



314635

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).

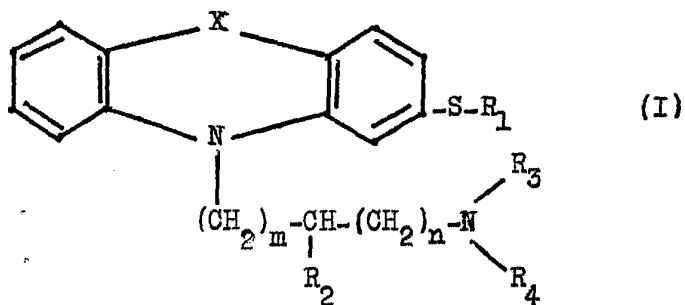
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azepina.

Los compuestos de la fórmula general

5.



10. en que



- X significa el grupo etilénico o vinilénico,
 R_1 significa un radical alquílico inferior o el radical fenílico,
 R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
5. R_3 significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o el radical bencílico,
 R_4 significa un grupo alquílico inferior o bien forma, junto con R_2 , un radical alquilénico con (3-n) o (4-n) miembros de cadena o, por último, junto con R_3 , un radical alquilénico con 4 a 6 miembros de cadena,
10. m es 1 o 2,
 n es 0, 1 o 2 y
(m+n) es 1, 2 ó 3,

15. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, no se conocían antes.

Según ahora se ha descubierto, estos compuestos y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen interesantes propiedades farmacológicas. Potencian la acción de las catecolaminas y antagonizan la de la reserpina y la tetrabenazina. Presentan también propiedades adrenolíticas, hipotensoras, serotoninicoantagonistas, musculotrópicas, espasmolíticas y sedantes. Los hallazgos farmacológicos caracterizan a estos compuestos como aptos para el tratamiento de las depresiones.

25.

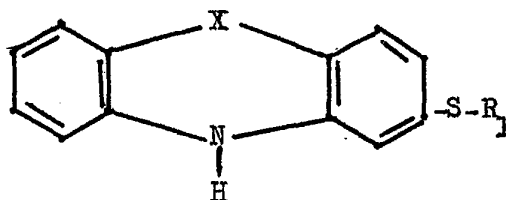


Los compuestos de la fórmula general I en que R_3 significa hidrógeno o el radical bencílico pueden, si se desea, emplearse como productos intermediarios para la preparación de otros medicamentos.

5. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden, como radicales alquílicos inferiores, ser el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico o isobutílico. Los grupos R_2 y R_4 unidos entre sí son, como radicales alquilénicos, miembros cíclicos de la 2-pirrolidinil-, 3-pirrolidinil-, 1-metil-3-pirrolidinil-, 1-etil-3-pirrolidinil-, 2-piperidil-, 1-metil-2-piperidil-, 1-etil-2-piperidil-, 3-piperidil-, 1-metil-3-piperidil-, 1-etil-3-piperidil-, 4-piperidil-, 1-metil-4-piperidil- o 1-etil-4-piperidil-1-metil-2-pirrolidina. Por último, R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden ser el radical 1-pirrolidinil-, -piperidino- o 1-hexahidroacetonílico.
- 10.
- 15.

Para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

20.

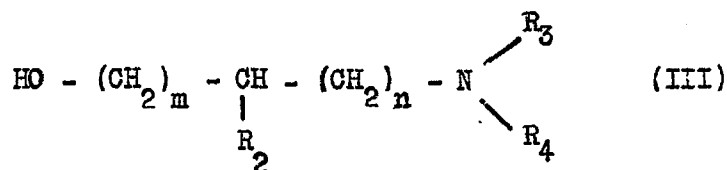


25. en que



X y R₁ tienen el significado expuesto en la fórmula I,
 en presencia de un agente de condensación básico, con un éster reactivo de un aminoalcohol de la fórmula general III

5.



