



1966

Case 2198⁺

327759

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

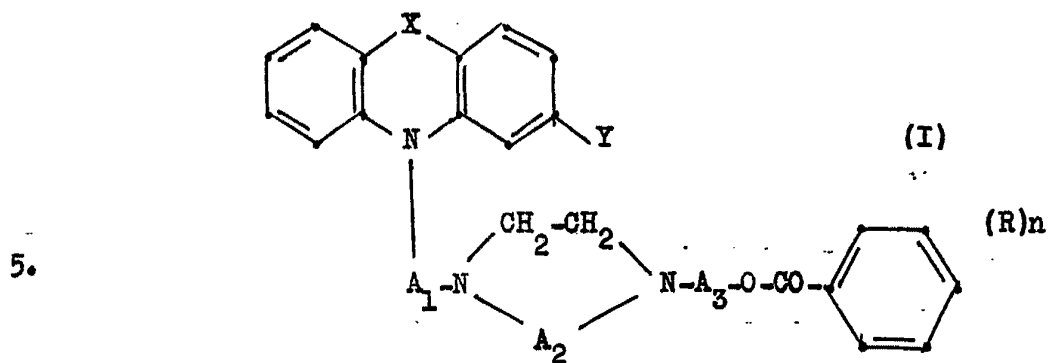
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azepina

Los compuestos de la fórmula general I



- en la que
10. X significa el radical etilénico o vinilénico,
Y significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcoxil inferior o el radical trifluorometílico,
15. A₁ y A₃ significan radicales alquilénicos rectilíneos o ramificados, iguales o diferentes, cada uno con 2 a 4 miembros de cadena y de 2 a 5 átomos de carbono,
A₂ significa el radical etilénico, propilénico o trimetilénico,
R significa un grupo alquílico o alcoxil inferior y
n significa 0 o 3, y
20. (R)_n puede también significar el grupo metilendioxo o un átomo de cloro,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, son hasta ahora desconocidos. Según se ha encontrado ahora, sorprendentemente, estos compuestos muestran una intensa y duradera acción dilatadora de la coronaria. Son de especificidad elevada, siendo a la vez el índice terapéutico muy favorable, de

25.

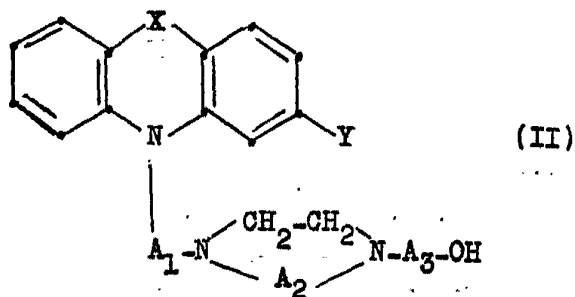


modo que los compuestos de la fórmula general I son utilizables como dilatadores de la coronaria, por ejemplo para el tratamiento de insuficiencia de la coronaria aguda o crónica (angina de pecho) y para la profilaxis y post-tratamiento del

5. infarto de miocardio. Los compuestos poseen, en comparación los preparados conocidos y empleados en la práctica, una acción hipotensora más reducida, lo cual es ventajoso.

10. En los compuestos de la fórmula general I, y en los materiales de partida correspondientes que se citan más adelante, Y es, por ejemplo, hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi, o el radical trifluorometílico. A₁ y A₃ son independientemente entre sí, por ejemplo, radicales etilénicos, propilénicos, trimetilénicos, 1-metil-trimetilénicos o bien 3-metil-trimetilénicos, 2-metil-trimetilénicos, 2,2-dimetil-trimetilénicos o tetrametilénicos. 15. R es, por ejemplo, el grupo metílico, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi.

