

PATENTE DE INVENCION

Ref: SG. 3041/3220.

349459

18



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

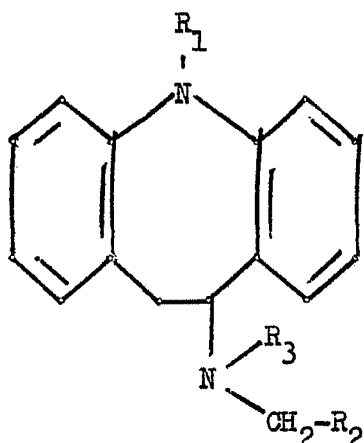
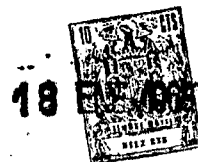
"Procedimiento de preparación de derivados de la  
dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina".

-----

*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A.,  
entidad francesa, residente en  
22, Avenue Montaigne, Paris 8e, Francia.

-----

El presente invento se refiere a nuevos de-  
rivados de la dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina de  
fórmula general:



(I)

así como a sus sales, sus derivados de amonio cuaternario, su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen en estado de base y/o de sales y/o de derivados de amonio cuaternario.

5.

En la fórmula general (I):

$-R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo o un radical fenilalcoholo, cuyo núcleo fenilo está sustituido eventualmente por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcoholo, alcoholoxilo o trifluormetilo.

10.

En lo que precede y en lo que sigue, salvo indicación contraria, se sobreentiende que los radicales alcoholos y las porciones alcoholos de los demás radicales, contienen de 1 a 5 átomos de carbono y que  $R_1$  conserva siempre el mismo significado, sin que sea necesario volverle a mencionar.

15.

$-R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, fenilo o fenilalcoholo, teniendo los radicales alcoholos y las porciones alcoholos de los demás

20.



radicales de 1 a 4 átomos de carbono y estando eventualmente sustituido el núcleo fenilo por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohilos de 1-5 átomos de carbono, alcohiloxilo de 1-5 átomos de carbono, amino o trifluormetilo. ....

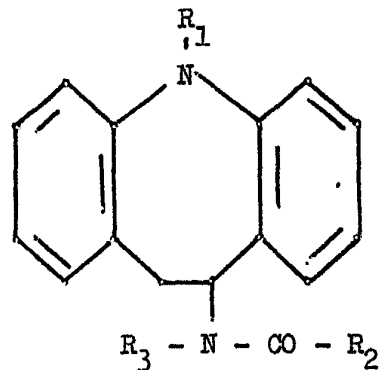
5.

-R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno ó un radical alcohilo ó fenilalcohilo eventualmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohilo o trifluormetilo.

10.

Según el presente invento, los nuevos productos de fórmula general (I), pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento:

Reducción de un compuesto de fórmula general



(II)

15.

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, por aplicación de cualquier procedimiento susceptible de reducir un grupo carbonamida en un grupo metilnamino.

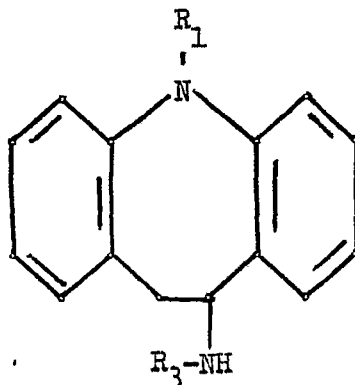
20.

Como agente de reducción se emplea ventajosamente el hidruro de litio-aluminio y se opera en el seno de un disolvente orgánico inerte tal como un éter, por ejemplo el éter dietílico o el tetrahidro-



furano.

Los productos de fórmula general (II), en donde  $R_2$  y  $R_3$  se definen como anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general:



(III)

5. en la que  $R_1$  y  $R_3$  se definen como anteriormente, mediante aplicación de cualquier método de acilación conocido de por sí.