10.

en que R₂, R₃, R₄, m y n tienen el significado expuesto en la fórmula I,

y el compuesto obtenido, de la fórmula general I, se transforma, si se quiere, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

15.

En concepto de agente de condensación son aptos particularmente la amida sódica, la amida lítica, la amida potásica, el sodio, el potasio, el litio, el butil-litio, el fenil-litio, el butilato sódico terciario, el hidruro sódico o el hidruro lítico. La reacción, durante la cual se mantiene una

20.

temperatura reaccional de 75 a 150° C aproximadamente, puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, cumol, tetralina o dimetilformamida.

Se llega a las materias de partida de la fórmula

25.

general II en que R₁ es alquilo diazoando, por ejemplo, una



314635

- 3-amino-5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepina y convirtiendo la sal de diazonio obtenida, con ayuda de cloruro II de cobre y dióxido sulfúrico, en una 3-cloro-sulfonil-5-acil-5H-dibenzo [b,f]azepina, que se reduce, con ácido yodhídrico, a un disulfuro de bis-(5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ilo). El disulfuro obtenido se reduce a continuación, con glucosa, a un 5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-tiol, se alquila éste, en la misma fase operatoria, con un haluro de alquilo, convirtiéndolo en una 3-alquiltio-5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepina, y se hidroliza ésta con hidróxido potásico. De manera análoga pueden prepararse los correspondientes derivados 10,11-dihidro a partir de la 3-amino-5-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina.

- Según otro procedimiento, se llega a las 3-alquiltio-5H-dibenzo[b,f]azepinas de la fórmula general II convirtiendo 3-alquiltio-5-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas, con N-bromosuccinimida, en las 3-alquiltio-5-acil-10 (u 11)-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepinas y tratando éstas con hidróxido potásico.

- Una materia de partida de la fórmula general II en que R_1 es fenilo se obtiene, por ejemplo, diazoando una 3-amino-5-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, copulando ésta con tiofenol en solución alcalina, convirtiendo por calentamiento, en la misma fase operatoria, el sulfuro diazoico que se ha originado como producto intermediario en una



314635

5-acil-3-feniltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina e hidrolizando esta última con hidróxido potásico. De manera análoga se llega también a la 3-feniltio-5H-dibenzo[b,f]azepina, que se engloba igualmente en la fórmula general II, partiendo de las 3-amino-5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepinas.

5. A este compuesto 3-feniltio se llega por una segunda vía preparando por ejemplo como producto intermedio, de manera análoga a la de las 3-alquiltio-5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepinas mencionadas antes, una 3-(p-nitro-feniltio)-5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepina, reduciendo el compuesto nitro, con voladuras de hierro, a una 3-(p-amino-feniltio)-5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepina, diazoando este compuesto amino y reduciendo la sal de diazonio obtenida, con ácido hipofosforoso, a una 3-feniltio-5-acil-5H-dibenzo[b,f]azepina, que se hidroliza como antes. De manera análoga puede prepararse el correspondiente derivado 10,11-dihidro partiendo de la 3-(p-nitro-feniltio)-5-acil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina.

20. Como ejemplos de materias de partida de la fórmula general II, cabe citar la 3-metiltio-, la 3-etiltio-, la 3-propiltio-, la 3-isopropiltio- y la 3-feniltio-5H-dibenzo[b,f]azepina, así como los correspondientes compuestos 10,11-dihidro.

