

4 1 8 5 0 6



P.- 55.398

PL/Dr. Stm-E1
2094 PH
Verfahren b

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar: PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de: DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS
ROESSLER

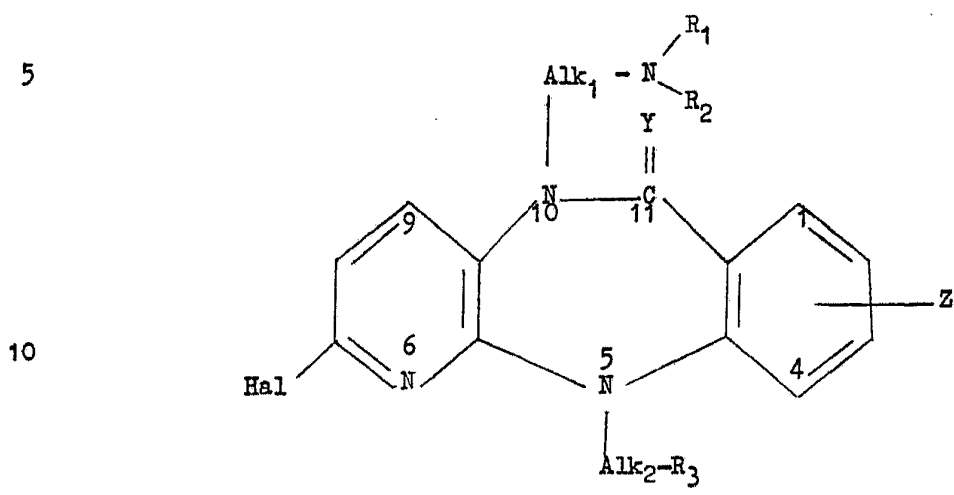
Entidad: alemana

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 CO7d)



El invento concierne a aza-10,11-dihidro-5H-dibenzo
[6,9]-[1,4]-diazepinas de la fórmula



I

15 en donde Alk_1 y Alk_2 pueden significar grupos alcohileno iguales
o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono, R_1 y R_2 pueden signifi-
car grupos alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, que también jun-
tamente con el átomo de N pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros,
que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de azufre
20 u otro grupo $>NH-$ ó $>NR-$, R_3 puede significar un átomo de hidró-
geno, un grupo hidroxí, un grupo cicloalcohilo con 3 a 6 átomos
de carbono o un átomo de halógeno, Hal puede 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 gru-
25 po 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 grupo alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono; así como a sus sales.

5 Los átomos de halógeno consisten preferiblemente en flúor, cloro y bromo, especialmente flúor y cloro. Los grupos alcoholilo de bajo peso molecular arriba citados pueden ser de cadena recta o ramificada y consisten preferiblemente en 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alcoholilo son:

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

10 Anillos heterocíclicos que pueden ser formados a partir de R₂ y R₃ son, por ejemplo, los anillos piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina u homopiperazina.

Ejemplos del grupo cicloalcoholilo son: ciclopropilo, ciclohexilo; en unión con Alk₂: ciclohexilpropilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilpentilo.

15 Los grupos alcoholileno Alk₁ y Alk₂ pueden ser de cadena recta o ramificada; dentro de una molécula pueden ser iguales o diferentes.

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

25 La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento puede efectuarse de manera de por sí conocida, ciclizando para formar el anillo de 7 miembros un compuesto de la fórmula I, en donde o bien un enlace del átomo de nitrógeno en posición 5 está abierto hacia uno de los dos anillos de 6 miembros, conteniendo



este átomo de nitrógeno un átomo de hidrógeno, y encontrándose un átomo de halógeno en el lugar correspondiente de uno de los dos anillos de 6 miembros, o bien el enlace del átomo de nitrógeno en posición 10 está abierto hacia el átomo de carbono en posición 11, 5
conteniendo el átomo de nitrógeno en posición 10 nuevamente un átomo de hidrógeno, y el átomo de carbono en posición 11 es componente del grupo $-C(OH)$, que también puede estar presente en una forma activada; y eventualmente en compuestos de la fórmula I intercambiando 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 NH_3 o sustancias que proporcionan NH_3 . 10

