

P.- 46.887

K/P 14-3 E.

387648

27 FEB 1970



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHEMISCHE FABRIK PROMONTA GmbH

entidad ~~/de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Hammer Landstr. Nr. 162-178, Hamburgo,
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,3,7,8-TETRAHI
DRO-1H-QUINO [1,8-ab] [1] BENZAZEPINAS"
(Clase Internacional C07d)

Prioridad: República Federal Alemana 3 de Febrero de 1.970
Nº P 20 04 818.4.



27

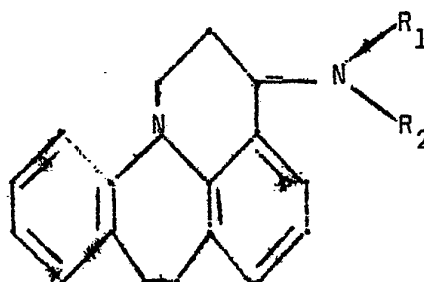
P - 46.887

K/P 14-3 E

31.048

El presente invento concierne a nuevas 2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepinas básicamente sustituidas de la fórmula general I

5



10

I

en la que R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser R_1 y R_2 iguales o diferentes, y a sus sales, así como a procedimientos para su preparación.

De modo sorprendente, - tal como se ha encontrado -, estos nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Deben ser empleados en calidad de medicamentos.

De compuestos básicos con la estructura de base 1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina se conocen hasta ahora solo 3-(dialcoholaminoalcoxi)-1-oxo-7,8-dihidro-1H-quino [1,8-ab][1]benzazepinas a modo de éteres (Z. Vergl.

25

387648

27 EN

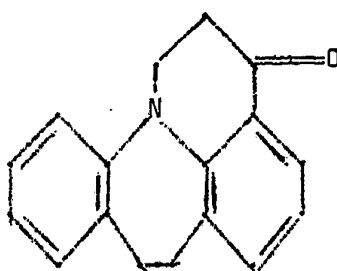


Monatsch. Chem. 93: 26-33 (1962); patente USA 3.052.678;
patente británica 912.289.

Las 2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepinas básicamente sustituidas en posición 3 por
5 NH₂, NH-alcohilo o N(alcohilo)₂ de acuerdo con el invento son nuevas sustancias.

Muestran un marcado efecto sobre el sistema nervioso central. Tienen propiedades típicas de agentes
neurolépticos; y además de ello poseen también efectos
10 activadores. En comparación con la Promazina y la Perazina, existen al mismo tiempo efectos timolépticos. Además de ello, las sustancias poseen propiedades analgésicas e inhibitoras de los espasmos y efectos no insignificantes sobre la zona vegetativa periférica.

15 La preparación de los compuestos de la fórmula I se realiza preferiblemente por reacción de 3-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina de la fórmula II



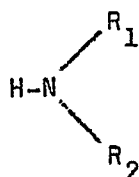
II

387648

27 EN



con una amina de la fórmula general III

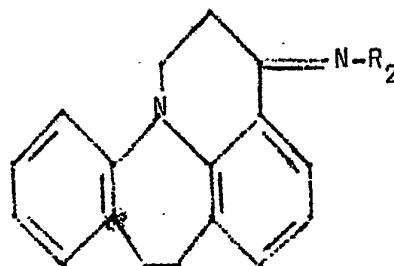


III

10 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, a saber:

a) por condensación hidrogenante en una única etapa de procedimiento

b) por condensación con separación de agua para formar la correspondiente imina de la fórmula IV



IV

y reducción de la imina, por ejemplo por hidrogenación catalítica, para formar la amina de la fórmula I

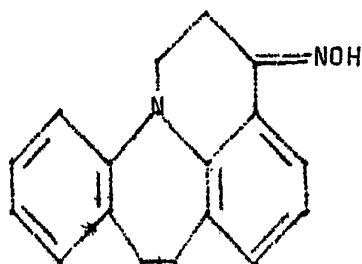
25 c) Por reacción con hidroxilamina para formar

387648



la correspondiente oxima de la fórmula V

5

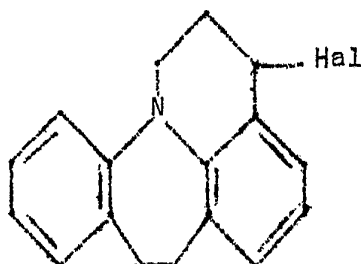


V

10 y reducción de la oxima, por ejemplo por hidrogenación catalítica o mediante amalgama de sodio, para formar un compuesto de la fórmula I ($R_1 = R_2 = H$).

Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados además por reacción de 3-halógeno-2,3,7,8-tetra
15 hidro-1H-quino[1,8-ab]benzazepinas de la fórmula VI

20



VI

25 con amoníaco o con una amina primaria o secundaria.

387648



Los procedimientos se llevan a cabo preferiblemente en disolventes apropiados, por ejemplo en alcoholes, eventualmente también bajo presión. Si de este modo se obtienen compuestos en los que R_1 y/o R_2 son hidrógeno, estos átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados posteriormente de modo individual o conjunto de acuerdo con el significado arriba indicado para R_1 y R_2 .

Los compuestos básicos de la fórmula I preparados de acuerdo con el invento son transformados convenientemente, con un ácido mineral o un ácido orgánico no tóxico, en las correspondientes sales.

Los ejemplos describen los nuevos compuestos del invento y procedimientos preferidos para su preparación.

Ejemplo 1

3-amino-2,3,7,8-tetrahidro-1Hquino[1,8-ab][17]-benzazepina. Aceite con p. de eb. $0,01 = 128-132^{\circ}\text{C}$.

Para la preparación, se disuelven 20 g de 3-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][17]benzazepina en 560 ml de alcohol absoluto. Se agrega una solución de 18,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 66 ml de agua y después de esto 7,6 ml de piridina. La solución de reacción es calentada bajo reflujo durante 6

1000000

387648

27 ENERO



horas. Después del enfriamiento esta es vertida en 2 litros de agua, separándose por cristalización la oxima. Se filtra con succión, se lava con agua y se seca. El rendimiento asciende a 21 g.

5 El punto de fusión de la oxima se encuentra en 198-200°C.

La oxima es disuelta en 100 ml de dimetilformamida, es mezclada con 900 ml de una solución de metanol saturada con amoníaco a 0°C y es hidrogenada en presencia de 40 g de níquel Raney durante 4 horas a aproximadamente 80°C y 96 atmósferas manométricas.

10 El catalizador es separado por filtración sobre un relleno de Kieselgur y el producto filtrado es concentrado en vacío. Queda como residuo un aceite de color oscuro, a partir del cual se obtiene en forma pura, por destilación en vacío elevado, 3-amino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1b]benzazepina.

El rendimiento se encuentra en 80%.

15 Se obtiene el clorhidrato a partir de solución isopropanólica mezclando con ácido clorhídrico etéreo hasta reacción débilmente ácida,

Después de recristalización en etanol, el punto de fusión del clorhidrato se encuentra en 202-203°C.

Ejemplo 2

25 3-metilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-

387648

27 ENE



ab[1]benzazepina. Aceite con p. de eb._{0,01} = 155-160°C.

Para la preparación, se disuelven 150 g de 3-oxo-2,3,7,8-tetrahydro-1H-quinol[1,8-ab[1]benzazepina en 1 litro de benceno anhidro; la solución es mezclada
5 con 10 g de acetato de amonio anhidro y luego es calentada en el colector de agua durante aproximadamente 7 horas bajo agitación e introducción continua de metilamina. El disolvente es separado por destilación en vacío,
10 quedando como residuo el producto de condensación en forma oleosa. Este se recoge en 300 ml de metanol, se mezcla con 560 ml de una solución de metanol saturada con metilamina a 0°C y se hidrogena en presencia de 60 g de níquel Raney en un autoclave a 80°C y 110 atmósferas manométricas.

15 El catalizador es separado por filtración sobre un relleno de Kieselgur y el producto filtrado es concentrado totalmente en vacío. Quedan como residuo 149 g de un aceite muy viscoso oscuro, a partir del cual se
20 obtiene por destilación en vacío elevado 3-metilamino-2,3,7,8-tetrahydro-1H-quinol[1,8-ab[1]benzazepina. El rendimiento asciende a 86%.

El fumarato se obtiene a partir de solución isopropanólica por adición de solución de isopropanol saturada con ácido fumárico.

25 Después de recristalización en dimetilformamida,

387648

27 ENE



el fumarato funde a 184-186°C.

Ejemplo 3

5 3-etilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina. Aceite con p. de eb. 0,01 = 140-144°C.

Este se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, partiendo de 25 g de 3-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina y etilamina.
10 Se obtienen 22 g de 3-etilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina.

El clorhidrato resulta a partir de solución isopropanólica mezclando con ácido clorhídrico etéreo hasta reacción débilmente ácida. Se recristaliza en acetona/etanol; el clorhidrato funde a 167-168°C.
15

Ejemplo 4

3-propilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina. Aceite con p. de eb. 0,01 = 170-173°C.
20

Este se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, partiendo de 10 g de 3-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina y propilamina. Se obtienen 8 g de 3-propilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina.

