



304772

1800

304772

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

Patente de invención por veinte años en España,

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

Dr. A. Wander A.G.
(sociedad suiza)

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Berna (Suiza) Monbijoustrasse, 115

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [6,e]/[1,4] diacepinas BASICAMENTE SUSTITUIDAS".
=====

Inventores: Jean Schmutz, y Fritz Hunziker, ambos de nacionalidad suiza.

Prioridad: Solicitud Patente suiza nº 13032/63 del 24 de octubre de 1.963.



304772

Es conocido que la 5-metil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina dialquilaminoalquilizada en la posición 10, especialmente la 5-metil-10- β -dimetilaminoetil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina, tiene propiedades antidepresivas. Farmacológicamente se expresa esto especialmente en un antagonismo frente a la acción cataléptica de tetrabenacinas.

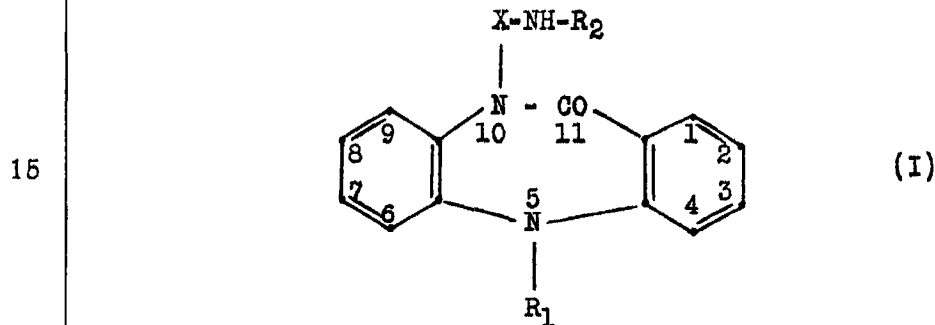
De la analogía con tipos comparables de compuestos, como imipraminas, tenía que haberse esperado que los correspondientes compuestos de 10-monoalquil-aminoalquilo con acción cualitativamente igual mostrasen un comienzo de actividad algo más rápido. Se ha hallado ahora sorprendentemente que esto no ocurre. Por el contrario, las 5-metil- β -10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepinas monoalquilaminoalquilizadas en la posición 10 con acción prácticamente igual y producida con igual rapidez anti-tetrabenacina muestran un efecto parasimpaticolítico esencialmente más débil que los correspondientes compuestos de 10-dialquil-aminoalquilo; por ejemplo, por lo demás con igual toxicidad y acción anti-tetrabenacina, la 5-metil-10- β -dimetilaminoetil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina ya en



30 4772

1 una dosis de 2 mg/kg en vena impide el efecto de la excita-
 ción eléctrica del vago totalmente en el gato narcotizado,
 mientras que la 5-metil-10- β -monometilaminoetil-10,11-
 dihidro-11-oxo-5H-dibenzo- $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina en igual
 5 dosis prácticamente no ocasiona ningún efecto de represión.
 Con igual efecto antidepresivo, esto permite esperar menores
 efectos secundarios, como sequedad de boca o trastornos de
 acomodación de los compuestos de 10-monoalquilaminoalquilo.

10 El invento se refiere, por lo tanto, a 10,11-
 dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepinas monoamino-
 alquilizadas en posición 10 de la fórmula



20 significando X un resto de alquileo con 2 a 4 átomos de C,
 R₁ hidrógeno o un resto de alquilo con un máximo de 3 áto-
 mos de C, y R₂ un resto de alquilo con un máximo de 3 áto-
 mos de C, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente
 25 aceptables, respectivamente a procedimientos para la prepa-
 ración de éstos compuestos.

Se obtienen compuestos de la fórmula I por des-
 prendimiento de un grupo protector R₃ de un grado previo de

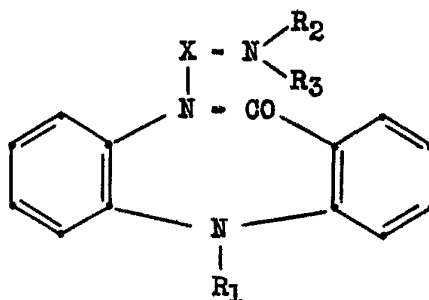


78 OCT

3

30 4772

de la fórmula



(II)

que se obtiene por su parte, por ejemplo haciendo reaccionar un éster reaccionable de un aminoalcohol de la fórmula HO-X-NR₂R₃, por ejemplo, del éster del ácido clorhídrico con 10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [6,7][1,4]diazepina eventualmente 5-alkilizada, preferentemente después de acción o en presencia de un medio de condensación como amida sódica, t-butil-potasio y semejantes, o por un cierre de anillo térmico de una o-(-NH-X-NR₂R₃)-o'-carboxidifenilamina. Sin presencia del grupo protector R₃ no sería accesible el grado previo de la fórmula II por los caminos mencionados.