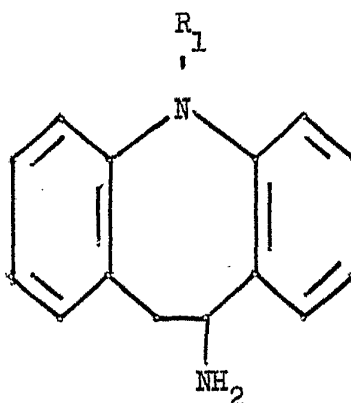
10. Particularmente ventajoso es emplear los cloruros o los anhídridos de ácidos y operar en un disolvente orgánico inerte tal como benceno o tolueno, a reflujo del disolvente y en presencia o no de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo la piridina.

15. Cuando en la fórmula general (II) el radical  $R_2$  represente un átomo de hidrógeno es esencialmente ventajoso efectuar la acilación mediante formiato de etilo y operar en autoclave a temperaturas comprendidas entre 50 y 150°C.

20. Los productos de fórmula general (III) en la que el símbolo  $R_3$  tiene uno de los significados dados anteriormente con excepción de un átomo de



hidrógeno, pueden prepararse mediante aplicación sucesiva del procedimiento de la presente invención o de los procedimientos descritos en nuestras solicitudes presentadas con la misma fecha como divisionales de la presente solicitud, a los productos de fórmula general:



(A)

en la que  $R_1$  se define como anteriormente.

Los nuevos productos de fórmula general (I), pueden purificarse eventualmente por métodos físicos, (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y después descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizabile.

Los nuevos productos preparados según el presente invento, pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en sales de amonio cuaternario.

Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre los ácidos en disolventes apropiados: como disolventes orgánicos se em-



plean por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita después de la concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

5. Las sales de amonio cuaternario pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico a temperatura ordinaria o más rápidamente mediante un ligero calentamiento.
10. Los nuevos productos según la invención, así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternario, presentan propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activos sobre el sistema central nervioso como antidepresivos y analgésicos; presentan igualmente una buena actividad como anticonvulsivos y tranquilizantes. En los ensayos fisiológicos sobre animales han dado excelentes resultados en dosis de 5 a 50 mg por kg. de peso animal.
15. Para el empleo medicinal se hace uso de los nuevos compuestos, bien en estado de bases, o bien en estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicos en dosis de utilización.
20. Como ejemplo de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse las sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalيناتos, metileno bis- $\beta$ -oxinaftoatos) o
- 25.
- 30.



los derivados de sustitución de estos ácidos.

5. Como ejemplo de sales de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptables, pueden citarse los derivados de ésteres minerales u orgánicos tales como los cloro-, bromo-, o iodometilatos, -etilatos, -alilatos o -bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o los derivados de sustitución de estos compuestos.

10. Los ejemplos siguientes muestran como la invención puede llevarse a la práctica:

Ejemplo 1 =

15. En una suspensión de 1,1 g de hidruro doble de aluminio y de litio en 180 cm<sup>3</sup> de éter anhidro, se añaden en 2 minutos, en pequeñas porciones, 2,2 g de metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina y se lleva a reflujo durante 5 horas. La suspensión refrigerada a 5°C se hidroliza en 20 minutos mediante adición sucesiva de 1,3 cm<sup>3</sup> de agua destilada, 0,95 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 5 N y 4,3 cm<sup>3</sup> de agua destilada.

20. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el precipitado formado se orea y lava 3 veces mediante 120 cm<sup>3</sup> en total de cloruro de metileno hirviente. El filtrado se evapora y el residuo se disuelve en 250 cm<sup>3</sup> de éter. La solución etérea obtenida se extrae 3 veces

25. mediante 150 cm<sup>3</sup> en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 N. Las soluciones ácidas reunidas son alcalinizadas en frío mediante 40 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 10 N. El aceite obtenido se extrae 3 veces mediante 300 cm<sup>3</sup> de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan 2 veces mediante 200 cm<sup>3</sup> en

30.



- total de agua destilada, se secan en sulfato de sodio anhidro y se evaporan. Al residuo (2 g) disuelto en 10 cm<sup>3</sup> de isopropanol se añaden 2 cm<sup>3</sup> de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter anhidro (que contiene 4 moles de ácido por litro de solución). Después de 1 hora de refrigeración a 3°C los cristales formados se crean, se lavan mediante la mezcla helada de 4 cm<sup>3</sup> de isopropanol y 3 cm<sup>3</sup> de éter anhidro y se secan a presión reducida (11 mm de mercurio). Se obtienen 1,9 g de clorhidrato de metil-5 metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{b,f}$  azepina que funde a 238-240°C.
- 5.
- 10.

La metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{b,f}$  azepina de partida se prepara de la forma siguiente:

15. Se obtienen 2 g de metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{b,f}$  azepina (P.F. = 142°C) mediante calentamiento en autoclave, a 80°C, durante 2 horas, de 2,25 g de metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{b,f}$  azepina y 14,8 g de formiato de etilo.

20. Ejemplo 2 -

- 14,9 g de metil-5 acetilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{b,f}$  azepina se adicionan, en pequeñas porciones, en 2 minutos, a una suspensión de 6,35 g de hidruro doble de aluminio y de litio en 700 cm<sup>3</sup> de éter anhidro. El medio se calienta durante 5 horas a reflujo. La suspensión enfriada a 5°C se hidroliza mediante adición de 7,3 cm<sup>3</sup> de agua destilada, después de 5,45 cm<sup>3</sup> de sosa 5 N y, por último, de 25 cm<sup>3</sup> de agua destilada. Después de 1 hora de agitación a 20°C, el precipitado formado se orea y lava dos veces median-
- 25.
- 30.



- te 100 cm<sup>3</sup> en total de cloruro de metileno hirviendo. El filtrado se extrae tres veces mediante 90 cm<sup>3</sup> en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 N. Las soluciones acuosas ácidas se lavan mediante 40 cm<sup>3</sup> de éter, y después, se alcalinizan por 18 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 10 N. El aceite obtenido se extrae dos veces mediante 100 cm<sup>3</sup> en total de éter. Los extractos etéreos se lavan tres veces mediante 120 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio y se evaporan. El residuo obtenido (12,4 g) se purifica mediante cristalización en etanol del fumarato (14 g; P.F. = 135-138°C) y retorna a la base. El producto purificado (7,9 g) se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de éter anhidro, y la solución es tratada a 3°C mediante 16,1 cm<sup>3</sup> de una solución etanólica de ácido metanosulfónico 1,94 N. Después de 2 horas de enfriamiento a 3°C, los cristales aparecidos seorean, se lavan dos veces mediante 20 cm<sup>3</sup> en total de éter anhidro, y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 10,2 g de metanosulfonato de metil-5 etilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina que funde a 196°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La metil-5 acetilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina de partida, puede prepararse del modo siguiente:

- Preparación de la metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina (P.F. = 96°C) del modo siguiente:

30. En una solución de 19 g de metil-5 hidroxiamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina en 200 cm<sup>3</sup>



- de butanol, a 100°C, se añade en porciones, en 90 minutos, 13 g de sodio. La mezcla reaccional es a continuación calentada a reflujo del butanol, durante 20 minutos, hasta que desaparezca completamente el sodio.
5. Después de refrigeración, se añaden 160 cm<sup>3</sup> de agua desfilada y la mitad de los disolventes se evapora a presión reducida (20 mm de mercurio). A continuación se añaden 150 cm<sup>3</sup> de agua destilada y el butanol residual se evapora a presión ordinaria. La suspensión acuosa
10. obtenida se diluye en 700 cm<sup>3</sup> de agua destilada y se extrae mediante 150 cm<sup>3</sup> de éter. La solución acuosa decantada es a continuación lavada 2 veces, mediante 200 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se extraen 6 veces por 300 cm<sup>3</sup> en total de solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 N. Las soluciones acuosas ácidas reunidas son alcalinizadas mediante 100 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 10 N y se extraen 3 veces mediante 350 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas, son lavadas hasta neutralidad 3 veces
15. mediante 300 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, secadas sobre sulfato de sodio anhidro y evaporadas. El residuo (16,5 g) se disuelve en 20 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo hirviente. Después de 4 horas de refrigeración a 3°C, los cristales aparecidos se olean, se lavan
20. 2 veces mediante 20 cm<sup>3</sup> en total de óxido de isopropilo helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 11,5 g de metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina que funde a 93°C. El producto puro (P.F. = 96°C) puede obtenerse mediante
25. preparación del clorhidrato en etanol, y pasarse des-
- 30.



-11-

pués a la base que se recristaliza en acetonitrilo.

