

383390



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
C 07 A 61
CLASE D K

PATENTE DE INVENCION
SC 3590/3741/I

383390

Memoria Descriptiva

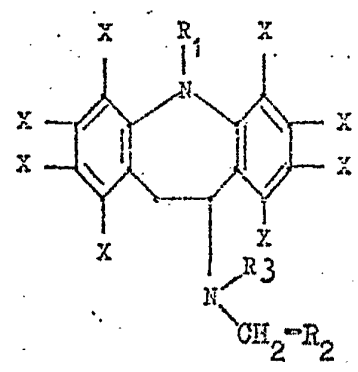
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
DIHIDRO-10,11 DIBENZO[b,f]AZEPINA.

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

=====

La presente invención se refiere a nuevos
derivados de la dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina de
fórmula general:



(I)



383390

así como sus sales de adición con los ácidos, sus sales de amonio cuaternario, su preparación y las composiciones farmacéuticas que les contienen en estado de base y/o de sales.

En la fórmula general (I)

5.

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono,

10.

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquiloalquilo, fenilo o fenilalquilo, los radicales alquilos y las porciones alquilos de los restantes radicales contienen de 1 a 4 átomos de carbono y estando el nucleo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o radicales alquilos, alquiloilos que contengan de 1 a 5 átomos de carbono, amino o trifluorometilo,

15.

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, fenilalquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o radicales alquilos, alquiloilos o trifluorometilo, los radicales alquilos y las porciones alquilos de los restantes radicales contienen de 1 a 5 átomos de carbono,

20.

y uno de los símbolos X representa un átomo de cloro, representando los otros símbolos X cada uno un átomo de hidrógeno.

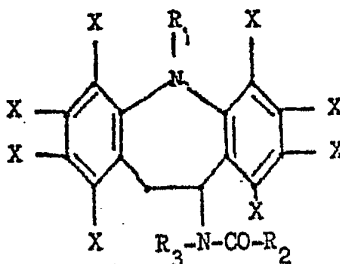
383390



Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I)

pueden prepararse por reducción de un producto de fórmula general:

5.



por aplicación de cualquier procedimiento que permite reducir un agrupamiento carbonemida en agrupamiento metilaminino sin tocar el resto de la molecula.

10.

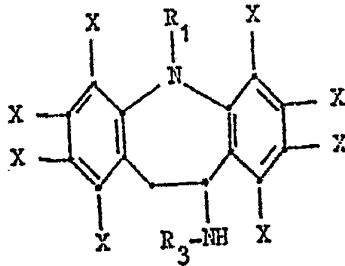
Como agente de reducción, es particularmente ventajoso utilizar el tetrahidruroaluminato de litio o de sodio y operar en el seno de un disolvente orgánico inerte tal como el éter dietilico o el tetrahidrofurano.

15.

La reacción puede efectuarse igualmente utilizando el diboreano como agente reductor.

Los productos de fórmula general (II) en la cual R₁, R₂ y R₃ se definen como precedentemente pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general:

383390



(III)

en la que R_1 y R_3 se definen como precedentemente por aplicación de cualquier método de acilación conocido en sí.

5.

Es particularmente ventajoso utilizar los cloruros o los anhídridos de ácido y operar en un disolvente inerte tal como el benceno o el tolueno, al reflujo del disolvente y en presencia o no de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo la piridina.

10.

Cuando en la fórmula general (III), el radical R_2 representa un átomo de hidrógeno, es particularmente ventajoso efectuar la acilación por medio del formiato de etilo y operar en autoclave a temperaturas comprendidas entre 50 y 150°C.

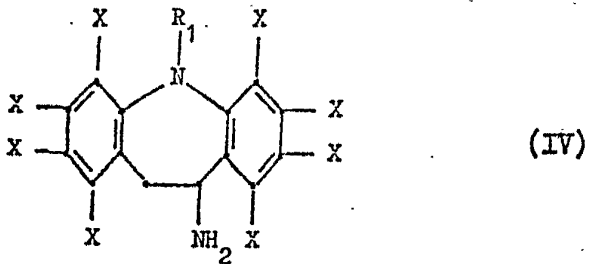
15.

Los productos de fórmula general (III) en la cual R_1 y X se definen como precedentemente y R_3 tiene uno de los significados dados anteriormente con excepción de un átomo de hidrógeno, pueden prepararse mediante aplicación del presente procedimiento a un producto de fórmula general :

20.

POOR
QUALITY

383390



en la que R_1 se define como pcedentemente.

Pueden igualmente prepararse según uno de los métodos siguientes :

5. a) - por acción simultanea de un producto de fórmula general :



y de hidrógeno sobre un producto de fórmula general (IV).

10.

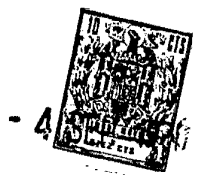
En la fórmula general (V), el símbolo R'_3 representa un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo, los radicales alquilos y las porciones alquilos de los restantes radicales conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono y estando el nucleo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o radicales alquilos, alquilexilos, amino o trifluorometilo, los radicales alquilos y las porciones alquilos de los

15.

restantes radicales conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono.

POOR
QUALITY

383390



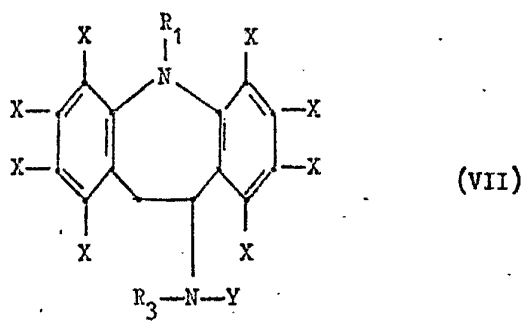
b) - por acción de un producto de fórmula general :



en la que R_3 se define como precedentemente con excepción de un átomo de hidrógeno y Z representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfurico o sulfónico (por ejemplo un resto metano-sulfoniloxilo o p-toluenosulfoniloxilo) sobre un compuesto de formule general (IV).

5.

c) - por corte de un derivado de fórmula general :



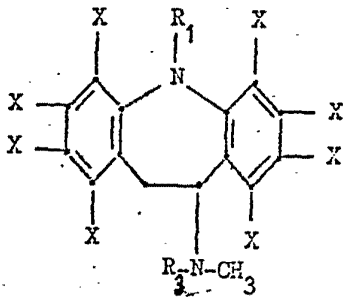
10.

en la que R_1 y X se definen como precedentemente, R_3 se define como precedentemente con excepción de un átomo de hidrógeno e Y representa un radical ciano, alquilocarbonilo, alcanosulfonilo o arilsulfonilo.

15.

Los productos de fórmula general (VII) pueden obtenerse según uno de los métodos siguientes :

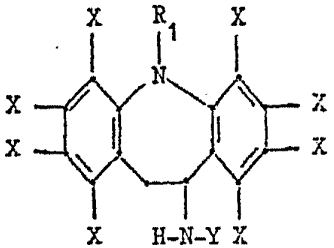
- por acción del bromuro de cianógeno,
- de un cloroformiato de alquilo, de un sulfocloruro alifatico sobre un producto de fórmula general :



(VIII)

en la que R_1 y X se definen como precedentemente
 y R_3 se define como precedentemente con excepción
 de un átomo de hidrógeno ;

5. por alquilación de un producto de fórmula general:



(IX)

en la que R_1 , X e Y se definen como precedentemente, por
 medio de un éster reactivo de fórmula general (VI),

10. en la que R_3 se define como precedentemente con excepción
 de un átomo de hidrógeno y Z se define como precedentemente,
 en presencia de un agente alcalino de condensación .

383390

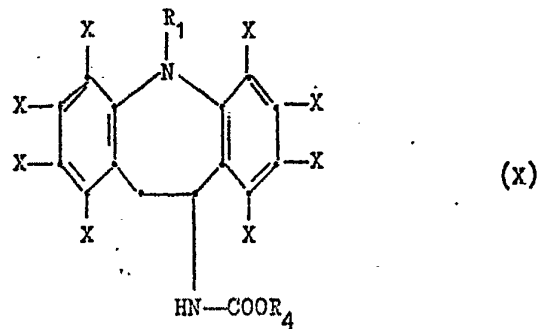
- 4



5.

