

Case E 2294⁺B



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).

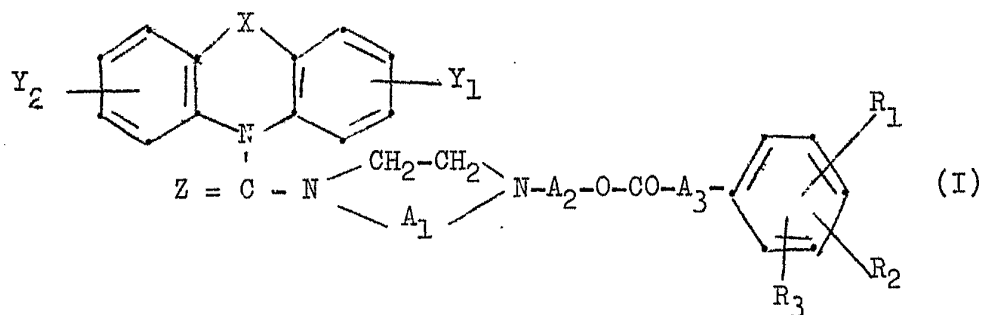
=.=

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 halógeno, 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 vinilónico 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-



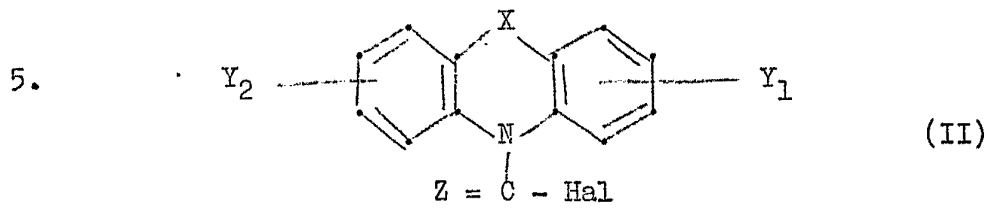
- narias duradera, esto es, de especificidad más elevada que las sustancias que no influyen o solamente influyen muy poco los vasos periféricos y la ZNS. Se influye favorablemente el parámetro usual del corazón (efecto inotrópico positivo): aumento
5. de rendimiento del corazón. Además, el índice terapéutico 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
 10. ulteriormente infartos de corazón. En caso de que se pueda observar un efecto sobre la presión sanguínea, este efecto sería muy bajo.

- 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, acético, 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.

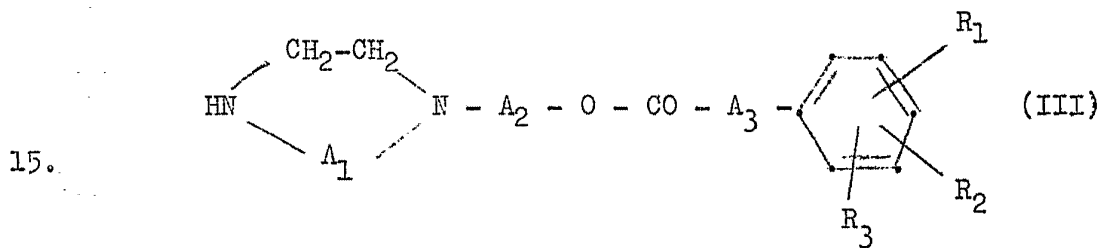
Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar



un haluro de la fórmula general II,



10. con un compuesto de la fórmula general III,

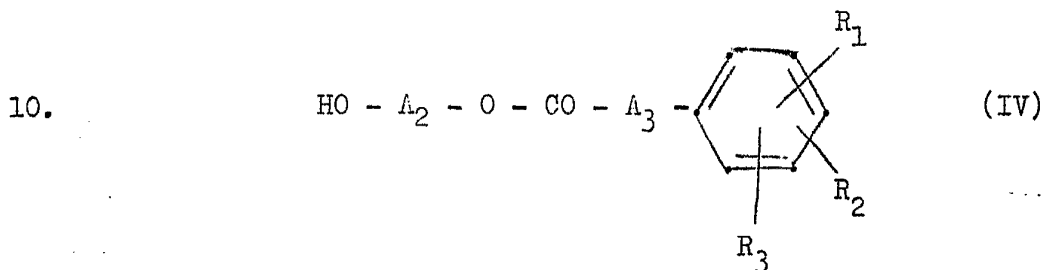


20. en las que X, Y₁, Y₂, Z, A₁, A₂, A₃, R₁, R₂ y R₃



tienen la significación antes indicada y en donde Hal significa un átomo de cloro o de bromo.

Los materiales de partida de la fórmula general III se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de ésteres aptos para reacción de compuestos de la fórmula general IV.



15. con piperacina, 2-metil-piperacinina o hexahidro-1H-1,4-diacetopina (homopiperacina).

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación, en caso deseado y en la forma usual, con 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-
tansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxalí-
co, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético,
20. el ácido mandélico y el ácido embónico.

El ejemplo siguiente aclara la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no conocidos; sin embargo, no limita en modo alguno el ámbito de la invención. Las tempera-

25. turas están indicadas en grados Celsius.