El procedimiento se puede llevar a cabo sin disolvente por calentamiento a 100 hasta $280^\circ C$, o en disolventes a temperaturas entre 20 y $250^\circ C$, eventualmente con adición de un agente de condensación. En calidad de disolvente entran en consideración, por ejemplo: alcoholes alifáticos (metanol, etanol), dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno, ácido acético glacial, ácido polifosfórico o ácido sulfúrico concentrado, representando los dos últimos ácidos al mismo tiempo agentes de condensación, que también pueden ser utilizados juntamente con otros disolventes. En 20
calidad de agente de condensación entran en consideración por lo demás también: $ZnCl_2$, clorhidrato de piridina, ácidos fuertes tales como HCl, ácido toluensulfónico, ácido trifluoroacético, y 25



también agentes de deshidratación tales como dicitohexilcarbodiimida, 1, 1-carbonildiimidazol, N-etoxicarboxi-2-etoxi-1, 2-dihidroquinoleína, etc. Los átomos de halógeno que entran en reacción en el procedimiento consisten especialmente en cloro o bromo.

5 Caso de que el anillo 7 esté cerrado a través del grupo -CYOH, el grupo -CYOH puede ser empleado también en una forma activada. Como forma activada se entiende en este caso la modificación funcional usual del grupo carboxilo o tiocarboxilo a formas más reactivas. Dichas formas activadas del grupo -CYOH son, por ejemplo:

10 el grupo -CYHal (Hal: átomo de halógeno, especialmente Cl ó Br), el grupo -CYOR (R = radical alcohilo con hasta 6 átomos de carbono, radical fenilo o bencilo eventualmente sustituido), el grupo -CN, -CNO₂ y similares. La ciclización se efectúa por ejemplo con eliminación de agua, un alcohol HOR o halogenuro de hidrógeno.

15

 El intercambio del sustituyente Y puede llevarse a cabo a temperaturas entre -40 y + 200°C. En calidad de disolvente entran en consideración, por ejemplo: tolueno, benceno, piridina, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, además

20 acetona, dioxano, tetrahidrofurano o también amoníaco líquido. Como reaccionantes se pueden utilizar, por ejemplo, para la introducción de azufre: pentasulfuro de fósforo; para el intercambio de azufre por oxígeno: H₂O₂, ácido nítrico, gases nitrosos y óxidos de metal pesado tales como óxido de mercurio, óxido de plata,

25 dióxido de manganeso; para el intercambio de NH por oxígeno: agua



o ácidos acuosos diluidos; para la introducción de NH₃ 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 nuevamente 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. Como aniones para estas sales entran en consideración los radicales ácidos conocidos y utilizables terapéuticamente.

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

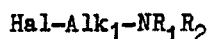
Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener uno o varios de los compuestos de acuerdo con el invento o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. 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 puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos para espolvorear, líquidos, polvos o aerosoles. En calidad de líquidos entran en consideración por ejemplo: soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, 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:

Las correspondientes piridil-(2)-fenilaminas en donde el enlace entre el átomo de nitrógeno en posición 10 y el átomo de carbono en posición 11 está abierto, pueden obtenerse por alcoholación de un compuesto de la fórmula VI (véase más abajo), en donde $R' = \text{Alk}_2\text{R}_3$, con un compuesto halogenado $\text{Hal}-\text{Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$ en un disolvente o agente de suspensión a temperaturas entre -70 y $+ 200^\circ\text{C}$ utilizando halogenuros de la fórmula