25. En concepto de ésteres reactivos de aminoalcoholes de la fórmula general III entran en consideración parti-



314635

cularmente los haluros, de los que cabe citar en detalles:

- el cloruro de 2-dimetilamino-etilo,
- el cloruro de 2-diethylamino-etilo,
- 5. el cloruro de 2-metiletilamino-etilo,
- el cloruro de 2-dimetilamino-propilo,
- el cloruro de 3-dimetilamino-propilo,
- el cloruro de 3-dimetilamino-butilo,
- el cloruro de 4-dimetilamino-butilo,
- 10. el cloruro de 3-dimetilamino-2-metil-propilo,
- el cloruro de 2-dipropilamino-etilo,
- el cloruro de 2-metilisopropilamino-etilo,
- la 1-(2'-cloroetil)-pirrolidina,
- la 1-(3'-cloro-propil)-pirrolidina,
- 15. la 1-(2'-cloro-etil)-piperidina,
- la 1-(3'-cloro-propil)-piperidina,
- la 2-(2'-cloro-etil)-1-metil-pirrolidina,
- la 2-(2'-cloro-etil)-1-metil-piperidina,
- la 3-clorometil-1-metil-piperidina,
- 20. la 1-(3'-cloro-propil)-hexahidroazepina y
- la 1-(3'-cloro-2'-metil-propil)-hexahidroazepina,
- así como los correspondientes bromuros, yoduros y p-toluensulfonatos.

- Las nuevas materias activas se administran, como
- 25. se ha indicado antes, por vía peroral, rectal y parenteral.



314635

Las dosis diarias de las bases libres o de las sales atóxicas de éstas oscilan entre 5 y 300 mg para los pacientes adultos. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, como grageas, pastillas, supositorios o ampollas, contienen preferentemente

5. de 5 a 50 mg de una materia activa de este invento o de una sal atóxica de las mismas.

Por sales atóxicas de las bases utilizables según este invento deben entenderse las sales con ácidos cuyos aniones son farmacológicamente aceptables en las dosificaciones que entran en consideración, o sea que no ejercen efectos tóxicos. Además es ventajoso que las sales que se empleen sean bien cristalizables y no higroscópicas o poco higroscópicas.

10. En concepto de sales atóxicas utilizables como materias activas en lugar de las bases libres, entran en cuenta, por ejemplo, las sales con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido 1,2-etan-disulfónico, 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.

20. Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermedarios que no se habían descrito has-
- 25.



314635

ta ahora; pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades de realización. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

5. E J E M P L O 1

10. a) 40 g de cloruro de 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-sulfonilo se disuelven en 520 cc de ácido acético glacial y se tratan en pequeñas porciones con 180 cc de ácido yodhídrico al 57%. Se deja reposar la mezcla reaccional a 20°, durante 70 horas, con lo cual se solidifica a medias. Luego se la vierte en 2,5 litros de una solución al 5% de tiosulfato sódico y se filtra el precipitado por succión. El residuo del filtro, de color pardo, se disuelve en 1,5 litros de cloroformo y se sacude con 300 cc de solución al 10% de tiosulfato sódico. Esto hace que la solución se decolore. Se lava con agua la fase clorofórmica y se la seca sobre sulfato sódico. Después de destilar en vacío el cloroformo, queda el disulfuro de bis-(5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ilo).

15. Para purificar todavía más, se disuelve el producto en éster etílico de ácido acético y se filtra la solución en una columna de óxido de aluminio (Woelm, neutro, de actividad I). Concentrando el filtrado en vacío, se obtiene el disulfuro puro en forma de polvo amorfo, que se descompone a 110°.

20.

25.



- b) En 32 g del disulfuro, ya no más purificado, y 23 g de glucosa en 700 cc de etanol, se instilan con agitación constante e insuflación de nitrógeno 12 g de hidróxido sódico en 250 cc de metanol. Se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante una hora todavía, a 60°, y luego se la enfría hasta 20°. A continuación se instilan, en el curso de 30 minutos, 40 g de yoduro de metilo en 150 cc de etanol. Terminada la instilación, se agita la mezcla reaccional, primeramente durante 2 horas a 20° y luego durante 2 horas a 60°. Después se la concentra bajo presión reducida y se recoge en cloroformo y agua el residuo que queda. La fase clorofórmica se lava con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el cloroformo en vacío, queda la 3-metiltio-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, que se purifica por destilación en alto vacío; punto de ebullición, 160°/0,003 Torr.
- 5.
- 10.
- 15.
- c) Se calientan en reflujo durante 8 horas 99 g del compuesto acetílico anterior con 95 g de hidróxido potásico y 500 cc de éter monoetílico de dietilenglicol. Se vierte la mezcla reaccional en 5 litros de agua y se extrae con éter dietílico. Se lava bien con agua el extracto etéreo, se le seca sobre sulfato sódico, y se le concentra en vacío. La 3-metiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina obtenida cristaliza en éter dietílico-éter de petróleo; punto de fusión, 64°.
- 20.
- 25.



