

CASE 1785<sup>+</sup>B



295659

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).

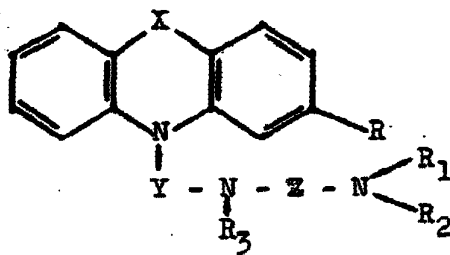
= . =

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.





en la que

295659

- X significa el radical etileno o vinileno,
- Y y Z significan radicales alquilenos 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,
5. R significa hidrógeno o un átomo de cloro,
- R<sub>1</sub> significa un radical alquilo inferior,
- R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, pudiendo R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el nitrógeno y eventualmente oxígeno bivalente o un grupo alquilimino inferior o un grupo hidroxialquilimino inferior significar también un heterociclo, y
10. R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un radical alquilo inferior o, siempre que R<sub>2</sub> 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
20. carbono,
- 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, en forma
25. de sus sales, por vía oral o, en forma de soluciones acuosas



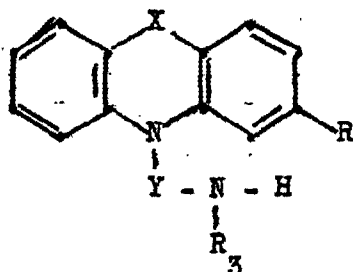
295659

de sus sales, también por vía parenteral.

- En los compuestos de la fórmula general I, Y y Z, independientemente uno de otro, son, por ejemplo, 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
5. 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.  $R_3$  es, por ejemplo, hidrógeno o el 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
10. hidrógeno o un radical alquilo inferior igual que  $R_1$ , en el caso de que  $R_2$  sea hidrógeno.
15. Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II
- 20.



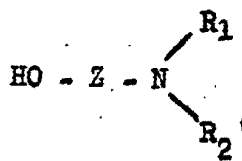
295659



(II)

5.

donde X, Y, R y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto antes,  
con un ester reactivo de un compuesto de la fórmula general



(III)

10.

donde

R<sub>1</sub> y Z tienen el significado expuesto en la fórmula  
general I y

15. R<sub>2</sub>' significa un radical alquilo inferior y, junto con  
R<sub>1</sub> y eventualmente con oxígeno bivalente o con un grupo al-  
quilimino inferior, un heterociclo.

20. La reacción se lleva a cabo de preferencia con ayu-  
da de butil-litio, de amida sódica o de otro agente de con-  
densación básico, con el cual, eventualmente, se transforma  
primeramente el material de partida de la fórmula general II  
en un compuesto alcalinometálico, en un disolvente orgánico  
inerte y en las condiciones ya citadas. Muchos materiales  
de partida de la fórmula general II, como por ejemplo:



295632

- 1a 5-(beta-metilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina
- 1a 5-(beta-metilamino-etil)-5H-dibenzo[b,f]azepina,
- 1a 5-(gamma-metilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina,
5. 1a 5-(gamma-metilamino-propil)-5H-dibenzo[b,f]azepina,
- 1a 5-(gamma-metilamino-beta-metil-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina,
- 1a 5-(gamma-metilamino-beta-metil-propil)-5H-dibenzo[b,f]azepina,
10. 1a 3-cloro-5-(gamma-metilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina y
- 1a 5-(gamma-amino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, son ya conocidos y otros pueden prepararse, si se quiere,
15. de manera náloga a la de los compuestos conocidos. Lo mismo cabe decir respecto a los ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general III, de los que entran en consideración como materiales de partida, por ejemplo, los haluros, y en particular los cloruros, como:
20. el cloruro de beta-dimetilamino-etilo,
- el cloruro de beta-dietilamino-etilo,
- el cloruro de beta-(1-pirrolidinil)-etilo,
- el cloruro de beta-piperidiná-etilo,
- el cloruro de beta-morfolino-etilo,
25. el cloruro de gamma-dimetilamino-propilo,
- el cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo y
- el cloruro de gamma-(4-metil-1-piperacinil)-propilo,



295659

así como los correspondientes bromuros y los ésteres de ácido p-toluensulfónico.

5. Con los ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, el 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 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 monoácidas, diácidas y, siempre que en ellos  $R_1$  y  $R_2$  formen con un grupo alquilimino o hidroxialquilimino inferior un heterocicló, también triácidas, las cuales son en parte solubles en agua.
- 10.
- 15.

- 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 aislar y purificar los nuevos compuestos.
- 20.

- El ejemplo que sigue explica la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I de este invento, pero no constituye en absoluto su única modalidad de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 25.



