

4 1 8 4 9 0

P.- 55.397

PL/Dr. Stm-El
2094 PH
Verfahren a

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.º: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPANA por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS
ROESSLER

entidad alemana

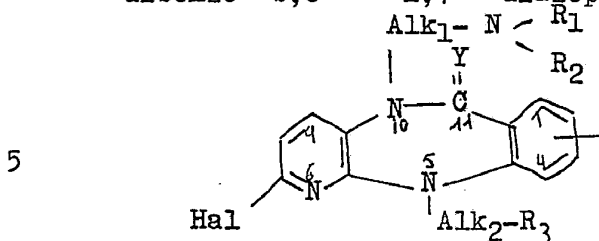
establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt/Main,
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AZA-10,11-DIHI-DRO-
-5H-DIBENZO [b,e] - [1,4] - DIAZEPINAS"

(Clase Internacional C07d)

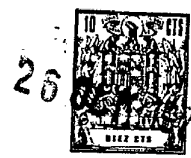


El invento concierne a aza-10,11-dihidro-5H-
-dibenzo b,e - 1,4 -diazepinas de la fórmula



en donde Alk₁ y Alk₂ pueden significar grupos alcohile-
no iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono, R₁
y R₂ pueden significar grupos alcohilo con 1 a 5 átomos
10 de carbono, que también juntamente con el átomo de N pue-
den formar un anillo de 4 a 7 miembros, que eventualmen-
te puede contener otro átomo de oxígeno o de azufre u
otro grupo >NH- o >NR-, R₃ puede significar un átomo de
15 hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalcohilo con
3 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno, Hal pue-
de significar un átomo de halógeno, Y puede significar un
átomo de oxígeno o de azufre o un grupo NH y Z puede sig-
nificar un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 a 5
átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo,
20 nitro o un grupo OR, siendo R en cada caso un grupo alcohilo
lo con 1 a 5 átomos de carbono; así como a sus sales.

Los átomos de halógeno consisten preferiblemen-
te en flúor, cloro y bromo, preferiblemente flúor y cloro.
25 Los grupos alcohilo de bajo peso molecular arriba citados



pueden ser de cadena recta o ramificada y consisten preferiblemente en 1 a 4 átomos de halógeno. Ejemplos de tales grupos alcoholilo son:

Metilo, etilo, isopropilo, butilo, ter.-butilo, hexilo, isobutilo.

Anillos heterocíclicos, que pueden ser formados a partir de R_2 y R_3 son, por ejemplo, los anillos piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina u homopiperazina.

Ejemplos del grupo cicloalcoholilo son: ciclopropilo, ciclohexilo; en unión con Alk_2 : ciclohexilpropilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilpentilo.

Los grupos alcoholileno Alk_1 y Alk_2 pueden ser de cadena recta o ramificada; dentro de una molécula pueden ser iguales o diferentes.

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades farmacodinámicas; por ejemplo, tienen efectos antihistamínicos, antidepresivos y antiulcerógenos.

La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento puede efectuarse de manera de por sí conocida, introduciendo en un compuesto de la fórmula I, en donde el grupo $Alk_1-NR_1R_2$ y/o el grupo Alk_2R_3 está reemplazado por hidrógeno, o bien el grupo $Alk_1-NR_1R_2$ o bien el grupo Alk_2R_3 o ambos grupos sucesivamente; y eventualmente



26

5 cambiando en compuestos de la fórmula I el sustituyente Y por azufre mediante reacción con sulfuros inorgánicos, por oxígeno mediante reacción con óxidos inorgánicos, peróxido de hidrógeno o derivados de peróxido de hidrógeno, o por el grupo NH por medio de reacción con NH₃ o con sustancias que proporcionan NH₃.