EJEMPLO

- 12,4 g de cloruro 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carboxílico y 15 g de éster de ácido benzoico del 1-piperacinetanol (preparado a partir del compuesto sódico de 1-piperacinetanol y cloruro de benzoilo en benceno), se calientan durante 12 horas, a 60°, bajo adición de 10 g de carbonato potásico en 100 cc de dimetilformamida. A continuación se filtra la solución reaccional, el filtrado se concentra totalmente, se disuelve el residuo en benceno y la solución se deja afluir en 200 gg de óxido de aluminio. Después de evaporación del benceno queda, como un aceite amarillo, el éster del ácido benzoico del 4-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol, que produce, con ácido maléico en etanol, el maleato; hidrato, de punto de fusión 106-108°.
5. De manera similar se obtienen los compuestos siguientes:
10. el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol; clorhidrato, de punto de fusión 195-197°;
15. el éster del ácido benzoico de 4-(5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol; semihidrato, de punto de fusión 128-130;
20. con cloruro del ácido anísico, el éster de ácido anísico del 4-(5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol; maleato, punto de fusión 145-147°;



con cloruro de O-metoxibenzoilo, el éster del ácido o-metoxibenzoico; clorhidrato, de punto de fusión 197-199°;

con cloruro del ácido piperonílico, el éster del ácido piperonílico; clorhidrato, de punto de fusión 150°, y

5. con cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico; maleato, de punto de fusión 106-108°; clorhidrato, de punto de fusión 119-121°.

Además, se obtienen en forma análoga, los piperacinetanoles substituidos siguientes:

10. 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, maleato, de punto de fusión 117-119°;
- b) el 4-(3-cloro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol (clorhidrato, de punto de fusión 148-151°); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, fumarato, de punto de fusión 154-156°;
15. 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°;
20. 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°;
- 25.



- e) el 4-(3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-1-piperacinetanol (semihidrato, de punto de fusión 139-141°); éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, clorhidrato, de punto de fusión 205-207°;
- 5. 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°;
- 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°;
- 10. 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°;
- 15.

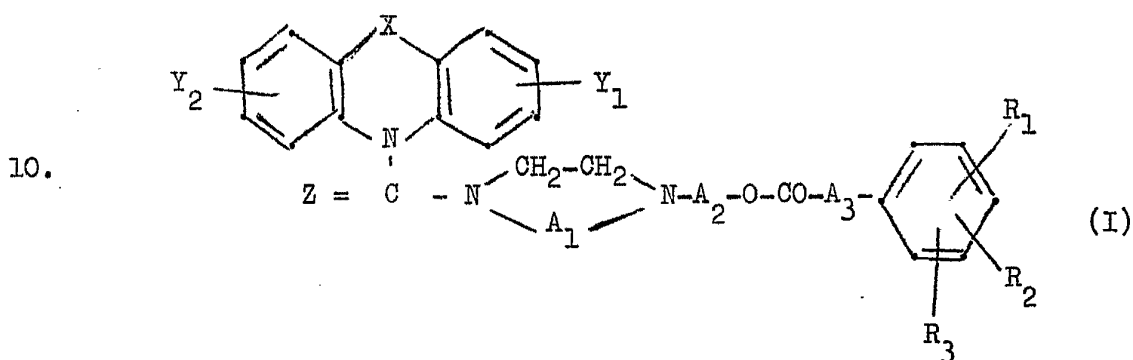
Asimismo se obtienen de manera similar el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-(5H-dibenz[b,f]acepin-5-carbonil)-hexahidro-1H-1,4-diacepín-1-etanol, de punto de fusión 128-130°; el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico del 4-(5H-dibenz[b,f]acepin-5-tiocarbonil)-1-piperacinetanol. Fumarato, de punto de fusión 120-122°.



N O T A

Descripto 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,

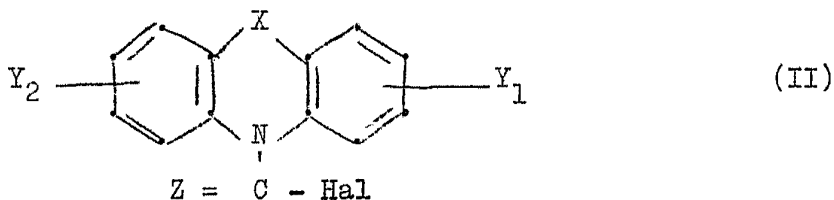


en la que

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



5. Y_1 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquílico, alcanoílo o alcoxi inferior o el radical trifluometílico,
- Y_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno que se corresponde con Y_1 ,
- 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, hidrógeno o grupos alcoxi inferiores, y
15. 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,



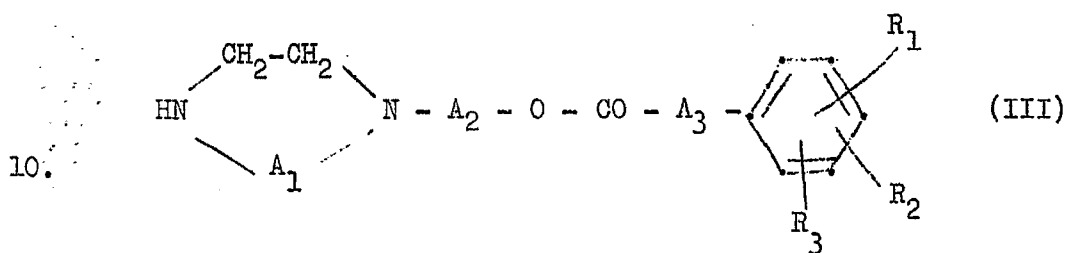


en la que

Hal significa cloro o bromo y

X, Y₁, Y₂ y Z tienen la significación arriba indicada, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula gene-

5. ral III



en la que

15. A₁, A₂, A₃, R₁, R₂ y R₃ tienen la significación arriba indicada,

y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma, con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición,

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



Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de Noviembre de 1966

p.a.

JAIMESERN

P. P.

Firmado: ROQUE SANZ HERRERO