



Case 1680

287413

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

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

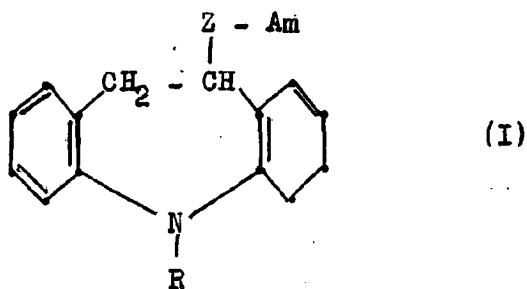
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados acepí-
nicos dotados de valiosas propiedades farmacológicas, así
como al procedimiento para prepararlos.

Los compuestos de la fórmula general I

5.



10.

en la que

287413



R significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o un radical aralquílico,

Z significa un radical alquilénico de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono, y

5.

Am significa un grupo dialquilamínico inferior, cuyos radicales alquílicos pueden estar ligados entre sí directamente o por medio de un grupo alquilimínico inferior, o bien un grupo alquilamínico inferior, no se conocían antes.

10.

Según ahora se ha descubierto, estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antagonista de la reserpina, anticonvulsiva, anti-alérgica y amortiguadora del sistema nervioso central, como por ejemplo potenciadora de la narcosis. Sirvan, por ejemplo,

15.

para tratar ciertas formas de enfermedades mentales, y en particular de depresiones de ánimo. Pueden emplearse, 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.

20.

En los compuestos de la fórmula general I:

R está materializado, por ejemplo, por el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, bencílico o (beta-feniletílico);

25.

Z es, por ejemplo, un radical etilénico, propilénico, trimetilénico, 2-metil-trimetilénico, 3-metil-trimetilénico, tetrametilénico, pentimetilénico o hexametilénico; y

30.

Am es, por ejemplo, un grupo metilamínico, etilamínico, n-propilamínico, isopropilamínico, n-butilamínico, dimetilamínico, metil-etilamínico, dietilamínico, metil-n-

287413



5. un haluro de monoéster carboxílico o con fosgeno, convirtiéndolo en un compuesto que en lugar de un radical alquílico del grupo Am' contiene un radical de monoéster carboxílico o el radical clorocarbonílico; y este último compuesto se hidroliza, o eventualmente hidrogenoliza, y por último, si se quiere, se transforma el compuesto de la fórmula general I obtenido en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

10. De preferencia, el grupo oxo se hidrogena en presencia de un catalizador de cromito de cobre sobre un soporte apropiado, como el carbonato de bario, a presión y temperatura elevadas y en un disolvente apropiado, como por ejemplo el dioxano, con lo que se produce al mismo tiempo disociación de un grupo arilmetílico ocasional en Am'.
15. Un radical alquílico o atalquílico R' se disocia, si se desea, calentando los productos de condensación en medio ácido, por ejemplo en ácido bromhídrico al 48%.

20. La reacción, que se hace seguir si se quiere, de los compuestos que contienen un grupo dialquilamínico inferior Am' y en posición 5 el radical R' o hidrógeno con haluros de monoésteres carboxílicos como por ejemplo el éster metílico, el éster etílico o el éster bencílico del ácido clorofórmico o con fosgeno, puede efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo benceno, tolueno, éter dietílico, éter diisopropílico o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Los haluros de ésteres carboxílicos, lo mismo que el fosgeno, pueden emplearse en cantidad equimolar o en exceso considerable y los haluros de ésteres carboxílicos, en particular en el último caso, pueden también servir co-
25.
30.

287413



mo único medio para la reacción. Al juntarse los componentes de la reacción se produce ya ésta, con desprendimiento de calor y liberación de un haluro de alquilo inferior. Para la hidrólisis, los productos de la reacción,

- 5. como los compuestos de N-carbalcoxi, N-carbobenciloxi o N-clorocarbonilo, se transforman en compuestos de la fórmula general I, por ejemplo con hidróxidos alcalinometálicos a temperatura elevada, en disolventes orgánicos provistos de grupos hidróxilos y con punto de ebullición superior a 100°, como por ejemplo el etilenglicol o el dietilenglicol, o en alcoholes inferiores, de preferencia en recipiente cerrado. No obstante, el radical carbobenciloxi puede disociarse también por hidrogenólisis.

