

Cas 2212/2222 A⁺



329024

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

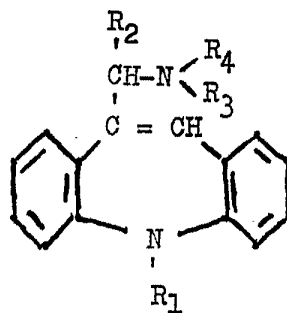
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a nuevos derivados de acepina y a un procedimiento para su preparación.

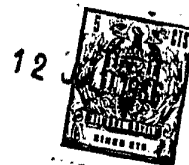
Los derivados de acepina de la fórmula general

I



(I)

5.



en la que

R_1 significa un radical alquílico inferior,

R_2 significa hidrógeno o el radical metílico,

5. R_3 y R_4 significa un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo, eventualmente con el grupo imínico, o alcanciloxialkilimínico inferior como miembro de anillo,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, no eran hasta el presente conocidos.

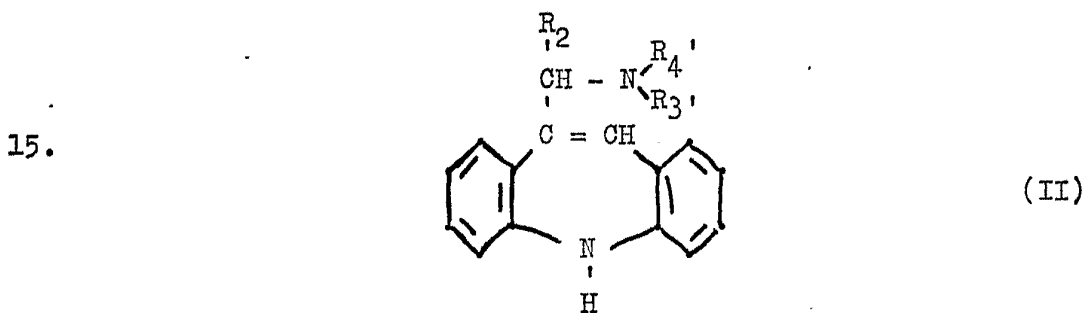
10. Según se ha hallado ahora, tales compuestos poseen propiedades farmacológicas centrales y periféricas valiosas. En la administración peroral, rectal o parentérica actúan de sedantes, anticonvulsivos y narcóticos potenciados; impiden reflejos monosinápticos y polisinápticos y antagonizan a los fármacos que actúan depresivamente sobre el sistema nervioso central, como por ejemplo la tetrabenacina.
15. Además, muestran actividad espasmolítica, histaminolítica y potenciación de la noradrenalina. Estas propiedades farmacológicas caracterizan los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de estados de tensión y excitación, que están producidos, por ejemplo, por neurosis o depresiones.
- 20.

- En los compuestos de la fórmula general I son, por ejemplo R_1 , R_3 y R_4 radicales alquílicos inferiores: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico,
- 25.



isobutílico, butílico secundario y el grupo tercibutílico, o R₃ y R₄ forman, junto con el nitrógeno vecino, como radical heterocíclico, el radical 1-pirrolidinílico, piperidinico, hexahidro-1H-acepin-1-ílico, 1-piperacínílico, 4-metil-1-piperacínílico, 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacínílico, 4-(2-acetoxi-etil)-1-piperacínílico, 4-(2-pivaloiloxi-etil)-1-piperacínílico, hexahidro-1H-1,4-diacepín-1-ílico, 4-metil-hexahidro-1H-1,4-diacepín-1-ílico o el radical 4-(2-hidroxi-etil)-hexahidro-1H-1,4-diacepín-1-ílico.

10. Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara compuestos de la fórmula general I, al alkilar compuestos de la fórmula general II



en la que

20. R₂ tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y

R₃' y R₄' significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores, o

[NR₃(R₄)]' significa eventualmente con el grupo imino, un grupo alquilimino o alcanoiloalquilimino inferior como miembro de anillo, un radical



heterocíclico saturado con 5-7 miembros de anillo,

de preferencia en presencia de disolventes y agentes de condensación básicos, con ayuda de un éster apto para reacción

5. de alcoholes de la fórmula general III



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y eventualmente, los compuestos obtenidos se transforman, con ácidos inorgánicos u orgánicos, en sus sales de adición.