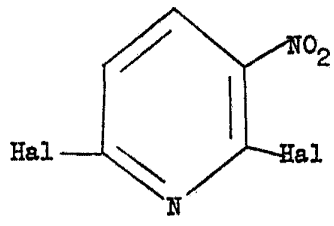
en donde Hal significa cloro o bromo. Como disolvente entran en consideración por ejemplo: dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, acetona, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol o éter-alcoholes tales como dietilénglicol. Convenientemente se trabaja en presencia de un agente aceptador de ácidos, tal como por ejemplo amida

25
1973

de sodio, hidruro de sodio o sodio finamente dividido (en disolventes inertes) o carbonato de potasio, carbonato de sodio, aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropilmetilamina o piridina. Este procedimiento puede ser modificado eventualmente también del siguiente modo: en lugar de la reacción con un compuesto Hal-Alk₁-NR₁R₂ se hace reaccionar en las mismas condiciones primero con un dihalogenuro Hal-Alk₁-Hal, siendo Hal igual o diferente y significando cloro o bromo, y a continuación se hace reaccionar con la amina NHR₁R₂. Caso de que R₃ signifique un grupo hidroxilo en posición 2 de Alk₂, en lugar del compuesto halogenado puede emplearse también óxido de etileno u óxido de etileno que está sustituido con un radical alcohilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. (Véase también solicitud de patente española N° 418.490).

Compuestos de la fórmula VI pueden obtenerse del siguiente modo:

Un compuesto de la fórmula III

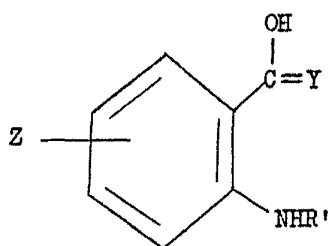


III



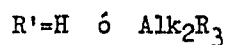
es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula IV

5



IV

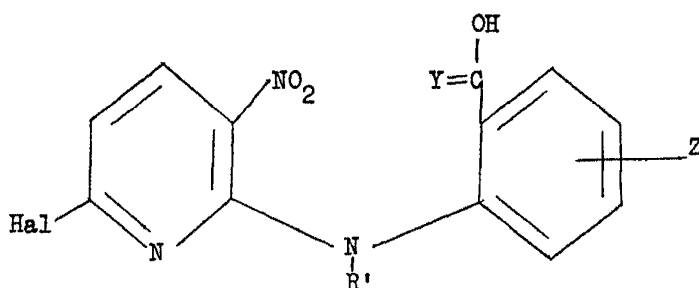
10



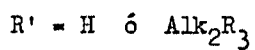
en un disolvente tal como un alcohol inferior, dioxano, dimetil-
formamida, con adición de un agente fijador de ácidos tal como
carbonato de potasio, carbonato de sodio, una amina terciaria y
compuestos similares, para formar un compuesto de la fórmula V

15

20



V



25



en donde Hal, Y, Z, Alk₂ y R₃ tienen los mismos significados que anteriormente.

5 Compuestos de partida de la fórmula V en donde Hal es flúor o bromo, pueden obtenerse también a partir de compuestos de la fórmula V, en donde Hal es cloro, del siguiente modo: Un compuesto de la fórmula V con Hal = Cl es calentado durante algunas horas (2 a 4) a 100 hasta 120°C en un autoclave con una solución acuoso-alcohólica saturada de amoníaco, el derivado de 6-aminopiridina formado de este modo es diazotado luego de manera conocida y es hecho reaccionar, con calentamiento, con hidrácido halogenado 10 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 flúoruro 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 15 de agua y alcohol, o mezclas de agua, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Para la preparación de los derivados fluorados se puede también descomponer térmicamente los fluoroboratos de diazonio anhidros.

20 Compuestos de la fórmula V, en los cuales Hal significa un átomo de bromo, pueden obtenerse 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 (obtenido a partir del correspondiente compuesto 6-amínico por acción de ácido nitroso) 25 mediante agentes de bromación tales como POBr₃, PBr₅ ó SOBr₂,



25 30 1973

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.