- 10.
- 15. Los materiales de partida de la fórmula general II son obtenibles, por ejemplo, mediante condensación de 5-alquil- o 5-araquil-5H-dibenzo[b,f]azepín-10(11H)-onas con ésteres reactivos como por ejemplo haluros o ésteres p-toluensulfónicos de compuestos de la fórmula general III



- 20. en la que Am' y Z tienen el significado expuesto antes, con ayuda de agentes de condensación alcalinos, como por ejemplo la amida sódica, en disolventes orgánicos inertes apropiados, como por ejemplo el benceno, el tolueno o el xileno, en caliente.
- 25.

Con los ácidos inorgánicos u orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el áci-



237413

do acético, 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 nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales que son en parte solubles en agua.

5.

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

EJEMPLO I

10.

Se disuelven en 1000 cc de dioxano 100 g de 5-metil-11-(gamma-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo**b**,**f**/acepin-10(11H)-ona y se hidrogena la solución en presencia de 100 g de catalizador de cromito de cobre y bario, a temperatura de 180-200° y presión de 150 atmósferas. Después de

15.

enfriar y de separar el catalizador por filtración, se evapora el disolvente en vacío y se destila el residuo en alto vacío, con lo que se obtiene la 5-metil-10-(gamma-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo**b**,**f**/acepina, de punto de ebullición_{0,008} 172-176°.

20.

De manera análoga se obtienen:

- a partir de la 5-metil-11-(beta-dimetilamino-etil)-5H-dibenzo**b**,**f**/acepín-10(11H)-ona (punto de fusión, 116-117°), la 5-metil-10-(beta-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo**b**,**f**/acepina, de punto de ebullición_{0,05} 165°, y

25.

- a partir de la 5-metil-11-beta-(1'-pirrolidinil)-etil-5H-dibenzo**b**,**f**/acepín-10(11H)-ona, la 5-metil-10-beta-(1'-pirrolidinil)-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo**b**,**f**/acepina, de



287413

punto de ebullición_{0,07} 187°;

- a partir de la 5-bencil-11-(beta-dimetilamino-etil)-5H-dibenzo_{b,f}acepín-10(11H)-ona, la 5-bencil-10-(beta-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo_{b,f}acepina, de punto de ebullición_{0,02} 200°;
- 5. - a partir de la 5-metil-11- γ -(N-bencil-metilamino)-propil-5H-dibenzo_{b,f}acepín-10(11H)-ona, la 5-metil-10-(γ -metilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo_{b,f}acepina, de punto de ebullición_{0,03} 177°;
- 10. - a partir de la 5-metil-11-(beta-dietilamino-etil)-5H-dibenzo_{b,f}acepín-10(11H)-ona, la 5-metil-10-(beta-dietilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo_{b,f}acepina;
- a partir de la 5-metil-11-(γ -piperidino-propil)-5H-dibenzo_{b,f}acepín-10(11H)-ona, la 5-metil-10-(γ -piperidino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo_{b,f}acepina;
- 15. - a partir de la 5-metil-10- γ -(4'-metil-1'-piperacínil)-propil-5H-dibenzo_{b,f}acepín-10(11H)-ona, la 5-metil-10- γ -(4'-metil-1'-piperacínil)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo_{b,f}acepina;
- 20. - a partir de la 5-metil-11-(γ -dimetilamino-beta-metil-propil)-5H-dibenzo_{b,f}acepín-10(11H)-ona, la 5-metil-10-(γ -dimetilamino-beta-metil-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo_{b,f}acepina; y
- a partir de la 5-etil-11-(γ -dimetilamino-propil)-5H-dibenzo_{b,f}acepín-10(11H)-ona, la 5-etil-10-(γ -dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo_{b,f}acepina.
- 25.



287413

E J E M P L O 2

Se hierven en refluja durante 2 horas 10,0 g de 5-metil-10-(gamma-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**acepina con 35 cc de ácido bromhídrico al 48%.

5. A continuación se evapora el ácido bromhídrico en vacío y se disuelve el residuo en agua abundante. Se alcaliniza la solución límpida y se la extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se concentra, y el residuo se destila en alto vacío, con lo que se obtiene la 10-(gamma-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**acepina, de punto de ebullición_{0,004} 160°. El fumarato neutro de esta base funde a 276-278°.
- 10.