Los productos de fórmula general (IX) pueden prepararse a partir de los productos de fórmula general (IV) en la que R_1 y X se definen como precedentemente, por acción del bromuro de cianógeno, de un cloroformiato de alquilo, de un halogenuro de ácido o un sulfocloro alifático o aromático.

d) - cuando el símbolo R_3 representa el radical metilo, por reducción de los uretanos de fórmula general :



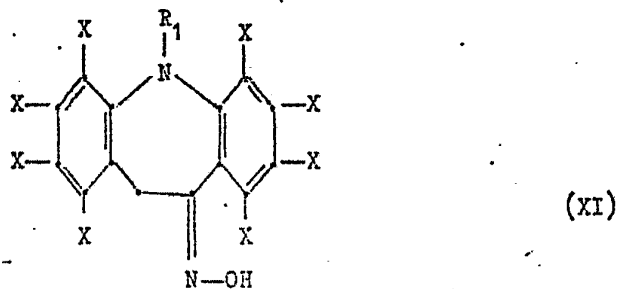
10.

en la que R_4 representa un radical alquilo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono.

Los productos de fórmula general (X) pueden prepararse por aplicación de cualquier método de preparación de los uretanos conocido en si a compuestos de fórmula general (IV).

15.

Los productos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por reducción de un producto de fórmula general :



383390



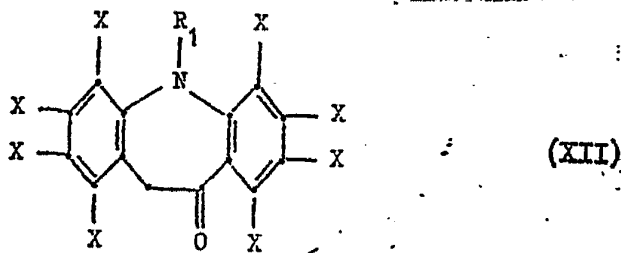
en la que R_1 y X se definen como precedentemente, segun los métodos que permiten reducir una oxima en amina sin tocar el resto de la molécula. De preferencia se utiliza la amalgama de sodio.

5.

Se puede igualmente utilizar el sodio en un alcohol alifático primario que contenga de 2 a 6 átomos de carbono, tal como el butanol, o bien efectuar una hidrogenación catalítica utilizando, por ejemplo, el níquel de Reney como catalizador y operando en medio neutro o alcalino.

10.

Los productos de fórmula general (XI) pueden prepararse a partir de cetonas de fórmula general:



15.

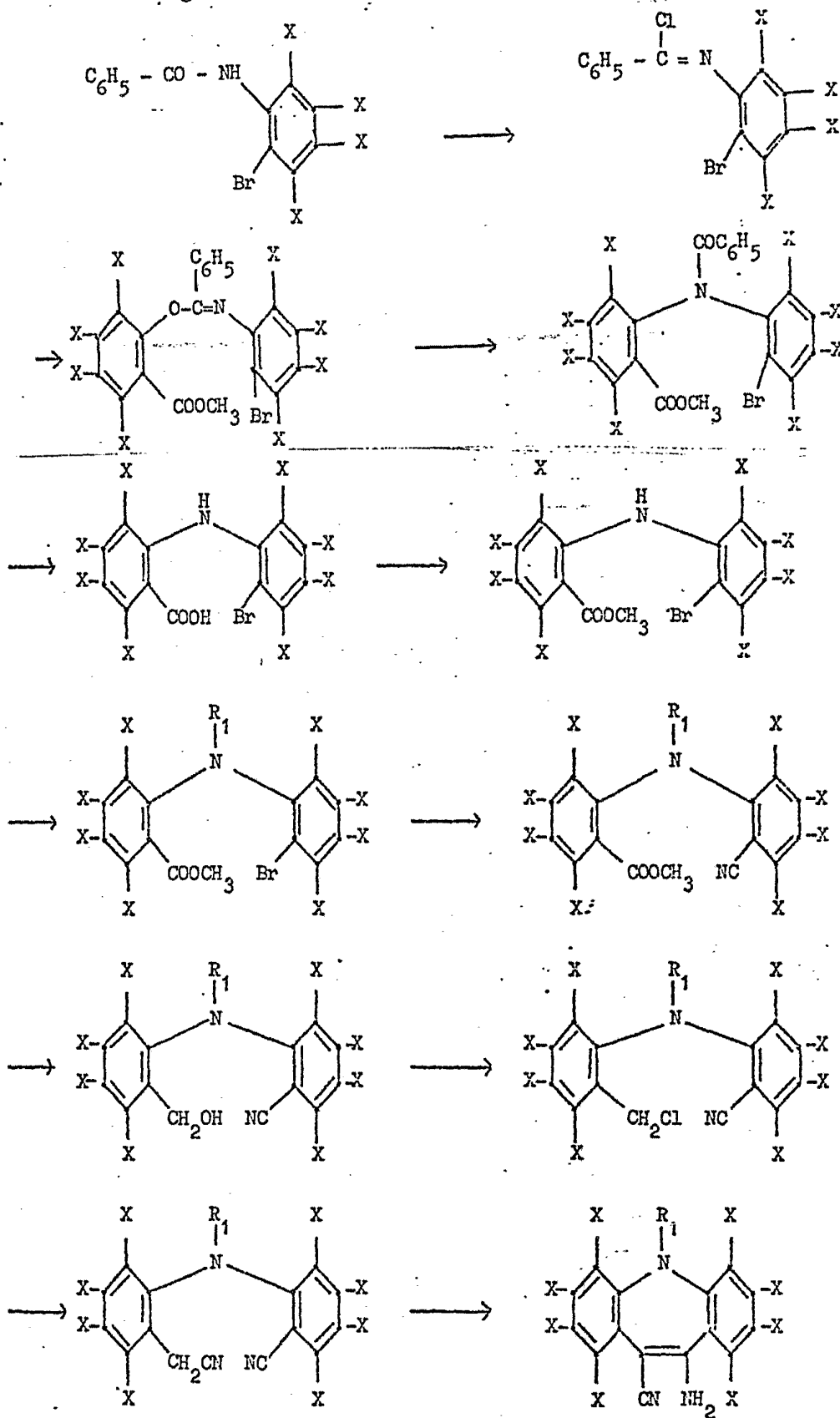
en la cual R_1 se define como precedentemente, por aplicación de cualquier método de preparación de las oximas en si conocido.

20.

Las cetonas de fórmula general (X) pueden obtenerse efectuando la sucesión de reacciones siguientes que corresponden a métodos habituales utilizados en quimi-



ca orgánica:



(XII)



5. La bromo-2-cloro-3 N-benzoilfenilina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del bromo-2-amino-3-nitrobenceno cuya preparación se ha descrito por H. DEPOORTER y J. NYS, Chem. Abstr., 54, 22 579 c (1.960).

La bromo-2-cloro-4 N-benzoilfenilina utilizada como producto de partida puede obtenerse según el procedimiento descrito por F.D. CHATTAWAY y J.M. WADMORE, J. Chem. Soc. 85, 180 (1.904).

10. La bromo-2-cloro-5 N-benzoilfenilina utilizada como producto de partida puede obtenerse según el procedimiento descrito por N.T. CAM-VAN y coll., Tetrahedron, 20, 2198 (1.964).

15. La bromo-2-cloro-6 N-benzoilfenilina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del bromo-2-cloro-6-nitrobenceno cuya preparación está descrita por KORNER y CONTARDI, Beilstein 5, 249.

20. La bromo-2 N-benzoilfenilina utilizada como producto de partida puede obtenerse según el método descrito por J.B. BUNNETT y B.F. HRUTFIORD, J. Am. Chem. Soc., 82, 1964 (1.961).

25. El cloro-3-salicilato de metilo puede prepararse según el método descrito por J.M. SHACKELFORD, J. Org. Chem., 26, 49 11 (1961).

El cloro-4-salicilato de metilo puede prepararse a partir del ácido correspondiente cuya pre-

paración se ha descrito por W. AUMULLER y Coll., Ber., 85, 773 (1.952).

