

CASE 1775.



294 197

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., residente en BASEL (Suiza).

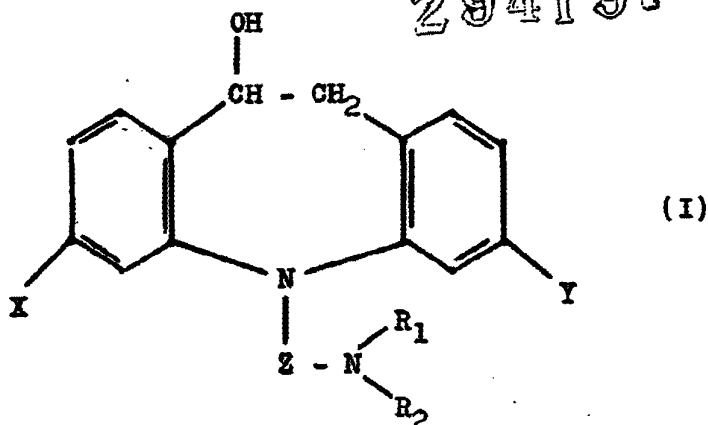
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los compuestos de la fórmula general I



294197



10.

en que

X e Y significan, independientemente una de otra, hidrógeno o cloro,

15.

Z significa un radical alquileo, de cadena recta o ramificada, con 2 a 4 átomos de carbono,

R₁ significa un radical alquilo inferior o un átomo de hidrógeno, y

R₂ significa un radical alquilo inferior,

20.

no se conocian antes. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular acción antagonista de la reserpina, antagonista de la serotonina y anticolinérgica y sirven por ejemplo, para el tratamiento de los trastornos psíquicos, y en particular de las depresiones. Pueden emplearse por vía oral o, en forma de las soluciones acuosas de sus sales, también parental.

25.

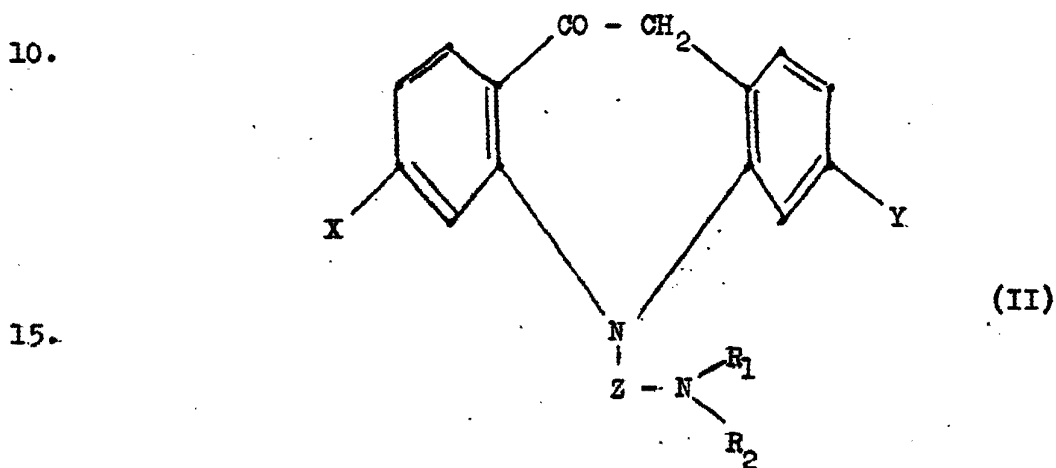
En los compuestos de la fórmula general I, X es, por ejemplo, hidrógeno, o un átomo de cloro en posición 7, e Y es hidrógeno o un átomo de cloro en posición 3. Z es, por ejemplo, un radical etileno, propileno, trimetileno



294197

o 2-metil-trimetileno. Los radicales de alquilo inferior R_1 y R_2 son, de preferencia, radicales metilo y asimismo, por ejemplo, radicales etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo.

5. La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se efectúa reduciendo un compuesto de la fórmula general II,



20. en que

X, Y, Z, R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes.

25. La reducción del grupo carbonilo situado en posición 10 a grupo hidroximetileno requiere la cantidad equimolar de hidrógeno. Los compuestos de la fórmula general II, se reducen, por ejemplo, por medio de un hidruro complejo, en particular por medio de hidruro de litio y alufílico, el éter dibutílico, el tetrahydrofurano o el dioxano, o por medio de hidruro bórico de sodio, por ejemplo

