

Case E 2294<sup>+</sup> A

333202



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).

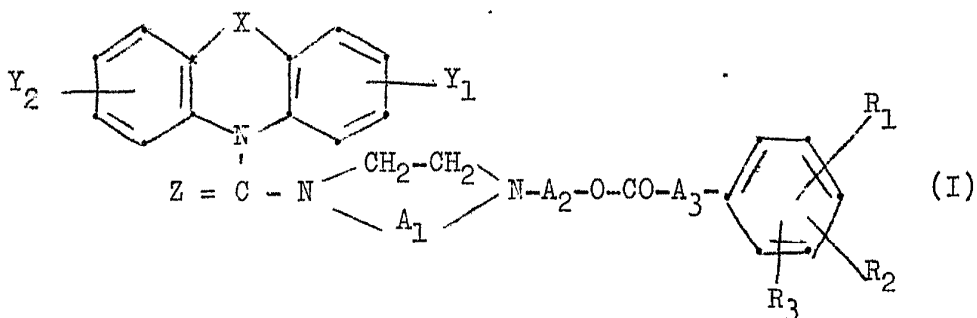
=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los compuestos de la fórmula general I

5.





en la que

- X significa el radical etilénico, propilénico, vinilénico o metilvinílico,
5.  $Y_1$  significa hidrógeno, un átomo de helógeno, un radical alcanilo, alquílico o alcoxi inferior o el radical trifluorometílico,
- $Y_2$  significa hidrógeno o un átomo de halógeno que se corresponde con  $Y_1$ ,
- Z significa O o S,
10.  $A_1$  significa el radical etilénico, propilénico o trimetilénico,
- $A_2$  significa un radical alquilénico de cadena recta o ramificada con 2-4 eslabones y 2-5 átomos de carbono,
15.  $A_3$  significa el radical vinilénico o el enlace directo,
- $R_1, R_2$  y  $R_3$  significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alcoxi inferiores, y
- $R_1$  puede significar, asimismo, el grupo metilendioxi,
- 20 en caso de  $R_2$  y  $R_3$  sea átomos de hidrógeno, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, no eran conocidos hasta el presente.

Según se ha hallado ahora, sorprendentemente, estos compuestos muestra una acción intensa dilatadora de las coro-



- narias duradera, esto es, de especificidad más elevada que las substancias que no influyen o solamente influyen muy poco los varos periféricos y la ZNS. Se influye favorablemente el parámetro usual del corazón (efecto inotrópico positivo): aumento de rendimiento del corazón. Además, el índice terapéutico es muy favorable, de modo que los compuestos de la fórmula general I son utilizables como dilatadores de las coronarias, por ejemplo para tratamiento de insuficiencia aguda y crónica de las coronarias (angina de pecho) y para prevenir y tratar
5. ulteriormente infartos de corazón. En caso de que se pueda observar un efecto sobre la presión sanguínea, este efecto sería muy bajo.
- 10.

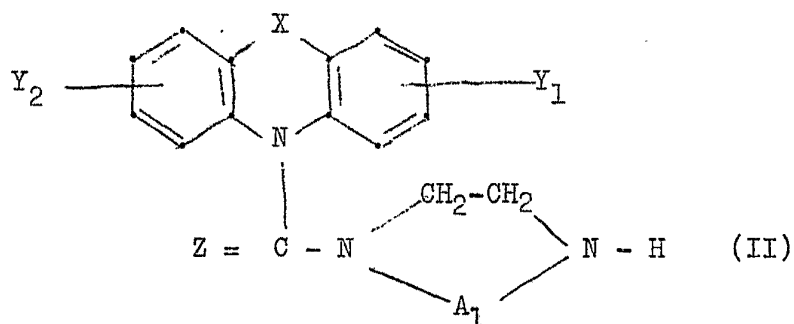
- En los compuestos de la fórmula general I y las correspondientes materias de partida abajo citadas,  $Y_1$
15. es por ejemplo hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metílico, etílico, acetílico, metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi o el radical trifluorometílico, o  $Y_2$  es hidrógeno o, al mismo tiempo que  $Y_1$ , cloro o bromo.  $A_2$  es por ejemplo el radical etilénico, propilénico, trimetilénico, 1-metil-
20. -trimetilénico, 2-metil-trimetilénico, 2,2-dimetil-trimetilénico o tetrametilénico.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar



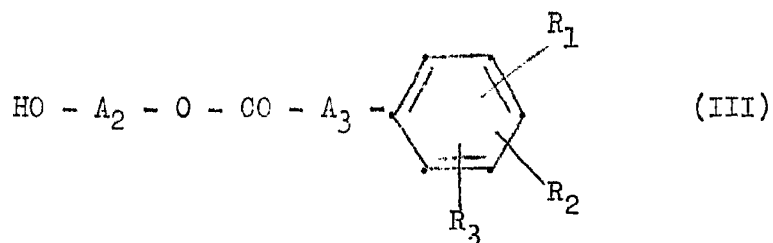
en presencia de un agente ligador de ácido, un compuesto de la fórmula de la fórmula general II,

5.



10. en la que X, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Z y A<sub>1</sub> tienen la significación indicada en la fórmula I,

con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III,



5. en la que A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada en la fórmula I.
- La reacción puede efectuarse, por ejemplo, a temperaturas moderadamente elevadas en disolventes orgánicos, como por ejemplo dimetilformamida, para lo cual se utiliza como agente ligador de ácido, por ejemplo, carbonato sódico o potásico.
10. aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general III son apropiados, por ejemplo, los haluros, en especial los cloruros y los bromuros, además los ésteres de ácido metansulfónico así como los ésteres de ácido arensulfónico, por ejemplo el éster de ácido p-toluensulfónico.
15. Los ésteres aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general III son ya conocidos y pueden además prepararse de manera similar a los conocidos.
- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento se acuerdo con la invención se transforman a continuación, en caso deseado y en la forma usual, con
20. ácidos inorgánicos y orgánicos, en sus sales de adición. Por



ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como el metanol, el etanol o éter, con el ácido deseado como componente de sal, o una solución del mismo, y se separa la sal precipitada.

5. Para la utilización como productos farmacéuticos pueden usarse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido no tóxicas, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones son admisibles farmacéuticamente en las dosificaciones que entran en consideración. Además, es ventajoso cuando
10. las sales a utilizar como productos farmacéuticos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con los compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido
15. metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, 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,
20. el ácido mandólico y el ácido embónico.

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no conocidos; sin embargo, no limitan en modo alguno el ámbito de la invención. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

25.



### EJEMPLO 1

- 15 g de 1-(5H-dibenz[d,f]acepin-5-carbonil)-piperacina, clorhidrato, de punto de fusión 250° (preparado a partir de 13 g de cloruro 5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonílico y 22 g
5. de piperacina en 200 cc de metiletilcetona hirviente, bajo adición de 7,5 g de yoduro sódico), 12 g de éster 2-cloroetílico del ácido benzoico y 7,5 g de yoduro sódico, se hierven a reflujo durante 8 horas en 150 cc de metiletilcetona. Tras enfriado, se filtra la mezcla reaccional, el filtrado se concentra totalmente, el residuo se disuelve en benceno y la solución se deja fluir en 200 g de óxido de aluminio. Tras el evaporado del benceno queda, como un aceite amarillento, el éster del ácido benzoico de 4(5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol, que produce, con ácido clorhídrico atenuado,
10. lico, el semidrato del clorhidrato, de punto de fusión 127-129°.
- 15.

De manera análoga es factible preparar:

- el éster del ácido verátrico del 4-(5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol; maleato, de punto de fusión
20. 143-145°.