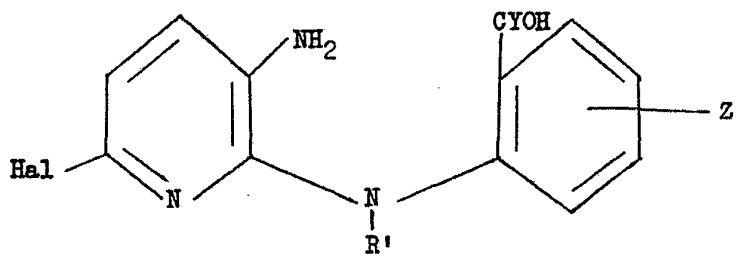
La 2-N-metil-N-(orto-carboxifenilamino)-3-nitro-6-cloropiridina se obtiene por ejemplo del siguiente modo:

Una mezcla de 116 g (0,6 moles) de 2,6-dicloro-3-nitropiridina, 90,8 g (0,6 moles) de ácido N-metilantranfílico, 98 g de carbonato de potasio y 2.000 ml de isopropanol es puesta en ebullición con agitación a reflujo durante 4 horas, la sal potásica precipitada es filtrada con succión, es disuelta en 700 ml de agua y con agitación se agregan 86 ml de ácido acético glacial al 96%. El jarabe precipitado cristaliza lentamente. La sustancia es recristalizada en cloroformo/bencina 1:1.

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 aminos, fórmula VI

5



10

VI



con frecuencia ya en mezcla con el compuesto cíclico deseado.

La ciclización es completada en general por medio de calentamiento.

15

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 contiene ya en parte el compuesto cíclico (5-amino-6-aza-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepin-11-ona. Tras separar por filtración el catalizador se completa el cierre de anillo por evaporación del disolvente en vacío. La sustancia es recristalizada en mucho dioxano.

20

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

25



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 de la solicitud de patente española antedicha, con un compuesto de la fórmula $\text{Hal-Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$ ($\text{Hal} = \text{cloro o bromo}$). Del compuesto de la fórmula I que en este caso resulta eventualmente como subproducto, el cual en lugar del grupo Alk_2R_3 contiene el grupo $\text{Alk}_1\text{NR}_1\text{R}_2$, se puede separar por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía y métodos similares.

10 Sustancias de partida de la fórmula IV no conocidas pueden ser obtenidas 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:

15 1.- La alcoholación directa de ácido antranílico 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).

20 2.- La alcoholación de ésteres de ácido antranílico con halogenuros de alcoholo de la fórmula $\text{HalAlk}_2\text{-R}_3$, sulfatos de dialcoholo o también con epóxidos alifáticos (2 a 6 átomos de carbono) y eventualmente por subsiguiente saponificación.

25 3.- La reacción de ácidos halógeno-benzoicos con aminas sustituidas $\text{R}_3\text{Alk}_2\text{-NH}_2$, que está descrita entre otros sitios



en Chem. Berichte 83, (1950), página 10.

El método 1, puede ser modificado también haciendo reaccionar ácidos antranílicos acilados en N con correspondientes halogenuros de alcohol o NaH o NaNH₂, en algunos casos también NaOH o KOH y otras sustancias alcalinas, y separando a continuación nuevamente el grupo acilo. Como especialmente favorable se ha manifestado en el presente caso una modificación análoga del método de R. A. W. Johnstone y otros, J. Chem. Soc. 1969, 2223-4, de acuerdo con la cual se someten a trifluoroacetilación aminas aromáticas, y la subsiguiente alcoholación y la separación del grupo acilo son posibles en una única etapa de trabajo.