294137

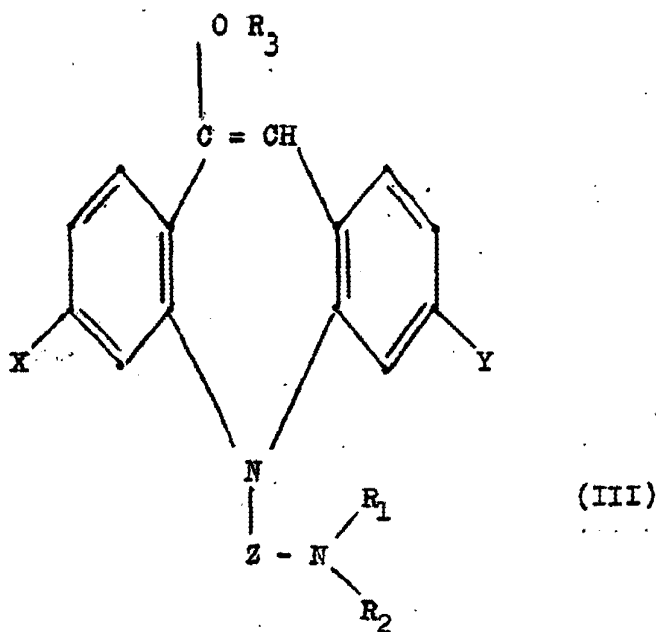


en metanol, a temperatura ambiente, o a temperatura moderadamente elevada. Por lo demás, los compuestos de la fórmula general II, pueden reducirse también por medio de hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo en presencia de níquel Raney, a presión y temperatura elevadas en un alcohol inferior o en dioxano como disolvente, o bien en presencia de un catalizador de metal noble como por ejemplo el carbón paladiado o un carbonato paladiado de metal alcalinotérreo.

5.

10. Numerosos materiales de partida de la fórmula general II son conocidos y otros pueden prepararse de manera análoga, la preparación se efectúa mediante hidrólisis de compuestos de la fórmula general III,

15.



20.

25.

en que

R_3 significa, un radical alquilo inferior, y



284197

X, Y, Z, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes,

5. por ejemplo, mediante calentamiento en ácido clorhídrico diluido. Los compuestos de la fórmula general III en que R₁ no es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse particularmente por condensación de 10-alcoxi-5H-dibenzo/5, f/azepinas, eventualmente substituidas conforme a la definición de X e Y, con haluros de dialquilamino-alquilo por medio de amida sódica u otro agente de condensación enérgicamente
10. alcalino, en un disolvente orgánico inerte como, por ejemplo, el tolueno, en caliente. Los compuestos con un átomo de hidrógeno en concepto de R₁ se obtienen a partir de los productos de reacción antes mencionados, por ejemplo mediante reacción con un ester alquílico inferior de
15. ácido clorofórmico o con fosgeno e hidrólisis de los compuestos N-carbalcoxi- o N-clorocarbonilo originados, por ejemplo con un hidróxido de metal alcalino en etilenglicol, dietilenglicol o uno de sus ésteres monoalquílicos inferiores, en caliente.
20. Con los ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, al ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el
25. ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico, los nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales que son en parte solubles en

294197



agua.

- Las sales aceptables farmacéuticamente, o sea las sales con ácidos que son inofensivos farmacológicamente en las dosis requeridas, pueden hallar empleo directamente como materias activas para los medicamentos de aplicación oral, o parental. Las sales con los otros ácidos pueden servir, por ejemplo, para la recristalización con el fin de aislar y purificar los nuevos compuestos.
- 5.

- Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, pero no constituye en absoluto las únicas modalidades de realización de ellos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 10.

E J E M P L O 1.

15. A una suspensión de 2,5 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de éter absoluto, se instila en el curso de media hora y a temperatura ambiente una solución de 20 g de 5-(gamma-dimetilamino-propil)-7-cloro-5H-dibenzo [b, f] azepin-10(11H)-ona (punto de ebullición $0,03$ $186-188^{\circ}$; punto de fusión, $72-72,5^{\circ}$, en pentano) en 300 cc de éter absoluto.
20. A continuación se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 8 horas. Después del enfriamiento se descompone cautamente con agua el hidruro no consumido, se separa el precipitado que se ha producido y se le disuelve en benceno caliente. Después de concentrar la solución bencénica hasta unos 100 cc, cristaliza el carbinol, de punto de fusión $146-147^{\circ}$. Tras una recristalización en benceno, el 5-(gamma-dimetilamino-propil)-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo [b, f]
- 25.



294197

azepin-10-ol puro (5-(gamma-dimetilamino-propil)-7-cloro-10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo \int b, f \int azepina) funde a 147-148°.

EJEMPLO 2.

5.

A 15,2 g de hidruro de litio y aluminio en 500 cc de éter absoluto se instila con el curso de media hora, a temperatura ambiente, una solución de 59 g de 5-(gamma-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo \int b, f \int azepin-10(11H)-ona (punto de ebullición 0,005 174°) en 120 cc de éter y a continuación se hierve la mezcla en reflujo durante 18 horas todavía, luego se enfría, y para descomponer el hidruro no consumido, se añade cautamente agua a gotas, se aparta la fase etérea, se la lava a fondo con agua y se la seca sobre carbonato potásico. A concentrar la solución, cristaliza el 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10-11-dihidro-5H-dibenzo \int b, f \int azepin-10-ol (5-(gamma-dimetilamino-propil)-10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo \int b, f \int azepina), de punto de fusión 88-90°.