El procedimiento se puede llevar a cabo en un disolvente o agente de suspensión a temperaturas entre -70 y + 200°C utilizando halogenuros de la fórmula

10 $\text{Hal-Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ ó $\text{Hal-Alk}_2\text{R}_3$,
significando Hal cloro o bromo. En calidad de disolvente entran en consideración por ejemplo: dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, acetona, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol o éter-alcoholes tales como dietilén-
15 glicol. Convenientemente se trabaja en presencia de un agente aceptador de ácidos, tal como por ejemplo amida de sodio, hidruro de sodio o sodio finamente dividido (en disolventes inertes) o carbonato de potasio, carbonato de sodio, aminas terciarias tales como trietilamina,
20 diisopropilmetilamina o piridina. El procedimiento se puede modificar eventualmente también del siguiente modo : en lugar de la reacción con un compuesto $\text{Hal-Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ se hace reaccionar en las mismas condiciones primero con
25 un dihalogenuro $\text{Hal-Alk}_1\text{-Hal}$, siendo Hal igual o dife-



1973

rente y significando cloro o bromo, y a continuación se hace reaccionar con la amina HNR_1R_2 . Caso de que R_3 signifique un grupo hidroxilo en posición 2 de Alk_2 , en lugar del compuesto halogenado se puede emplear también óxido de etileno u óxido de etileno que está sustituido con un radical alcohilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

El intercambio del sustituyente Y puede llevarse a cabo a temperaturas entre -40 y $+200^\circ\text{C}$. En calidad de disolvente entran en consideración, por ejemplo: tolueno, benceno, piridina, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, además acetona, dioxano, tetrahydrofurano o también amoníaco líquido. En calidad de reaccionantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la introducción de azufre : pentasulfuro de fósforo; para el intercambio de azufre por oxígeno : H_2O_2 , ácido nítrico, gases nitrosos y óxidos de metal pesado tales como óxido de mercurio, óxido de plata, dióxido de manganeso; para el intercambio de NH por oxígeno : agua o ácidos acuosos diluidos; para la introducción de NH : amoníaco.

Compuestos básicos de la fórmula general I pueden ser transformados en las sales de acuerdo con métodos conocidos. A partir de las sales se pueden preparar de manera usual de nuevo las bases libres, por



ejemplo por tratamiento de una solución en un medio orgánico (alcoholes alifáticos, metanol) con carbonato de sodio acuoso, amoníaco o lejía de sosa. En calidad de aniones para estas sales entran en consideración los radicales ácidos conocidos y utilizables terapéuticamente.

Los compuestos de la fórmula I, que contienen átomos de carbono asimétricos, y que en general resultan en forma de racematos, pueden ser desdoblados de manera de por sí conocida en los isómeros ópticamente activos, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo. No obstante también es posible emplear de antemano una sustancia de partida ópticamente activa, obteniéndose entonces como producto final la forma ópticamente activa o diastereoisómera correspondiente.

Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados, para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener uno o varios de los compuestos de acuerdo con el invento o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la producción de los preparados farmacéuticos pueden utilizarse los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticas usuales. Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o perlingüal. Por ejemplo, la administración se puede efectuar en forma de tabletas, cápsulas, pí

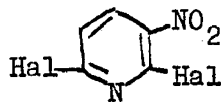


doras, grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos para espolvorear, líquidos, polvos o aerosoles. En calidad de líquidos entran en consideración, por ejemplo: soluciones o bien suspensiones oleosas o acu_o 5 sas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas y oleosas inyectables.