Así, por ejemplo, el ácido 4-cloro-N-metilantranílico (ácido 2-metilamino-4-clorobenzoico) puede obtenerse 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 comienza a separarse por cristalización ya durante la reacción; 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 se agregan con agitación 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 mezola es agitada durante 2 horas más a 50 hasta 55°C, luego

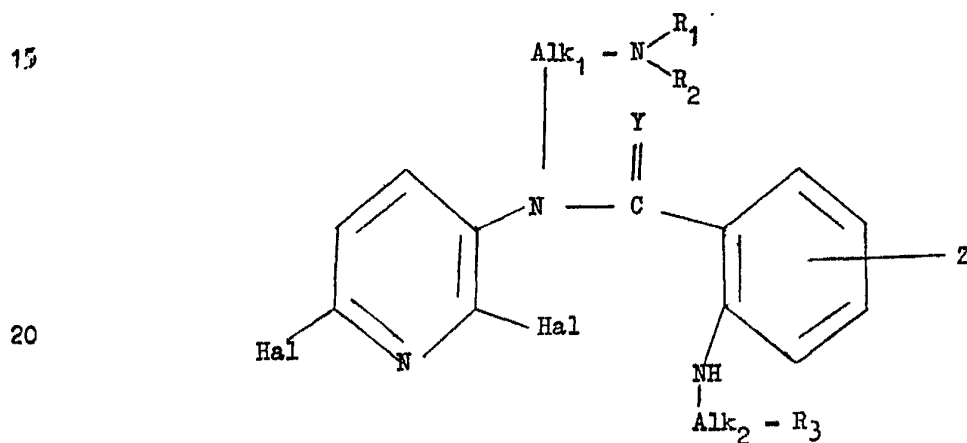


la acetona es separada por destilación, el residuo es calentado con 500 ml de agua, 500 ml de alcohol y 50 g de KOH durante una hora sobre el baño María. La solución es evaporada hasta sequedad, el residuo es disuelto en 500 ml de agua y acidificado con HCl, después de lo cual se separa por cristalización el producto deseado.

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

Este último método es apropiado especialmente también para la alcoholación de ácidos antranílicos sustituidos de modo negativo.

Compuestos de partida de la fórmula I con enlace de nitrógeno en posición 5 abierto (fórmula VII)

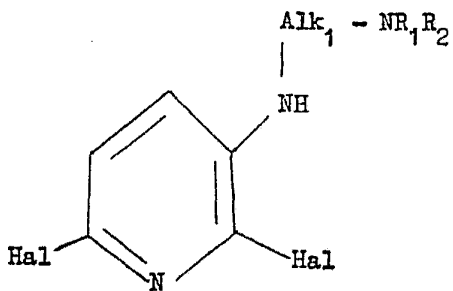


VII



se obtienen por ejemplo por reacción de un compuesto de la fórmula VIII

5

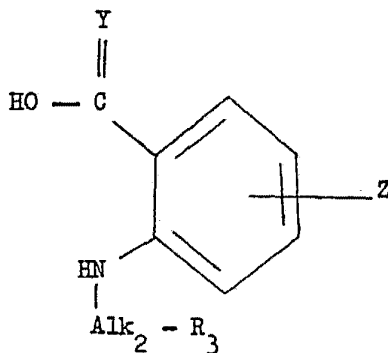


10

VIII

con un derivado de ácido antranílico de la fórmula IX

15



20

IX

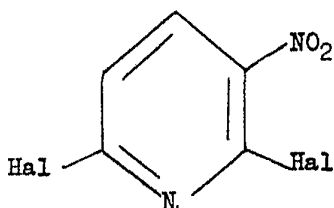
25

en donde, caso de que $Y = O$, el grupo $COOH$ puede estar presente tam



bién en forma activada, por ejemplo en forma de COCl , CON_3 . En general dicha activación puede llevarse a cabo "in situ", es decir una solución de compuesto IX en forma del ácido carboxílico es hecha reaccionar por ejemplo en un disolvente inerte, tal como dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno o un hidrocarburo clorado, en general a temperaturas entre 0 y 50°C , con PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 , o la correspondiente hidrazida de ácido es hecha reaccionar con gases nitrosos o HNO_2 y después de cesar la reacción se agrega el componente VIII. La reacción de VIII y IX se puede llevar a cabo también con adición de agentes de condensación tales como dicitclohexilcarbodiimida o 1-carboetoxi-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Compuestos de la fórmula VIII pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula X