10. Los materiales de partida de la fórmula general II se describen en la literatura. Otros compuestos de este tipo se preparan análogamente. Como segundos componentes reaccionales se utilizan ésteres, aptos para reacción, de alcoholes de la fórmula general III, cuyo radical R_1 coincide con los
15. grupos explícitamente citados a continuación en la fórmula general II. Como ésteres, aptos para reacción pueden utilizarse por ejemplo, haluros, como cloruros, bromuros o yoduros, ésteres de ácido sulfónico, como éster de ácido metansulfónico, éster de ácido bencensulfónico, éster de ácido o-toluen-sulfónico, ésteres de ácido p-toluen-sulfónico o éster de ácido 2,4-dinitrobencensulfónico, así como ésteres de ácido sulfúrico, como sulfato dimetílico o sulfato dietílico.
- 20.



- La reacción se puede efectuar en ausencia o en presencia de un disolvente orgánico inerte. Disolventes inertes apropiados son, por ejemplo hidrocarburos, como benceno, tolueno xileno, cumeno o tetralina, líquidos etéreos, como dioxano, alcanonas, como acetona o metiletiletona, amidas de ácido carboxílico, como dimetilformamida o sulfóxidos, como sulfóxido dimetílico o dietílico. Como agentes de condensación básicos son apropiados, por ejemplo metales alcalinos, como sodio, potasio o litio, hidróxidos alcalinos, como hidróxido sódico o potásico, carbonatos alcalinos, como carbonato potásico, amidas alcalinas, como amida sódica, potásica o lítica, hidruros alcalinos, como hidruro de sodio o litio, alcanolatos alcalinos, como metilato sódico, etilato sódico o tercibutilato sódico o compuestos alquil-litio y aril-litio, como butil-litio o fenil-litio.

- Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención de la fórmula general I, se transforman a continuación, si se desea y de manera usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia, se elige para la reacción disolventes orgánicos, en los que la sal originada es difícilmente soluble, por lo que puede separarse mediante filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, el metanol, el etanol, el metanol-éter dietílico o el etanol-éter dietílico.



- Para la utilización como medicamentos, pueden utilizarse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones son aceptables farmacéuticamente 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 sólo lo son escasamente. Para la preparación de sales tolerables farmacéuticamente de compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido
5. 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
10. fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.
- 15.

- Los ejemplos que siguen especifican más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta el presente no descritos; sin embargo, esta especificación no limita en modo alguno el ámbito de esta invención. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.
- 20.

EJEMPLO 1.

25. A 72 g de 10-dimetilaminometil-5H-dibenz[b,f]acepina en 720 cc de tolueno absoluto se adiciona, a gotas y bajo agitación, en el término de 15 minutos, una suspensión de



- 13,8 g de amida sódica en 30 cc de tolueno absoluto y luego la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante una hora. Se enfría a 50° y se adicionan a gotas, en el término de 90 minutos, 45 g de yoduro metílico, manteniendo una temperatura
5. de 50-52°. Luego la mezcla reaccional se agita durante 16 horas entre 50 y 52°, y a continuación durante 1 hora entre 85 y 95°, y se enfría a 20°. Se adicionan 100 cc de agua. se separa la fase orgánica y se extrae con ácido clorhídrico 2-n. Del extracto clorhídrico precipita, con lejía de sosa
10. concentrada, la base libre y se extrae con éter dietílico. La solución etérea se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra en vacío. La destilación del residuo al alto vacío produce la 5-metil-10-dimetilaminometil-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de ebullición 140-144°/0,01
15. Torr. La base libre se transforma con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato, que recristaliza en etanol absoluto y funde a 225-228°.

EJEMPLO 2.

De manera análoga al ejemplo 1 se obtienen:

20. a) de la 10-(1-pirrolidinilmetil)-5H-diben[b,f]acepina y yoduro metílico, la 5-metil-10-(1-pirrolidinilmetil)-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de ebullición 160-164°/0,01 Torr, clorhidrato, de punto de fusión 130-132° (en isopropanol);
25. b) de la 10-piperidinometil-5H-dibenz[b,f]acepina con yoduro metílico, la 5-metil-10-piperidinometil-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de ebullición 172-175°/0,01



Torr, clorhidrato, de punto de fusión 171-174° (en isopropanol);

5. c) de la 10-(alfa-dimetilamino-etil)-5H-dibenz[b,f]acepina con yoduro metílico, la 5-metil-10-(alfa-dimetilamino-etil)-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de ebullición 145-149°/0,04 Torr., clorhidrato, de punto de fusión 156-160° (en etanol absoluto-éter dietílico);