133659

E J E M P L O

- Se disuelven en 140 cc de tolueno absoluto 26,6 g de 5-(gamma-metilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina y, a temperatura ambiente, se añaden 7,7 g de butil-litio (20% de exceso) como suspensión al 20% en hexano. Se precipita inmediatamente una substancia amarilla sólida y, con desprendimiento de gas, la temperatura sube hasta unos 60-65°. Se calienta la mezcla a 80° durante 1 1/2 horas y luego se instilan, a la misma temperatura, 12,2 g de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo en 50 cc de tolueno (base liberada del clorhidrato por medio de lejía sódica y bajo tolueno). Luego se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante unas 14 horas y, después del enfriamiento hasta alrededor de 0-5°, se la mezcla con 50 cc de agua helada. Se separa la fase orgánica y se la extrae con ácido clorhídrico 2-n. Se alcaliniza el extracto con lejía sódica 2-n y luego se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se concentra, y el residuo se destila en alto vacío. A 0,001 mm. de presión, pasa la 5-[gamma-(N-metil-gamma'-dimetilamino-propil-amino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina entre 160 y 180°. El destilado se transforma en el diclorhidrato de la base por medio de ácido clorhídrico etanólico. Después de dos recristalizaciones a partir de etanol, este diclorhidrato funde a 241-243°.
25. De manera análoga se obtiene, empleando 17,7 g de

283659



5. cloruro de gamma-(4-metil-1-piperacínil)-propilo, la 5-(gamma-[N-metil-gamma-(4'-metil-1'-piperacínil)-propilamino]-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina; y empleando 13,6 g de cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-propilo, la 5-[gamma-N,beta'-dimetil-gamma'-dimetilamino-propilamino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina.

De manera análoga se obtienen, además:

10. la 5-[gamma-(beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,005</sub> 184°; punto de fusión del diclorhidrato, 245-247°;
- la 5-[gamma-(N-etil-beta'-dietilamino-etilamino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,007</sub> 185°; punto de fusión del diclorhidrato, 177-179°;
15. la 5-[gamma-(N-metil-beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,015</sub> 170°;
- la 5-[gamma-(N-ciclohexil-beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,01</sub> 206°; y
20. la 5-[gamma-(gamma'-dimetilamino-propilamino)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,008</sub> 172°; punto de fusión del diclorhidrato, 235-238°;
- la 5-[gamma-(beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,01</sub> 177°; punto de fu-



295659

sión del diclorhidrato, 225-226°.

la 5-[gamma-(N-bencil-beta'-dimetilamino-etilamino)-propil]-  
-5H-dibenzo-[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,08</sub> 215°; pun-  
to de fusión del diclorhidrato, 155-160°; y

5. la 5-[gamma-(gamma'-dimetilamino-propilamino)-propil]-5H-di-  
benzo[b,f]azepina, de punto de ebullición<sub>0,006</sub> 177°; punto  
de fusión del diclorhidrato, 175-176°;



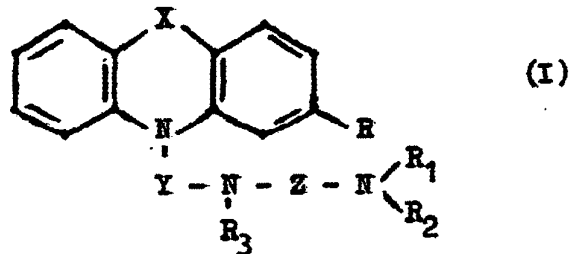
295659

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,

20.

R significa hidrógeno o un átomo de cloro,

R<sub>1</sub> significa un radical alquilo inferior,



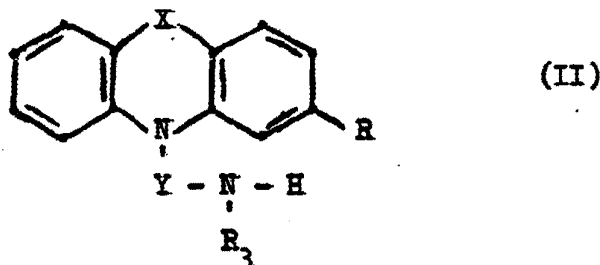
295659

5.  $R_2$  significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, pudiendo  $R_1$  y  $R_2$  junto con el nitrógeno y eventualmente oxígeno bivalente o un grupo alquilimino inferior o un grupo hidroxialquilimino inferior significar también un heterociclo, y

10.  $R_3$  significa hidrógeno o un radical alquilo inferior o, siempre que  $R_2$  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,

y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II

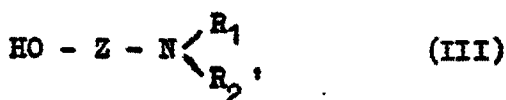
15.



20.

en la que R, X, Y y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes, con un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general

25.





295659

en la que

$R_1$  y  $Z$  tienen el significado expuesto antes y  
 $R_2^r$  significa un radical alquilo inferior y,  
junto con  $R_1$  y eventualmente oxígeno bi-  
valente o un grupo alquilimino inferior,  
un heterociclo,

5.

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

10.

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

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

15.

Madrid, a 23 de Enero de 1.964

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIME ISERN

P. P.