

23-12-72



Case 4-2955⁺D

382191

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C.07</u> <u>A.61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AZEPINA" a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

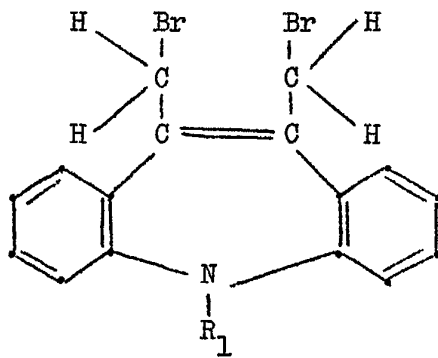
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de azepina así como al procedimiento para su preparación.

Los derivados de azepina de la fórmula general

5. I,



(I)

10.



382191

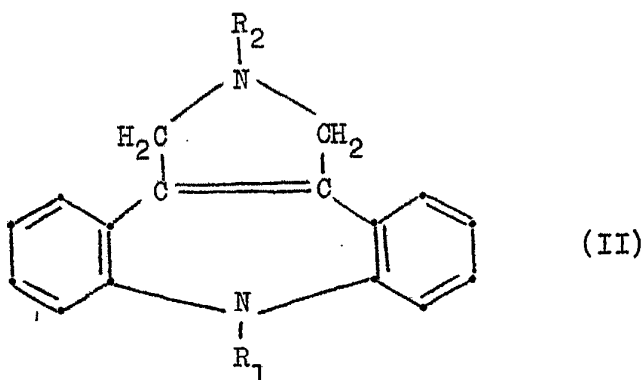
en la que

R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico, etílico o propílico o un radical reemplazable por hidrógeno, así como sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

5.

Tales compuestos son nuevos productos intermedios, que se utilizan como materiales de partida para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general II

10.



15. en la que

R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico, etílico o propílico,

R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico no ramificado, inferior, con 1-4 átomos, un grupo isopropílico o el grupo alílico.

25.

Como ahora se ha encontrado, tales compuestos de la fórmula general II, en especial los compuestos cuyo radical R_2 significa un grupo alquílico inferior, así como



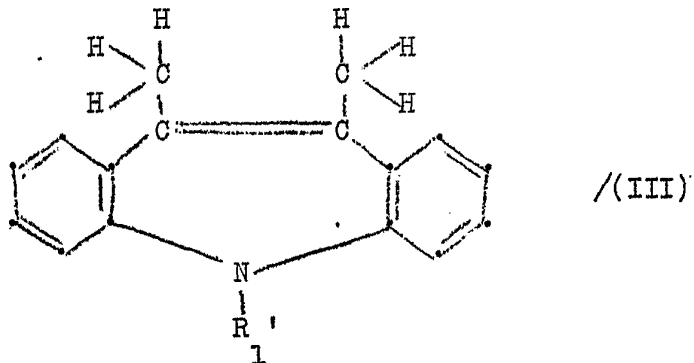
382191

las sales de adición de tales compuestos poseen propiedades farmacológicas interesantes y un índice terapéutico elevado. Actúan en la administración parentérica, rectal y peroral de amortiguadores centrales, por ejemplo, disminuyen

- 5. la motilidad, potencian la acción de narcóticos, antagonizan la acción de la amfetamina, actúan en el ensayo de tracción, actúan antieméticamente y son antagonistas a la serotonina en la pata de rata, actúan analgésicamente en el ensayo de dilatación y reducen la temperatura del cuerpo.
- 10. Además, muestran acción antiestamínica. Estas cualidades de acción, que están abarcadas por ensayos standard escogidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959). W. Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967) y W. Theobald y R. Domenjoz, Arzneimittelforsch. 8, 18 (1958)], caracterizan a los compuestos como apropiados para el tratamiento de estados de tensión y excitación.
- 15.

Para la preparación según la invención de los compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III

20.



25.

382191



en la que

R_1' tiene la significación de R con exclusión de hidrógeno, o un radical que puede ser reemplazado por un átomo de hidrógeno,

5. con un agente de acción bromante. Como tales pueden entrar en consideración preponderantemente N-bromuros, como N-bromo succinimida, N-bromoaleininimida o N-bromoftalimida. La reacción se realiza de preferencia en un disolvente inerte, como cloruro metilénico, cloroformo o tetracloruro de carbono,
10. en donde para acelerar la reacción, se expone la mezcla reaccional a una exposición suficiente fuerte, como de una bombilla usual de 200 watios o todavía mejor con una lámpara de ultravioleta.

15. Radicales R_1 transformables mediante hidrólisis en un átomo de hidrógeno, son por ejemplo los radicales acílicos, como el grupo acetílico, benzoílico, metoxicarbonílico, etoxicarbonílico o fenoxicarbonílico. La hidrólisis se verifica ventajosamente en medio ácido, como con ácido bromhídrico acuoso o ácido bromhídrico en ácido acético glacial.
- 20.

