

354501

PATENTE DE INVENCION

Ref: SC. 3041/3220/III.

Memoria Descriptiva

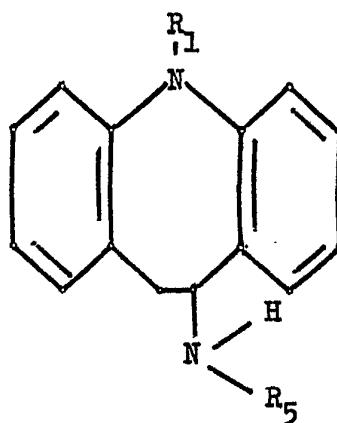


sobre:

"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
derivados 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):

-R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o un radical fenilalcohilo, cuyo núcleo fenilo está sustituido eventualmente por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohilo, alcohiloxilo o trifluormetilo.

10.

En lo que precede y en lo que sigue, salvo indicación contraria, se sobreentiende que los radicales alcohilos y las porciones alcohilos de los demás radicales, contienen de 1 a 5 átomos de carbono y que R₁ conserva siempre el mismo significado, sin que sea necesario volverle a mencionar.

15.

-R₅ representa un radical alcohilo, hidroxialcohilo, hidroxialcohiloxialcohilo o fenilalcohilo eventualmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohilo, alcohiloxilo, nitro,

20.

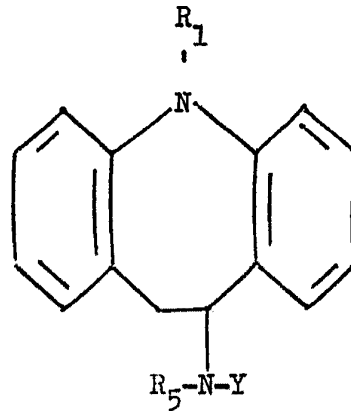


amino o trifluorometilo.

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

5.

Por corte de un derivado de fórmula general:



(II)

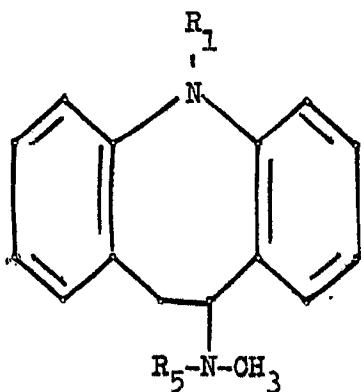
10.

en la que R₁ y R₅ se definen como anteriormente e Y representa un radical ciano, alcoxiloxicarbonilo, alcanohilo, alcanosulfonilo, arilsulfonilo. El reemplazamiento del sustituyente Y por un átomo de hidrógeno puede efectuarse según los métodos usuales específicos de cada significación de Y.

15.

Los productos de fórmula general (II) pueden obtenerse según cualquiera de los métodos siguientes:

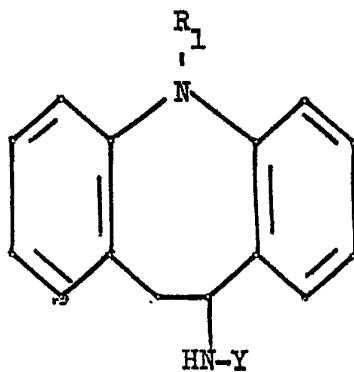
a) - mediante acción del bromuro de cianógeno, de un cloroformiato de alcohol, de un sulfocloruro alifático o aromático sobre un producto de fórmula general:



(IIa)

en la que R_1 y R_5 se definen como anteriormente.

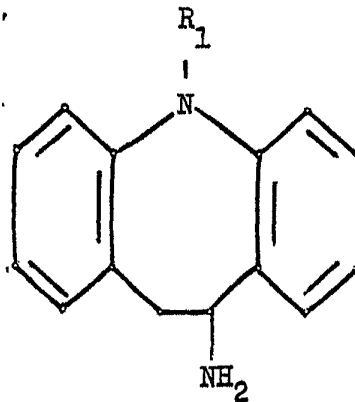
b) - mediante alcoholación de un producto de fórmula general:



(IIb)

5. en la que R_1 e Y se definen como anteriormente, por medio de un éster reactivo de fórmula general R_5-X en la que R_5 tiene el significado anterior y X representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico (por ejemplo un resto metanosulfoniloxilo o p.toluen-sulfoniloxilo), en presencia de un agente alcalino de condensación.
- 10.

Los productos de fórmula general (IIb) pueden obtenerse a partir de un producto de fórmula general:



(A)

5. en la que R₁ se define como anteriormente mediante acción del bromuro de cianógeno, de un cloroformiato de alcohol, de un halogenuro de acilo o un sulfocloruro alifático o aromático.

10. 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
15. la sal esté bien definida y sea fácilmente cristallizable.

20. 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



5. acción de los nuevos compuestos sobre los ácidos disolventes apropiados. como disolventes orgánicos se emplean 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.

10. 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.

15. 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.

20. 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 tóxicas en dosis de utilización.

25. 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,
- 30.

30 MAY.

-7-

maleatos, tartratos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metileno bis-oxinaftoatos) o los derivados de sustitución de estos ácidos.

- 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 benzenosulfonatos o los derivados de sustitución de estos compuestos.

