo,
- 10. así como los correspondientes bromuros y los ésteres de ácido p-toluensulfónico.

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

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar el invento con más detalle, pero sin limitarlo. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

287407

- Se disuelven 22,3 g de 5-metil-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-10(11H)-ona en 250 cc de benceno absoluto y se mezcla esta solución con una suspensión de 4,0 g de amida sódica en tolueno.
5. La mezcla se hierve en reflujo durante tres horas con introducción de nitrógeno, se enfría luego hasta 50 grados, se combina con 13,5 g de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo recién destilado y a continuación se hierve en reflujo durante 20 horas.
10. Se enfría la mezcla reaccional y se la combina con agua. Se separa la fase bencénica y se la sacude tres veces con ácido clorhídrico 1-n. Se alcalinizan los extractos ácidos reunidos y luego se los sacude con éter. Se seca la solución etérea y se la concentra. 16 g del aceite que
15. queda se calientan a 80 grados con 48 cc de ácido clorhídrico 2-n, durante 5 a 10 minutos, y luego se enfría con hielo la solución de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados de la 5-metil-dibenzo[*b,f*]azepin-10(11H)-ona, liberada por hidrólisis del éter enólico básico formado
20. como producto secundario, se separan por filtración y el filtrado de ácido clorhídrico se alcaliniza y se extrae con éter. La solución etérea se seca y se mezcla con ácido clorhídrico etanólico, con lo que cristaliza el clorhidrato de la 5-metil-11-(gamma-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 236-238°.
- 25.

De manera análoga se obtienen, por ejemplo, los compuestos siguientes:

- la 5-metil-11-(beta-dimetilamino-etil)-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 116-117°.



287407

- la 5-metil-11-(gamma-dimetilamino-beta-metil-propil)-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona, de punto de ebullición<sub>0,005</sub> 160°;
- 5. - la 5-metil-11-**[beta]**(1'-pirrolidinil)-etil**[7]**-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona; punto de fusión del clorhidrato, 182°;
- la 5-metil-11-(gamma-piperidino-propil)5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona, de punto de ebullición<sub>0,02</sub> 215°;
- la 5-metil-11-**[gamma]**(4'-metil-1'-piperacínil)-propil**[7]**-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona, de punto de fusión 104-105°;
- 10. - la 5-etil-11-(beta-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona, de punto de fusión 64-65°;
- la 5-etil-11-**[gamma]**(4'-metil-1'-piperacínil)-propil**[7]**-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona, de punto de fusión 107-108°;
- 15. - la 5-isopropil-11-(gamma-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona, de punto de fusión 76°;
- la 5-bencil-11-(beta-dimetilamino-etil)-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona, de punto de fusión 117-118°;
- 20. - la 5-bencil-11-**[gamma]**(4'-metil-1'-piperacídil)-propil**[7]**-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona; punto de fusión del clorhidrato, 241°;
- la 3'7-dicloro-5-metil-11-(gamma-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona;
- 25. - la 5-metil-11-**[gamma]**(N-bencil-metilamino)-propil**[7]**-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona;
- la 5-metil-11-**[beta]**(N-bencil-metilamino)-etil**[7]**-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona y
- la 5-metil-11-(beta-dietilamino-etil)-5H-dibenzo**[b,f]**azepín-10(11H)-ona.
- 30.



287407

EJEMPLO 2

5. a) Se disuelven 235 g de 3-cloro-5-acetil-5H-dibenzo**[b,f]**acepina en 800 cc de cloroformo. Después de enfriar hasta  $-10^{\circ}$ , se instilan, agitando y en el curso de tres horas, 44 cc de bromo, disueltos en 200 cc de cloroformo, mientras se mantiene la temperatura de la reacción entre  $-5^{\circ}$  y  $0^{\circ}$ . Se prosigue la agitación de la solución reaccional durante 3 horas todavía, a  $0^{\circ}$ , y seguidamente se evapora en el evaporador giratorio a temperatura de baño de 30 a  $40^{\circ}$ . Se disuelve el residuo en 200 cc de etanol y se mezcla la solución con 150 cc de éter, con lo que cristaliza la 3-cloro-5-acetil-10,11-dibromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**acepina. Después de reposo prolongado en el refrigerador, se separan los cristales por succión y se los lava con etanol y éter. Después de cristalización del etanol, la sustancia funde a  $122-124^{\circ}$ .
- 10.
- 15.
- 20.
25. b) 100 g del compuesto dibromico obtenido según a) se disuelven en 500 cc de dioxano con ligero calentamiento. Agitando enérgicamente, se instila luego a  $25^{\circ}$  una solución de 15 g de hidróxido potásico en 60 cc de etanol absoluto, en el curso de una hora. Se prosigue la agitación de la solución reaccional durante 24 horas todavía, a temperatura ambiente, y luego se separa por filtración el bromuro po-

287407



- tásico precipitado y se concentra el filtrado en el evaporador giratorio. Se mezcla el residuo con 200 cc de éter, lo que hace que se inicie paulatinamente la cristalización. Después de 24 horas de reposo en el refrigerador, se separan los cristales por succión.
5. Por cristalización fraccionada en etanol se separa la 3-cloro-5-acetil-11-bromo-5H-dibenzo**b,f**acepina, de punto de fusión 198-200° y más difícilmente soluble, de la 3-cloro-5-acetil-10-bromo-5H-dibenzo**b,f**acepina, de punto de fusión 148-149° y más fácilmente soluble.
10. c) 27 g de la 3-cloro-5-acetil-11-bromo-5H-dibenzo**b,f**acepina se hierven en reflujo y agitando en una solución de 26 g de metilato sódico en 200 cc de metanol absoluto, durante 24 horas. A continuación se destilan unos 110 cc de metanol y se hierve el residuo otra vez en reflujo durante 24 horas. Después de enfriar
15. hasta temperatura ambiente, se instilan 100 cc de agua, se separan por succión los cristales precipitados, se los lava hasta neutralidad y se los seca en vacío, Después de dos recristalizaciones del etanol, la 3-cloro-11-metoxi-5H-dibenzo**b,f**acepina obtenida funde a 143-144
20. g.
25. El espectro infrarrojo muestra las bandas siguientes:
30. - en cloruro de metileno: 2,99 micras, 6,11 micras,  
- en nujol: 11,8 micras, 12,11 micras, 13,55 mi-



287407

oras.

El espectro ultravioleta muestra un máximo en las 261 milimicras ( $\log \epsilon = 4,56$ ) y un espaldón en las 290 milimicras ( $\log \epsilon = 3,53$ ).

5.

De manera análoga se obtiene, a partir de 9 g de 3-cloro-10-bromo-5H-dibenzo[b,f]azepina y 8,5 g de metilato sódico en 70 cc de metanol absoluto, la 3-cloro-10-metoxi-5H-dibenzo

10.

[b,f]azepina, de punto de fusión 128-129° (del metanol).

El espectro infrarrojo muestra las bandas siguientes:

15.

- en cloruro metileno: 2,99 micras, 11,55 micras, 12,23 micras,
- en nujol: 13,21 micras.

El espectro ultravioleta muestra las bandas siguientes en metanol: 216 milimicras ( $\log \epsilon = 4,28$ ), 244 milimicras ( $\log \epsilon = 4,51$ ), 274 milimicras ( $\log \epsilon = 4,04$ ), 368 milimicras ( $\log \epsilon = 3,74$ ).

20.

- a) A 62 g de 3-cloro-10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina y 51,5 g de yoduro de metilo en 500 cc de benceno exento de tiofeno se añade agitando, a temperatura de 50-55° y en el curso de unos 30 minutos, una suspensión de 12,5 g de amida sódica en tolueno absoluto y a continuación se agita la mezcla durante una hora a 60° y durante 5 horas a temperatura de ebullición en reflujo. Luego se enfría la mezcla reaccional, se la combina con agua, se separa la fase orgánica, se lava ésta con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra en el evaporador giratorio, con lo que que-

25.

30.

287407



- da la 3-cloro-5-metil-10-metoxi-5H-dibenzo**/b,f/**acepina. Después de recristalizada del etanol absoluto, ésta funde a 140-142°.
- De manera análoga se obtiene la 3-cloro-5-metil-
5. 11-metoxi-5H-dibenzo**/b,f/**acepina bruta, que no se puede cristalizar.
- e) 40 g de la 3-cloro-5-metil-10-metoxi-5H-dibenzo**/b,f/**acepina obtenida según d) se hierven en reflujo y agitando, durante media hora,
10. en 200 cc de ácido clorhídrico 2-n. Después del enfriamiento, se separa por filtración la 3-cloro-5-metil-5H-dibenzo**/b,f/**acepina, se lava ésta con agua y luego con un poco de éter enfriado con hielo y se le seca
15. a 70°. Se la puede utilizar directamente para ulterior empleo; después de recristalización en etanol, funde a 130-132°. De manera análoga se obtiene la 7-cloro-
20. 5-metil-5H-dibenzo**/b,f/**azepin-10(11H)-ona bruta. Para purificarla, se malaxan sus cristales con un poco de etanol, se separa por succión y se seca. Después de recristalizada del etanol, la substancia funde a 160-161°.
25. f) Se disuelven en 400 cc de tolueno absoluto 37 g de 3-cloro-5-metil-5H-dibenzo**/b,f/**azepin-10(11H)-ona. Se añade a 80-90°, en el curso de 15 minutos y agitando, una suspensión de 6 g de amida sódica en tolueno ab-
30. soluto (volumen, 18 cc) y se hierve la mez-

