

419432



F.C. 30-9-75

P.- 55.529

1562 B

Int. Cl.:	C07D/A61K
-----------	-----------

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

con domicilio en 35 Boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia.

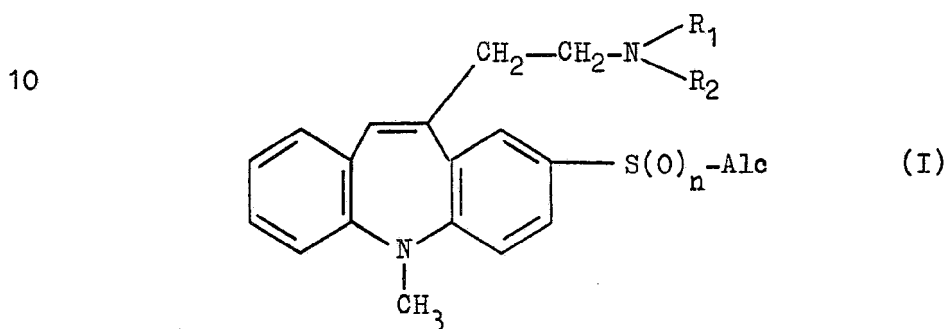
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
5-METIL-11-(β -ALCOHILAMINOETIL) [5H] DIBENZO-
[b,f] AZEPINAS"

(Clase Internacional C07d)

419432



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de derivados de las 5-metil-11(β -alcoholaminoetil)/5H/-dibenzo[b,f]azepinas, así como de sus sales de adición con los ácidos, caracterizándose dichos derivados porque responden a la fórmula I :



en la cual R_1 representa un radical alcoholo que contiene como máximo 4 átomos de carbono, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene como máximo 4 átomos de carbono, n puede ser igual a 0 ó 1 ó 2, y Alc representa un radical alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono.

Entre los compuestos, obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, se citarán más particularmente:

13-11-73

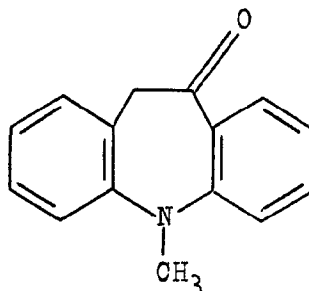
419432



5 - los derivados que responden a la fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos, en la cual Alc representa un radical etilo, n es igual a 0 ó 2, y R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, y en particular los descritos en los ejemplos.

El procedimiento de preparación de los derivados de fórmula I, objeto de la invención, se caracteriza porque se hace reaccionar un producto de la fórmula II :

10



15

(II)

20

con la N-bromosuccinimida en el seno de dimetilformamida para obtener el producto de fórmula III:

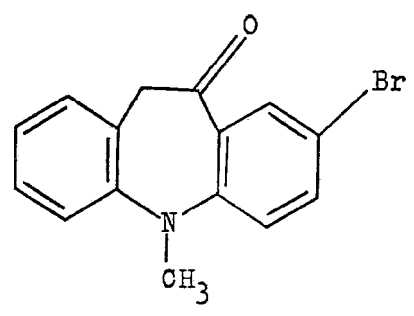
25

13-11-73

419432



5

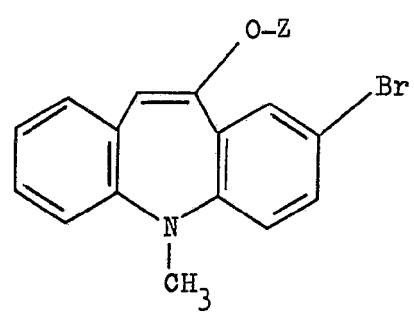


(III)

10

se somete éste a la acción de un ortoformiato de alcoholo de fórmula $HC(-O-Z)_3$, en la cual Z representa un radical alcoholo inferior, para obtener un producto de fórmula IV:

15



(IV)

20

25

en la que Z representa un radical alcoholo inferior, se trata dicho producto con un alcoholmercaptato cu-

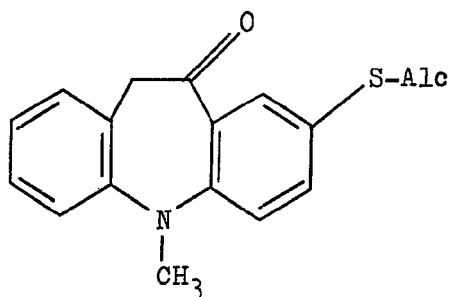
419432



proso de fórmula Cu-S-Alc en la que Alc representa un radical alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, y se hidroliza después el producto formado para obtener un producto de fórmula V :

5

10

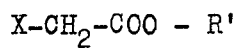


(V)

15

en la que Alc representa un radical alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, se hace reaccionar el producto de fórmula V con un halógenoalcanoato de alcoholo de fórmula VI:

20



(VI)

25

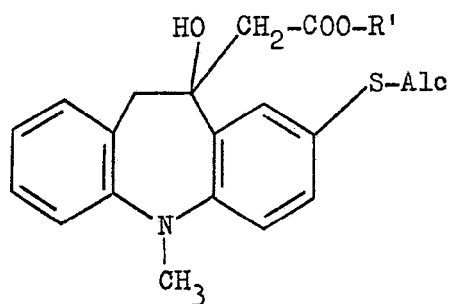
en la que X es un halógeno distinto del flúor y R' re-

419432



presenta un radical alcoholo inferior, en presencia de zinc, para formar un producto de fórmula VII :

5

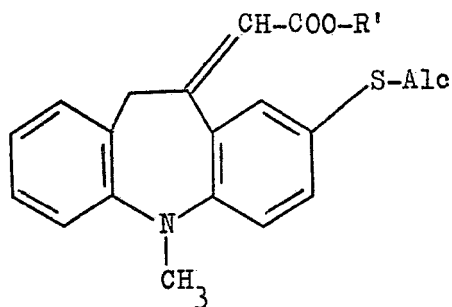


(VII)

10

en la que R' y Alc tienen los significados ya indicados, producto que se deshidrata en medio ácido para formar un éster etilénico de fórmula VIII:

15

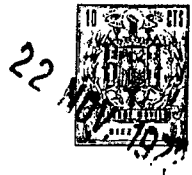


(VIII)

