

CASE B 1785^A



295658

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 DE AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

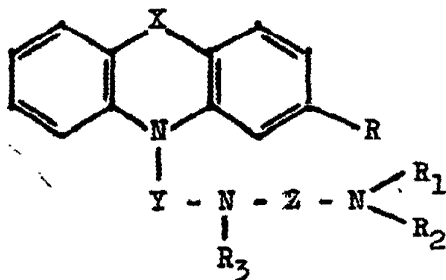
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los compuestos de la fórmula general I

5.





295658

en la que

X significa el radical etileno o vinileno,

Y y Z significan radicales alquileo de cadena recta o ramificada, con 2-4 átomos de carbono cada uno, de ellos 2-3 respectivamente en cadena directa entre los átomos de nitrógeno,

R significa hidrógeno o un átomo de cloro,

R₁ significa un radical alquilo inferior,

10. R₂ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, pudiendo R₁ y R₂ junto con el nitrógeno y eventualmente oxígeno bivalente o un grupo alquilimino inferior o un grupo hidroxialquilimino inferior significar también un heterociclo, y

15. R₃ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior o, siempre que R₂ no sea hidrógeno, también un radical fenilalquilo con 9 átomos de carbono a lo sumo o un radical cicloalquilo con 5-6 miembros cíclicos y a lo sumo 8 átomos de carbono,

20. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se distinguen en particular por intensa actividad antagonista de la reserpina y potenciadora de la catecolamina y pueden hallar empleo como sicofármacos, en particular para el tratamiento de las depresiones de ánimo. Como tales pueden administrarse por vía oral en forma de sus sales o bien parenteralmente en forma de las soluciones acuosas de sus sales.

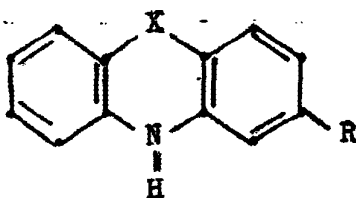
25. En los compuestos de la fórmula general I, Y y Z, independientemente uno de otro, son, por ejemplo,



295658

- radicales etileno, propileno, trimetileno, 1-metil-trimetileno o 2-metil-trimetileno. R_1 puede estar materializado, por ejemplo, por el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, y R_2 por hidrógeno o uno de los radicales mencionados para R_1 . Además, R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno contiguo pueden significar un heterociclo, por ejemplo pueden formar el radical 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametenimino, morfolino, 1-piperacínilo, 4-metil-1-piperacínilo, 4-(beta-hidroxi-etil)-1-piperacínilo, 4-(beta-acetoxietil)-1-piperacínilo o 4-metil-1-homopiperacínilo o 4-metil-1-homopiperacínilo. R_3 es, por ejemplo, hidrógeno/él radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, bencilo, alfa-fenil-etilo, beta-fenil-etilo, alfa-metil-beta-fenil-etilo, gamma-fenil-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, un radical metil-ciclohexilo o un radical dimetilciclohexilo, en el caso de que R_2 sea distinto de hidrógeno; y de preferencia hidrógeno o un radical alquilo inferior igual que R_1 , en el caso de que R_2 sea hidrógeno.

- Para preparar los compuestos de la fórmula general I, se condensa un compuesto de la fórmula general II



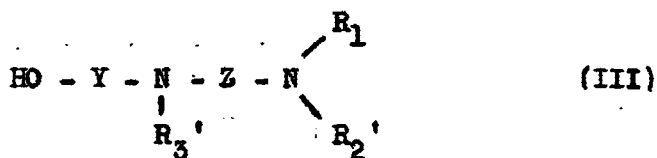
(II)

25.



295658

- donde R y X tienen el significado expuesto antes,
o sea 5H-dibenzo[b,f]azepina, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]
azepina o un compuesto 3-cloro correspondiente, en presencia
de un agente de condensación básico, con un éster reactivo de
5. un compuesto de la fórmula general III



10. donde R₂' significa un radical alquilo inferior y, junto con R₁ y eventualmente oxígeno bivalente o un grupo alquilimino inferior, un heterociclazo

R₃' significa un radical correspondiente a la definición de R₃, con excepción de hidrógeno, y

R₁, Y y Z tienen el significado expuesto antes.