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



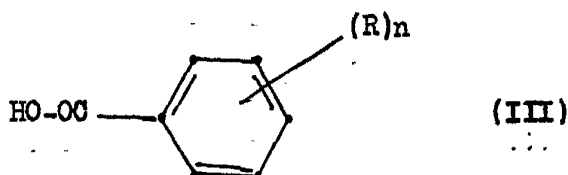
25.



en la que X, Y, A₁, A₂ y A₃ tienen la significación indicada en la fórmula I,

con un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbónico de la fórmula general III

5.



en la que R y n o bien (R)n tienen la significación indicada en la fórmula I,

10.

o se hace reaccionar un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II con una sal de un ácido carbónico de la fórmula general III. Derivados apropiados de ácidos de la fórmula general III son, en especial, sus haluros y anhídridos, así como anhídridos mixtos, por ejemplo con

15.

semiésteres de ácido carbónico de alcoholes inferiores. La reacción se efectúa, por ejemplo, en presencia de un agente ligador de ácido, como piridina o trimetilamina, para lo cual puede utilizarse como medio reaccional un exceso del mismo o

20.

un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo benceno, tolueno, cloroformo o dicloroetano. La temperatura reaccional se halla de preferencia entre 0° y la temperatura de ebullición del medio reaccional. Como agente ligador de ácido también puede utilizarse un metal alcalino o un compuesto



alcalinometálico, como sodio, potasio, litio, amida sódica, amida lítica, hidruro sódico o hidruro lítico. Mediante tales agentes, el compuesto de la fórmula II se transforma, de preferencia inmediatamente antes de la ulterior reacción en un dilsovente inerte, como benceno o tolueno, en su compuesto alcalinometálico.

La reacción de una sal, por ejemplo de una sal sódica, potásica, de plomo o de plata, de un ácido de la fórmula general III con un estearato para la reacción de un compuesto de la fórmula general II, se efectia por ejemplo en un disolvente o diluente, como el isopropanol, acetona, dioxano, benceno, tolueno o cloroformo, a temperatura ambiente o temperatura moderadamente elevada. Esteres aptos para reacción apropiados son, por ejemplo, los cloruros, bromuros, ésteres de ácido metansulfónico o de ácido arilsulfónico, como el éster del ácido p-toluensulfónico, que son obtenibles por ejemplo a partir de los compuestos de la fórmula general III mediante reacción con los haluros de fósforo o bien cloruros de ácido sulfónico correspondientes.

Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, se transforman a continuación, si se desea, de la manera usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicas y orgánicos. Por ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como metanol, etanol, o éter, con el ácido o una solución del mismo, deseado como componente de sal, y se separa la sal precipitada.

Para la utilización como medicamentos, pueden uti-



lizarse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido no tóxicas, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones son aceptables en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso, cuando las sales a utilizar como medicamentos, son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son escasamente. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales no tóxicas se hallan entre 5 mg y 200 mg para pacientes adultos. Las formas unitarias de dosificación apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 50 miligramos de una materia activa de acuerdo con la invención o una sal no tóxica de la misma.

Las formas unitarias de dosificación para la utilización peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1 y 90% de un compuesto de la fórmula general I, o una sal no tóxica de los mismos. Para su preparación se combina



la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de

5. celulosa o de gelatina, eventualmente bajo adición de aglutinantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles (Carbowax) de pesos moleculares apropiados para formar tabletas o núcleos de grageas. Por último, se los recubre, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentradas, que pueden

10. todavía contener por ejemplo goma arábica, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para indicar dosis de materia activa diferentes.

15. Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios, que constan de una combinación de una materia activa o de una sal apropiada de la misma con un excipiente graso neutro, o también cápsulas de gelatina rectales, que contienen una

20. combinación de la materia activa o de una sal de la misma con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.

Las ampollas para la administración parentérica contienen de preferencia, en solución acuosa, una sal soluble en agua de una materia activa en una concentración preferentemente de 0,2 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes

25. y sustancias tampón apropiadas.

Las prescripciones siguientes explican más detalladamente la preparación de las tabletas y grageas:



- a) 250 g de difumarato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico de 4-[3-(3-cloro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperidinetanol se mezclan con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula mediante un tamiz. Tras el secado se mezclan 160 g de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato magnésico y 32 g de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10,000 tabletas de 100 mg de peso cada una y 25 mg de contenido de materia activa (difumarato), que, si se desea, pueden llevar una entalla divisoria para un fácil ajuste de la dosificación.

- b) A partir de 250 g de dimaleato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico de 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperidinetanol, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico, se prepara un granulado que, tras secado, se mezcla con 56,60 g de anhídrido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato magnésico, y se prensa para formar 10,000 núcleos de grageas. Estas se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábiga, 0,22 g de colorante y 1,5 g de anhídrido titánico, y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 120 mg y contienen cada una 25 mg de materia activa (dimaleato).