15



20

X

en donde Hal significa un átomo de halógeno, tal como por ejemplo cloro, mediante hidrogenación catalítica usual del grupo nitro,

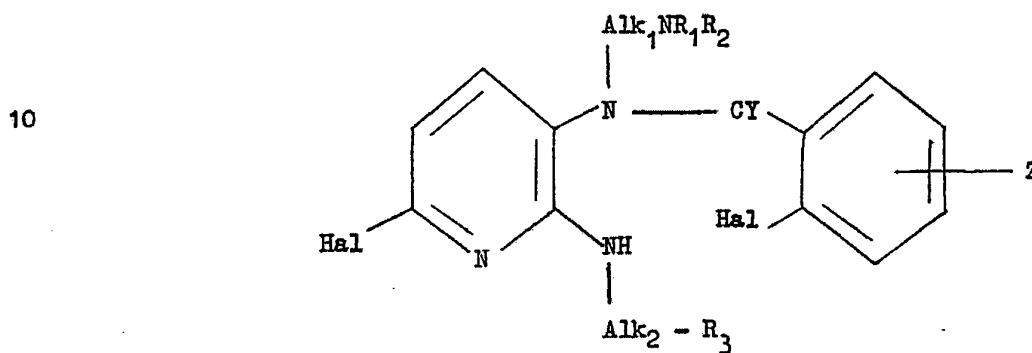
25



acilación del grupo amino obtenido (véase más abajo) y subsiguien-
te reacción del producto de reacción con un compuesto Hal-Alk₁R₁R₂,
en donde Hal significa cloro o bromo.

La preparación de sustancias de partida de la fórmula

5 XI



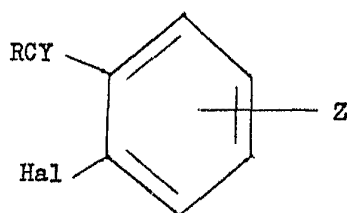
XI

se efectúa de manera enteramente análoga a la preparación de com-
puestos de la fórmula VII, con utilización de ácidos halogeno-an-
tranílicos adecuadamente sustituidos o de derivados de éstos de
la fórmula XII

25



5

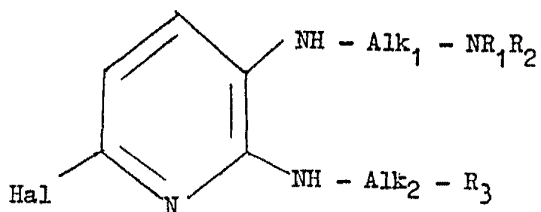


XII

10

R = OH, Hal (especialmente Cl o Br), N₃
y de las 2,3-diamino-6-cloropiridinas adecuadamente sustituidas
de la fórmula XIII

15



20

XIII

25

siendo hechas reaccionar estas últimas de modo selectivo en posi-
ción 3. Los derivados de ácido antranílico de la fórmula XII, ne-

cesarios para ello, son conocidos.