15. Como agentes de condensación básicos son aptos en particular los metales alcalinos y sus derivados, como amida sódica, amida lítica, amida potásica, sodio o potasio, butil-litio, fenil-litio o hidruro de litio. La reacción se realiza en presencia o ausencia de un disolvente orgánico
20. inerte, de los que cabe citar como ejemplos el benceno, el tolueno y los xilenos, y en caliente, por ejemplo entre unos 80 y 140°, o sea a la temperatura de ebullición del disolvente anterior.

Como ésteres reactivos de compuestos de la fórmula



28558

general III, entran en consideración por ejemplo, sus haluros, en particular los cloruros, como:

- la N-(beta-cloro-etil)-N,N',N'-trimetil-etilenamina,
- la N-(gamma-cloro-propil)-N,N',N'-etilendiamina,
- 5. la N-(gamma-cloropropil)-N-fenil-N',N'-dimetil-etilendiamina,
- la N-(gamma-cloro-propil)-N-ciclohexil-N',N'-etilendiamina,
- la N-(gamma-cloro-beta-metil-propil)-N,N',N'-trimetil-etilendiamina,
- la N-(beta-cloro-etil)-N,N',N'-trimetil-1,3-propandiamina,
- 10. la N-(gamma-cloro-propil)-N,N',N'-trimetil-1,3-propandiamina,
- la N-(gamma-cloro-propil)-N,N',N'-triethyl-1,3-propandiamina,
- la N-(gamma-cloro-propil)-N,N',N',2-tetrametil-1,3-propandiamina,
- la N-(gamma-cloro-propil)-N-ciclopentil-N',N'-dimetil-1,3-propandiamina y
- 15. la N-(gamma-cloro-propil)-N,N',N'-trimetil-1,2-propandiamina,
- y los correspondientes bromuros y yoduros, así como también los correspondientes ésteres de ácido metansulfónico y ésteres de ácido arilsulfónico. La preparación de estos ésteres reactivos puede efectuarse, por ejemplo, mediante reacción
- 20. de etilendiamina trisubstituida de acuerdo con la definición de R₁, R₂' y R₃', o de otras alcandiaminas conciliables con la definición de Z, con óxido de etileno u otros epoxialcanos vecinos, provistos de 4 átomos de carbono a lo sumo, o con
- 25. monoésteres reactivos de alcandioles provistos de 4 átomos de carbono a lo sumo, como cloro-alcanoles, bromo-alcanoles, metansulfoniloxi-alcanoles y p-toluensulfoniloxi-alcanoles,



295658

5. y tratamiento de las N-hidroxi-alquil-alcandiaminas N,N',N'-trissubstituídas, después de conversión en sus halohidratos, con haluros de ácidos inorgánicos, como por ejemplo el cloruro de tionilo, o con sulfocloruro de metano o sulfocloruro de p-tolueno.

10. Con los ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etan-
disulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acé-
15. tico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumérico, 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 mono-
15. ácidas, diácidas y, siempre que en ellos R_1 y R_2 formen con un grupo alquilimino o hidroxialquilimino inferior un heterociclo, también triácidas, las cuales son en parte solubles en agua.

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

El ejemplo que sigue explica la preparación de los nuevos compuestos de fórmula general I de este invento, pero no constituye en absoluto su única modalidad de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



295658

E J E M P L O

- En una solución de 19,5 g de 5H-dibenzo[b,f]azepina y 16 g de N-(gamma-cloro-propil)-N,N',N'-trimetil-etilendiamina en 200 cc de tolueno absoluto se instiló a 50°, despacio y agitando, una suspensión de 4 g de amida sódica en tolueno absoluto. A continuación se hirvió la mezcla reaccional en reflujo y agitando durante 14 horas. Después del enfriamiento se añadió agua, se separó la capa toluénica y se la extrajo varias veces con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos de ácido clorhídrico, combinados, se alcalinizaron con amoníaco concentrado y se recogió en éter la base segregada. Después de secar la solución etérea con carbonato potásico y concentrar, se destiló el residuo en alto vacío, con lo que se obtuvo la 5-[gamma-(N-metil-beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición_{0,015} 170°.