314635

- d) Se depositan en un matraz agitador 30 g del tió-éter obtenido según el apartado c) con 750 cc de tolueno absoluto, a 70° y bajo atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añade una suspensión de 5,6 g de amida sódica en 30 cc
5. de tolueno absoluto y se calienta la mezcla en reflujo durante 90 minutos. Luego se instilan en el curso de 5 minutos 19 g de cloruro de 3-dimetilamino-propilo en 250 cc de tolueno absoluto y se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 17 horas todavía. Luego se enfría hasta 20° y se lava con
10. agua. De la fase toluénica se separan, por extracción con ácido clorhídrico 2-n, las porciones básicas. Luego se alcaliniza con lejía concentrada de sosa cáustica el extracto clorhídrico y se extraen con éter dietílico las bases libres. Se lava con agua la solución etérea, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra en vacío. Se disuelve el residuo
15. en acetona y se trata la solución con ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato de 5-(3'-dimetilaminopropil)-3-metiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina obtenido funde, después de recristalización en acetona/éter dietílico, a 170°.

20.

E J E M P L O 2

De manera análoga a la del ejemplo 1, apartado d) y a partir de 3-metiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, se preparan:

25.



314635

- a) con cloruro de 3-dimetilamino-2-metil-propilo, la 5-(3'-dimetilemino-2'-metil-propil)-3-metiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, que con ácido oxálico, en éter dietílico, da el oxalato, de punto de fusión 148° (en etanol);
5. b) con cloruro de 2-(1'-metil-2'-piperidil)-etilo, la 5-[2'-(1"-metil-2"-piperidil)-etil]-3-metiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina; punto de fusión del clorhidrato, 183° (en etanol-éter dietílico); y
10. c) con cloruro de 3-(metil-etil-amino)-propilo, la 5-[3'-(metil-etil-amino)-propil]-3-metiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina; punto de fusión del oxalato, 135° (en etanol-éter dietílico).
15. E J E M P L O 3
- a) De manera análoga a la del ejemplo 1, apartados b) y c), se prepara a partir del disulfuro de bis-(5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ilo), con glucosa, hidróxido sódico y yoduro de etilo, la 3-etiltio-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 102° (en éter dietílico), y
20. b) a partir de ésta, con hidróxido potásico en éter monoetílico de dietilenglicol, la 3-etiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 150°/0,001 Torr.
- 25.



314635

- c) De manera análoga a la del ejemplo 1, párrafo d), y a partir de 3-etiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, se preparan:
5. c¹) con cloruro de 3-dimetilamino-propilo, la 5-(3'-dimetilamino-propil)-3-etiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 180°/0,001 Torr, que con ácido oxálico en éter dietílico da el oxalato, de punto de fusión 180° (en etanol);
10. c²) con cloruro de 2-dimetilamino-propilo, la 5-(2'-dimetilaminopropil)-3-etiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 180°/0,001 Torr;
15. c³) con cloruro de 3-dimetilamino-2-metil-propilo, la 5-(3'-dimetilamino-2'-metil-propil)-3-etiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina; punto de fusión del oxalato, 155° (en etanol); punto de fusión del clorhidrato, 164° (en cloroformo/acetona);
20. c⁴) con cloruro de 3-dimetilamino-butilo, la 5-(3'-dimetilamino-butil)-3-etiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 160°/0,001 Torr; y
25. c⁵) con la 1-metil-2-(2'-cloroetil)-piperidina, la 5-[2'-(1"-metil-2"-piperidil)-etil]-3-etiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 200°/0,001 Torr.