Las piridinas sustituidas de fórmula XIII necesarias pueden obtenerse a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridina, intercambiando primero el halógeno en posición 2, mediante reacción con una amina de la fórmula $R_3\text{-Alk}_2\text{-NH}_2$, por el radical $\text{NH-Alk}_2\text{-R}_3$ (análogamente al método indicado en la memoria de patente belga 764.794). Compuestos en los cuales Hal = F o Br, pueden obtenerse, de manera análoga a la arriba descrita, a partir de correspondientes compuestos 6-clorados mediante reacción con NH_3 y diazotación. Después de ello el grupo nitro es reducido, en general por medios catalíticos (por ejemplo hidrogenación en dioxano a 50°C y 50 atmósferas manométricas en presencia de níquel Raney) y seguidamente se introduce el radical $\text{Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ por reacción con un halogenuro de la fórmula $\text{Hal-Alk}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$ (Hal es preferiblemente cloro o bromo). Para ello debe acilarse el grupo amino en posición 3 y por lo demás se procede de manera enteramente análoga a como arriba se describe en el caso de la preparación de los ácidos antranílicos sustituidos.

Por ejemplo, se obtiene 2-metilamino-3- α -dimetilamino-etilamino-6-cloropiridina del siguiente modo:

60 g de 2-metilamino-3-nitro-6-cloropiridina son hidrogenados a 50°C/50 atmósferas manométricas en 450 ml de dioxano con 20 g de níquel Raney. La solución de hidrogenación es filtrada y con agitación se añaden 40 ml de anhídrido acético; se deja reaccionar ulteriormente sobre el baño María durante 30 minutos, lue-



go se evapora el dioxano en vacío en el evaporador rotatorio, y el residuo es recristalizado en isopropanol/bencina. Rendimiento: 41 g; punto de fusión 164-166°C. 37 g de la 2-metilamino-3-acetamino-6-cloropiridina obtenida son disueltos en 400 ml de dimetilformamida anhidra, con agitación y bajo atmósfera de N₂ se agregan 6 g de hidruro de sodio al 80%, se agita durante 15 minutos, luego se agregan 22 g de cloruro de N,N-dimetilaminoetilo y se agita durante 2 horas a 50°C. La dimetilformamida es evaporada en vacío en el evaporador rotatorio y el residuo (24 g) es puesto en ebullición a reflujo durante 3 horas en una mezcla de 250 ml de etanol, 30 g de KOH y 60 ml de agua. La solución es acidificada con ácido clorhídrico diluído y es evaporada hasta sequedad, el residuo es recogido en agua, filtrado y alcalinizado con KOH. El aceite que se separa es recogido en éter, la solución en éter es secada con MgSO₄ y evaporada. La base siruposa puede ser hecha reaccionar ulteriormente de modo directo. Rendimiento 20 g, sal de HCl, punto de fusión 210 hasta 212°C.

No obstante, también pueden hacerse reaccionar entre sí compuestos de las fórmulas VIII y IX en disolventes inertes tales como alcoholes, dioxano, tetrahidrofurano, con adición de agentes aceptadores de ácido tales como carbonato de potasio, piridina o aminas terciarias, estando presente el derivado de ácido antranílico de fórmula IX durante la reacción en forma de sal de metal alcalino o de sal de amonio. Las temperaturas en esta reacción se encuentran entre 50 y 150°C. Un exceso del componente VIII es



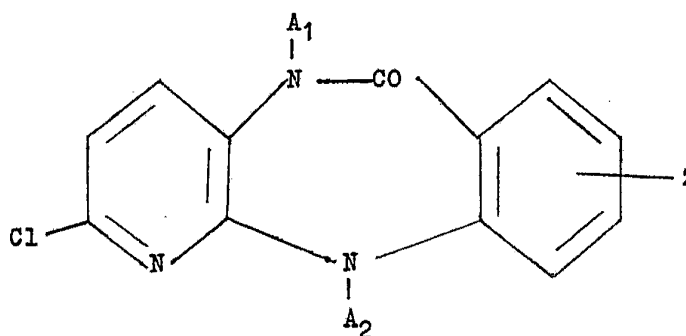
conveniente con el fin de reprimir la porción de los productos secundarios, en los cuales han reaccionado ambos átomos de halógeno del compuesto VIII. El producto final resulta en forma de sal de metal alcalino o de sal de amonio y es tratado con ácidos diluídos.