20

25

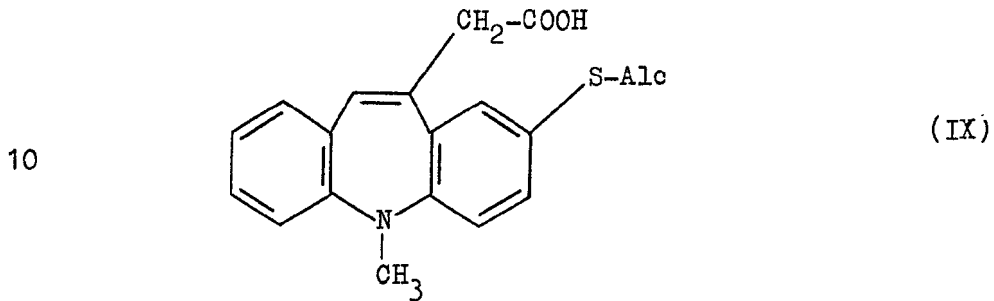
13-11-73



419432

en la cual R' y Alc tienen los significados ya indica
dos, se somete éste a la acción de un agente de saponificación, y seguidamente de un ácido para obtener un ácido de fórmula IX:

5



15 en la cual Alc tiene el significado ya indicado, se transforma éste en un derivado funcional de la función ácido, se somete el derivado obtenido a la acción de una amina de fórmula X:

20



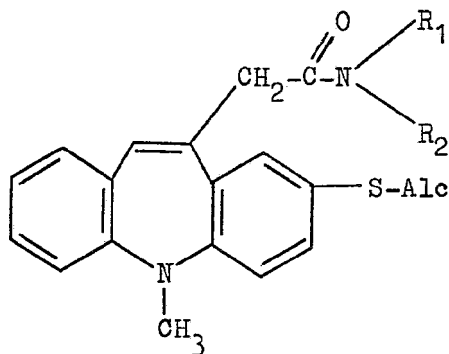
25

419432



en la cual R_1 y R_2 tienen los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula XI:

5



10

(XI)

15

en la cual R_1 , R_2 y Alc tienen los significados ya indicados, se somete el producto citado a la acción de un hidruro mixto de metal alcalino para obtener un producto de fórmula I en la cual n es igual a 0 y Alc, R_1 y R_2 tienen los significados ya indicados, se somete, si viene al caso, dicho producto de fórmula I, bien sea a la acción de un agente oxidante para obtener un producto de fórmula I en la cual n es igual a 1 ó 2 y Alc, R_1 y R_2 tienen los significados ya indicados, bien sea, cuando en dicho producto de fórmula I, n es igual a 0 y Alc tiene el significado anterior-

20

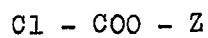
25

419432



mente citado, y R_1 y R_2 representan un radical metilo, a la acción de un cloroformiato de alcohol de fórmula:

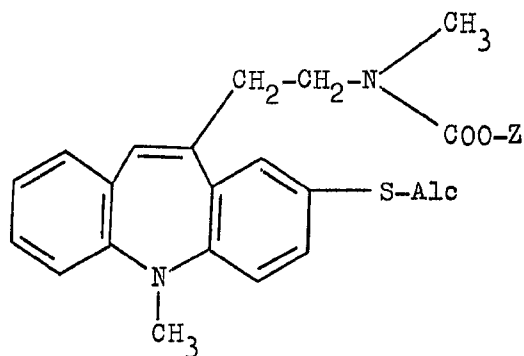
5



10

en la cual Z representa un alcohol inferior, para obtener un producto de fórmula XII:

15



(XII)

20

en la cual Z representa un alcohol inferior, Alc tiene el significado ya indicado, y o bien se saponifica

25

13-11-73

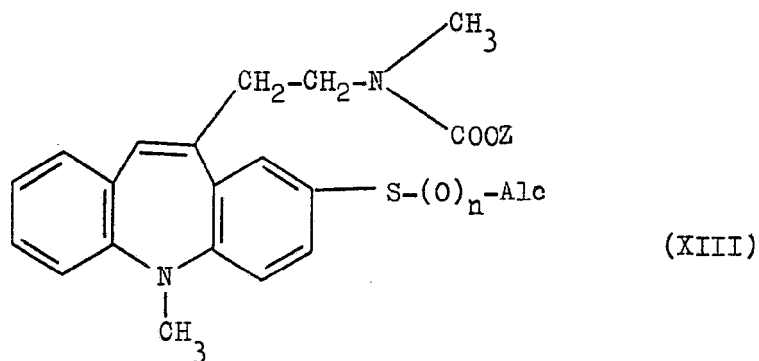
419432



y se descarboxila el producto de fórmula XII para obtener un producto de fórmula I, en la cual R_1 representa un radical metilo, R_2 representa un átomo de hidrógeno y n es igual a 0 y Alc tiene el significado ya indicado, o bien se hace reaccionar el producto de fórmula XII con un agente oxidante para obtener un producto de fórmula XIII:

10

15



20

25

en la cual n es igual a 1 ó 2, Alc y Z tienen los significados ya indicados, que se saponifica y se descarboxila para obtener un producto de fórmula I en la cual n es igual a 1 ó 2, R_2 representa un átomo de hidrógeno, R_1 representa un radical metilo y Alc tiene el significado ya indicado.

419432



La invención tiene por objeto, además,
un procedimiento de preparación de las sales de adic-
ción con los ácidos, de los derivados definidos por
la fórmula I, caracterizándose dicho procedimiento
5 por el hecho de que se hacen reaccionar con dichos de-
rivados de fórmula I, los ácidos minerales u orgánicos
correspondientes.

Se pueden preparar ventajosamente sales
de adición de los productos de fórmula I, haciendo
10 reaccionar en proporciones sensiblemente estequiomé-
tricas un ácido mineral u orgánico con dicho produc-
to de fórmula I. Las sales se pueden preparar sin ais-
lar las bases correspondientes.

Las sales de adición con los ácidos pue-
den ser, por ejemplo, las sales formadas con los áci-
15 dos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fos-
fórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico,
succínico, tartárico, cítrico, oxálico, bencílico,
glioxílico, aspártico, alcanosulfónico y arilsulfóni-
20 co.