10.

15.

De manera análoga se preparan, por ejemplo:

20.

- el 5-(beta-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo \int b, f \int azepin-10-ol, de punto de fusión 86-87°, a partir de la 5-(beta-dimetilamino-etil)-5H-dibenzo \int b, f \int azepin-10(11H)-ona, de punto de ebullición 0,01 174-175°, y punto de fusión 80°.

25.

-el 5-(gamma-dimetilamino-beta-metil-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo \int b, f \int azepin-10-ol, de punto de fusión 138-140°, a partir de la 5-(gamma-dimetilamino-beta-metil-propil)-5H-dibenzo \int b, f \int azepin-10(11H)-ona, de punto de ebullición 0,015 178°;



294197

5. -el 5-(gamma-dimetilamino-propil)-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10-ol, a partir de la 5-(gamma-dimetilamino-propil)-3-cloro-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10(11H)-ona;
5. - el 5-(gamma-dimetilamino-propil)-3,7-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10-ol, a partir de la 5-(gamma-dimetilamino-propil)-3,7-dicloro-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10-(11H)-ona, de punto de fusión 87°;
10. -el 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10-ol, a partir de la 5-(gamma-metilamino-propil)-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10(11H)-ona, de punto de ebullición 0,004 175°;
15. -el 5-(beta-dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10-ol, a partir de la 5-(beta-metilamino-etil)-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10(11H)-ona.

E J E M P L O 3.

20. Se disuelven 29,4 g de 5-(gamma-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10(11H)-ona en 300 cc de metanol y se mezclan a 40-45°, por porciones, con 4,0 g de hidruro bórico de sodio. Se mantiene la mezcla reaccional durante 14 horas a 40-50° y luego se evapora en el evaporador giratorio la mayor parte del disolvente. Se vierte en agua el residuo líquido y se recoge con éter el aceite segregado.
25. Se lava con agua la solución etérea, se laseca con sulfato sódico y se la concentra, con lo que cristaliza el 5-(gamma-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo Δ _{b,f}azepin-10-ol. Punto de fusión, 88-90° (véase el ejemplo 2).



294197

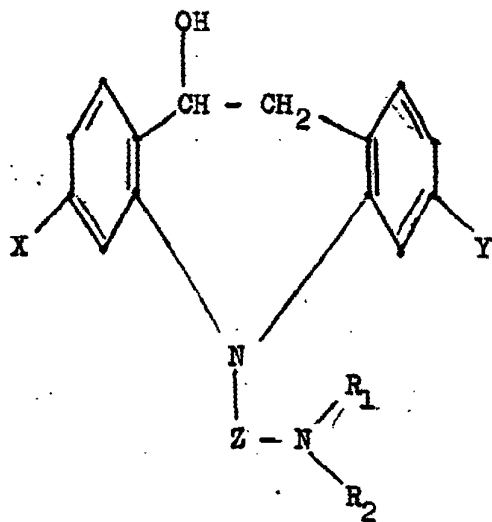
NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda suiza n.º 14.326/62 del 6 de Diciembre de 1.962.

5.

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

10.



15.

(I)

20.

en que

X e Y significan, independientemente una de otra, hidrógeno o cloro,

294197



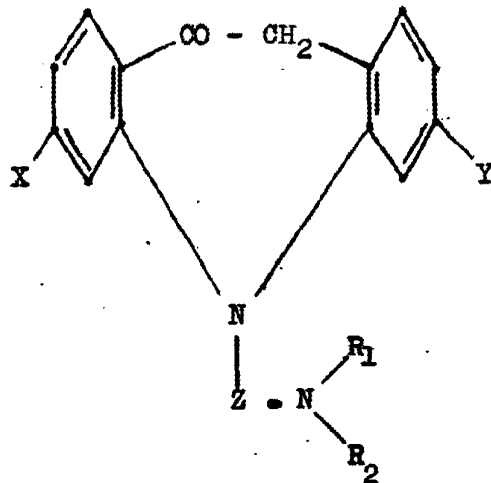
Z significa un radical alquileo, de cadena recta o ramificada, con 2 a 4 átomos de carbono,

R₁ significa un radical alquilo inferior o un átomo de hidrógeno,

5. R₂ significa un radical alquilo inferior, y

de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por reducirse un compuesto de la fórmula general II,

10.



(II)

15.

20.

en que

X, Y, Z, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes,

25. y por transformarse, si se desea, el compuesto de la fórmula general I, con un ácido inorgánico, u orgánico, en una sal.



294197

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados azepínicos.

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

5.

Madrid, a 5 de Diciembre de 1.963.

J.R. GELGY, A.G.

p.a.

JANNE ISESN MIRALLES

P.R.