Los ejemplos que siguen explican más detalladamente la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula gene-



ral I, no limitando sin embargo el ámbito de la invención en ningún aspecto. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.

EJEMPLO 1

5. A una solución de 36 g de 4-[3-(5H)-dibenz[b,f]azepin-5-11)-propil]-1-piperacinetanol, (punto de fusión 94-96°), en 150 cc de piridina seca, se adicionan, a 0°-5°, bajo buena agitación, 17 g de cloruro de benzoilo y 50 cc de cloroformo absoluto. A continuación se agita durante 6 horas, a temperatura ambiente. La solución reaccional se concentra luego hasta sequedad en vacío. El residuo se fija en cloruro de metileno, la solución de cloruro de metileno se lava con agua y con lejía de sosa diluida enfriada con hielo, y se seca con sulfato sódico exento de agua. Tras elaboración del disolvente permanece la base bruta, el éster del ácido benzoico del 4-[3-(5H)-dibenz[b,f]azepin-5-11)-propil]-1-piperacinetanol, como un aceite. Este se disuelve para purificación en benceno, se vierte sobre 400-500 g de óxido de aluminio (actividad I) y a continuación se diluye con benceno, benceno-éter de petróleo. Recristalizando el eluato en éter de petróleo o éter/éter de petróleo se obtiene la base en forma de cristales, de punto de fusión 74-75°. La base se disuelve en etanol y, mediante tratamiento con ácido maléico, se prepara el dimaleato, de punto de fusión 174-176°, y con ácido clorhídrico el diclorhidrato, de punto de fusión 208-210°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



5. De manera similar se preparan asimismo el éster del ácido p-toluensulfónico del 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, (diclorhidrato, punto de fusión 195-196°), así como el éster del ácido p-clorobenzoico del 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, diclorhidrato, hidrato, con punto de fusión 202-204°.

EJEMPLO 2

10. 18,5 g de 4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol (en forma de aceite) se disuelven en 100 cc de piridina seca y se trata, bajo agitación y a 3°, con 20 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, disueltos en 80 cc de cloroformo. Se deja reposar luego la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra hasta sequedad bajo vacío. Se fija el
15. residuo en cloruro de metileno, se lava con lejía de sosa diluída, enfriada con hielo, y a continuación con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. El aceite que queda se disuelve en etanol, se trata con ácido fumárico y se calienta durante algunos minutos al baño maría. Tras el enfriado,
20. se succiona el difumarato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, de punto de fusión 189-190°, y se seca en vacío a 80-110°.

25. De manera análoga se preparan: el difumarato de éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[3-(3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-



- propil]-1-piperacinetanol, de punto de fusión 153-155°;
el dimaleato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del
4-[2-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-1-metil-etil]-1-piperacine-
5. tanol, de punto de fusión 150-151° (en etanol acuoso al 90%);
el diclorhidrato del éster del ácido piperonílico del 4-[2-
-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-etil]-1-piperacine-
tanol, de punto de fusión 230-232° (en acetona/etanol).

EJEMPLO 3

10. 18,5 g (0,05 moles) de 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-
-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, (punto de fusión 94-96°),
se disuelven en 250 cc de tolueno absoluto, se calienta a
70° y se añaden, a gotas, 8 cc de suspensión de amida sódica
en tolueno absoluto (conteniendo 2,54 de amida sódica). La mez-
15. cla reaccional se hierve a reflujo durante 2 horas y el amoníaco
liberado se expulsa con nitrógeno. Tras el enfriado a 70°, se
adiciona a gotas cuidadosamente una solución de 15,0 g de clo-
ruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 100 cc de tolueno, y la
mezcla reaccional se calienta a continuación durante 16 horas
a 70°. Luego se enfría, se trata con agua y se sacude dos
20. veces con 200 cc cada vez de solución de bicarbonato sódico
l-n. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre
sulfato sódico. El disolvente se evapora bajo vacío y el
residuo se fija en 200 cc de éter y se trata con 9,0 g de
25. ácido oxálico, con lo que precipita el dioxalato del éster del
ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[4-(5H-dibenz[b,f]azepin-



-5-il)-propil]-1-piperacinetanol.