En condiciones preferentes de utiliza-
ción del procedimiento de la invención, el procedimien-
to de preparación de los derivados de fórmula I, arri-
ba descrito, se caracteriza, además, porque:

25 a) el ortoformiato de alcohol de fórmula $RC(-O-Z)_3$

419432

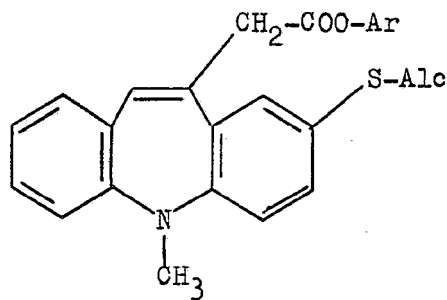


es el ortoformiato de metilo o de etilo;

b) el halogenoalcanoato de alcohol inferior es un cloroalcanoato o un bromoalcanoato de alcohol inferior, tal como el cloroacetato de etilo o el bromoacetato de etilo;

c) la deshidratación del producto de fórmula VII se efectúa por medio de un ácido mineral fuerte o de un ácido arilsulfónico;

d) el derivado funcional del ácido de fórmula IX es un éster de fenilo sustituido de fórmula XIV;



(XIV)

en la cual Alc tiene el significado ya indicado y Ar representa un radical fenilo sustituido especialmente con un grupo nitro en posición para;

e) el éster de paranitrofenilo de fórmula XIV se obtiene por condensación de un ácido de fórmula IX, con el

419432



paranitrofenol en presencia de una dialcoholcarbodiimida o de una dicicloalcoholcarbodiimida;

f) el hidruro mixto de metal alcalino es el hidruro de aluminio y litio;

5 g) el agente oxidante es agua oxigenada.

Los productos de fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, poseen propiedades farmacológicas muy interesantes; están dotados particularmente de propiedades antidepresivas y neurosedantes.

10

Debido a sus propiedades, estos productos pueden encontrar empleo en terapéutica como medicamentos y en particular como medicamentos antidepresivos o neurosedantes.

15

Estos medicamentos encuentran aplicación en el tratamiento de los estados depresivos, por ejemplo, en los estados de ansiedad.

20

La dosis usual es variable según la afección de que se trate, según el producto utilizado, según el paciente sometido a tratamiento, y según la vía de administración. Aquella puede ser, por ejemplo, de 25 a 250 mg por día en el hombre.

25

Los derivados de fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear para preparar composiciones

419432



farmacéuticas que contienen a título de principio activo al menos uno de dichos productos.

Los productos de fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva o parenteral; estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y se pueden presentar en las formas farmacéuticas utilizadas corrientemente en medicina humana, como por ejemplo, comprimidos, simples o en forma de grageas, cápsulas gelatinosas, granulados, supositorios y preparaciones inyectables; dichas composiciones se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos se pueden incorporar a excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como el talco, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los derivados parafínicos, los glicoles, los diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, y los agentes de conservación.

El procedimiento de la invención permite obtener los productos intermedios nuevos siguientes:

13-11-73

419432



- los productos de fórmula V, y en particular la 2-etiltio-5-metil-10,11-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina-11-ona;
- los productos de fórmula VII, y en particular la 2-etiltio-5-metil-11-hidroxi-11-etoxicarbonilmetil-10,11-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina;
- los ésteres etilénicos de fórmula VIII, y en particular la 2-etiltio-5-metil-11-etoxicarbonilmetilén-10,11-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina;
- los ácidos de fórmula IX, y en particular la 2-etiltio-5-metil-11-carboximetil/5H/dibenzo/b,f/azepina;
- los productos de fórmula XI, y en particular la 2-etiltio-5-metil-11-(dimetilcarbamoilmetil)/5H/dibenzo/b,f/azepina.

A continuación se darán, a título no limitante, ejemplos de realización de la invención.

Ejemplo 1: 2-Etiltio-5-metil-11-(β-dimetilaminoetil)/5H/dibenzo/b,f/azepina, y su clorhidrato

Etapa A: 2-Bromo-5-metil-10,11-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina-11-ona:

Se disuelven, en atmósfera de nitrógeno, 25 g de 5-metil-10,11-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina

419432



10-ona en 250 cm³ de dimetilformamida, y se añaden luego, a la temperatura ambiente y en quince minutos, 22,81 g de N-bromosuccinimida. Se mantiene en agitación durante treinta minutos a la temperatura ambiente, y se vierte luego la mezcla de reacción sobre dos litros de agua de hielo. Se extrae con éter, se lava con agua, se seca la solución obtenida sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad.

Se obtienen 34 g de 2-bromo-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-11-ona, que se redissuelven en 100 cm³ de acetato de etilo a reflujo. Se filtra en caliente y se concentra hasta que comienza la cristalización. Se enfría con hielo durante treinta minutos, se filtra con succión y se lava el precipitado con acetato de etilo. Después de secado a presión reducida, se obtienen 29,5 g de 2-bromo-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-11-ona en forma de un producto cristalizado de color amarillo pálido, que funde a 128°C-129°C.

Análisis: C₁₅H₁₂BrNO

Calculado:	C% 59,62	H% 4,00	Br% 26,44	N% 4,63
Encontrado:	59,3	3,8	26,1	4,5

Etapa B: 2-Bromo-5-metil-11-etoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina:

419432

22



Se calienta a 70°C una suspensión de 29,5 g de 2-bromo-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-b,f-azepina-11-ona, 295 cm³ de etanol y 29,5 cm³ de ortoformiato de etilo. Se añade a continuación, en pequeñas fracciones, 1 g de ácido paratoluenosulfónico. Se mantiene la solución a 70°C durante una hora y treinta minutos, y se añaden después, en caliente y gota a gota, 15 cm³ de trietilamina, y se deja enfriar. El producto cristaliza. Se diluye con 300 cm³ de agua destilada, y se agita a la temperatura ambiente durante treinta minutos. Se filtra con succión, se lava con agua, y se seca el precipitado formado.

Se obtienen 31,8 g de 2-bromo-5-metil-11-etoxi-5H-dibenzo-b,f-azepina en forma de un producto cristalizado de color amarillo pálido, que funde a 131°C.