Los compuestos de partida utilizados para el procedimiento, si no son conocidos, se obtienen por ejemplo del siguiente modo:

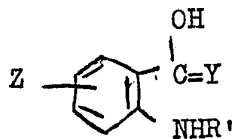
10

Un compuesto de la fórmula III

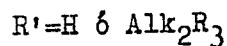


15

es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



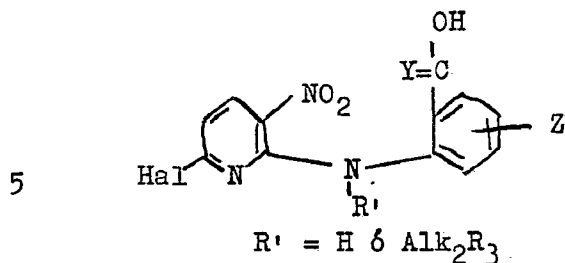
20



en un disolvente tal como un alcohol inferior, dioxano, dimetilformamida, con adición de un agente fijador de ácidos tal como carbonato de potasio, carbonato de so- 25 dio, una amina terciaria y compuestos similares, para



formar un compuesto de la fórmula V



teniendo Hal, Y, Z, Alk_2 y R_3 los mismos significados que anteriormente.

Compuestos de partida de la fórmula V en donde Hal es flúor o bromo, pueden ser obtenidos también a partir de compuestos de la fórmula V, en donde Hal es cloro, del siguiente modo: Un compuesto de la fórmula V en que Hal = Cl es calentado durante algunas horas (2 a 4) en un autoclave a 100 hasta 120°C con una solución acuoso-alcohólica saturada de amoníaco, el derivado de 6-aminopiridina formado de este modo es diazotado de manera conocida y es hecho reaccionar con calentamiento con hidrácido halogenado en exceso a 20 hasta 150°C o de acuerdo con las condiciones de la reacción de Sandmeyer o de la reacción de Sandmeyer modificada en presencia de iones fluoruro o bromuro y/o de correspondientes sales de cobre monovalente (CuBr, CuCl) o también iones fluoroborato. En calidad de disolvente son apropiadas para ello mezclas de agua-alcohol o mezclas de agua, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Para la preparación de los derivados fluora-



dos se puede también descomponer térmicamente los fluoroboratos de diazonio anhidros.

Compuestos de la fórmula V, en los cuales Hal significa un átomo de bromo, pueden ser obtenidos también por bromación a partir de compuestos de la fórmula V, que en lugar de un átomo de halógeno en posición 6 contienen un grupo hidroxil (obtenidos a partir del correspondiente compuesto 6-amínico por acción de ácido nitroso) mediante agentes de bromación tales como POBr_3 , PBr_5 o SOBr_2 , eventualmente en un medio inerte entre 20 y 200°C. La preparación de compuestos de la fórmula V, en donde Hal = F, puede efectuarse de manera modificada también agregando gradualmente NaNO_2 a temperaturas entre 0 y 50°C o introduciendo una lenta corriente de gases nitrosos en una solución de compuestos de la fórmula V, que en posición 6, en lugar del grupo Hal, contienen un grupo amino, en ácido fluorhídrico acuoso concentrado.

La 2-N-metil-N-(orto-carboxifenilamino)-3-nitro-6-cloropiridina se obtiene por ejemplo del siguiente modo:

Una mezcla de 116 g (0,6 moles) de 2,6-dicloro-3-nitropiridina, 90,8 g (0,6 moles) de ácido N-metilantranílico, 98 g de carbonato de potasio y 2.000 ml de isopropanol es puesta en ebullición a reflujo durante 4 horas con agitación, la sal potásica precipitada es fil-



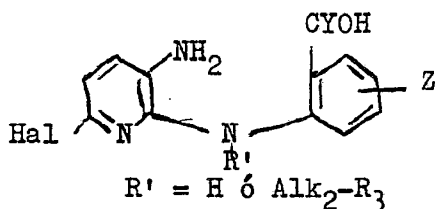
trada con succión, es disuelta en 700 ml de agua y con agitación se agregan 86 ml de ácido acético glacial en 96%. El jarabe precipitado cristaliza lentamente. La sustancia es recristalizada en cloroformo/bencina 1:1.

5

Rendimiento 74 g; p. de f. 212-215°C.