10. d) de la 10-[alfa-(1-pirrolidinil)-etil]-5H-dibenz[b,f]acepina con yoduro metílico, la 5-metil-10-[alfa-(1-pirrolidinil)-etil]-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de ebullición 168-172°/0,03 Torr, clorhidrato, de punto de fusión 193-196° (en etanol absoluto);

15. e) de la 10-dietilaminometil-5H-dibenz[b,f]acepina con yoduro metílico, la 5-metil-10-dietilaminometil-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de ebullición 147-150°/0,04 Torr, fumarato, de punto de fusión 148-149° (en etanol absoluto);

20. f) de la 10-(4-metil-1-piperaciniimetil)-5H-dibenz[b,f]acepina con yoduro metílico, la 5-metil-10-(4-metil-1-piperaciniimetil)-5H-dibenz[b,f]acepina (producto bruto), diclorhidrato, de punto de fusión 224-229° (bajo descomposición en etanol);

25. g) de la 1-(2-acetoxi-etil)-4-(5H-dibenz[b,f]acepin-10-ilmetil)-piperacina con yoduro metílico, la 1-(2-acetoxi-etil)-4-(5-metil-5H-dibenz[b,f]acepin-10-ilmetil)-piperacina;



h) de la 10-dimetilaminometil-5H-dibenz[b,f]acepina con yoduro etílico, la 5-etil-10-(dimetilaminometil)-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de ebullición 150-152°/0,04 Torr, clorhidrato, de punto de fusión 247-249° (en etanol absoluto), e

5.

i) de la 10-(1-pirrolidinilmetil)-5H-dibenz[b,f]acepina con yoduro etílico, la 5-etil-10-(1-pirrolidinilmetil)-5H-dibenz[b,f]acepina, de punto de fusión 92° (en pentano), clorhidrato, de punto de fusión 170-172° (en etanol absoluto).

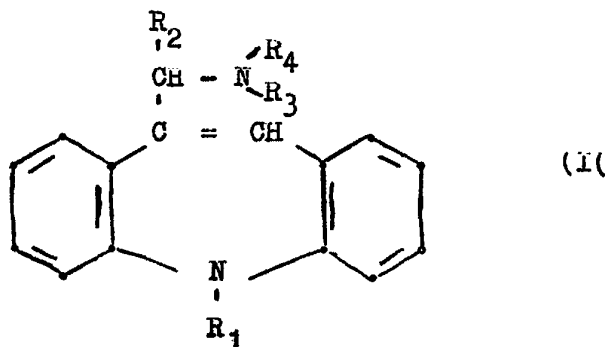


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas nº 9799/65 del 13 de Julio de 1965 y nº 10446/65 del 26 de Julio de 1965, existiendo en ambas unidad de invención:

5.

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



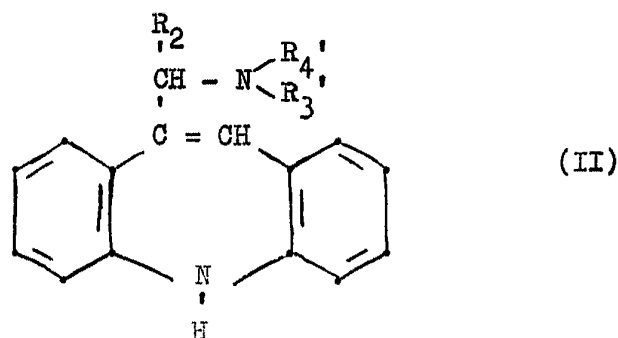
en la que

10. R_1 significa un radical alquilo inferior,
 R_2 significa hidrógeno o el radical metílico,
 R_3 y R_4 significan radicales alquilo inferiores o



$\text{NR}_3(\text{R}_4)$ significa eventualmente con un grupo alquilimino o alcanciloxialquilimino inferior como miembro de anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo,

5. así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por el hecho de que compuestos de la fórmula general II



en la que

10. R_2 tiene la significación indicada en la fórmula I,

R_3' o R_4' significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores, o

15. $\text{NR}_3(\text{R}_4)'$ significa eventualmente con el grupo imino, un grupo alquilimino o alcanciloxialquilimino inferior como miembro de anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillos,



se alkila de preferencia en presencia de disolventes y agentes de condensación básicos con ayuda de un éster apto para reacción de alcanoles de la fórmula general III,



5. en la que R_1 tiene la significación indicada en la fórmula I,

y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de acepina.

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.

Madrid, a 12 de Julio de 1966

15. p.a. JAIME ISERN

D. D.

Firmado: LUIS REY PADILLA