Análisis: C₁₇H₁₆BrNO

Calculado:	C% 61,83	H% 4,88	Br% 24,19	N% 4,24
Encontrado:	61,8	5,0	24,2	4,3

Etapa C: 2-Etiltio-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-b,f-azepina-11-ona:

Se introducen 31,8 g de 2-bromo-5-metil-11-etoxi-5H-dibenzo-b,f-azepina, y 17,85 g de etilmer

419432



captato cuproso, en 320 cm³ de quinoleína de 99% de
pureza y 48 cm³ de piridina. Se lleva a reflujo du-
rante cinco horas, y luego, después de enfriar, se
vierte la solución obtenida sobre 4 litros de ácido
5 clorhídrico 6 N. Se agita durante treinta minutos a
la temperatura ambiente, se extrae con cloruro de me-
tileno, se lava con ácido clorhídrico 2 N, y luego
con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato de
magnesio y se evapora a sequedad. Se obtienen 30 g
10 de un producto que se purifica por cromatografía so-
bre gel de sílice eluyendo con mezcla benceno-aceta-
to de etilo (9:1). Se obtienen, después de la evapora-
ción del eluyente, 27,1 g de 2-etiltio-5-metil-10,11-
-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina-11-ona en forma de un
15 producto cristalizado de color amarillo pálido, que
funde a 54°C-55°C.

Análisis: C₁₇H₁₇NOS

Calculado: C% 72,04 H% 6,04 N% 4,94 S% 11,31

Encontrado: 72,1 5,8 5,0 11,1

20

Etapa D: 2-Etiltio-5-metil-11-hidroxi-11-etoxicarbo-
nilmetil-10,11-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina:

25

1) Preparación del complejo zíncico del bromo-acetato
de etilo:

419432



5 El complejo zíncico del bromo-acetato de etilo se obtiene haciendo reaccionar el zinc sobre una solución de bromo-acetato de etilo en metilal a reflujo, y se obtiene así una solución de complejo zíncico del bromo-acetato de etilo 0,84 M.

2) Condensación:

10 Se disuelven 22,7 g de 2-etiltio-5-metil-10,11-dihidro[5H]dibenzo[b,f]azepina-11-ona en 290 cm³ de tetrahidrofurano, y se añaden, a una temperatura comprendida entre 8°C y 10°C, en veinte minutos aproximadamente, 300 cm³ de una solución de complejo zíncico del bromo-acetato de etilo 0,84 M. Se
15 agita durante tres horas a 10°C, y se mantiene luego durante dieciséis horas a 0°C.

20 Se añade después gota a gota, manteniendo la temperatura inferior a 10°C, una solución de 120 g de cloruro de amonio en 1,2 litros de agua destilada. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se destila a sequedad a presión reducida, obteniéndose 35 g de 2-etiltio-5-metil-11-hidroxi-11-etoxicarbonilmetil-
25 -10,11-dihidro[5H]dibenzo[b,f]azepina en forma de un producto aceitoso de color amarillo, soluble en los

419432



disolventes clorados, los alcoholes y el acetato de etilo, e insoluble en agua.

Este producto se utiliza como tal en la etapa siguiente.

5 Espectro Infrarrojo (cloroformo)

Presencia de aromáticos a 1602 cm^{-1} y 1588 cm^{-1} , de -OH a 3476 cm^{-1} , y de carbonilo a 1712 cm^{-1} .

Espectro Ultravioleta (etanol)

10 Máximo a 280 nm $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 442$ $\epsilon = 16400$
Máximo a 380 nm $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 6$

Etapa E: 2-Etiltio-5-metil-11-etoxicarbonilmetil-
-10,11-dihidro/5H/dibenzo/b,f/azepina:

15

Se introducen 35 g de 2-etiltio-5-metil-11-hidroxi-11-etoxicarbonilmetil-10,11-dihidro/5H-dibenzo/b,f/azepina, en 500 cm^3 de metanol y 50 cm^3 de ácido clorhídrico 2 N. Se agita durante tres horas a la temperatura ambiente, y luego se vierte sobre aproximadamente 2 kg de hielo, se extrae con acetato de etilo, y se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad a presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con mezcla benceno-acetato de etilo (98:2) y,

25

13-11-73

419432



después de la evaporación del eluyente, se obtienen 27,3 g de 2-etiltio-5-metil-11-etoxicarbonilmetilen-10,11-dihidro/5Hdibenzo/b,fazepina.

5 El producto se presenta en forma de un aceite de color amarillo, soluble en los alcoholes, en los disolventes clorados y en el acetato de etilo, e insoluble en agua.

Espectro Infrarrojo (cloroformo)

10 Ausencia de -OH, presencia de carbonilo a 1699 cm^{-1} .

Espectro Ultravioleta (etanol)

Máximo a 272-273 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 685$ $\epsilon = 24600$

Inflexión a 292 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 520$

15 Máximo a 384 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 186$ $\epsilon = 6700$

Etapa F: 2-Etiltio-5-metil-11-carboximetil/5Hdibenzo-b,fazepina:

20 Se introducen 27,3 g de 2-etiltio-5-metil-11-etoxicarbonilmetilen-10,11-dihidro/5Hdibenzo/b,fazepina en 750 cm^3 de etanol, se agita hasta disolución total y se añaden 120 g de potasa. Se mantiene durante treinta minutos a la temperatura ambiente,
25 y luego se vierte sobre una mezcla de 2 kg de hielo y

419432



22

270 cm³ de ácido clorhídrico. Se agita durante treinta minutos, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad en el vacío. Se redisuelven los 23 g del producto obtenido en 200 cm³ de acetato de etilo a reflujó, se filtra y se concentra ligeramente. Se ceba la cristalización, se enfría en hielo durante treinta minutos, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca a presión reducida, obteniéndose 19,64 g de 2-etiltio-5-metil-11-carboximetil/5H/dibenzo/b,f/azepina que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

Para el análisis, se hace recrystalizar el compuesto en acetato de etilo, presentándose en forma de un sólido cristalino amarillo, que funde a 164°C.

Análisis: C₁₉H₁₉NO₂S

Calculado:	C% 70,12	H% 5,88	N% 4,03	S% 9,85
Encontrado:	69,9	6,0	4,1	9,5

Etapa G: 2-Etiltio-5-metil-11-(p-nitrofenoxicarbonil)-metil-5H/dibenzo/b,f/azepina:

Se ponen en suspensión 2 g de 2-etiltio-5-metil-11-carboximetil/5H/dibenzo/b,f/azepina en 40

419432



cm³ de acetato de etilo, se calienta hasta disolución, se deja luego enfriar y se añaden 840 mg de paranitrofenol. Después de la disolución total, se añaden 1,28 g de dicitclohexilcarnodiimida en solución en 4,8 cm³ de acetato de etilo. Se lleva a reflujo durante una hora con agitación, se añaden 130 mg de dicitclohexilcarbodiimida, y se agita luego durante treinta minutos más a reflujo. Se enfría, se filtra con succión el precipitado formado, y se destila a sequedad a presión reducida. Se obtienen 3,9 g de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla benceno-acetato de etilo (98:2). Se obtienen 2,4 g de 2-etiltio-5-metil-11-(paranitrofenoxicarbonil)metil/5H/dibenzo/b,f/azepina en forma de un producto aceitoso amarillo soluble en acetato de etilo, etanol y cloroformo, e insoluble en agua.