### EJEMPLO 2

15 g de 1-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-



- carbonil)-piperacina, de punto de fusión 136-138<sup>o</sup>, clorhidrato de punto de fusión 157-159<sup>o</sup> (preparado a partir de 15 g del cloruro 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acopin-5-carbonílico y 22 g de piperacina en 200 cc de metiletilcetona hirviente,
5. bajo adición de 7,5 g de yoduro sódico), 15 g de éster 3-cloropropílico del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico y 6 g de yoduro sódico, se hierven a reflujo durante 14 horas en 100 cc de metiletilcetona. Después de enfriamiento, se concentra totalmente la mezcla reaccional, se disuelve el residuo en agua
10. y cloruro metilénico, y la fase acuosa se extrae bien con cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se lava luego con lejía de sosa 2-n enfriada en hielo, después con agua, se seca y se concentra. Se disuelve el residuo en benceno y se filtra por cinco veces la dosis de óxido de aluminio
15. (actividad I). Después de concentración del filtrado queda, como un aceite ligeramente amarillento, el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acopin-5-carbonil)-1-piperacinpropanol. Esta da, con gas clorhídrico en mezcla cerca de metanol/acetona, el clorhidrato, de
20. punto de fusión 195-197<sup>o</sup>.

El éster 3-cloropropílico del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico necesario para la reacción antes descrita, se prepara, por ejemplo como sigue:

- Una mezcla de 14 g de 3-cloro-1-propanol, 23 g de
25. cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo y 14 g de carbonato potási



co se hierven a reflujo, durante 5 horas, en 200 cc de benceno seco. Tras enfriado, se filtra la mezcla reaccional; el filtrado se concentra totalmente y el aceite que queda se destila en alto vacio; punto de ebullición, 0,001 : 160 - 162°

5. (aceite viscoso, que cristaliza rápidamente).

De manera análoga, como se describe en el primer párrafo, se pueden preparar además:

el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacine-  
10. tanol, clorhidrato, de punto de fusión 203-205°;

asi como los piperacinetanoles substituidos:

a) el 4-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-  
-carbonil)-1-piperacinetanol (clorhidrato, de punto de  
fusión 197-199°); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico,  
15. maleato, de punto de fusión 117-119°;

b) el 4-(3-cloro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-pipera-  
cinetanol (clorhidrato, de punto de fusión 148-151°);  
éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, fumarato, de  
punto de fusión 154-156°;

20. c) el 4-(3,7-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-  
-carbonil)-1-piperacinetanol (clorhidrato, de punto de  
fusión 255-258°); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico,  
maleato, de punto de fusión 182-183°;

25. d) el 4-(3,7-dicloro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-



-piperacinetanol (clorhidrato, de punto de fusión 261-263°); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, maleato, de punto de fusión 198-200°;

5. e) el 4-(3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol (semihidrato, de punto de fusión 139-141°); el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, clorhidrato, de punto de fusión 205-207°;
10. f) el 4-(2-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol (aceite); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, maleato, de punto de fusión 105-108°;
15. g) el 4-(3-metoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol (clorhidrato, de punto de fusión 175-179°); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, fumarato, de punto de fusión 141-142°;
- h) el 4-(10-metil-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol (punto de fusión 139-141°); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, maleato hidrato, de punto de fusión 142-145°.

20. Asimismo se obtienen de manera similar:

el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-(5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-hexahidro-1H-1,4-diacepina-1-letanol, de punto de fusión 128-130° y el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-(5H-dibenz[b,f]acepin-5-tiocarbonil)-1-piperacinetanol, fumarato, de punto de fusión 120-122°.