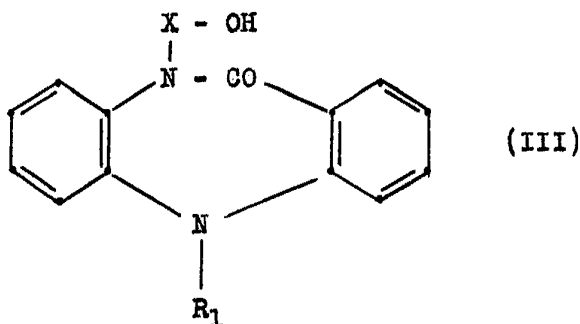
Como grupo protector R₃ entra en consideración especialmente un resto de bencilo o alilo, que puede desprenderse del grado previo (II) hidrogenolíticamente. Para la ejecución de la hidrogenolisis se calienta adecuadamente el hidrocioruro de la base terciaria (II) disuelto en etanol clorhídrico, en presencia de un catalizador de paladio-carbón bajo una presión de hidrógeno de 100-120 atmósferas de sobrepresión aproximadamente a 60°C.

Como grupo protector R₃ entra en consideración



1 también un resto de alquilo bajo, que por ejemplo, puede ser
idéntico a R_2 , y que puede eliminarse de manera conocida, por
ejemplo, por la así llamada disociación de ácido clorofórmico
o de la así llamada disociación de bromociano. Para evitar
5 influencias hidrolíticas indeseadas sobre el sistema de anillo
se hace uso especialmente del modo de ejecución que trabaja
con éster de bencilo del ácido clorofórmico de la reacción
disociadora primeramente mencionada, en que el uretano forma-
do intermediariamente (II: $R_3 = -COO-CH_2-C_6H_5$) se traslada
10 hidrogenolíticamente en la amina secundaria (I) deseada.

Además se obtienen compuestos de la fórmula I por
reacción de ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula



20 por ejemplo de los ésteres del ácido halogenohidrogénico o
del ácido sulfónico con una monoalquilamina con un máximo de
3 átomos de C. La reacción se efectúa adecuadamente por ca-
lentamiento de varias horas de los partícipes de la reacción
en presencia de un disolvente inerte como dioxano, preferen-
25 temente -utilizando autoclave- a temperaturas de 100-120°C.

Los ésteres requeridos como materiales de partida



30

5

1 se producen, por ejemplo, al tratar 10,11-dihidro-11-oxo-
5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina 5-alquilizada eventualmente,
con preferencia después de la acción o en presencia de un
medio de condensación como amida sódica o semejante, con
óxido de etileno, una halohidrina de etileno o un éter de
5 etilénhalohidrin-tetrahidropiraniolo con esterificación
posterior del compuesto de hidroxialquilo formado, o direc-
tamente con un diéster de un alcandiol bajo, por ejemplo
con 1-cloro-3-bromopropano.

10 EJEMPLO 1

17,1 g de 10- β -bencil-metilamino-etil-10,11-
dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina se sacuden
con 5,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 4,5^g de pala-
dio-carbón al 5 % en 67 ml de alcohol fino durante 6 horas
15 bajo una presión de hidrógeno de 100 atmósferas de sobrepre-
sión a 50-55°C.

La solución separada por filtración del cata-
lizador, se condensa hasta la sequedad, el residuo se di-
suelve en agua. Las participaciones básicas se liberan con
solución concentrada de amoníaco y saturando con sal de clo-
20 ruro sódico se reciben en éter. La base elaborada de manera
usual, produce en la destilación 8,2 g de resina amarilla
con el punto de ebullición 168-175°C / 0,05 Torr. Esta se
compone en su mayor parte de 10- β -metilamino-etil-1,2,3,4,
25 10,11,e-octahidro-11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina
con el punto de fusión 114-115°C que se separa en lo posi-

8027



6

1 ble totalmente por cristalización desde acetona/petroléter
y filtración. Las partes ya no cristalizables se transforman
en el hidrocioruro. Desde metanol/éter se cristaliza prime-
5 ramente todavía dihidrocioruro de la base hidratada en un
núcleo de benzol. De las lejías madres se obtiene seguida-
mente 1,7 g de hidrocioruro (11,6 % de la teoría) de 10- β -
metilamino-etil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\langle \bar{b}, e \rangle / \langle \bar{1}, 4 \rangle$
diacepina con el punto de fusión de 214-215°C.