5 En los compuestos así obtenidos se puede transformar entonces de manera usual el grupo CYOH (especialmente -COOH o -CSOH) en una forma activada, tal como por ejemplo el grupo de halogenuro de ácido o el grupo de éster alcohólico de ácido.

Ejemplos individuales de la fórmula XIV

10

15



XIV

20

están recopilados en la siguiente Tabla

25



5

10

15

20

25

Ejemplo	Fórmula estructural			Punto de fusión
	A ₁	A ₂	Z	
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	261-263°C; (Clorhidrato)
2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \quad \text{O}$	CH_3	H	223-226°C; (Clorhidrato)
3	$-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	CH_3	H	180-182°C; (Base)
4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$	CH_3	H	246-248°C; (Clorhidrato)
5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	C_2H_5	H	240-242°C; (Clorhidrato)
6	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	2- CH_3	268-270°C; (Clorhidrato)
7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	2-Cl	272-274°C; (Clorhidrato)
8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	3-Cl	258-260°C; (Clorhidrato)

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el 6 de septiembre de 1972, bajo el N° A 7644/72, V/12e₃, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

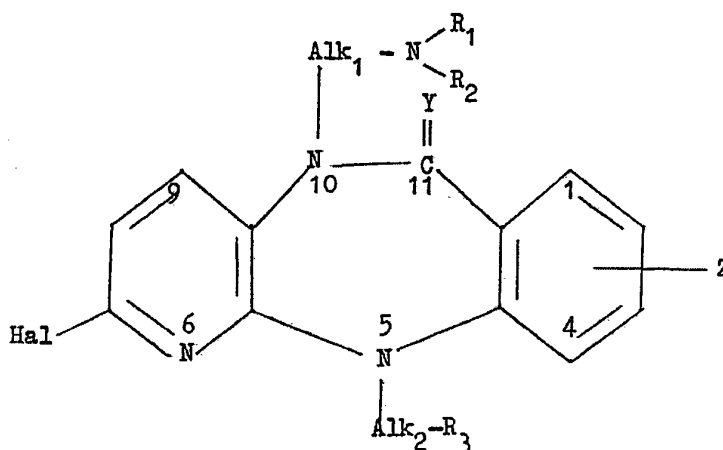
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten 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:

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

10

15



20

I

en donde Alk₁ y Alk₂ pueden significar grupos alcohileno iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono, R₁ y R₂ pueden significar grupos alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono que también juntamente con el átomo de N pueden formar un anillo de 4 hasta

25

10 E.



7 miembros, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de azufre u otro grupo $>NH-$ o $>NR-$, 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 puede 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 grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, así como de sales de éstos, caracterizado porque se cicliza para formar el anillo de 7 miembros un compuesto de la fórmula I, en donde o bien un enlace del átomo de nitrógeno en posición 5 está abierto hacia uno de los dos anillos de 6 miembros, conteniendo este átomo de nitrógeno un átomo de hidrógeno, y encontrándose un átomo de halógeno en el lugar correspondiente de uno de los dos anillos de 6 miembros, o bien el enlace del átomo de nitrógeno en posición 10 está abierto hacia el átomo de carbono en posición 11, conteniendo el átomo de nitrógeno en posición 10 nuevamente un átomo de hidrógeno, y el átomo de carbono en posición 11 es componente del grupo $-COH$, que también puede estar presente en una forma activada; y eventualmente en compuestos de la fórmula I el sustituyente Y es intercambiado por azufre mediante reacción con sulfuros inorgánicos, por oxígeno mediante reacción con óxidos inorgánicos, peróxido de hidrógeno o derivados de peróxido de hidró-



geno, o por el grupo NH por medio de reacción con NH_3 o con sustancias que proporcionan NH_3 .

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos obtenidos son transformados en sus sales.

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 con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 10 ENE. 1974
P. A. Fernando de Elizaburu
Por Poder. *[Signature]*

15