La metil-5 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina de partida, puede prepararse del modo siguiente:

5. -Preparación de la metil-5 oxo-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina (P.F. = 104°C) según la patente alemana nº 1.142.870.

10. -Preparación de 53,3 g de metil-5 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina (P.F. = 196°C) mediante acción de un exceso de hidroxilamina sobre 60 g de metil-5 oxo-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina, en medio hidroetanólico a reflujo.

15. -Preparación de 41,4 g de metil-5 acetilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina (P.F. = 187°C), mediante acción del anhídrido acético, en piridina, sobre 36 g de metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina.

Ejemplo 3 -

20. Una solución de 8,9 g de metil-5 (N-acetil-N-etilamino)-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina en 40 cm<sup>3</sup> de éter anhidro se añade, en 7 minutos, a una suspensión de 3,4 g de hidruro doble de aluminio y de litio en 160 cm<sup>3</sup> de éter anhidro a 20°C. Después del calentamiento a reflujo durante 5 horas, la suspensión
25. enfriada a 5°C se hidroliza mediante adición de 3,9 cm<sup>3</sup> de agua destilada, después de 2,9 cm<sup>3</sup> de sosa 5 N y, por último de 13,2 cm<sup>3</sup> de agua destilada. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente el precipitado formado seorea y se lava dos veces mediante 70
30. cm<sup>3</sup> en total de cloruro de metileno hirviente. El fil-

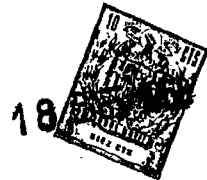


- trado se evapora a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo (8,5 g) se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de éter y la solución etérea obtenida se extrae dos veces mediante 70 cm<sup>3</sup> en total de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico 2 N. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan, a 3°C, mediante 18 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 10 N. El aceite obtenido se extrae tres veces mediante 130 cm<sup>3</sup> en total de éter, los extractos se lavan dos veces mediante 200 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan. El residuo obtenido (8,1 g) se disuelve en 20 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo hirviente. Después de enfriamiento durante 15 minutos a -20°C. los cristales aparecidos se crean, se lavan mediante 10 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo enfriado a -20°C, y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 6,7 g de metil-5 dietilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{[b,f]}$  azepina que funde a 70°C.

20. La metil-5 (N-acetil N-etilamino)-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{[b,f]}$  azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

-Preparación de la metil-5 etilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{[b,f]}$  azepina tal y como indica el ejemplo 2.

25. -Preparación de 8,9 g de metil-5 (N-acetil N-etilamino)-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{[b,f]}$  azepina (producto bruto oleoso) mediante acción del anhídrido acético, en piridina, sobre 8,4 g de metil-5 etilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo  $\overline{[b,f]}$  azepina.



Ejemplo 4 -

- Una solución de 10 g de metil-5 (N-formil N-etilamino)-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina en 200 cm<sup>3</sup> de éter anhidro se añade
5. en 10 minutos a una suspensión de 4,1 g de hidruro doble de aluminio y de litio en 200 cm<sup>3</sup> de éter anhidro a 20°C. Después de calentamiento durante 4 horas, a reflujo, la suspensión se enfría a 5°C y se hidroliza mediante adición de 4,8 cm<sup>3</sup> de agua destilada,
10. después de 3,5 cm<sup>3</sup> de sosa 5 N y, por último, de 15,8 cm<sup>3</sup> de agua destilada. Después de 15 minutos de agitación a 5°C, el precipitado formado se orea, se lava dos veces mediante 200 cm<sup>3</sup> en total de cloruro de metileno hirviente. El filtrado se extrae dos veces mediante
15. 200 cm<sup>3</sup> en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 N, y, después tres veces mediante 150 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan mediante 70 cm<sup>3</sup> de sosa
20. 5 N. El aceite obtenido se extrae mediante 100 cm<sup>3</sup> de éter. La fase acuosa alcalina se satura con cloruro de sodio, extrayéndose de nuevo a continuación dos veces mediante 200 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre carbonato de potasio y se evaporan. El residuo obtenido (8,0 g) se disuelve en
25. 4 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo hirviente, tratándose la solución obtenida mediante una solución hirviente de 3,5 g de ácido maleico, en 25 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Después de 2 horas de refrigeración a 3°C, los cristales aparecidos se olean, se lavan dos veces mediante
30. 10 cm<sup>3</sup> en total de acetato de etilo, después dos ve-



ces mediante 20 cm<sup>3</sup> en total de éter anhidro y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 10,5 g de maleato de metil-5 metiletilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina que funde a 135°C.