Compuestos de la fórmula V son luego reducidos, en general son hidrogenados catalíticamente, resultando los compuestos amínicos, fórmula VI

10



15

frecuentemente ya en mezcla con el compuesto cíclico deseado. La ciclización se completa en general por medio de calentamiento.

20

Por ejemplo se hidrogenan 63 g de la nitropiridina arriba citada en una mezcla de 250 ml de dioxano y 250 ml de dimetilformamida con adición de 20 g de níquel Raney a 65°C y 50 atmósferas manométricas. La solución ya contiene en parte el compuesto cíclico (5-metil-6-aza-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,e]-[1,4]-diazepin-11-ona. Tras separar por filtración el catalizador, el cierre de anillo es completado evaporando el disolvente en vacío. La sustancia es recristalizada en mucha cantidad

25



de dioxano.

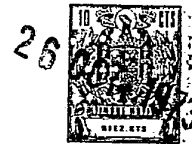
Rendimiento: 23 g; p. de f. 275-277°C.

Para la preparación de sustancias de partida con el grupo $\text{Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$ se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V, en donde $\text{R}' = \text{H}$, en las condiciones del procedimiento con un compuesto de la fórmula $\text{Hal-Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$ (Hal = cloro o bromo). Del compuesto de la fórmula I, que en lugar del grupo Alk_2R_3 contiene el grupo $\text{Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$, el cual eventualmente resulta en este caso como subproducto, se puede separar por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, cromatografía y métodos similares.

Sustancias de partida de la fórmula IV no conocidas pueden obtenerse análogamente a los métodos que son conocidos para la preparación de ácidos antranílicos sustituidos o de derivados de ácido antranílico sustituidos (véase Beilstein H 14,325 - 326, E II 14, 215 - 16). En particular entran en consideración por ejemplo los siguientes métodos:

1.- La alcoholación directa de ácido antranílico con con ayuda de sulfatos de dialcoholo o halogenuros de alcoholo de la fórmula $\text{HalAlk}_2\text{-R}_3$ en agua a la temperatura ambiente (Chem. Berichte 37 página 405).

2.- La alcoholación de ésteres de ácido antranílico con halogenuros de alcoholo de la fórmula $\text{HaAlk}_2\text{-R}_3$,



sulfatos de dialcoholo o también con epóxidos alifáticos (2 a 6 átomos de carbono) y eventualmente subsiguientemente saponificación.

5 3.- La reacción de ácidos halogenobenzoicos con aminas sustituidas $R_3Alk_2-NH_2$, que entre otros lugares está descrita en Chem. Berichte 83, (1950) página 10.

10 El método 1. puede ser modificado también haciendo reaccionar ácidos antranílicos acilados en N con correspondientes halogenuros de alcoholo o con NaH o $NaNH_2$, en algunos casos también con NaOH o KOH y otras sustancias alcalinas, y separando de nuevo a continuación el grupo acilo. En el presente caso se ha manifestado como especialmente favorable una modificación análoga del método de 15 R. A. W. Johnstone y otros, J. Chem. Soc. 1969, 2223-4, según el cual se someten a trifluoroacetilación aminas aromáticas; y la subsiguiente alcoholación y la separación del grupo acilo son posibles en una sola etapa de trabajo.

20 Así, por ejemplo, puede obtenerse ácido 4-cloro-N-metilantranílico (ácido 2-metilamino-4-clorobenzoico) del siguiente modo: 100 g de ácido 2-amino-4-clorobenzoico son disueltos en 300 ml de dioxano y a 25 hasta 30°C se añaden gota a gota con agitación y enfriamiento 100 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. El producto de reacción 25 comienza a separarse por cristalización ya durante la reac-



ción; la precipitación es completada por adición de 500 ml de bencina. Rendimiento: 130 g de ácido 2-trifluoroacetilamino-4-clorobenzoico. Punto de fusión 140 hasta 142°C. Este es disuelto en 1,5 litros de acetona, se agregan 280 g de yoduro de metilo, se calienta a 45°C y, con agitación, se añaden 50 g de hidróxido de potasio en forma de polvo, después de lo cual se inicia una reacción débilmente exotérmica y se separan cristales en abundancia. La mezcla es agitada a 50 hasta 55°C durante 2 horas más, luego la acetona es separada por destilación, el residuo es calentado con 500 ml de agua, 500 ml de alcohol y 50 g de KOH durante una hora sobre baño María. La solución es evaporada hasta sequedad, el residuo es disuelto en 500 ml de agua y es acidificado con HCl, después de lo cual se separa por cristalización el producto deseado.