EJEMPLO 2

10 15,8 g de 5-metil-10- β -bencil-metilamino-etil-
10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\langle \bar{b}, e \rangle / \langle \bar{1}, 4 \rangle$ diacepina se hi-
drogenolizan bajo las condiciones del ejemplo 1. Se obtiene
8,5 g de base con el punto de ebullición de 180-182°C/0,02
Torr., que se transforma en el hidrocioruro. Desde acetona
15 y metanol/éter se obtiene 6,5 g (48 % de la teoría) de hi-
drocioruro de 5-metil-10- β -metilaminoetil-10,11-dihidro-
11-oxo-5H-dibenzo $\langle \bar{b}, e \rangle / \langle \bar{1}, 4 \rangle$ diacepina con el punto de fu-
sión de 233-236°C.

EJEMPLO 3

20 Partiendo de 5-metil-10- γ -bencil-metilamino-
propil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\langle \bar{b}, e \rangle / \langle \bar{1}, 4 \rangle$ diacepina
se obtiene con igual proceder que en el ejemplo 2, hidroclo-
ruro de 5-metil-10- γ -metil-amino-propil-10,11-dihidro-11-
25 oxo-5H-dibenzo $\langle \bar{b}, e \rangle / \langle \bar{1}, 4 \rangle$ diacepina con el punto de fusión
de 195-198°C (desde metanol/acetona/éter) en un rendimiento
de 49 % de la teoría.



1800

7

1 EJEMPLO 4

5,3 g de 5-metil-10- β -cloroetil-10,11-dihidro-
11-oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$ diacepina se calientan con 20
5 ml de metilamina en el tubo de compresión durante 14 horas
a 150°C. Después de eliminación de metilamina excedente se
10 distribuye el producto de reacción entre éter y agua. Por
extracción de las partes básicas con ácido acético diluido,
15 precipitación con amoniaco, recepción de la base en éter y
elaboración usual de solución etérica, se aisla 5-metil-10-
20 β -metilamino-etil-10,11-dihidro-11,oxo-5H-dibenzo $\overline{[b,e]}/\overline{[1,4]}$
diacepina, que por reacción con ácido clorhídrico en metanol,
evaporación del disolvente y recristalización del residuo
25 seco desde metanol/éter, suministra 3,7 g de hidrocioruro,
idéntico al producto del ejemplo 2, con el punto de fusión



1 de 233-236°C.

El material de partida utilizado en este ejemplo se obtiene como sigue: 3,0 g de 5-metil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\left[\begin{smallmatrix} b, e \\ 1, 4 \end{smallmatrix} \right]$ diacepina, para la formación del derivado 10-sódico se calienta a reflujo durante una hora en 20 ml de dioxano absoluto con 0,6 g de amida sódica. A la mezcla de reacción se agrega 3,1 g de éter de etilenclorhidrintetrahidropiraniolo, así como 0,8 g de yoduro potásico en poco bencol. Después de calentamiento a reflujo durante 7 horas, se agrega 3,5 ml de dimetilformamida y se calienta otras 15 horas a reflujo. La mezcla de reacción se evapora al vacío hasta sequedad, El residuo se distribuye entre éter y agua. La fase etérica se lava cuatro veces con agua y se elabora de manera usual, obteniéndose 5,6 g de un aceite viscosamente fluido. Este se calienta en 35 ml de etanol con 35 ml de ácido clorhídrico 2-n en solución homogénea durante 2 horas a 60°C, La mezcla de reacción, para la eliminación del alcohol se condensa al vacío. Se divide el aceite precipitado entre éter y agua, se lava la solución etérica cuatro veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el éter al vacío. El residuo en forma de jarabe se lleva a cristalizar desde petrol-éter y se recristaliza desde acetona/éter/petroléter. Se obtiene 5,4 g de 5-metil-10- β -hidroxietil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\left[\begin{smallmatrix} b, e \\ 1, 4 \end{smallmatrix} \right]$ diacepina en forma de granos gruesos con el punto de fusión de 122-124°C. Este compuesto en 20 ml de cloroformo se mezcla con 20 ml de



de cloruro de tionilo y se calienta durante 14 horas a reflujo. El producto de reacción se condensa al vacío hasta sequedad. Se recibe el residuo en cloroformo, se lava con agua la solución clorofórmica, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad, obteniendo 7,4 g de la deseada 5-metil-10- β -cloroetil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\left[\frac{b,e}{1,4} \right]$ diacepina.