5. 33,7 g del dioxalato obtenido se sacuden con 300 cc de cloruro de metileno y 100 cc de lejía de sosa 2-n, se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo vacío. La base libre que queda como un aceite se disuelve en la mezcla de 100 cc de éter y 100 cc de acetona, y se trata con una solución de 11,6 gramos de ácido maléico en 50 cc de acetona. El dimaleato precipitado se filtra, se lava con éter y se seca a 40° bajo vacío. A continuación, si se desea, recristaliza en etanol absoluto/éter. El dimaleato así obtenido del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[3-(5H-diben[*b,f*]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, funde a 161-162°.

10.

15. El diclorhidrato, preparado análogamente, muestra un punto de fusión de 196-198°.

De manera similar se obtienen:

el difumarato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[3-(5H-diben[*b,f*]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperacinetanol; el dimaleato de este compuesto funde a 156-157°;

20. el difumarato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[3-(3-cloro-5H-diben[*b,f*]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, de punto de fusión 159-160°; el dimaleato de este compuesto funde a 167-168°;

25. así como las éster-sales siguientes del 4-[3-(5H-diben[*b,f*]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol:

el dimaleato del éster del ácido p-anísico, de punto de fusión 175-176°;



el dimaleato del éster del ácido o-anísico, de punto de fusión 157-158°;

el diclorhidrato del éster del ácido verátrico, de punto de fusión 145-147°.

5. EJEMPLO 4

- 20 g de 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol (punto de fusión, 94-96°) y 100 cc de anhídrido del ácido benzoico se hierven a reflujo, durante 20 horas, en 250 cc de piridina absoluta. Tras el enfriado, se con-
10. centra la solución reaccional hasta sequedad en vacío, se fija el residuo en cloruro de metileno y se lava con lejía de sosa diluída, enfriada con hielo. La solución de cloruro de metileno se seca con sulfato sódico y se concentra. La base que
15. queda como un aceite se transforma, en etanol con la dosis calculada de ácido maléico, en el dimaleato, que precipita tras un cortor reposo. Se succiona y recristaliza en etanol al 90%, de lo que se obtiene el dimaleato puro del éster del ácido benzoico del 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, de punto de fusión 174°-176° (véase el
20. Ejemplo 1).

EJEMPLO 5

6,5 g del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico se hierven a reflujo, durante 10 minutos, con 2,5 g de hidróxido potásico pulverizado en 100 cc de isopropenol. A esta suspensión se



- añaden a continuación 11,5 g de 1-(1-cloroetil)-4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-piperacina (preparada a partir de 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol y pentacloruro de fósforo en cloroformo, a 30-40°) en una mezcla de 155 cc de isopropanol+acetona (5:2) y la totalidad se hierve a reflujo durante 3 horas. Tras el enfriado se evapora la mezcla de disolvente en vacío, el residuo se fija en cloruro de metileno, la solución de cloruro de metileno se lava hasta eliminar el acidez con lejía de sosa 2-n, enfriado con hielo, y a continuación se lava hasta neutralidad con agua, se seca y concentra. El residuo se disuelve en benceno y se filtra mediante 75 g de óxido de aluminio (actividad I), con lo que el producto reaccional se obtiene, tras evaporación del benceno, como un aceite. Este da, con ácido maléico en acetona, el dimaleato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacinetanol, que funde a 161-162°.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6

- A una solución de 15 g de 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacín-isopropanol en 100 cc de piridina seca se añaden a gotas, a 5-10°, 20 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 60 cc de cloroformo. A continuación la solución reaccional se agita durante otras 12 horas a temperatura ambiente, luego se evapora totalmente y el residuo se fija en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava hasta eliminación de la acidez con lejía de sosa diluida fría, se
- 20.
- 25.



seca y se concentra. El residuo se disuelve en benceno y se filtra mediante seis veces la dosis de óxido de aluminio (actividad I, neutro), con lo que el producto reaccional se obtiene como un aceite amarillo tras evaporación del benceno, Esta da
5. con ácido clorhídrico en acetona, el clorhidrato del éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacin-isopropanol, de punto de fusión 195-198°.