15 Espectro Infrarrojo (cloroformo)

Presencia de C=O a 1763 cm⁻¹, de aromáticos y de C=C conjugado a 1618 cm⁻¹, 1594 cm⁻¹, 1575 cm⁻¹ y 1488 cm⁻¹, de NO₂ a 1522 cm⁻¹ y 1347 cm⁻¹.

20 Espectro Ultravioleta (etanol)

Máximo a 263 nm $E_1^{1\%} = 860$ $\epsilon = 38400$

25 Etapa H: 2-Etiltio-5-metil-11-dimetilcarbamoilmetil-
/5H/dibenzo/b,f/azepina:

419432



Se disuelven 11,35 g de 2-etiltio-5-metil-11-(paranitrofenoxicarbonil)metil/5H/dibenzo/b,f/azepina en 45 cm³ de cloroformo y se agita hasta disolución. Se añaden luego gota a gota durante diez minutos aproximadamente 12 cm³ de dimetilamina en solución en 45 cm³ de cloroformo. Se agita durante una hora a la temperatura ambiente, y se vierte a continuación sobre unos 250 cm³ de agua y hielo. Se decanta, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad a presión reducida. Se obtienen 9 g de 2-etiltio-5-metil-11-dimetilcarbamoilmetil/5H/dibenzo/b,f/azepina, que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

El compuesto se presenta en forma de un aceite amarillo, soluble en cloroformo, etanol y acetato de etilo, e insoluble en agua.

Espectro Infrarrojo (cloroformo)

Presencia de amida: banda compleja a 1643 cm⁻¹ y 1634 cm⁻¹; de aromáticos y de C=C a 1597 cm⁻¹, 1561 cm⁻¹ y 1578 cm⁻¹.

Espectro Ultravioleta (etanol)

Inflexión a 219 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 692$	
Máximo a 261 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 888$	$\epsilon = 31200$
Inflexión a 343 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 24$	

419432



Etapa I: 2-Etiltio-5-metil-11-(β -dimetilaminoetil)-
/5H/dibenzo/b,f/azepina y su clorhidrato:

Se disuelven 9 g de 2-etiltio-5-metil-11-
5 -dimetilcarbamoilmetil/5H/dibenzo/b,f/azepina en 270
cm³ de tetrahidrofurano, y se añaden por pequeñas frac-
ciones, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C,
2,2 g de hidruro de aluminio y litio. Se mantiene du-
rante dos horas a la temperatura ambiente, se enfría
10 a 0°C, se añade acetato de etilo, y seguidamente una
solución de hidróxido de sodio 2N a fin de descompo-
ner el precipitado formado. Se elimina por filtración
la materia insoluble, se decanta la fase orgánica, se
extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se lavan
15 las fases orgánicas reunidas con agua, se seca sobre
sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con
mezcla ciclohexano-cloroformo-trietilamina (60:30:10)
y, después de la evaporación del eluyente, se obtie-
20 nen 7,1 g de 2-etiltio-5-metil-11-(β -dimetilaminoe-
til)/5H/dibenzo/b,f/azepina bruta.

Clorhidrato:

Se disuelve el producto obtenido en 200
cm³ de acetato de etilo, y se añade a continuación go-
25 ta a gota una solución saturada de ácido clorhídrico

419432



2-etiltio-5-metil-11-(β -dimetilaminoetil)/5Hdibenzo-
b,fazepina, obtenido según el procedimiento indicado
en el ejemplo 1, en 42,5 cm³ de ácido acético. Se ca-
lienta a 65°C aproximadamente, y se añaden después go-
5 ta a gota, en diez minutos, 5,1 cm³ de agua oxigenada
al 30%. Se agita durante cuatro horas a esta tempera-
tura, se enfría seguidamente, se vierte sobre aproxi-
madamente 200 cm³ de agua y hielo, y se alcaliniza la
solución por adición de lejía de sosa. Se extrae con
10 cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre
sulfato de magnesio y se destila a sequedad a presión
reducida. Se cromatografía el residuo sobre gel de sí-
lice, eluyendo con mezcla cloroformo-metanol (95:5),
y se destila el eluyente.

15 Se obtienen 2,85 g de 2-etilsulfonil-
-5-metil-11-(β -dimetilaminoetil)/5Hdibenzo/b,faze-
pina.

Clorhidrato:

20 Se disuelve el producto obtenido en 50
cm³ de isopropanol y se añade, gota a gota, una solu-
ción saturada de gas clorhídrico en isopropanol hasta
la obtención de un pH ácido. Se obtiene un precipitado
que se redisuelve por calentamiento, se filtra y se
concentra a aproximadamente 25 cm³. Se enfría en hie-
25 lo, se filtra con succión, se lava con isopropanol y

419432



se seca a presión reducida. Se obtienen 2,1 g de clorhidrato de 2-etilsulfonil-5-metil-11-(β -dimetilaminoetil/5Hdibenzo/b,fazepina, que se hace recrystalizar en isopropanol.

5 El compuesto se presenta en forma de un producto blanco cristalizado, soluble en etanol, cloroformo y agua, poco soluble en acetato de etilo e isopropanol, que funde a 206°C.

Análisis: $C_{21}H_{27}ClN_2O_2S$

10 Calculado: C% 61,98 H% 6,69 Cl% 8,71 N% 6,88
S% 7,88
Encontrado: C% 61,9 H% 7,0 Cl% 8,4 N% 6,9
S% 7,8

15 Ejemplo 3: 2-Etiltio-5-metil-11-(β -metilaminoetil)-
5Hdibenzo/b,fazepina y su fumarato

Etapa A: 2-Etiltio-5-metil-11-(β -metilaminoetil)-N-
-etoxicarbonil/5Hdibenzo/b,fazepina:

20 Se disuelven 4,5 g de 2-etiltio-5-metil-11-(β -dimetilaminoetil)/5Hdibenzo/b,fazepina, obtenida según el procedimiento indicado en el ejemplo 1, en 45 cm³ de benceno. Se agita hasta disolución, y se
25 añaden gota a gota 4,5 cm³ de cloroformato de etilo.