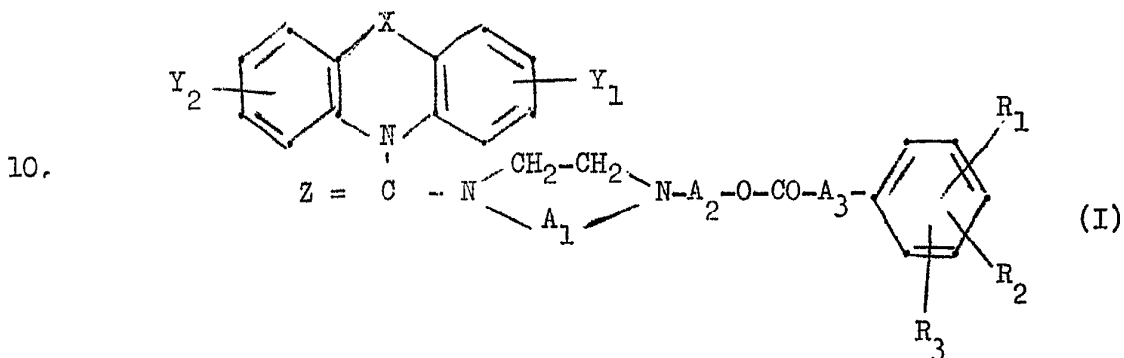
= .. =



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 16 163/65 del 24 de Noviembre de 1965.

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

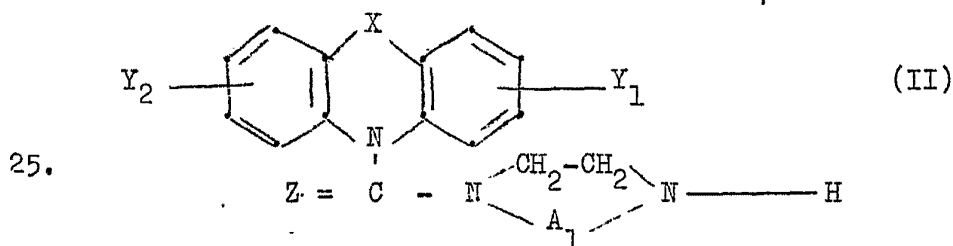


en la que

15. X significa el radical etilénico, propilénico, vinilénico o metilvinilénico,



- $Y_1$  significa hidrógeno, un átomo de helógeno, un radical alquílico, alcanóilo o alcoxi inferior o el radical trifluometílico,  
 $Y_2$  significa hidrógeno o un átomo de halógeno que se corresponde con  $Y_1$ ,  
 5.  $Z$  significa O ó S,  
 $A_1$  significa el radical etilénico, propilénico o trimetilénico,  
 $A_2$  significa un radical alquilénico de cadena rectilínea o ramificada con 2-4 eslabones y 2-5 átomos de carbono,  
 10.  $A_3$  significa el radical vinilénico o el enlace directo,  
 $R_1, R_2$  y  $R_3$  significan, independientemente entre sí,  
 15. hidrógeno o grupos alcoxi inferiores, y  $R_1$  puede significar, asimismo, el grupo metilendioxi, en caso de que  $R_2$  y  $R_3$  sean átomos de hidrógeno,  
 y sus sales de adición de ácido, caracterizado, porque un  
 20. compuesto de la fórmula general II,

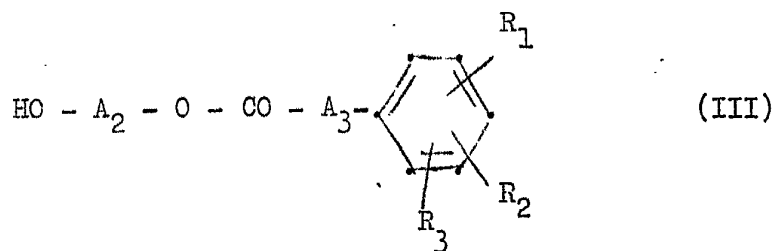




en la que

X, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Z y A<sub>1</sub> tienen la significación indicada  
bajo la fórmula I,

5. se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de  
ácido, con un éster apto para reacción de un compuesto de  
la fórmula general III,



10.

en la que

A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación arriba  
indicada bajo la fórmula I,

15. y en caso deseado, el compuesto obtenido de la fórmula  
general I se transforma, con un ácido inorgánico u orgá-  
nico, en una sal de adición de ácido.

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




Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas  
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de Noviembre de 1966

p.a.

**DAIME ISERN**  
E. E.

  
Firmado: ROGUE SANZ HERRERO