- De manera análoga se obtiene, a partir de la 5-metil-10-(beta-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**acepina, la 10-(beta-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**acepina, de punto de fusión 97°.
- 15.

E J E M P L O 3

En 31,0 g de éster etílico de ácido clorofórmico se instilan 20 g de 10-(gamma-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo**[b,f]**acepina, disueltos en 150 cc de benceno absoluto, y a continuación se calienta la mezcla a 50-60° durante 8 horas. Después del enfriamiento, se la combina con agua, se separa la capa bencénica y se la sacude a fondo por dos veces con 50 cc cada vez de ácido clorhídrico 2-n. Se seca el extracto etéreo y se le concentra.

20.

25.

18 g de la 10-gamma-(N-cerbetoxi-metilamino)-propil-10,11-

287413



- dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina que queda y 5,3 g de hidróxido potásico se calientan en 100 cc de etilenglicol durante 18 horas, a una temperatura del baño de aceite de 160-165°. Luego se enfría la mezcla reaccional y se la vierte en agua abundante. El aceite segregado se recoge en éter y la solución etérea se extrae por tres veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos de ácido clorhídrico combinados se alcalinizan y el aceite segregado se recoge en éter. Se seca la solución etérea, se la concentra y se destila el residuo en alto vacío. A 0,05 mm de presión y 186° de temperatura pasa la 10-(gamma-metilamino-propil)10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina.
- 5.
- 10.

De manera análoga se obtiene:

- a partir de la 5-metil-10-(gamma-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina, la 5-metil-10-(gamma-metilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina, de punto de ebullición_{0,03} 177°, y
- 15.
- a partir de la 10-(beta-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina, la 10-(beta-metilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina, de punto de fusión 114°.
- 20.



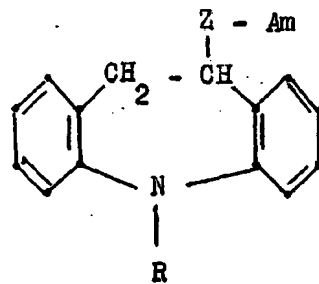
287413

NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4683/62 del 17 de Abril de 1962.

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

10.



(I)

en la que

15.

R significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o un radical aralquílico,

Z significa un radical alquilénico de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono,
y

20.

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

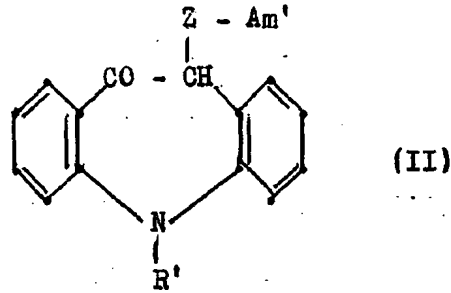
287413



alquilamínico inferior, o bien un grupo alquilamínico inferior,

hidrogenando un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

Am' significa un radical correspondiente a la definición de Am, con excepción de un grupo alquilamínico inferior, o bien un grupo N-arilmetilalquilamínico inferior,

15.

R' significa un radical alquílico inferior o un radical aralquílico y

Z tiene el significado expuesto antes,

hasta absorción de una cantidad de hidrógeno fundamentalmente doble que la molar o, en el caso de existir un radical

20.

arilmetílico de Am', triple que la molar, disociando, si se desea, el radical R' por acidólisis y/o haciendo reaccionar, si se desea, un compuesto que contiene un radical dialquilamínico inferior Am' con un haluro de monoéster carboxílico ó

25.

fosgeno, convirtiéndolo en un compuesto que, en lugar de un radical alquílico del grupo Am', contiene un radical de monoéster carboxílico o respectivamente el radical clorocarbonílico, e hidrolizando este último compuesto y por último, si se de-

287413



sea, convirtiendo el compuesto de la fórmula general I obtenido en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados acé-
pínicos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, para Madrid a 16 de Abril de 1963

10. J.R. GEIGY A.G.
p.a.

JARRE ISEPN MIRALLES
P.P.
[Handwritten signature]