419432²²



5 Se lleva a reflujo durante cinco horas, se enfría de nuevo, se vierte en una mezcla de agua y hielo, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, con ácido clorhídrico 2 N, y luego de nuevo con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad a presión reducida.

10 Se obtienen 5,2 g de 2-etiltio-5-metil-11-(β -metilaminoetil)-N-etoxicarbonil/5H/dibenzo/b,f/azepina, que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

El compuesto se presenta en forma de un aceite amarillo, soluble en cloroformo, etanol y acetato de etilo, e insoluble en agua.

Espectro Infrarrojo (cloroformo)

15 Presencia de carbonilo, banda compleja hacia 1691 cm^{-1} , y de aromáticos a 1595 cm^{-1} y a 1577 cm^{-1} .

Espectro Ultravioleta (etanol)

20 Inflexión a 220 nm $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 531$
Máximo a 262 nm $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 755$ $\epsilon = 30000$
Inflexión a 344 nm $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 22$

25 Etapa B: 2-Etiltio-5-metil-11-(β -metilaminoetil)/5H-dibenzo/b,f/azepina y su fumarato:

419432



Se introducen 4 g de 2-etiltio-5-metil-
-11-(β -metilaminoetil)-N-etoxicarbonil/5H/dibenzo/b,f-
azepina en 40 cm³ de butanol normal y se añaden, des-
pués de la disolución, 4 g de hidróxido de potasio. Se
5 mantiene a reflujo durante veinte horas, se enfría, se
vierte sobre una mezcla de agua y hielo, se extrae con
éter y se lava con agua. Se extrae la fracción aminada
con ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza luego por adi-
ción de lejía de sosa, se extrae con éter, se lava con
10 agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila
a sequedad en el vacío. Se obtienen 2,84 g de 2-etil-
tio-5-metil-11-(β -metilaminoetil)/5H/dibenzo/b,f/aze-
pina bruta.

Fumarato:

15 Se disuelven los 2,84 g de 2-etiltio-5-
-metil-11-(β -metilaminoetil)/5H/dibenzo/b,f/azepina
en 10 cm³ de metanol, se añade una solución de 950
mg de ácido fumárico en 10 cm³ de metanol, y luego,
después de disolución, 50 cm³ de acetato de etilo. Se
20 filtra, se concentra y se añade acetato de etilo has-
ta aparición de una ligera turbidez. Se ceba la cris-
talización, se enfría en hielo, se filtra con succión,
se lava con acetato de etilo y se seca a vacío. Se ob-
tienen 3,25 g de un producto bruto que se purifica
25 por recristalización en isopropanol.

419432

22 NOV 1957



Se obtienen 2,78 g de fumarato de 2-
-etiltio-5-metil-11-(β -metilaminoetil)/5Hdibenzo-
b,fazepina en forma de un sólido cristalizado de co-
lor amarillo pálido, soluble en etanol y agua, poco
5 soluble en isopropanol, que funde a 135°C.

Análisis: C₂₄H₂₈N₂O₄S

Calculado: C% 65,43 H% 6,40 N% 6,35 S% 7,28

Encontrado: 65,1 6,2 6,2 7,3

10 Ejemplo 4: 2-Etilsulfonyl-5-metil-11-(β -metilaminoe-
til)/5Hdibenzo/b,fazepina

Etapa A: 2-Etilsulfonyl-5-metil-11-(β -metilaminoetil)-
-N-etoxicarbonil/5Hdibenzo/b,fazepina:

15

Se disuelven 8,4 g de 2-etiltio-5-metil-
-11-(β -metilaminoetil)-N-etoxicarbonil/5Hdibenzo/b,f-
azepina obtenida según el procedimiento indicado en la
etapa A del ejemplo 3, en 84 cm³ de ácido acético. Se
20 calienta a 65°C aproximadamente, y se añaden luego,
gota a gota, en cinco minutos, 6,7 cm³ de agua oxige-
nada al 30%. Se mantiene durante cinco horas a esta
temperatura, se enfría, se vierte sobre una mezcla de
agua y hielo, se extrae con acetato de etilo, se lava
25 con agua, luego con una solución saturada de bicarbo-

13-11-73

419432



nato de sodio y con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato de magnesio, y se destila a sequedad en el vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla ciclohexano-cloroformo-trietilamina (60:30:10), y se destila el eluyente.

Se obtienen 6,95 g de 2-etilsulfonil-5-metil-11-(β -metilaminoetil)-N-etoxicarbonil/5H-dibenzo/b,f/azepina en forma de una resina amarilla soluble en cloroformo, etanol y acetato de etilo.

10 Espectro Infrarrojo (cloroformo)

Presencia de carbonilo complejo a 1689 cm^{-1} y a 1684 cm^{-1} , de aromáticos y de C=C a 1590 cm^{-1} , 1576 cm^{-1} y 1566 cm^{-1} .

Espectro Ultravioleta (etanol)

15 Máximo a 227 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 520$ $\epsilon = 22300$
Máximo a 270 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 580$ $\epsilon = 24800$
Inflexión a 308 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 63$

20 Etapa B: 2-Etilsulfonil-5-metil-11-(β -metilaminoetil)/5H/dibenzo/b,f/azepina:

Se introducen 9,65 g de 2-etilsulfonil-5-metil-11-(β -metilaminoetil)-N-etoxicarbonil/5H-dibenzo/b,f/azepina en 96,5 cm^3 de butanol normal y se

419432



añaden, después de disolución, 9,65 g de hidróxido de potasio. Se mantiene a reflujo durante veinte horas, se enfría, se vierte sobre una mezcla de agua y hielo, se extrae con éter y se lava con agua. Se extrae la fracción aminada con ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza por adición de lejía de sosa, se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad en el vacío. Se obtienen 6,8 g de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla cloroformo-acetona-trietilamina (60:30:10) y se destila el eluyente. Se cromatografía de nuevo el residuo sobre gel de sílice eluyendo con mezcla cloroformo-metanol-trietilamina (90:5:5).