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

Ejemplo 1 -

- Una solución de 0,53 g de metil-5 N-ciano N-metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina (P.F. = 85-87°C) en 10 cm³ de butanol, es calentada a reflujo durante 8 horas en presencia de 0,66 g de potasa caústica. Después de la refrigeración se añaden 100 cm³ de agua destilada y se extrae 2 veces por 100 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan mediante 25 cm³ de agua destilada, después se extraen 2 veces por 100 cm³ en total de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por 25 cm³ de lejía de sosa 10 N y se extraen 3 veces por 120 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan por 20 cm³ de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan. A partir del residuo obtenido (0,40 g) se pueden preparar en el isopropanol 0,42 g de clorhidrato de metil-5



metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo $\overline{[b,f]}$ azepina que funde a 237-240°C.

Ejemplo 2 -

5. Una solución de 1,0 g de metil-5 N-etoxi-carbonil N-metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo $\overline{[b,f]}$ azepina (Eb/0,1 mm Hg. = 172-175°C) en 5 cm³ de butanol, se calienta a reflujo durante 4 horas en presencia de 1,0 g de potasa cáustica. Después de la refrigeración se añaden 100 cm³ de agua destilada y se extrae 2 veces por 120 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas, se lavan con 25 cm³ de agua destilada y después se extraen 2 veces por 100 cm³ en total de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N.
10. Las soluciones acuosas ácidas se alcalinizan por 25 cm³ de lejía de sosa 10 N y se extraen 2 veces por 120 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas, se lavan con 20 cm³ de agua destilada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan. A partir del residuo (0,31 g), se preparan en el isopropanol 0,27 g
15. de clorhidrato de metil-5 metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo $\overline{[b,f]}$ azepina que funde a 238-240°C.
- 20.

Ejemplo 3 -

25. Una solución de 0,53 g de metil-5 N-formil N-metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo $\overline{[b,f]}$ azepina en 10 cm³ de butanol se calienta a reflujo durante 8 horas, en presencia de 0,66 g de potasa cáustica. Después de la refrigeración se añaden 100 cm³ de agua destilada y se extrae 2 veces por 100 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan con
30. 25 cm³ de agua destilada y después se extraen 2 veces



- por 100 cm³ en total de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por 25 cm³ de lejía de sosa 10 N y se extraen 3 veces por 120 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan con 30 cm³ de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan. A partir del residuo obtenido (0,39 g) se pueden preparar en el isopropanol 0,39 g de clorhidrato de metil-5 metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina que funde a 237-240°C.

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

15. - Preparación de la metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina, según el ejemplo 1 de nuestra solicitud principal presentada con la misma fecha como desglose de la presente.
- Preparación de 1,8 g de metil-5 N-formil N-metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina (P.F. = 95°C) por acción del hidruro de sodio, después del sulfato de metilo, a temperatura ambiente, en el tetrahidrofurano anhidro, sobre 2,5 g de metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina.

25.

N O T A

- 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
- 30.



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 una Adición francesa con fecha 9 de noviembre de 1967, bajo el número PV. 127.611; acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

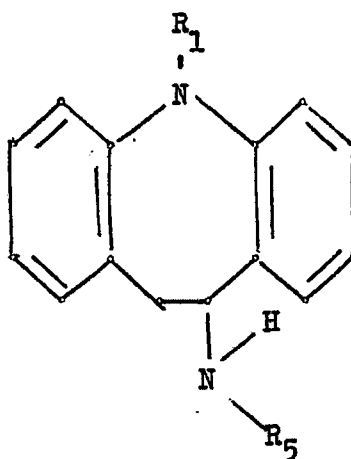
5.

10.

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA DIHIDRO-10,11 DIBENZO [b,f] AZEPINA"; caracterizándose por lo siguiente:

15.

1ª - Procedimiento de preparación de derivados de la dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azequina de fórmula general

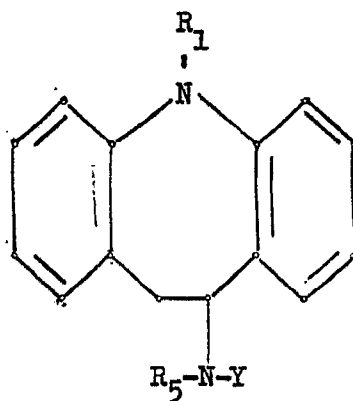


(I)

en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o un radical fenilalcohilo cuyo núcleo fenilo se sustituye eventualmente por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohilo, alcohiloxilo



- o trifluormetilo, R_5 representa un radical alcohol, hidroxialcohol, hidroxialcoholoxialcohol o fenilalcohol, eventualmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y/o radicales alcohol, alcoholoxilo, nitro, amino o trifluormetilo, conteniendo los radicales alcohol y las porciones alcoholos de los demás radicales de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se efectúa el corte de un derivado de fórmula general:
- 5.



- en la que R_1 y R_5 se definen como anteriormente e Y representa un radical ciano, alcoholoxicarbonilo, alcanohilo, alcanosulfonilo, arilsulfonilo, efectuándose este corte que conduce a reemplazar Y por un átomo de hidrógeno, según los métodos usuales específicos a cada uno de los significados de Y.
- 10.

15. 2ª - Procedimiento de preparación de derivados de la dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria,



30 MAY. 1968

-12-

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

Madrid,

30 MAY. 1968

RHONE POTIENC S.A.,

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI

Exp. Firmado: F. Hernández Rula