EJEMPLO 5

Partiendo de 5-metil-10- γ -cloropropil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\left[\frac{b,e}{1,4} \right]$ diacepina se obtiene, con igual proceder que en el ejemplo 4, hidrocioruro de 5-metil-10- γ -metilamino-propil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\left[\frac{b,e}{1,4} \right]$ diacepina con el punto de fusión de 195-198°C, idéntico al producto del ejemplo 3 (desde metanol/acetona/éter) en un rendimiento de 83 % de la teoría.

La materia de partida utilizada en este ejemplo, se obtiene como sigue: 1,2 g de potasio se disuelven en 20 g de t-butanol. Esta solución se mezcla con una solución de 6,3 g de 10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo $\left[\frac{b,e}{1,4} \right]$ diacepina en una mezcla de 20 ml de t-butanol con 20 ml de dioxano absoluto. Después de calentamiento de una hora a reflujo se agrega a la mezcla de reacción 5,5 g de 1-cloro-3-bromopropano y se calienta otras 8 horas a reflujo. Después de esto se condensa la mezcla de reacción a la sequedad y se divide el residuo entre cloroformo y agua. La solución clorofórmica se lava una vez con agua y después se evapora, re-



8 OCT. 1966

3-4772

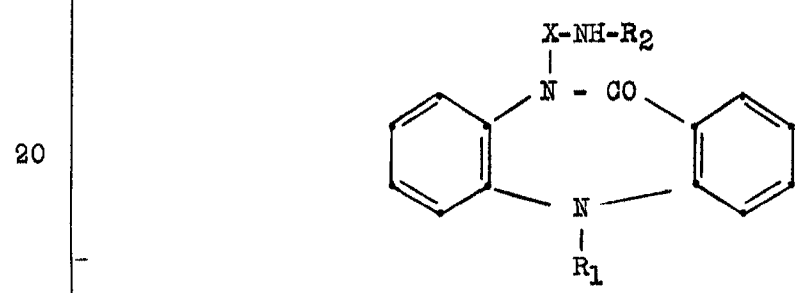
1 sultando como residuo 7,1 g de la deseada 5-metil-10- γ -
cloropropil-10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e][1,4] dia-
cepina.

5

10 N O T A
.....

La presente patente de invención
comprende las siguientes reivindicaciones:

15 1.- Procedimiento para la preparación de 1,11-
dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e][1,4] diacepina básicamente
sustituidas de la fórmula



25 significando X un resto de alquileo con 2 a 4 átomos de C,
R₁ hidrógeno o un resto de alquilo con un máximo de 3 átomos
de C, y R₂ un resto de alquilo con un máximo de 3 átomos de
C, así como de sales de adición de ácido de las mismas,

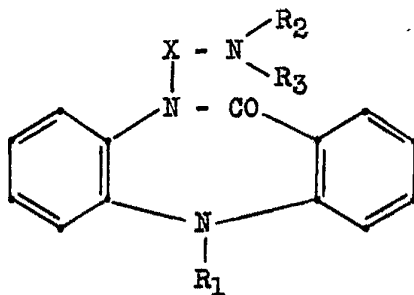


30 4772

11

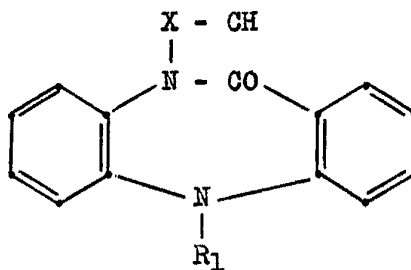
1 caracterizado porque, o bien

a) desde un grado previo de la fórmula



10 en que X, R₁ y R₂ tienen el significado arriba citado y R₃ significa un grupo protector, por ejemplo, un resto de bencilo, alilo o un resto de alquilo bajo, se desprende este grupo protector de manera conocida en sí, o bien

15 b) se hace reaccionar un éster capaz de reaccionar, de un alcohol de la fórmula



25 en que X y R₁ tienen el significado arriba citado, por ejemplo, un éster de ácido de halógeno-hidrógeno o de ácido sulfónico, con una monoalquilamina con un máximo de tres átomos de C, después de lo cual se aísla el producto de reacción como base libre en forma de una sal de adición de ácido.

30 4772



12

1

2.- Procedimiento para la preparación de
10,11-dihidro-11-oxo-5H-dibenzo [6,e]/[1,4] diacepinas básicamente sustituidas.

5

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

Madrid, a 8 OCT. 1964

CARLOS ROEB

P.

10

15

-0-0-0-0-

20

25