Después de la eliminación del eluyente, se obtienen 4,6 g de 2-etilsulfonil-5-metil-11-(β -metilaminoetil)-5H-dibenzo[*b,f*]azepina en forma de una resina amarilla, soluble en los disolventes clorados, los alcoholes, el acetato de etilo, el éter y el ácido clorhídrico diluido, e insoluble en agua.

Análisis: $C_{20}H_{24}N_2O_2S$

Calculado: C% 67,39 H% 6,79 N% 7,86 S% 8,99

Encontrado: 67,2 6,6 7,7 8,7

Espectro Infrarrojo (cloroformo)

Presencia de SO_2 a 1310 cm^{-1} y a 1145

419432



cm^{-1} , de aromáticos y de C=C a 1182 cm^{-1} , 1569 cm^{-1} , 1560 cm^{-1} y 1471 cm^{-1} ; presencia de NH, y ausencia de C=O.

Espectro Ultravioleta (etanol)

5	Máximo a 226 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}} = 742$	$\epsilon = 26500$
	Máximo a 268 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}} = 788$	$\epsilon = 28000$
	Inflexión a 302 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}} = 96$	

10 Preparación de comprimidos

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

15 2-etilsulfonil-5-metil-11-(β -metilaminoetil)/ $\overline{5H}$ /dibenzo/ $\overline{b,f}$ /azepina 50 mg excipiente, cantidad suficiente para un comprimido.

(Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio).

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 9 de Octubre de 1.972, bajo el Nº 72-35665, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

13-11-73



419432

5

REIVINDICACIONES

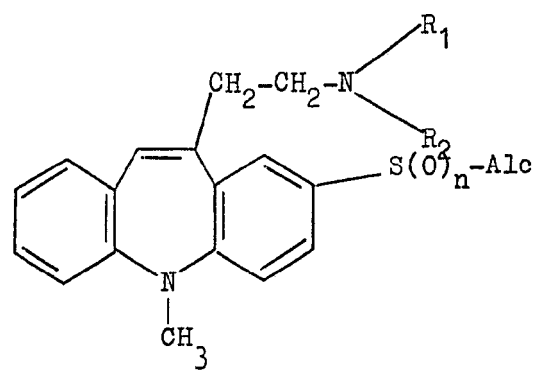
10

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:

15

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de 5-metil-11-(β-alcoholaminoetil)5H-dibenzo[b,f]azepinas de fórmula I:

20



(I)

25

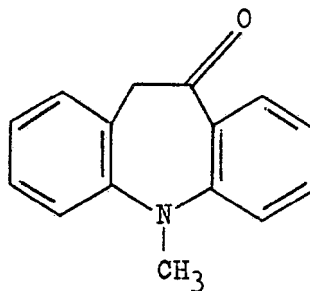
13-11-73

419432



en la cual R_1 representa un radical alcohilo que contiene como máximo 4 átomos de carbono, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene como máximo 4 átomos de carbono, n puede ser igual a 0 ó 1 ó 2, y Alc representa un radical alcohilo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un producto de fórmula II:

10



(II)

15

20

con la N-bromosuccinimida en el seno de dimetilformamida para obtener el producto de fórmula III:

25

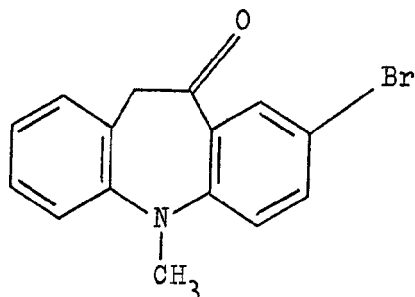
13-11-73

- 36 -

419432



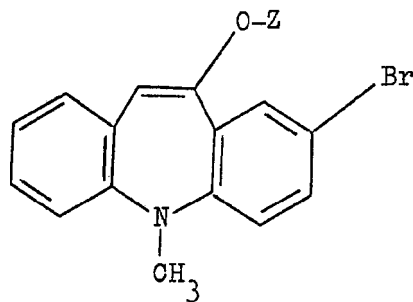
5



(III)

10 se somete éste a la acción de un ortoformiato de alcohilo de fórmula $HC(-O-Z)_3$ en la cual Z representa un radical alcohilo inferior, para obtener un producto de fórmula IV:

15



(IV)

20

25 en la cual Z representa un radical alcohilo inferior; se trata dicho producto con un alcoholmercaptato cu-

13-11-73

- 37 -

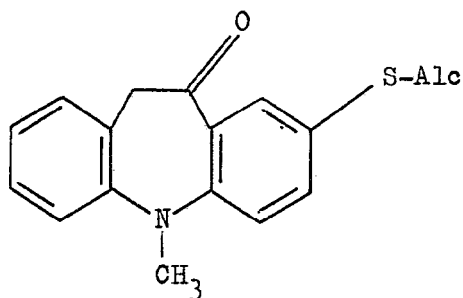
419432



proso de fórmula Cu-S-Alc en la cual Alc representa un radical alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, después de lo cual se hidroliza el producto formado para obtener un producto de fórmula V:

5

10

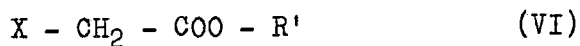


(V)

15

en la que Alc representa un radical alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono; se hace reaccionar el producto de fórmula V con un halogenoalcanoato de alcoholo de fórmula VI:

20



25

en la cual X es un halógeno distinto del flúor y R' representa un radical alcoholo inferior, en presencia