5. La metil-5 (N-formil N-etilamino)-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina de partida puede prepararse del modo siguiente:

10. -Preparación de la metil-5 etilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina tal y como se indica en el ejemplo 2.

15. -Preparación de 10 g de metil-5 (N-formil N-etil-amino)-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina (producto bruto oleoso) por acción de un exceso de anhídrido formilacético, a temperatura ambiente, sobre 9,1 g de metil-5 etilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina.

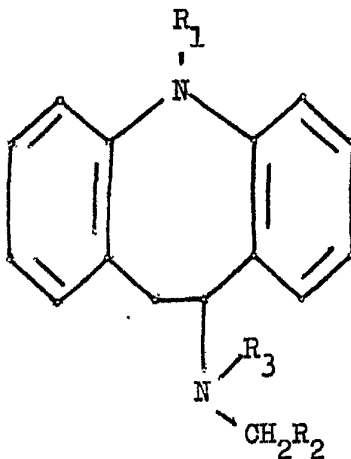
N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 18 de enero de 1967, bajo el número PV. 91646 y, Adición francesa de fecha 9 de noviembre de 1967, bajo el número PV. 127.611; acciéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo  
25. que constituye la esencia del referido invento y por  
30.



lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA DIHIDRO-10,11 DIBENZO [b,f] AZEPINA"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5. 1ª - Procedimiento de preparación de derivados de la dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina, de fórmula general:

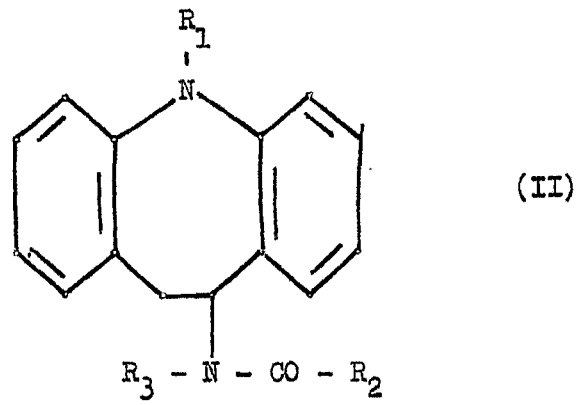


(I)

- 10. en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o un radical fenilalcohilo cuyo núcleo fenilo está eventualmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohilo, alcohiloxilo o trifluormetilo, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, hidroxialcohilo, hidroxialcohiloxialcohilo, fenilo o fenilalcohilo, teniendo los radicales alcohilos y las porciones alcohilos de los demás radicales de 1 a 4 átomos de carbono, y estando el núcleo fenilo eventualmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohilos de 1-5 átomos de carbono, alcohiloxilo de 1-5 átomos de carbono,
- 15. amino o trifluormetilo, R<sub>3</sub> representa un átomo de hi-
- 20.



- drógeno o un radical alcoholo o fenilalcoholo eventual-  
mente sustituido por uno o más átomos de halógeno y/o  
radicales alcoholo o trifluormetilo, conteniendo los  
radicales alcoholos y las porciones alcoholos de los  
demás radicales, de 1 a 5 átomos de carbono, caracteri-  
zado porque se reduce un compuesto de fórmula general:



- en la que los símbolos se definen como anteriormente,  
de manera que un grupo carbonamida se reduzca a un  
grupo metilenamino, con preferencia por acción de hi-  
druro de litio aluminio en el seno de un disolvente or-  
gánico inerte, tal como un éter.

10. 2ª - Procedimiento de preparación de deri-  
vados de la dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina, tal y  
como queda sustancialmente descrito en la presente Me-  
moria.

15. Esta Memoria consta de dieciseis hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,  
REONE-POULENC S.A., 18 FEB 1960  
A. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmado F. Hernández Rula