La materia de partida necesaria para este ejemplo
10. se prepara, por ejemplo, como sigue:

32 g de [3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-piperacina se disuelven en 250 cc de toluend absoluto y se tratan cuidadosamente con 6,5 g de óxido de propileno en 50 cc de tolueno absoluto. A continuación se agita, durante 6 horas a
15. temperatura ambiente, y durante 2 horas a 80°. La mezcla reaccional se concentra, con lo que queda como un aceite pardo amarillento el 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-1-piperacin-isopropanol.

De manera análoga se preparan:
20. el éster del ácido benzoico del 4-[2-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-etil]-1-piperacinetanol, de punto de fusión 203-206°, así como el éster del ácido benzoico del 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil(-3-metil-1-piperacinetanol, dimaleato, de punto de fusión 116-118°.

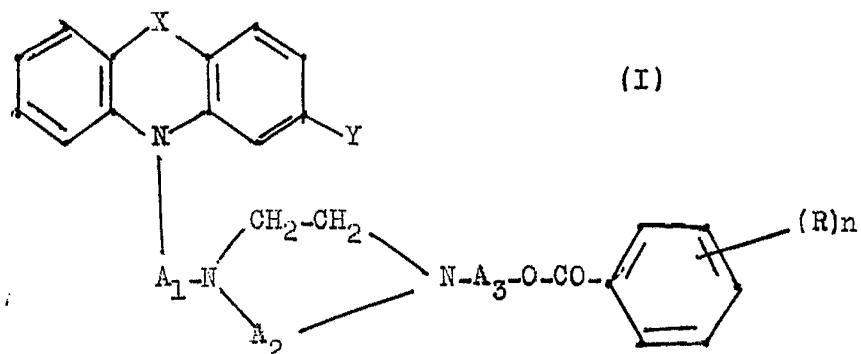


N O T A

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 8201/65 del 11 de Junio de 1965.

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

10.



15.

en la que

X significa el radical etilénico o vinilénico,

Y significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcoxi inferior o el radical trifluotometílico,

A₁ y A₃ significan radicales alquilénicos de cadena recta o

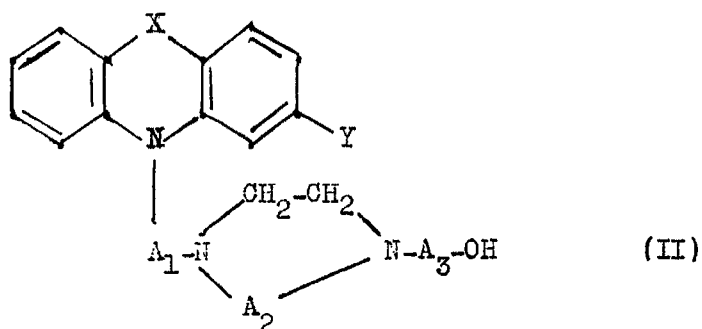
20.

ramificada, iguales o diferentes, con 2-4 miembros de cadena y 2-5 átomos de carbono cada una,



- A_2 significa el radical etilénico, propilénico o trimetilénico,
R significa un grupo alquílico o alcoxi inferior y
n significa de 0 a 3, y
5. (R)n también puede significar el grupo metilendioxi o un átomo de cloro,
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,
caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II.

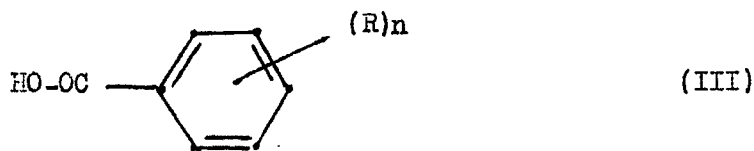
10.



15.

- en la que X, Y, A_1 , A_2 y A_3 tienen la misma significación indicada en la fórmula I,
se hace reaccionar con un derivado funcional apto para reacción de un ácido carboxílico de la fórmula general III,

20.





en la que R, n, o bien (R)n tienen la significación
indicada en la fórmula I,

o se hace reaccionar un éster apto para reacción de un compuesto
de la fórmula general II con una sal de un ácido carboxílico
5. de la fórmula general III, y en caso deseado el compuesto obte-
nido de la fórmula general I se transforma en una sal de adi-
ción con un ácido inorgánico u orgánico.

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

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, a 10 de Junio de 1966

p. a. **JAIME ISERN**

p. p