314635

EJEMPLO 4

5. a) De manera análoga a la del ejemplo 1, apartados b) y c), se prepara a partir del disulfuro de bis-(5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ilo), con glucosa, hidróxido sódico y bromuro de isopropilo, la 3-isopropiltio-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 89° (en éter dietílico), y
10. b) a partir de ésta, con hidróxido potásico en éter monoetílico de dietilenglicol, la 3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 79° (en éter dietílico/éter de petróleo).
15. c) De manera análoga a la del ejemplo 1, apartado d), y a partir de 3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, se preparan:
20. c¹) con cloruro de 2-dimetilamino-etilo, el clorhidrato de 5-(2'-dimetilamino-etil)-3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 182° (en acetona/éter dietílico);
- c²) con cloruro de 2-dietilamino-etilo, el clorhidrato de 5-(2'-dietilamino-etil)-3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 147° (en acetona/éter dietílico);
25. c³) con cloruro de 3-dimetilamino-propilo, el oxalato

314635



de 5-(3'-dimetilamino-propil)-3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 169° (en etanol);

5. c⁴) con cloruro de 3-dimetilamino-2-metil-propilo, el clorhidrato de 5-(3'-dimetilamino-2'-metil-propil)-3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 156° (en acetona/éter dietílico);

10. c⁵) con 1-(2'-cloro-etil)-pirrolidina, el clorhidrato de 5-(2'-pirrolidino-etil)-3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 170° (en acetona/éter dietílico); y

15. c⁶) con cloruro de 3-(bencil-metilamino)-propilo, el oxalato de 5-(3'-bencil-metilaminopropil)-3-isopropiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 157° (en alcohol).

E J E M P L O 5

20. a) Procediendo tal como se ha descrito en el ejemplo 1, apartados a) y b), se reducen 10 g del disulfuro con 6 g de glucosa y 3,4 g de hidróxido sódico en 75 cc de metanol, se instila en esta mezcla una solución, calentada a 40°, de 15 g de 1-bromo-4-nitro-benceno en 250 cc de etanol y se hierve en reflujo durante 12 horas. Elaborando el producto de la
25. reacción de manera análoga a la del ejemplo 1, apartado b),

314635



se obtiene 3-p-nitro-feniltio-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina pura, de punto de fusión 126° (en etanol).

5. b) 8,0 g del tioéster obtenido según a) se disuelven en 100 cc de ácido acético glacial y se calienta la solución a 90-95°. Agitando bien, se añaden 15 cc de agua y se introducen en pequeñas porciones 10 g de voladuras de hierro. Luego se vierten otros 15 cc de agua, se agita la mezcla reaccional una hora a 90-95°, se la trata luego con 500 cc de agua y se la extrae con éter dietílico. Se lava la fase etérea con solución saturada de carbonato sódico y con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. Se trata el residuo en 200 cc de agua y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado, a 0°, con 1,4 g de nitrito sódico y se agita durante 1/2 hora a temperatura de 0 a 5°. Luego se introducen 30 cc de ácido hipofosforoso frío y se deja reposar la mezcla reaccional durante 12 horas a 0° y a continuación durante 12 horas a 20°. Luego se extrae con éter dietílico. La solución etérea se sacude con ácido clorhídrico 2-n, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Cristalizando el residuo en éter dietílico/éter de petróleo, se obtiene la 3-feniltio-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 110-111°.
- 10.
- 15.
- 20.
25. c) Se disuelven 25,2 g de 3-amino-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina en 25 cc de ácido clorhídri-