25 El compuesto proporciona un clorhidrato, el

387648

ZIENE



cual después de recristalización en isopropanol/etanol funde a 174-175,5°C.

El compuesto se obtiene también del siguiente modo:

5 7,5 g de 3-bromo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quinol
 /1,8-ab/1 benzazepina son disueltos en 450 ml de to-
 lueno absoluto y son calentados bajo reflujo durante
 10 horas con 42 g de n-propilamina. Después de separar
 el tolueno por destilación en vacío se trata el resi-
10 duo con éter y ácido clorhídrico 2 N para la elimina-
 ción de porciones neutras. Después de separación de la
 fase etérea, se alcaliniza y la base separada es reco-
 gida nuevamente en éter. Después de secar y evaporar el
 éter, queda la 3-propil-amino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-qui-
15 no/1,8-ab/1 benzazepina en forma oleosa. Para la for-
 mación del clorhidrato, la base es recogida en isopro-
 panol y es mezclada con ácido clorhídrico etéreo hasta
 reacción débilmente ácida. Después de recristalización
 en isopropanol, el punto de fusión se encuentra en
20 176-178°C.

Ejemplo 5

 Clorhidrato de 3-sec.butilamino-2,3,7,8-tetra-
 hidro-1H-quinol/1,8-ab/1 benzazepina con punto de fu-
25 sión 180-181°C.

180074

387648

27 ENE



Este se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, partiendo de 15 g de 3-oxo-2,3,7,8-tetrahydro-1H-quinol[1,8-ab][1]benzazepina, que son hechos reaccionar con 25 g de sec-butilamina en presencia
5 de 2 g de acetato de sodio anhidro en benceno por calentamiento hasta ebullición durante 9 horas en el colector de agua. La solución es concentrada en vacío y el residuo oleoso es hidrogenado en 800 ml de metanol, con
10 adición de 44 g de sec-butilamina y 2 g de acetato de sodio anhidro, durante 4,5 horas a 85°C y 95 atmósferas manométricas con níquel Raney.

El catalizador es separado por filtración sobre un relleno de Kieselgur y el producto filtrado es concentrado en vacío. Se recoge el residuo en benceno y
15 se extrae la solución varias veces con ácido clorhídrico diluido. Las fases ácidas reunidas son alcalinizadas con lejía de sosa y la base separada es recogida nuevamente en éter. La solución etérea es secada sobre carbonato de potasio y es concentrada. El residuo oleoso
20 proporciona a partir de solución isopropanólica, por adición de ácido clorhídrico etéreo, directamente el clorhidrato cristalino de la sec-butilamino-2,3,7,8-tetrahydro-1H-quinol[1,8-ab][1]benzazepina. Después de recristalización en acetona/etanol, éste muestra un
25 punto de fusión de 180-181°C.

27 ENE



387648

Ejemplo 6

3-isopropilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina.

Aceite con p. de eb. 0,01 = 150-160°C.

5 Este se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 por reacción de 3-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina con isopropilamina.

Ejemplo 7

10 Clorhidrato de 3-dimetilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina de punto de fusión 203°C.

Para la preparación se recogen 8 g de 3-cloro-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1]benzazepina y 55
15 ml de dimetilamina en 1400 ml de metanol y se calienta durante 4 horas en un autoclave a 140°C. A continuación se evapora el disolvente, el residuo es disuelto en éter, es extraído con ácido clorhídrico al 10% y la fase ácida es alcalinizada con leña de sosa diluida. De este
20 modo se separa en forma oleosa la base la cual es recogida en éter. La solución etérea es secada sobre carbonato de potasio y luego es concentrada por evaporación hasta sequedad. A partir del residuo se aísla, a partir de solución isopropanólica, por adición de ácido clorhídrico
25 drico etéreo, la 3-dimetilamino-2,3,7,8-tetrahidro-1H-

387648

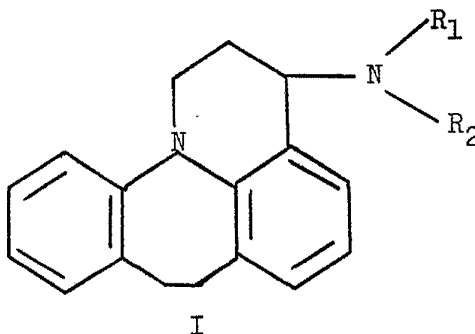


quino [1,8-ab][1] benzazepina en forma de clorhidrato cristalino, el cual después de recristalización en etanol funde a 203°C.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de 2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab][1] benzazepinas básicamente sustituidas de la fórmula general I