Rendimiento: 71 g; punto de fusión: 184 hasta 185°C.

Este último método es apropiado especialmente también para la alcohilación de ácidos antranílicos con sustitución negativa.

Ejemplo 1.

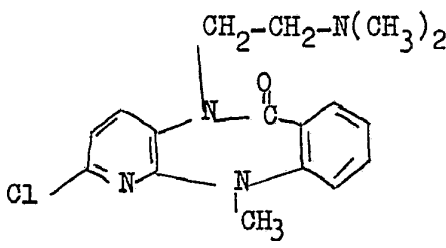
5-metil-6-aza-7-cloro-10-(β -dimetilamino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,e]-[1,4] diazepin-(11)-ona

25

21-10-73



20



5

16 g de 5-metil-6-aza-7cloro-10,11-dihidro-5H-di benzo[b,e]-[1,4]-diazepin-(11)-ona son disueltos en 350 ml de dimetilformamida. A la solución se agregan con agitación y bajo nitrógeno a la temperatura ambiente 3,7 g de hidruro de sodio al 80% y se agita durante 30 minutos. Luego se añaa de gota a gota una solución de 7,1 g de base de cloruro de β-dimetilaminoetilo en algo de dimetilformamida. Tras agitar durante 2,5 horas a 80 hasta 90°C se añaden de nuevo 2 g de la base, y la reacción se prosigue con agitación durante 1,5 horas más. Después se concentra en vacío hasta 100 ml, se añaden 500 ml de agua y se extrae varias veces con éter, los extractos en éter se concentran por evaporación, el residuo se disuelve en un poco de isopropanol y se acidifica con HCl isopropanólico, después de lo cual precipita el clorhidrato.

20

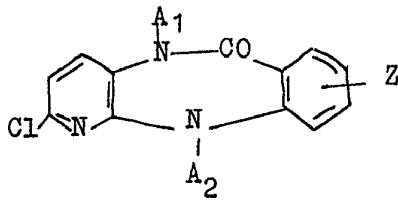
Rendimiento: 7 g; p. de f. del clorhidrato:

261-263°C.

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 8 de la fórmula

XIV

25



5

son preparados análogamente al Ejemplo 1; éstos están recopilados en la siguiente Tabla:


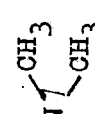

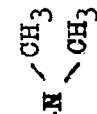
10

15

20

25

Ejemplos 2 a 5

Ejemplo	Fórmula estructural			P. de f. y rendimiento	Componente de partida 1 en g (Diazepina) Compuesto de la fórmula XIV	Componente de partida 2 en g
	A ₁	A ₂	Z			
2	-CH ₂ CH ₂ -N 	CH ₃	H	223-226g; 18 g (Clorhidrato)	23 g A ₁ =H, A ₂ =CH ₃ , Z=H	13,4 g Cloruro de β -morfolinoetilo
3	-(CH ₂) ₃ N 	CH ₃	H	180-182g; 12 g (Base)	21 g A ₁ =H, A ₂ =CH ₃ , Z=H	16 g Cloruro de β-dimetilaminopropilo
4	-CH ₂ -CH ₂ -N 	CH ₃	H	246-248g; 18 g (Clorhidrato)	23 g A ₁ =H, A ₂ =CH ₃ , Z=H	18 g Cloruro de β-piperidinoetilo
5	-CH ₂ -CH ₂ -N 	C ₂ H ₅	H	240-242g; 24 g (Clorhidrato)	45 g A ₁ =H, A ₂ =C ₂ H ₅ , Z=H	18 g Cloruro de β-dimetilaminoetilo