314635

- co concentrado y 230 cc de agua. Se enfría la solución hasta 0° en un baño de hielo y se la trata en pequeñas porciones con 7 g de nitrito sódico en 20 cc de agua. La solución de sal diazónica obtenida se instila en un matraz de agitación en el que se han depositado 12 g de tiofenol en 200 cc de lejía de sosa cáustica al 20%, a 73-75°. Para excluir el enriquecimiento del sulfuro diazoico que aparece internadamente, se sigue cuantitativamente el desprendimiento de nitrógeno durante la reacción y se ajusta en consecuencia la rapidez de instilación. Terminada la instilación de la solución de sal diazónica, se calienta la mezcla reaccional a 90° durante 30 minutos todavía y, después del enfriamiento hasta 20°, se la extrae con cloroformo. La fase cloroformica se lava bien con lejía de sosa cáustica 2-n, con ácido clorhídrico 2-n y con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza en éter dietílico/éter de petróleo y da la 3-feniltio-5-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 112°.
5. d) 8,5 g de la 3-feniltio-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina preparada según b) o c) se calientan en reflujo, durante 12 horas, con 7 g de hidróxido potásico y 100 cc de éter monoetílico de dietilenglicol. Luego se elabora la mezcla reaccional de modo análogo al del ejemplo 1, apartado c), y se obtiene la 3-feniltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 101° (en éter die-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



314635

tílico/éter de petróleo).

5. e) De manera análoga a la del ejemplo 1, apartado d), se prepara a partir de 3-feniltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, con el cloruro de 3-dimetilamino-propilo, la 5-(3'-dimetilamino-propil)-3-feniltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 85° (en éter dietílico/éter de petróleo).

EJEMPLO 6

10. a) Se disuelven 10 g de 3-amino-5-acetil-5H-dibenzo[b,f]azepina en 20 cc de ácido clorhídrico concentrado y 80 cc de agua y se enfría la solución hasta 0° en un baño de hielo. Durante 40 minutos se añaden en pequeñas porciones a la solución reaccional, enfriada con hielo, 2,8 g de nitrito sódico disueltos en 10 cc de agua. Luego se agrega la solución del sal diazónica a 300 cc de ácido acético glacial, que se ha tratado con 1,2 g de cloruro II de cobre y se ha saturado con dióxido de azufre. Agitando, se insufla durante 2 horas dióxido de azufre. Luego se vierte la mezcla reaccional en 1,5 litros de agua helada, con lo cual cristaliza el compuesto de clorosulfonilo, que puede separarse por filtración. Se le disuelve en benceno y se le sacude con bicarbonato sódico y agua. Después de la destilación del benceno, queda la 3-clorosulfonil-5-acetil-5H-dibenzo[b,f]azepi-
- 15.
- 20.
- 25.

314635



na en forma de masa amorfa.

- b) Procediendo según el modo operatorio que se ha indicado en el ejemplo 1, se reduce este compuesto de cloro-sulfonilo con ácido yodhídrico. Sin más purificación, se
5. transforma este disulfuro amorfo de 20-(5-acetil-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ilo), con glucosa, hidróxido sódico y yoduro de metilo, en la 3-metiltio-5-acetil-5H-dibenzo[b,f]azepina. De esta se prepara, con hidróxido potásico en éter monoetílico de dietilenglicol, la 3-metiltio-5H-dibenzo[b,f]azepina, que, después de recristalización en acetona, funde a 168°.
- 10.
- c) 10 g de 3-metiltio-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina se disuelven en 500 cc de tetracloruro de carbono y se trata la solución con 7 g de N-bromosuccinimida finamente pulverizada. Agitando enérgicamente, se irradia la suspensión durante 2 horas con una lámpara de 200 w-
15. tios. Se separa la succinimida por filtración y se concentra en vacío la solución reaccional. La 3-metiltio-5-acetil-10-(u 11)bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina se hierve
20. en reflujo durante 8 horas con 16 g de hidróxido potásico, en 200 cc de etanol. Luego se concentra la mezcla reaccional, se recoge el residuo en cloroformo, se lava con agua la solución clorofórmica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El aceite que queda se disuelve en benceno abso-
25. luto y se filtra la solución en una columna de 210 g de óxido



314635

de aluminio (Woelm, de actividad I), se la lava con benceno y se concentra el filtrado. Después de recristalizar en acetona, se obtiene la 3-metiltio-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de fusión 168°.