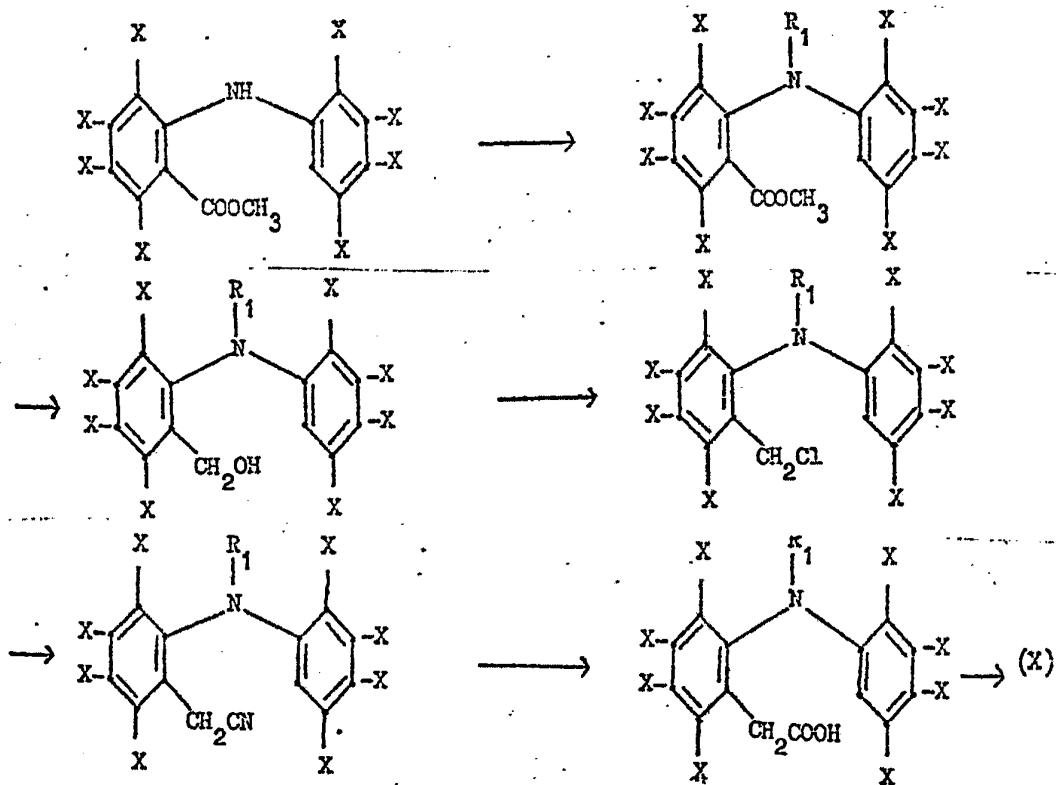
5. El cloro-5 salicilato de metilo puede prepararse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por R. NEU., Ber., 72, 1511 (1.939).



10.

El cloro-6 salicilato de metilo puede prepararse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por W.A. BONNER y J.M. CRAIG J. Am. Chem. Soc., 72, 3480, (1.950).

Las cetonas de fórmula general (X) pueden igualmente obtenerse realizando la sucesión de las reacciones siguientes que corresponden todas a métodos habituales utilizados en química orgánica:



15.

Cuando la ciclación conduce a dos cetonas isómeras, los productos obtenidos pueden separarse por métodos fisico-químicos tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

La metoxycarbonil-2 cloro-4' difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación

se he descrito por M.M. JAMISON y E.E. TURNER, J. Chem. Soc., 1937, 1.957.



5.

La metoxicarbonil-2 cloro-3'difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por F. ULLMANN y E. TEDESCO, Ann., 355, 337 (1.907).

10.

La metoxicarbonil-2 cloro-2'difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por S.P. MASSIE y F.K., KADABA, J. Org. Chem 21, 347 (1.956).

15.

La metoxicarbonil-2 cloro-3 difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente que puede a su vez prepararse según Chem. Abstr., 54, 24 820 f (1.960).

20.

La metoxicarbonil-2 cloro-4 difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por M. GOMBERG y D.L., TABERN, J. Am. Chem. Soc. 48, 1352 (1.926).

25.

La metoxicarbonil-2 cloro-5 difenilamina utilizada como producto de partida puede prepararse según el método descrito por I.MOLNAR y TH.WAGNER-JAUREGE Helv., Chim., Acta, 48, 1784 (1965).

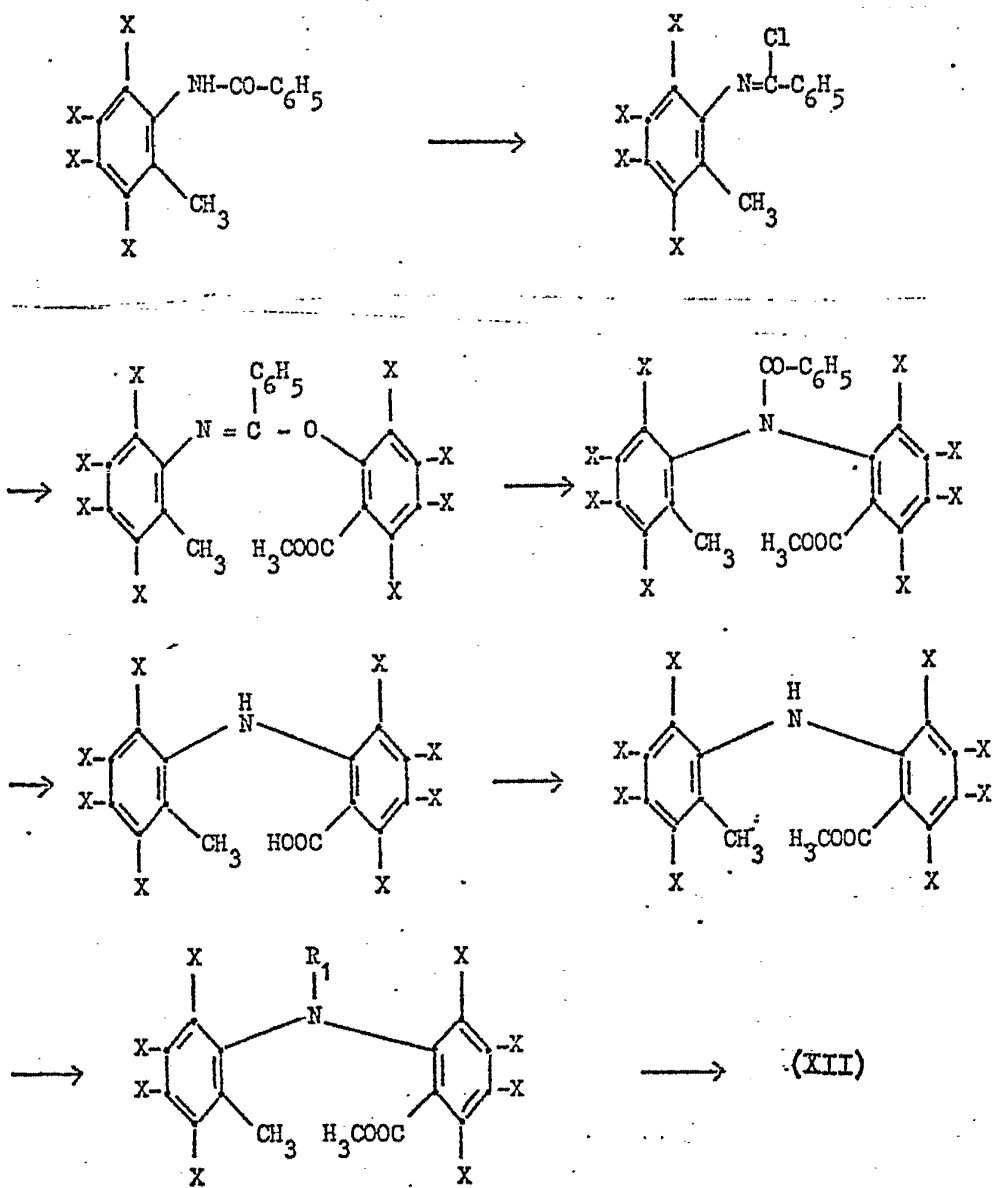
La metoxicarbonil-2 cloro-6 difenilamina utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir del ácido correspondiente cuya preparación se ha descrito por E.D. MECH, Chem., Abstr., 52, 2020 c (1.958).

383390

- 14 -



Las cetonas de fórmula general (X) pueden igualmente obtenerse realizando la sucesión de reacciones siguientes que corresponden todas ellas a métodos habituales en química orgánica:



- 15 - 383390

- 4 SEP 1942



La metil-2 benzanilide utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir de la o-toluidina.

5. La metil-2 cloro-3 benzanilide utilizada como producto de partida puede obtenerse según el procedimiento descrito por P. COHN, Monastsh., Chem., 22 484 (1.901).

10. La metil-2 cloro-4 benzanilide utilizada como producto de partida puede obtenerse por los métodos habituales a partir de la metil-2 cloro-4 anilina cuya preparación se ha descrito por E. LILLMANN y C. KLOTZ., Ann., 231, 317 (1.884).

15. La metil-2 cloro-5 benzanilide utilizada como producto de partida puede obtenerse a partir de la metil-2 cloro-5 anilina cuya preparación se ha descrito por H. GOLDSCHMIDT y M. HONIG, Ber., 19, 2440 (1.886).

20. La metil-2 cloro-6 carboxi-2'difenilamine intermedia puede prepararse según el método descrito por O. HROMATKA, Monastsh. Chem., 27, 1125 (1.966).

25. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización o cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de estas y a continuación descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, la única condición



es la de que la sal sea bien definida y facilmente cristalizabile.

5. Los nuevos productos preparados según la invención pueden transformarse en sal de adición con los ácidos o en sales de amonio cuaternario.

10. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados: como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

15. Las sales de amonio cuaternario pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o mas rapidamente por ligero calentamiento.

20. 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 nervioso central como antidepresores, analgésicos, anti-convulsionantes y tranquilizantes. Han dado buenos resultados en ensayos fisiológicos sobre animales por via oral a dosis comprendidas entre 2 y 50 mg por Kg de peso de animal.

25.

- 17 - 383390 - 4



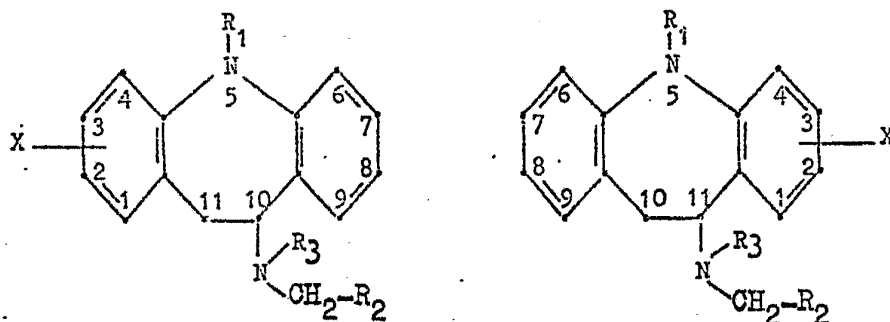
5. Para el empleo medicinal se ha hecho uso de los nuevos compuestos, bien en estado de bases, bien en estado de sales de edición o de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

10. Como ejemplos de sales de edición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicas (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, láctatos, tartratos, teofilinacetatos, salicilatos, fenoltalinos, metileno bis-beta-oxineftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

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

20. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran el modo en que la invención puede ponerse en práctica. La nomenclatura de los productos utilizados en estos ejemplos se basa en las representaciones siguientes:

25.



representando X un átomo de cloro.

EJEMPLO 1

=====

5.3 A una suspensión de 1,45 g de tetrahidro-
roaluminato de litio en 70 cm³ de éter anhidro, se
añaden en pequeñas porciones, 7,3 g de cloro-3 metil-5
formamido-11 dihidro-10,11 dibenzo**[b,f]** azepina. Se
enjuaga con 20 cm³ de éter anhidro y se calienta al
reflujo durante 2 horas. La suspensión refrigerada
10.8 se hidroliza; en 1 hora, por adición sucesivamente
de 1,7 cm³ de agua destilada, 1,25 cm³ de sosa 5N y
5,65 cm³ de agua destilada. El precipitado formado
se escurre, se lava por 50 cm³ de éter y a continuación
tres veces por 150 cm³ en total de cloruro de metileno.
15.4 El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en
200 cm³ de éter. La solución eterea se extrae por 50
cm³ de una solución acuosa helada de ácido metanosul-
fónico N, por 30 cm³ de una solución acuosa de ácido
metanosulfónico 0,1 N y dos veces por 50 cm³ en total,



- de agua destilada. Las soluciones acuosas acides reunidas se alcalinizan por edición de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae tres veces por 250 cm³ en total de éter anestésico. Las soluciones etereas reunidas se lavan tres veces por 150 cm³ en total de agua destilada, tratadas por 0,1 g de carbón vegetal, secadas sobre sulfato sódico anhidro y concentradas. El residuo oleaginoso (6,6 g) se purifica por paso al fumarato en etanol (8,25 g ; P.F. = 184°C). La base liberada del fumarato (5,7 g) se disuelve en 20 cm³ de etanol anhidro; a la solución etanolica obtenida se añaden 5,0 cm³ de una solución etereas de ácido clorhidrico (que contiene 4,7 moles de ácido clorhidrico por litro). Tras dos horas de refrigeración a 2°C los cristales formados se escurren, se lavan dos veces por 10 cm³ en total de etanol anhidro helado y a continuación dos veces por 40 cm³ en total de éter anhidro, y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 5,9 g de clorhidrato de cloro-3 metil-5 metilamino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina, que funde a 215°C.
5.
10.
15.
20.

La cloro-3 metil-5 formamido-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

- Preparación de la bromo-2 cloro-5 N-benzoilnilina (P.F. = 134°C) según N.T. CAM-VAN y coll. Tetrahedron, 20, 2198 (1.964).
- 25.



- Preparación de 230 g de bromo-2 cloro-5 N-fenilclorometilenilnilina por acción de 146 g de pentacloruro de fosforo sobre 217,5 g de bromo-2 cloro-5 N-benzoilnilina, a 95°C.

5.

- Preparación de 219 g de (metoxicarbonil-2 fenoxi) fenil-metilenilamino-2 cloro-4 bromobenceno (P.F. = 105°C) por acción de 128 g de derivado sodado del salicilato de metilo, en solución metenólica, sobre 230 g de bromo-2 cloro-5 N-fenilclorometilenilnilina, en solución eteres, a 20°C aproximadamente.

10.

- Preparación de 198 g de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'N-benzoildifenilamina (P.F. = 170°C) por transposición de CHAPMAN, a 230-240°C, de 219 g de (metoxicarbonil-2 fenoxi)fenilmetilenilamino-2 cloro-4 bromobenceno.

15.

- Preparación de 146,6 g de bromo-2 cloro-5 carboxi-2'difenilamina (P.F. = 226°C) por acción de 147 g de potasa caustica sobre 198 g de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'N-benzoildifenilamina, en dimetilsulfóxido que contenga 8 % de agua, a 90-95°C.

20.

- Preparación de 147,2 g de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'difenilamina (P.F. = 108°C) por acción de un exceso de metanol sobre 146,6 g de bromo-2 cloro-5 carboxi-2'difenilamina, en dicloroetileno el reflujo, en presencia de ácido metanosulfónico puro.

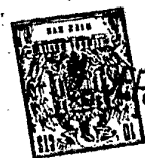
25.

- Preparación de 136 g de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (P.F. = 59°C) por acción de 20,8 g de hidruro sódico, a continuación 153 g de yoduro de metilo sobre 147,2 g de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2'difenilamina, en tetrahidrofurano el reflujo.

30.



5. - Preparación de 95 g de ciano-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (P.F. 0,2 = 187-200°C) por acción de 136 g de cianuro cuproso sobre 136 g de bromo-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina en la metil-1 pirrolidona-2 al reflujo.
10. - Preparación de 83,1 g de ciano-2 cloro-5 hidroximetil-2' N-metildifenilamina por acción de 7,35 de borohidruro de litio sobre 95 g de ciano-2 cloro-5 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina en tetrahidrofurano al reflujo.
15. - Preparación de 87,2 g de ciano-2 cloro-5 clorometil-2' N-metildifenilamina por acción de 58 g de cloruro de tionilo sobre 83,1 g de ciano-2 cloro-5 hidroximetil-2' N-metildifenilamina, en cloroformo.
20. - Preparación de 16,8 g de ciano-2 cloro-5 cianometil-2' N-metildifenilamina (P.F. = 80°C) por reacción de 9,9 g de cianuro de potasio sobre 29,5 g de ciano-2 cloro-5 clorometil-2' N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.
25. - Preparación de 21,8 g de cloro-3 metil-5 ciano-10 amino-11 dibenzo [b,f] azepina (P.F. = 162°C) por reacción de 49 cm³ de solución de propilato de sodio 1,88 N sobre 25,8 g de ciano-2 cloro-5 cianometil-2' N-metildifenilamina, en propenol al reflujo.
25. - Preparación de 6,1 g de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo [b,f] azepinona-11 (P.F. = 162°C) por acción del ácido ortofosfórico sobre 24,7 g de cloro-3 metil-5 ciano-10 amino-11 dibenzo [b,f] azepina, en ácido acético al reflujo.



5*

-Preparación de 8,2 g de cloro-3 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepina (P.F. = 202°C) por acción de 4,7 g de clorhidrato de hidroxilamina y 9,2 g de acetato sódico trihidratado sobre 8,7 g de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepinona-11 en etanol acuoso al reflujo.

10*

- Preparación de 6,0 g de cloro-3 metil-5-amino-11-dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepina (cuya fusarato funde a 247°C) por acción de 234 g de amalgama de sodio al 3 %, a 70°C durante 7 horas, sobre 6,9 g de cloro-3-metil-5-hidroximino-11-dihidro-10,11-dibenzo[b,f] azepina en solución en una mezcla de etanol y de agua.

15*

Preparación de 7,3 g de cloro-3 metil-5 formaido-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 146°C) por acción del anhídrido formilacético a 20°C aproximadamente, sobre 7,0 g de cloro-3 metil-5 amino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina.

20*

El anhídrido formilacético se prepara calentando durante 2 horas a 55-60°C una mezcla de 27,6 g de anhídrido acético 12,5 g de ácido fórmico al 98 %.

EJEMPLO 2
=====

25*

A una suspensión de 0,64 g de tetrahidro-rosluminato de litio en 90 cm³ de éter anhidro, se añaden en pequeñas porciones, 3,2 g de cloro-4 metil-5 formamido-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina. Se enjuaga con 20 cm³ de éter anhidro y se calienta al reflujo



5. durante 3 horas. La suspensión refrigerada se hidroliza en 1 hora, por adición sucesivamente de 0,75 cm³ de agua destilada, 0,65 cm³ de sosa 5 N y 2,5 cm³ de agua destilada. El precipitado formado se escurre y se lava cuatro veces por 120 cm³ en total de éter. La solución etere filtrada se extrae tres veces por 120 cm³ en total de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N. Las soluciones acuosas acidas reunidas se alcalinizan por adición de 50 cm³ de sosa 5 N. El aceite que se forma se extrae tres veces por 150 cm³ en total de éter. Las soluciones etereas reunidas se lavan por 50 cm³ de agua destilada, se tratan por 0,1 g de negro vegetal, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran. El residuo (2,84 g; P.F. = 110-111°C) se disuelve en 12 cm³ de óxido de isopropilo hirviendo. Tras dos horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se escurren, se lavan por 4 cm³ de óxido de isopropilo helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 2,4 g de cloro-4 metil-5 metilamino-11 dihidro-10,11 dibenzo [b,f]azepina que funde a 115-116°C.

10. Le cloro-4 metil-5 formamido-11 dihidro-10, 11 dibenzo [b,f]azepina de peryida puede prepararse de la forma siguiente:

25. - Preparación de la carboxi-2 cloro-2'-difenilamina (P.F. = 192-193°C) según S.P. MASSIE y P.K. KADABA, J. Org. Chem. 21, 347 (1.956).



5.^a - Preparación de 296 g de metoxicarbonil-2 cloro-2'-difenilamina (P.F. = 78°C) por acción de un exceso de metanol sobre 342 g de carboxi-2 cloro-2'-difenilamina, al reflujo y en presencia de ácido sulfúrico puro.

10.^a - Preparación de 206 g de cloro-2 metoxi carbonil-2' N-metil-difenilamina por acción de 27,2 g de hidruro de sodio, e continuación 215 g de yoduro de metilo sobre 197,5 g de metoxicarbonil-2 cloro-2'-difenilamina, en dimetoxi-1,2 etano, a 50°C aproximadamente.

15.^a - Preparación de 89,5 g de cloro-2 hidroximetil-2'N-metil-difenilamina (P.F.= 58.59°C) por acción de 28,4 g de tetrahidruroaluminato de litio sobre 103 g de cloro-2 metoxicarbonil-2'N-metilfenilamina, en éter a 2°C aproximadamente.

20.^a - Preparación de 96 g de cloro-2 clorometil-2'N-metildifenilamina por acción de 45 g de cloruro de tionilo sobre 89,5 g de cloro-2 hidroximetil-2'N-metildifenilamina, en cloroformo a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C, en presencia de 67,9 g de hexametilfosforotriamida.

25.^a - Preparación de 68,0 g de cloro-2 cianometil-2'N-metildifenilamina por acción de 27,5 g de cianuro sódico sobre 96 g de cloro-2 clorometil-2'N-metildifenilamina, en dimetilsulfóxido a 100°C aproximadamente.

- Preparación de 55,0 g de cloro-2 carboximetil-2'N-metildifenilamina (P.F.= 121-122°C) por acción de 87,5 g de potasa caustica sobre 68,0 de cloro-2 cianometil-2'N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.



1876

5. - Preparación de 2,8 g de cloro-4 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepinona-11 (P.F. = 80°C) por acción del ácido polifosforico sobre 55,0 g de cloro-2 carboximetil-2'-N-metilfenilamina, a 140°C aproximadamente.

10. -Preparación de 2,85 g de cloro-4 metil-5 hidroxiamino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 182-183°C) por acción de 1,51 g de clorhidrato de hidroxilamina y 2,96 g de acetato sódico trihidratado sobre 2,8 g de cloro-4 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepinona-11, en etanol acuoso al reflujo.

15. - Preparación de 2,5 g de cloro-4-metil-5 amino-11-dihidro-10,11-dibenzo[b,f] azepina (P.F. = 108°C) por acción de 64 g de amalgama de sodio al 3 %, al 70°C durante 5 horas sobre 2,85 g de cloro-4 metil-5-hidroximino-11-dihidro-10,11-dibenzo[b,f] azepina en solución en una mezcla de etanol y de agua.

20. Preparación de 3,3 g de cloro-4 metil-5 formamido-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 180-182°C) por acción del anhídrido formilacético a 20°C aproximadamente, sobre 3,25 g de cloro-4 metil-5 amino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina.

EJEMPLO 3

25. A una suspensión de 2,54 g de tetrahidruro-aluminato de litio en 300 cm³ de éter anhidro, se añaden, en pequeñas porciones 13,1 g de cloro-1-metil-5-

383390



- 5. formamido-10-dihidro-10,11-dibenzo/b,f/azepina. Se enjuaga por 20 cm³ de éter anhidro y se calienta al reflujo durante 4 horas. La suspensión refrigerada se hidroliza, en 45 minutos, por adición sucesiva de 3,0 cm³ de agua destilada, 2,18 cm³ de sosa 5 N y 10,0 cm³ de agua destilada. El precipitado formado se escurre, se lava tres veces por 150 cm³ en total de cloruro de metileno. El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en 200 cm³ de éter. La solución etérea obtenida se extrae por 50 cm³ de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 0,1 N y a continuación dos veces por 40 cm³ en total de agua destilada. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por adición de sosa 5 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 200 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces por 60 cm³ en total de agua destilada, se tratan por 0,1 g de negro vegetal, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran. El residuo (11,0 g) se disuelve en 25 cm³ de etanol anhidro hirviendo; a la solución obtenida se añade una solución hirviendo de 4,45 g de ácido fumárico en 65 cm³ de etanol anhidro. Tras tres horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se escurren, se lavan dos veces por 16 cm³ en total de etanol anhidro helado y a continuación por 15 cm³ de éter anhidro y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 13,7 g de fumarato de cloro-1-metil-5-metil-amino-10-dihidro-10,11-dibenzo/b,f/azepina que funde a 218°C.

30. La cloro-1-metil-5-formamido-10-dihidro-10,11-dibenzo/b,f/azepina de partida puede prepararse de la



forma siguiente:

- Preparación de la metil-2-cloro-3-benzanilida (P.F. = 170-171°C) según P. COHN, Monatsh. Chem. 22 484 (1901).

5.

-Preparación de 256 g de cloro-2-fenilclorometilenilamino-6-tolueno por acción de 202 g de pentacloruro de fósforo sobre 238 g de metil-2-cloro-3-benzanilida, a 95°C aproximadamente.

10.

- Preparación de 378 g de cloro-2(metoxicarbonil-2-fenoxi)fenilmetilenilamino-6-tolueno (P.F. = 68°C) por acción de 174 g de derivado sodado del salicilato de metilo, en solución metanólica, sobre 256 g de cloro-2-fenilclorometilenilamino-6-tolueno, en solución en tetrahidrofurano, a 20°C aproximadamente.

15.

- Preparación de 268 g de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-2'-N-benzoildifenilamina (P.F. = 125°C) por transposición de CHAPMAN, a 205-210°C, de 370 g de cloro-2-(metoxicarbonil-2-fenoxi)fenilmetilenilamino-6-tolueno.

20.

- Preparación de 189 g de ácido N-(metil-2-cloro-3-fenil)antranílico (P.F. = 210°C) por acción de 240 g de potasa caustica sobre 274,4 g de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-2'-N-benzoildifenilamina, en el dimetilsulfóxido que contenga 8 % de agua, a 90-95°C.

25.

- Preparación de 190 g de N-(metil-2-cloro-3-fenil)antranilato de metilo (P.F. = 70°C) por acción



de 110 g de cloruro de tionilo y a continuación de un exceso de metanol sobre 184 g de ácido N-(metil-2-cloro-3-fenil)entranílico, en presencia de 330 g de hexanetilfosforotriamida, en cloroformo a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C.

5*

- Preparación de 165 g de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-2'-N-metildifenilamina (P.F. = 91°C) por acción de 24 g de hidruro de sodio, a continuación de 252 g de yoduro de metilo sobre 195 g de N-(metil-2-cloro-3-fenil)antranilato de metilo, en dimetoxi-1,2-etano, en 60°C aproximadamente.

10*

- Preparación de 85 g de cloro-1-metil-5-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10 (P.F. = 129°C) por acción de 206 g de dietilamido de litio en solución en una mezcla de benceno y de hexanetilfosforotriamida, sobre 129 g de metil-2-cloro-3-metoxicarbonil-2'-N-metildifenilamina en solución en éter, a -20°C aproximadamente.

15*

- Preparación de 25,9 g de cloro-1-metil-5-hidroxiimino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 193°C) por acción de 13,9 g de clorhidrato de hidroxilamina y 27,2 g de acetato de sodio trihidratado sobre 25,7 g de cloro-1-metil-5-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepinona-10, en etanol acuoso al reflujo.

20*

Preparación de 15 g de cloro-1-metil-5-amino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 73°C) por acción de 590 g de amalgama de sodio al 3 %, a 70°C durante 7 horas, sobre 25,9 g de cloro-1-metil-5-hidroxiimino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina en solución en una mezcla de etanol y de agua.

25*

30*

POOR
QUALITY



Preparación de 13,1 g de cloro-1-metil-5-formamido-10-dihidro-10,11-dibenzo**/b,f/**azepina (P.F. = 174°C) por acción del anhídrido formilacético, a 20°C aproximadamente, sobre 13,0 g de cloro-1-metil-5-amino-10-dihidro-10,11-dibenzo**/b,f/**azepina.

EJEMPLO 4

A una suspensión de 3,4 g de tetrahidruroaluminato de litio en 300 cm³ de éter anhídrido, se añaden en pequeñas porciones, 8,58 g de cloro-2-metil-5-formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo**/b,f/**azepina. Se enjuaga por 100 cm³ de éter anhídrido y se calienta al reflujo durante 4 horas. La suspensión refrigerada se hidroliza, en 1 hora, por adición sucesivamente de 3,9 cm³ de agua destilada, 2,95 cm³ de sosa 5 N y 13,4 cm³ de agua destilada. El precipitado formado se escurre y se lava cuatro veces por 400 cm³ en total de éter.

La solución etérea filtrada se extrae dos veces por 160 cm³ en total de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N. Las soluciones acuosas reunidas se alcalinizan por adición de 40 cm³ de lejía de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 200 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas se secan sobre carbonato potásico y se concentran. El residuo (8,17 g) se disuelve en 25 cm³ de etanol anhídrido y 25 cm³ de éter anhídrido. A la solución obtenida se añaden 8,15 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico (que contiene 3,6 moles de ácido por litro). Tras dos



50

horas de refrigeración a 2°C, los cristales formados se escurren, se lavan con 10 cm³ de etanol anhidro helado y a continuación dos veces por 40 cm³ en total de éter anhidro y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 8,3 g de clorhidrato de cloro-2-metil-5 metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo/b,f/ azepina que funden a 232-234°C.

100

La cloro-2 metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo/b,f/azepina de partida se puede prepara de la forma siguiente:

150

- Preparación de la carboxi-2-cloro-4-difenilamina (P.F. = 208-210°C) según M. GOMBERG y D.L. TABERN, J.Am. Ch. Soc. 48, 1352 (1926).

200

- Preparación de 270 g de metoxicarbonil-2-cloro-4-difenilamina (P.F. = 172-175°C) por acción de un exceso de metanol sobre 272 g de carboxi-2-cloro-4-difenilamina al reflujo, en presencia de ácido sulfúrico puro.

250

- Preparación de 217,5 g de metoxicarbonil-2-cloro-4 N-metildifenilamina por reacción de 48 g de hidruro de sodio, a continuación de 342 g de yoduro de metilo sobre 250 g de cloro-5 N-fenilantranilato de metilo, en tetrahidrofurano al reflujo.

300

- Preparación de 175,7 g de hidroximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina por acción de 33,0 g de tetrahidruroaluminato de litio sobre 217,5 g de metoxicarbonil-2-cloro-4 N-metildifenilamina, en éter al reflujo.

- Preparación de 129 g de clorometil-2-cloro-



4 N-metildifenilamina por acción de 60,1 g de cloruro de tionilo sobre 120 g de hidroximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina en cloroformo a 0°C aproximadamente, en presencia de 94 g de hexametilfosforotriamida.

5.

- Preparación de 98,5 g de cianometil-2-cloro-4 N-metildifenilamina por acción de 33,6 g de cianuro de sodio sobre 129 g de clorometil-2-cloro-4 N-metildifenilamina en dimetilsulfóxido a 100°C aproximadamente.

10.

- Preparación de 79,6 g de carboximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina (P.F. = 154-155°C) por acción de 127 g de potasa caustica sobre 98,5 g de cianometil-2-cloro-4 N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.

15.

- Preparación de 17,3 g de cloro-2-metil-5-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10 (P.F. = 146°C) por acción del ácido polifosfónico sobre 27,0 g de carboximetil-2-cloro-4 N-metildifenilamina, a 120°C aproximadamente.

20.

- Preparación de 29,0 g de cloro-2-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 180-182°C) por acción de 15,8 g de clorhidrato de hidroxilamina y 31,5 g de acetato de sodio trihidratado sobre 29 g de cloro-2-metil-5-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepinona-10, en etanol acuoso al reflujo.

25.

- Preparación de 22,5 g de cloro-2-metil-5-amino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 102-103°C) por acción de 825 g de amalgama de sodio al 3 %, a 70°C durante 5 horas, sobre 37 g de cloro-2-metil-5-hidroximino-10-



dihidro-10,11-dibenzo[b,f] azepina en solución en una mezcla de etanol y de agua.

- Preparación de 10,0 g de cloro-2 metil-5-formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepina (P.F. = 159-160°C) por acción del anhídrico formicacético, a 20°C aproximadamente, sobre 10,5 g de cloro-2-metil-5-amino-10-dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepina.

EJEMPLO 5

10.

15.

20.

25.

A una suspensión de 0,98 g de tetrahidro-
roaluminato de litio en 100 cm³ de éter anhidro, se añaden en
pequeñas cantidades 4,9 g de cloro-3 metil-5 formamido-10 dihi-
dro-10,11 dibenzo[b,f] azepina. Se enjuaga por 20 cm³ de éter
anhidro y se calienta al reflujo durante 5 horas. La suspen-
sión refrigerada se hidroliza en 1 hora, por adición sucesiva-
mente de 1,15 cm³ de agua destilada, 0,84 cm³ de sosa 5N y
3,82 cm³ de agua destilada. El precipitado formado se escurre
se lava dos veces por 40 cm³ en total de éter y tres veces por
60 cm³ en total de cloruro de metileno. El filtrado se concentra
y el residuo se disuelve en 150 cm³ de éter. La solución
etérea se extrae por 50 cm³ de una solución acuosa helada de
ácido metanosulfónico N, a continuación por 20 cm³ de una solu-
ción acuosa de ácido metanosulfónico 0,1 N y dos veces por 40
cm³ en total de agua destilada. Las soluciones acuosas ácidas
reunidas se alcalinizan por adición de sosa 10 N. El aceite que
se forma se extrae tres veces por 225 cm³ en total de éter.
Las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces por 90 cm³
en total de agua destilada, se tratan por 0,1 g de carbón ve-
getal, se secan sobre carbonato potásico y se concentran. El
residuo oleaginoso (4,35 g) se disuelve en 10 cm³ de acetato

383390



5.^o de etilo, la solución obtenida se adiciona a una solución hirviendo de 1,77 g de ácido maleico en 14 cm³ de acetato de etilo. Tras 3 horas de refrigeración a 2°C los cristales formados se escurren, se lavan por 12 cm³ en total de acetato de etilo helado y dos veces por 20 cm³ en total de éter anhidro y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen, 5,15 g de maleato de cloro-3 metil-5 metilamino-10 dihidro-10, 11 dibenzo[b,f] azepina, que funde a 138-140°C.

10. La cloro-3 metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

- Preparación de la metoxicarbonil-2 cloro-5 difenilamina (P.F.=58°C) según I. MOLNAR y Th. WAGNER-JAUREGG, Helv. Chim. Acta. 48 1784 (1.965).

15. - Preparación de 30,4 g de metoxicarbonil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 5,9 g de hidruro de sodio y a continuación de 44 g de yoduro de metilo sobre 32,4 g de metoxicarbonil-2 cloro-5 difenilamina, en tetrahidrofurano al reflujo.

20. - Preparación de 21,4 g de hidroximetil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 3,7 g de tetrahidroaluminato de litio sobre 24,4 g de metoxicarbonil-2 cloro-5 N-metildifenilamina en éter al reflujo.

25. - Preparación de 23 g de clorometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 16,3 g de cloruro de tionilo sobre 21,4 g de hidroximetil-⁻²cloro-5 N-metildifenilamina, en presencia de 6,85 g de piridina, en cloroformo, a 0°C

383300



aproximadamente.

52 - Preparación de 16,7 g de cianometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina por acción de 6,4 g de cianuro sódico sobre 23 g de clorometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina, en dimetilsulfóxido a 100°C aproximadamente.

- Preparación de 15,2 g de carboximetil-2 cloro-5 N-metildifenilamina (P.F. = 138°C) por acción de 21,4 g de potasa caustica sobre 16,7 g de cianometil-2 cloro-5 N-metildifenilamina, en etanol acuoso al reflujo.

103 - Preparación de 8,8 g de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10 (P.F. = 130°C) por acción del ácido polifosfórico sobre 13,6 g de carboximetil-2 cloro-5 N-metildifenilamina, a 110-120°C aproximadamente.

153 - Preparación de 8,5 g de cloro-3 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 209°C) por acción de 4,2 g de clorhidrato de hidroxilamina y 8,2 g de acetato de sodio trihidratado sobre 7,8 g de cloro-3 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10 en etanol acuoso al reflujo.

203 - Preparación de 6,6 g de cloro-3 metil-5-amino-10 dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 93°C) por acción de 277 g de amalgama de sodio al 3 %, a 70°C durante 7 horas, sobre 8,2 g de cloro-3-metil-5 hidroximino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina en solución en una mezcla de etanol y de agua.

253 - Preparación de 7,15 g de cloro-3 metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 148°C) por acción del anhídrido formalacético a 20°C aproximadamente, sobre 7,7 g de cloro-3 metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina.

303

383300



EJEMPLO 6

5%
10%
15%
20%
25%

A una suspensión de 1,31 g de tetrahidra-
roaluminato de litio en 60 cm³ de éter anhidro, se añaden, en
pequeñas cantidades, 6,6 g de cloro-2 metil-5 formamido-11 di-
hidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina. Se enjuaga por 15 cm³ de éter
anhidro y se calienta al reflujo durante 3 horas. La suspen-
sión refrigerada se hidroliza, en 1 hora, por adición sucesi-
vamente de 1,57 cm³ de agua destilada, 1,13 cm³ de lejía de so-
sa 5 N y 5,15 cm³ de agua destilada. El precipitado formado se
escurre, se lava por 50 cm³ de éter y tres veces por 150 cm³
en total de cloruro de metileno. El filtrado se concentra y el
residuo se disuelve en 150 cm³ de éter. La solución etérea se
extrae por 50 cm³ de agua destilada. Las soluciones acuosas
ácidas reunidas se alcalinizan, en frío, por adición de lejía
de sosa 10N. El aceite que se forma se extrae tres veces por
150 cm³ en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas
reunidas se lavan, hasta neutralidad, tres veces por 60 cm³ en
total de agua destilada, se tratan por 0,3 g de carbón vege-
tal, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran.
El residuo (5,9 g; P.F. = 88-90°C) se disuelven en 10 cm³ de
óxido de isopropilo hirviendo. Tras tres horas de refrigeración
a 2°C, los cristales formados se escurren, se lavan tres veces
por 12 cm³ en total de óxido de isopropilo helado y a continua-
ción se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se ob-
tienen 5,1 g de cloro-2 metil-5 metilamino-11 dihidro-10,11 di-
benzo[b,f]azepina que funde a 90°C.

La cloro-2 metil-5 formamido-11 dihidro-10,
11 dibenzo[b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma
siguiente:

383390



- Preparación de la bromo-2 cloro-4 N-benzoilammina (P.F. = 124-126°C) según F.D. CHATTAWAY y J.M. WADMORE, J. Chem. Soc. 85, 180, (1904).

5

- Preparación de 230 g de bromo-2 cloro-4 N-fenilclorometilfenilammina (P.F. = 89°C) por acción de 146 g de pentacloruro de fósforo sobre 217,5 g de bromo-2 cloro-4 N-benzoilammina, a 95°C.

10

- Preparación de 222 g de (metoxicarbonil-2 fenóxi)fenilmetileno-amino-2 cloro-5 bromobenceno (P.F. = 97°C) por acción de 128 g de derivado sodado del salicilato de metilo, en solución metanólica, sobre 230 g de bromo-2 cloro-4 N-fenilclorometilfenilammina, en solución en tetrahidrofurano, a 20°C aproximadamente.

15

- Preparación de 98 g de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2'-N-benzoildifenilammina (P.F. = 149°C) por transposición de CHAPMANN, a 230-235°C, de 111 g de (metoxicarbonil-2 fenóxi)fenilmetileno-amino-2 cloro-5 bromobenceno.

20

- Preparación de 138 g de bromo-2 cloro-4 carboxi-2' difenilammina (P.F. = 254°C) por acción de 143 g de potasa caustica sobre 189,6 g de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-benzoildifenilammina, en dimetilsulfóxido que contiene 8 % de agua, a 90-95°C.

20

- Preparación de 150 g de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' difenilammina (P.F. = 98°C) por acción de un exceso de metanol sobre 144 g de bromo-2 cloro-4 carboxi-2' difenilammina, en dicloroetano al reflujo, en presencia de áci-



do metanosulfónico puro.

5. - Preparación de 134,3 g de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (P.F. = 74°C) por acción de 21,3 g de hidruro de sodio, a continuación de 158 g de yoduro de metilo sobre 150 g de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' difenilamina, en tetrahidrofurano al reflujo.
10. - Preparación de 92,3 g de ciano-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina (P.E._{0,1} = 158-163°C) por acción de 84 g de cianuro cuproso sobre 84 g de bromo-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metildifenilamina, al reflujo de la N-metilpirrolidona-2.
15. - Preparación de 79,3 g de ciano-2 cloro-4 hidroximetil-2' N-metildifenilamina (P.F. 74°C) por acción de 7,2 g de borohidruro de litio sobre 92,3 g de ciano-2 cloro-4 metoxicarbonil-2' N-metil difenilamina de tetrahidrofurano al reflujo.
20. - Preparación de 82 g de ciano-2 cloro-4 clorometil-2' N-metil difenilamina por acción de 55,3 g de cloruro de tionilo sobre 79,3 g de ciano-2 cloro-4 hidroximetil-2' N-metil difenilamina, en cloroformo.
20. - Preparación de 36,5 g de ciano-2 cloro-4 cianometil-2' N-metil-amina (P.F. = 114°C) por acción de 27,4 g de cianuro de potasio sobre 82 g de ciano-2 cloro-4 clorometil-2' N-metil-difenilamina, en etanol acuoso al reflujo.
25. - Preparación de 24,8 g de cloro-2 metil-5 ciano-10 amino-11 dibenzo/b,f/azepina (P.F. = 154°C) por acción de 47 cm³ de una solución de propilato de sodio 1,86 N, sobre 24,8 g de ciano-2 cloro-4 cianometil-2' N-metildifenilamina, al reflujo del propanol.
30. - Preparación de 19,0 g de cloro-2 metil-5



dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-11 (P.F. = 106°C) por acción del ácido ortofosfórico sobre 36,4 g de cloro-2 metil-5 ciano-10 dibenzo[b,f]azepina, en ácido acético al reflujo.

5°

- Preparación de 13,3 g de cloro-2 metil-5 hidroximino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 163°C) por acción de 7,6 g de clorhidrato de hidroxilamina y 14,8 g de acetato de sodio trihidratado sobre 14,0 g de cloro-2 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-11 en etanol acuoso al reflujo.

10°

- Preparación de 7,0 g de cloro-2-metil-5-amino-11-dihidro-10,11-dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 105°C) por acción de 232 g de amalgama de sodio al 3 %, a 70°C durante 6 horas, sobre 10,3 g de cloro-2-metil-5 hidroximino-11-dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina en solución en una mezcla de etanol y de agua.

15°

Se obtienen 6,7 g de cloro-2 metil-5 formamido-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 188-190°C) por acción del anhídrido formilacético, a 20°C aproximadamente sobre 6,5 g de cloro-2 metil-5 amino-11 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina

20°

EJEMPLO 7
=====

A una suspensión de 1,16 g de tetrahidruroaluminato de litio en 25 cm³ de éter anhidro, se añade lentamente una solución de 3,5 g de cloro-4 metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 bienzo[b,f]azepina en 100 cm³ de éter anhidro. Se calienta al reflujo durante 2 horas. La suspensión refrigerada se hidroliza en 1 hora por adición sucesivamente de 1,33 cm³ de agua destilada, 1,00 cm³ de sosa 5N y 4,55 cm³ de agua destilada. El precipitado formado se escurre, se lava tres veces por 300 cm³ en total de éter. El filtrado se extrae dos ve-

25°

30°



5.

10.

15.

20.

25.

ces por 120 cm³ en total de una solución acuosa helada de ácido metanosulfónico N. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan por adición de 40 cm³ de sosa 10 N. El aceite que se forma se extrae dos veces por 160 cm³ en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan por 80 cm³ de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran. El residuo (3,2 g) se disuelve en 15 cm³ de etanol anhidro y 15 cm³ de éter anhidro. A la solución obtenida se añaden 3,1 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico (que contiene 3,6 moles por litro). Tras una hora de refrigeración a 2°C los cristales formados se escurren, se lavan por 10 cm³ de una mezcla en proporciones iguales de etanol y de éter anhidros helados, a continuación por 20 cm³ de éter anhidro y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 2,7 g de clorhidrato de cloro-4 metil-5 metilamino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f]azepina que funde a 240-242°C.

La cloro-4 metil-5 formamido-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f]azepina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

- Preparación de la metil-2 cloro-6 carboxi-2' difenilamina (P.F. = 210°C) según O. HROMATKA y coll. Monatsch. Chem. 97, 1127 (1966).

- Preparación de 10,3 g de metil-2 cloro-6 metoxycarbonil-2' difenilamina (P.F. = 93°C) por acción de 6,9 g de cloruro de tionilo en presencia de 10,4 g de hexametilfosforotriamida después un exceso de metanol anhidro en presencia de 10,4 g de hexametilfosforotriamida sobre 11,4 g de metil-2 cloro-6 carboxi-2' difenilamina, en cloroformo, respectivamente a 0°C aproximadamente y 20°C aproximadamente.



5. - Preparación de 8,15 g de metil-2 cloro-6 metoxycarbonil-2' N-metildifenilamina (P.F. = 66°C) por acción de 2,4 g de hidruro de sodio y a continuación de 12,1 g de yoduro de metilo sobre 9,65 g de metil-2 cloro-6 metoxycarbonil-2' difenilamina, en dimetoxi-1,2 etano a 70°C aproximadamente.
10. - Preparación de 4,4 g de cloro-4 metil-5 azepinona-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f] (P.F. = 140°C) por acción de 7,6 g de dietilamiduro de litio preparado en una mezcla de benceno y de hexametilfosforotriamida a 20°C aproximadamente, sobre 6,2 g de metil-2 cloro-6 metoxycarbonil-2' N-metildifenilamida en solución etérea a -25°C aproximadamente.
15. - Preparación de 5,4 g de cloro-4 metil-5 hidroximino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 211°C) por acción de 2,9 g de clorhidrato de hidroxilamina y 5,65 g de acetato de sodio trihidratado sobre 5,3 g de cloro-4 metil-5 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinona-10, en etanol, acuoso al reflujo.
20. - Preparación de 4,8 g de cloro-4-metil-5 amino-10 dihidro-10,11-dibenzo[b,f] azepina (cuyo el clorhidrato funde a 275-278°C) por acción de 120 g de amalgama de sodio al 3 %, a 70°C durante 3 horas, sobre 5,3 g de cloro-4-metil-5-hidroximino-10-dihidro-10,11-dibenzo[b,f] azepina en solución en una mezcla de etanol y de agua.
25. Preparación de 3,7 g de cloro-4 metil-5 formido-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina (P.F. = 124°C) por adición del anhídrido formilacético, a 20°C aproximadamente, sobre 4,0 g de cloro-4 metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo [b,f]azepina.

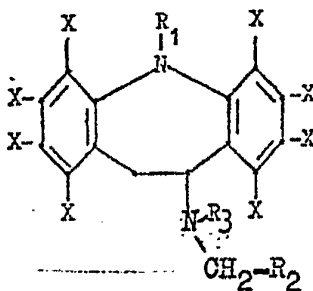


NOTA

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 nº 69.27226 de 7 de agosto de 1969, 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, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA DIHIDRO-10,11 DIBENZO**[b,f]**AZEPINA, caracterizándose se por lo siguiente:

5.
10.
15.
20.

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



así como sus sales de adición con los ácidos y sus sales de amonio cuaternario, teniendo los símbolos de la fórmula anterior los significados siguientes:

20.

3833004

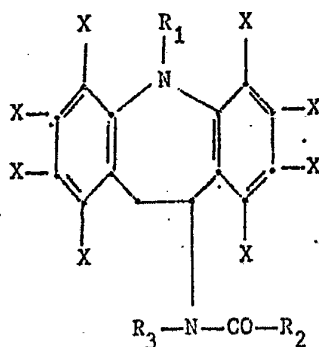


R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquiloxialquilo, fenilo o fenilalquilo, los radicales alquilo y las porciones alquilo de los restantes radicales contienen de 1 a 4 átomos de carbono y estando el núcleo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o radicales alquilo, alquilo xilos que contengan de 1 a 5 átomos de carbono, amino o trifluorometilo,

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, fenilalquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o radicales alquilo, alquilo xilos o trifluorometilo, los radicales alquilo y las porciones alquilo de los restantes radicales contienen de 1 a 5 átomos de carbono,

y uno de los símbolos X representa un átomo de cloro, representando los otros símbolos X cada uno un átomo de hidrogeno, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general :



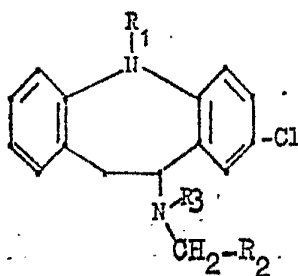


en la que R_1 , R_2 , R_3 y X se definen como precedentemente

- a continuación se transforma eventualmente la base obtenida en sal de adición con un ácido o en sal de amonio cuaternario.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de fórmula general:



en la que los símbolos R_1 , R_2 y R_3 se definen como en la reivindicación 1.

10.

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

Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid

- 4 SEP. 1970

RHONE-POULENC, S.A.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Est.