De manera análoga se obtienen:

- la 5-[gamma-(N-etil-beta'-dietilamino-etilamino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición_{0,007} 185°; punto de fusión del diclorhidrato, 177-179°, y asimismo
- la 5-[beta-(N-metil-beta'-dimetilamino-etilamino)-etil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina,
- la 5-[beta-(N-etil-beta'-dietilamino-etilamino)-etil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina,

= 8 =



295058

la 5-[gamma-(N-ciclohexil-beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición_{0,01} 206°, y

5. la 5-[gamma-(N-bencil-beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-5H-dibenzo-[b,f]azepina, de punto de ebullición_{0,08} 215°; punto de fusión del diclorhidrato, 155-160°.

= . =



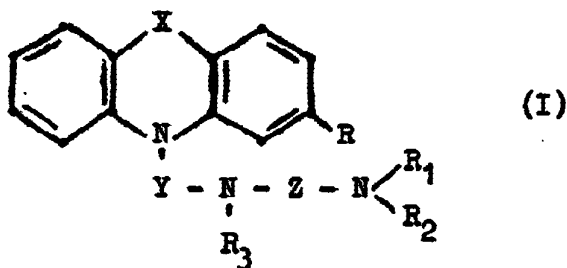
295658

N O T A

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 842/63, depositada el 24 de Enero de 1.963.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azepina, de la fórmula general I

10.



15.

en que

- X significa el radical etileno o vinileno,
Y y Z significan radicales alquileo de cadena recta o ramificada, con 2-4 átomos de carbono cada uno, de ellos 2-3 respectivamente en cadena directa entre los átomos de nitrógeno,
R significa hidrógeno o un átomo de cloro,
- 20.



295058

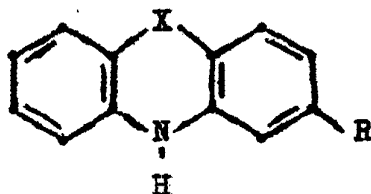
- R_1 significa un radical alquilo inferior,
 R_2 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,
 pudiendo R_1 y R_2 junto con el nitrógeno y eventual-
 mente oxígeno bivalente o un grupo alquilimino in-
 ferior o un grupo hidroxialquilimino inferior sig-
 nificar también un heterociclo, y
 R_3 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior
 o, siempre que R_2 no sea hidrógeno, también un ra-
 dical fenilalquilo con 9 átomos de carbono a lo su-
 mo o un radical cicloalquilo con 5-6 miembros cícli-
 cos y a lo sumo 8 átomos de carbono,

5.

10.

y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracteri-
zado por condensarse un compuesto de la fórmula general II

15.

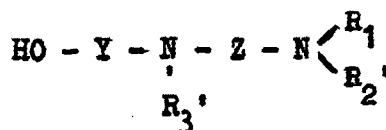


(II)

20.

en la que R y X tienen el significado expuesto antes,
 en presencia de un agente de condensación básico, con un és-
 ter reactivo de un compuesto de la fórmula general III

25.



(III)



295658

en la que

5. R_2' significa un radical alquilo inferior y junto con R_1 y eventualmente oxígeno bivalente o un grupo alquilimino inferior, un heterociclo,
- R_3' significa un radical correspondiente a la definición dada antes para R_3 , con excepción de hidrógeno, y
- R_1 , Y y Z tienen el significado expuesto antes, y por transformarse el compuesto de la fórmula general I
10. obtenido, si se desea, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azepina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 11 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de Enero de 1.964

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIMÉ ISERN

P. P.