5. d) De manera análoga a la del ejemplo 1, apartado d), se obtiene también, a partir de la 3-metiltio-5H-dibenzo[b,f]azepina:

10. d¹) con 1-metil-2-(2'-cloroetil)-piperidina, la 5-[2'-(1"-metil-2"-piperidil)-etil]-3-metiltio-5H-dibenzo[b,f]azepina, de punto de ebullición 200°/0,001 Torr; y

15. d²) con cloruro de 3-dimetilamino-propilo, la 5-(3'-dimetilamino-propil)-3-metiltio-5H-dibenzo[b,f]-azepina; ésta se transforma, con ácido oxálico en éter dietílico, en el oxalato, que, después de recristalización en alcohol, funde a 123°.

- - - - -

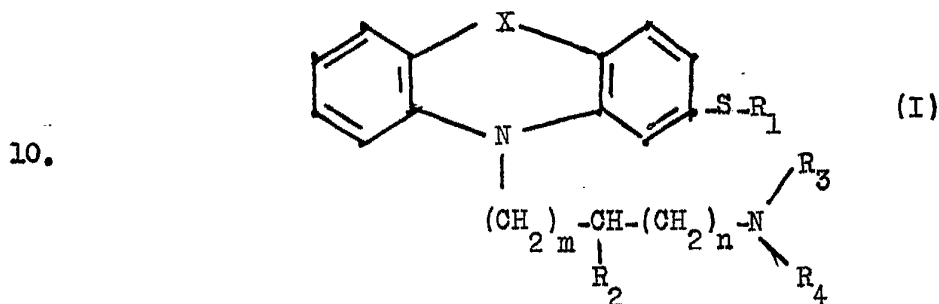
314635



N O T A

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 8.425/64 del 26 de Junio de 1964.

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



15. en que

X significa el grupo etilénico o el grupo vinilénico,

R₁ significa un radical alquílico inferior o el radical fenílico,

R₂ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

20. R₃ significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o el radical bencílico,

R₄ significa un grupo alquílico inferior o bien forma,



314635

junto con R_2 , un radical alquilénico con (3-n) o (4-n) miembros de cadena o por último, junto con R_3 , un radical alquilénico con 4 a 6 miembros de cadena,

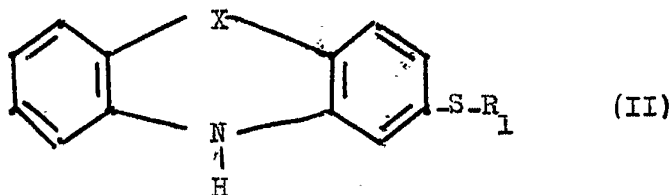
m es 1 o 2,

5. n es 0, 1 o 2, y

(m+n) es 1, 2 o 3,

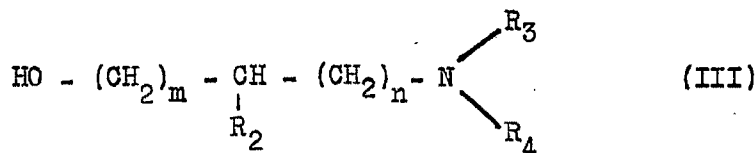
y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, que se caracteriza por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II

10.



en que X y R_1 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

15. en presencia de un agente de condensación básico, con un éster reactivo de un aminoalcohol de la fórmula general III



20. en que

R_2 , R_3 , R_4 , m y n tienen el significado expuesto en la fórmula I



314635

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

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 25 de Junio de 1965

p. a.

JAIME ISERN

P. P.