25. Así, por ejemplo, se obtiene la 5-acetil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[b,f]azepina cuando se acetila la 10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina (véase patente estadounidense número 3.130.191) con cloruro acetílico para formar la 5-acetil-10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina y el producto reaccional se broma con N-bromosuccinimida.

382191

= 5 =

382191



Para ulterior aclaración del procedimiento según la invención se utilizan los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

5. a) A una solución de 98 gramos de 10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina (véase Geigy A.G., patente estadounidense número 3.130.191) de punto de fusión 131-132° en 295 cc de tolueno se adiciona a gotas en el término de 30 minutos y bajo agitación, 39,5 gramos de cloruro acético. La mezcla reaccional se hierve a continuación durante 5 minutos^a/reflujo, se concentra en vacío y el residuo se disuelve en éter. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo, que recristaliza en éter de petróleo, produce la 5-acetil-10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de fusión 109-111°.
10. b) 101 gramos de 5-acetil-10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina se disuelven en 1 litro de tetracloruro de carbono y se trata con 138 gramos de N-bromo-succinimida. Bajo agitación y exposición con dos lámparas de 200 vatios o una lámpara de ultravioletas se calienta la mezcla hasta ebullición. Se mantiene en ebullición hasta que ha reaccionado toda la N-bromo-succinimida. Luego, la mezcla reaccional se enfría a 0° y se deja afluir 200 cc de agua. La 5-acetil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[b,f]azepina cristalina
- 15.
- 20.



382191

- azepin-10-ona en 950 cc de benceno absoluto, con lo que se obtiene una temperatura reaccional de -5 a 0° . A continuación la suspensión se calienta a 50° y se agita durante 20 horas a esta temperatura. Luego la mezcla reaccional se
5. enfría a 0° y se vierte sobre una mezcla de 1 litro de ácido clorhídrico 2-n y 500 gramos de hielo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae todavía una vez con benceno. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo, que
10. recristaliza en bencina, produce el 5,10,11-trimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-10-ol de punto de fusión $102-104^{\circ}$
- c) Una mezcla de 89 gramos de 5,10,11-trimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-10-ol y 890 gramos de ácido polifosfórico se agitan a fondo durante 1 hora a
15. $95-100^{\circ}$. Luego, la mezcla reaccional se enfría a $60-70^{\circ}$ y se vierte sobre 3 litros de agua de 40° , de forma que la temperatura reaccional no rebase los $60-70^{\circ}$. El producto precipitado a 20° se filtra por succión, se trata con 1 litro de solución amoniaca 2-n y la base liberada se extrae con
20. benceno. La solución bencénica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo, que recristaliza en bencina, produce la 5,10,11-trimetil-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de fusión $109-111^{\circ}$.
- d) 23,5 gramos de 5,10,11-trimetil-5H-dibenz[b,f]
25. azepina se disuelven en 300 cc de tetracloruro de carbono

382191



- y se trata con 36 gramos de N-bromosuccinimida. Bajo agitación e irradiación con dos lámparas de 200 wátios o una lámpara de ultravioletas, la mezcla se calienta hasta ebullición. Se mantiene en ebullición hasta que ha reaccionado
5. toda la N-bromo-succinimida. Luego, la mezcla reaccional se enfría a 20° y se trata con 50 cc de agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío a 40°. El residuo se disuelve en 50 cc de éter, la solución se enfría a 0°, después de lo cual se
10. separa por cristalización la 5-metil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de fusión 127-130°.

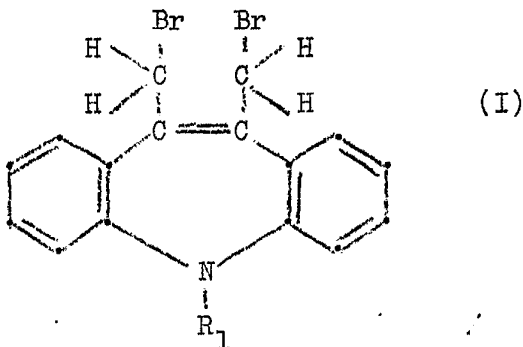


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, las cuales se hallan comprendidas en las patentes suizas núms. 18946/68 del 19.12.68 y 16097/69 del 29.10.69,

5. cuya prioridad fue invocada en la patente española nº 373.927, depositada en fecha 26 de Noviembre de 1.969, por lo que esta nueva demanda es complementaria de dicha patente española nº 373.927.

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



en la que

20. R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico, etílico o propílico o un radical sustituible por hidrógeno, así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgá