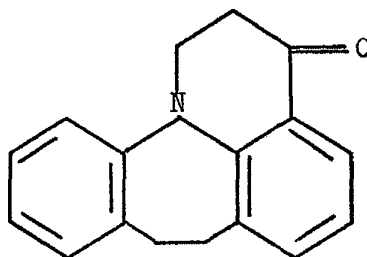
MGE

15.6.73
FC

387648

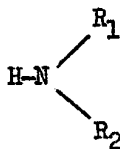


en la que R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser R_1 y R_2 iguales o diferentes, y de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar por
5 condensación hidrogenante 3-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quinolizina-
1,8-ab 1 benzazepina de la fórmula II



II

10 con una amina de la fórmula general III

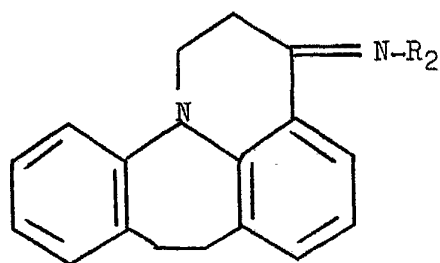


III

15.6.73
FC

MCE

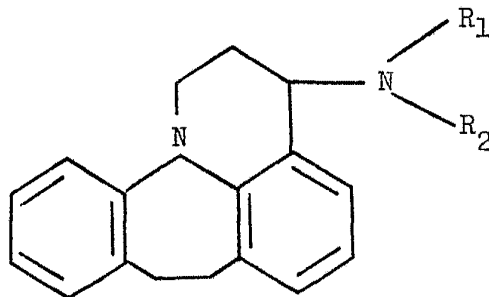
387648



IV

5 y por reducción de la imina, por ejemplo por hidrogenación cata-
lítica, y porque eventualmente se producen de forma conocida las
sales correspondientes por reacción con ácidos orgánicos o inor-
gánicos no tóxicos.

10 3ª.- Procedimiento para la preparación de
2,3,7,8-tetrahidro-1H-quinol[1,8-ab][1]benzazepinas básic-
camente sustituidas de la fórmula general I



I

MGE

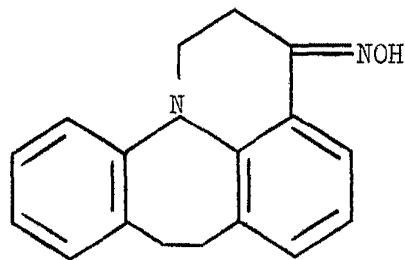
15.6.73

FC

387648



en la que R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno o radicales
alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de car-
bono, pudiendo ser R_1 y R_2 iguales o diferentes, y de sus sales,
caracterizado porque se hace reaccionar (- siendo $R_1 = OH$)
5 3-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab_7/1_]benzazepi-
na, para formar la oxima de la fórmula V



V

y se reduce la oxima, por ejemplo por hidrogenación catalí-
10 tica o mediante amalgama de sodio, para formar un compuesto
de la fórmula general ($R_1 = R_2 = H$), y porque eventualmente
se producen de forma conocida las sales correspondientes por
reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos.

4^a.- Procedimiento para la preparación de
15 2,3,7,8-tetrahidro-1H-quino[1,8-ab_7/1_]benzazepinas bási-

15.6.73
FC

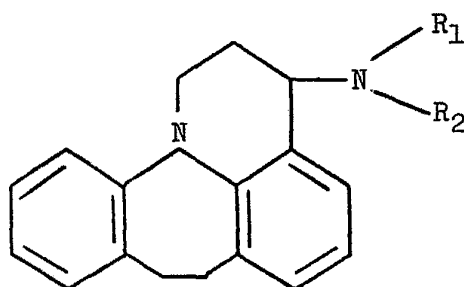
MGE

387648

16 JUN 1973

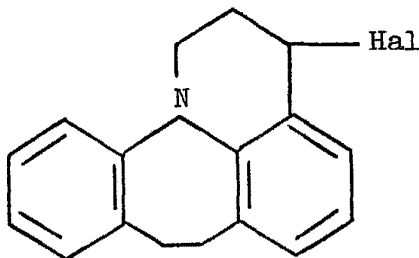


amente sustituidas de la fórmula general I



I

5 en la que R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno o radicales
alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de car-
bono, pudiendo ser R_1 y R_2 iguales o diferentes, y de sus sa-
les, caracterizado porque se hacen reaccionar 3-halógeno-
10 -2,3,7,8-tetrahidro-1H-quinol[1,8-ab]azepinas de
la fórmula VI



VI

15.6.73
FC

MCE



387648

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

Madrid,

P.A.

ALBERTO DE NIÑERO
Perforación

15.6.73
FC

- 20 -

ME