25



Ejemplos 6 a 8

Ejemplo	Fórmula estructural			P. de f. y rendimiento	Componente de partida 1 en g (Diazepina) Compuesto de la fórmula XIV	Componente de partida 2 en g
	A ₁	A ₂	Z			
6	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	2-CH ₃	268-270°C; 31 g (clorhidrato)	A ₁ =H, A ₂ =CH ₃ , Z=2-CH ₃	16 g Cloruro de <i>S</i> -dimetilaminoetilo
7	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	2-Cl	272-274°C; 12 g (clorhidrato)	A ₁ =H, A ₂ =CH ₃ , Z=2-Cl	18 g Cloruro de <i>S</i> -dimetilaminoetilo
8	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	3-Cl	258-260°C; 14 g (clorhidrato)	A ₁ =H, A ₂ =CH ₃ , Z=3-Cl	16 g Cloruro de <i>S</i> -dimetilaminoetilo

26





La base libre de acuerdo con el Ejemplo 3 es obtenida del siguiente modo: El clorhidrato obtenido de modo análogo al procedimiento del Ejemplo 1 es disuelto en metanol y es mezclado con amoníaco acuoso, precipitando la base libre en forma cristalina.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 6 de Septiembre de 1972, bajo el número A 7644/72, V/1203, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

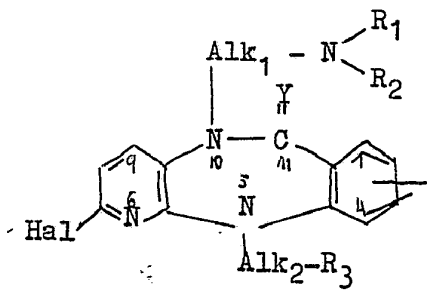
10

REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de aza-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepinas de la fórmula

20



25

23.-10-73



en donde Alk_1 y Alk_2 pueden significar grupos alcohile-
no iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono, R_1
y R_2 pueden significar grupos alcohilo con 1 a 5 átomos
de carbono, que también juntamente con el átomo de N pue
5 den formar un anillo de 4 a 7 miembros, que eventualmen-
te puede contener otro átomo de oxígeno o de azufre u
otro grupo >NH ó >NR- , R_3 puede significar un átomo de
hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalcohilo con
3 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno, Hal pue-
10 de significar un átomo de halógeno, Y puede significar
un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo NH, y Z puede
significar un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con
1 a 5 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo
hidroxilo, nitro o un grupo OR, siendo R en cada caso un
15 grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, así como de
las sales de éstas, caracterizado porque en un compuesto
de la fórmula I, en donde el grupo $\text{Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ y/o el gru-
po Alk_2R_3 está reemplazado por hidrógeno, se introduce o
bien el grupo $\text{Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ o bien el grupo Alk_2R_3 o ambos
20 grupos sucesivamente; y eventualmente en compuestos de
la fórmula I el sustituyente Y es reemplazado por azufre
mediante reacción con sulfuros inorgánicos, por oxígeno
mediante reacción con óxidos inorgánicos, peróxido de
hidrógeno o derivados de peróxido de hidrógeno, o por el
25 grupo NH mediante reacción con NH_3 o sustancias que pro-



porcionan NH_3 .

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos obtenidos son transformados en sus sales.

5 3ª.- Procedimiento para la preparación de aza-
-10,11-dihidro-5H-dibenzo [b,e] - [1,4] -diazepinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

26 OCT. 1973

Madrid,

Fernando de Elizaburu

P.A.

Por Poder,

15

20

25

21-10-73 CAL.

- 20 -