287407



- cla en reflujo durante una hora. A continuación se instilan, a 80-90°, agitando y en el curso de 15 minutos, 20 g de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo recién destilado y se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento se la mezcla con agua, se separa la fase orgánica y se la extrae 5 veces con 50 cc cada vez de ácido acético 2-n y una vez con 50 cc de ácido clorhídrico 1-n. Los extractos ácidos combinados se tratan, después de eliminar el disolvente adherido, con 40 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta a 80° durante 5 minutos. Entonces se disocia el éter enólico (3-cloro-5-metil-10(gamma-dimetilaminopropoxi)-5H-dibenzo**/b,f/**azepina) originado como producto secundario y cristaliza el material de partida liberado. Se separa éste por filtración, se alcaliniza el filtrado con lejía sódica concentrada y se le extrae dos veces con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre carbonato potásico y se concentran. El residuo se disuelve con calentamiento en 500 cc de éter de petróleo, se enfría la solución, se la extrae por filtración de la resina oscura y se la concentra. El aceite viscoso que queda se destila en alto vacío. La 3-cloro-5-metil-11-(gamma-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo**/b,f/**acepin-10(11H)-ona pasa a 0,01 mm de presión y temperatura de 205-207°. Tratando la base
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



287407

5. con la cantidad calculada de solución de ácido clorhídrico etanólico absoluto y añadiendo éter absoluto, se obtiene en clorhidrato cristalizado que, después de recristalización en etanol absoluto/éter absoluto, funde a 207-210°.

10. De manera análoga se obtiene la 7-cloro-5-metil-11-(gamma-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo[b,f]azepin-10(11H)-ona, de punto de ebullición<sub>0,05</sub> 208-212°, que por concentración de la solución de éter de petróleo cristaliza en parte y, después de recristalización en éter de petróleo, funde a 83-85°. El clorhidrato funde, después de recristalización en isopropanol/éter absoluto, a 222-225°.

= . =

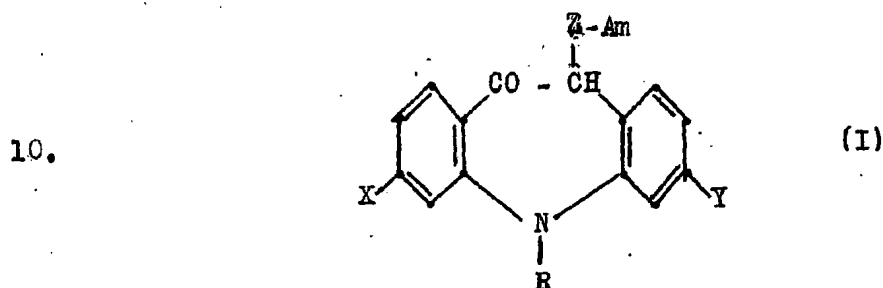


287407

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes suizas Nº 4682/62 del 17 de abril de 1962 y Nº 14214/62 del 4 de diciembre de 1962, existiendo en ambas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para preparar nuevos derivados alopínicos, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula general I



en la que

15. R significa un radical alquílico inferior o un radical aralquílico
- X e Y significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o átomos de cloro,
20. Z significa un radical alquilénico de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono, y
- Am significa un grupo N-arilmetil-alquilemínico inferior o un grupo dialquilemínico inferior

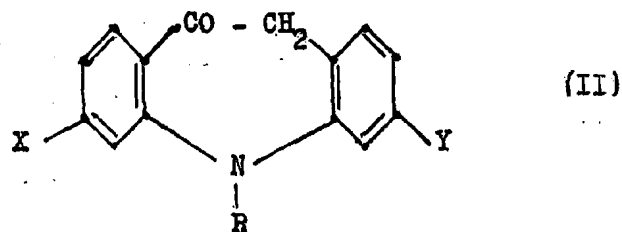


287407

cuyos radicales alquílicos pueden estar ligados entre sí directamente o por medio de un grupo alquilimínico inferior,

condensando un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

R, X e Y tienen el significado expuesto antes, con un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general III



15.

en la que

Z y Am tienen el significado expuesto antes, con ayuda de un agente de condensación alcalino, y, si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

20.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados azepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hjas foliadas y escritas

287407



a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación reglamentaria.

Barcelona, para Madrid a 16 de Abril 1963

J.R. GEIGY, S.A.

5.

p.a.

JAVIER ISEÑE MIRALES

P.P.

*Isena*