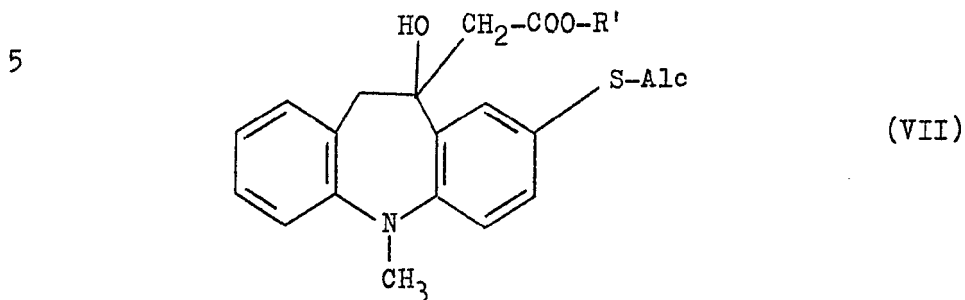
13-11-73

- 38 -

419432



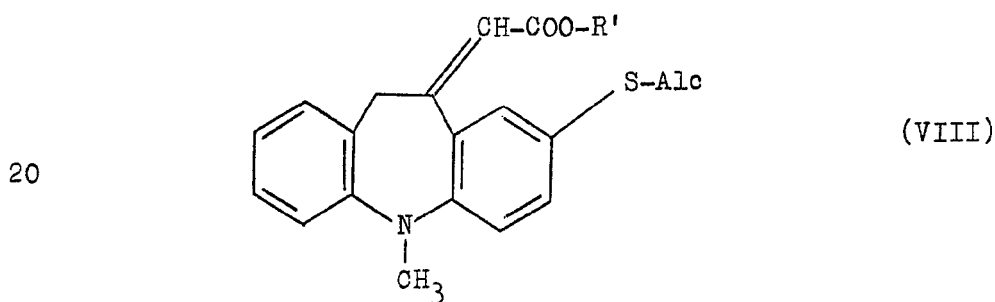
de zinc, para formar un producto de fórmula VII:



10

en la cual R' y Alc tienen los significados ya indica
dos, producto que se deshidrata en medio ácido para
formar un éster etilénico de fórmula VIII:

15



25

en la cual R' y Alc tienen los significados ya indica

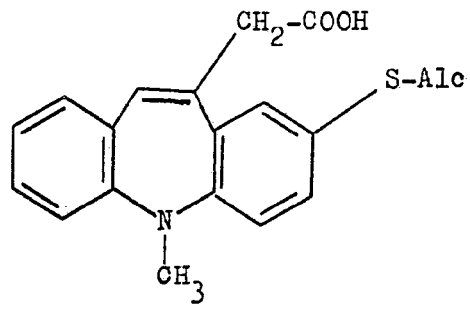
13-11-73

419432



dos; se somete éste a la acción de un agente de saponificación, y seguidamente de un ácido para obtener un ácido de fórmula IX:

5



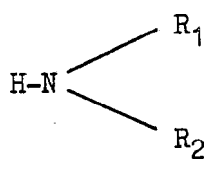
(IX)

10

en la que Alc tiene el significado ya indicado; se transforma éste en un derivado funcional de la función ácida, se somete el derivado obtenido a la acción de una amina de fórmula X:

15

20



(X)

25

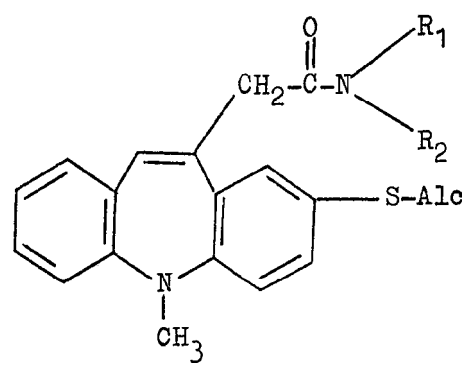
13-11-73



419432

en la cual R_1 y R_2 tienen los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula XI:

5



(XI)

10

en la cual R_1 , R_2 y Alc tienen los significados ya indicados; se somete dicho producto a la acción de un hidruro mixto de metal alcalino para obtener un producto de fórmula I en la cual n es igual a 0 y Alc, R_1 y R_2 tienen los significados ya indicados; se somete, en caso deseado, dicho producto de fórmula I, bien sea a la acción de un agente oxidante para obtener un producto de fórmula I en la cual n es igual a 1 ó 2 y Alc, R_1 y R_2 tienen los significados ya indicados, o bien sea, cuando en dicho producto de fórmula I n es igual a 0 y Alc tiene el significado anteriormente citado, y R_1 y R_2 representan un radical me-

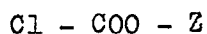
13-11-73

419432



tilo, a la acción de un cloroformiato de alcoholo de fórmula:

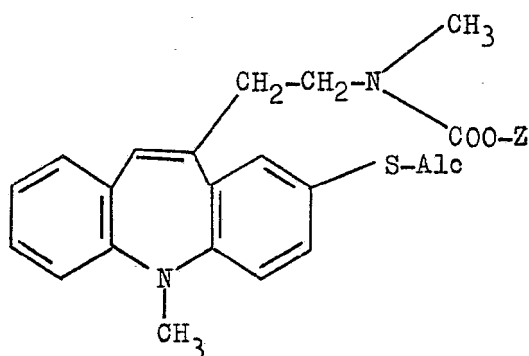
5



en la cual Z representa un alcoholo inferior, para obtener un producto de fórmula XII:

10

15



(XII)

20

en la que Z representa un alcoholo inferior, Alc tiene el significado ya indicado, y o bien se saponifica y se descarboxila el producto de fórmula XII para obtener un producto de fórmula I en la que R₁ representa un radical metilo, R₂ representa un átomo de hidró

25

13-11-73

- 42 -

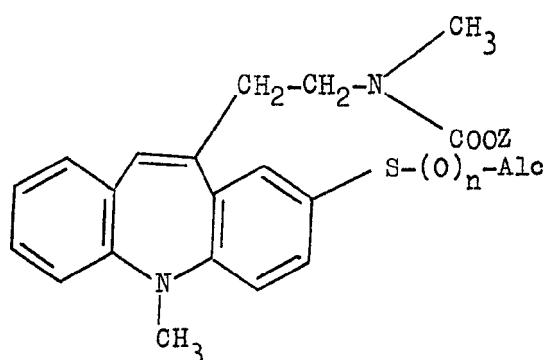
419432



5
geno, n es igual a 0, y Alc tiene el significado ya
indicado, o bien se hace reaccionar el producto de
fórmula XII con un agente oxidante para obtener un
producto de fórmula XIII:

5

10



(XIII)

15

en la que n es igual a 1 ó 2, Alc y Z tienen los sig-
nificados ya indicados, el cual se saponifica y se des-
carboxila para obtener un producto de fórmula I en la
cual n es igual a 1 ó 2, R₂ representa un átomo de hi-
drógeno, R₁ representa un radical etilo y Alc tiene
el significado ya indicado.

20

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que
en la fórmula I de la reivindicación 1ª, Alc represen-
ta un radical etilo, n es igual a 0 ó 2, y R₁ y R₂

25

13-11-73

419432

22 NOV 1973

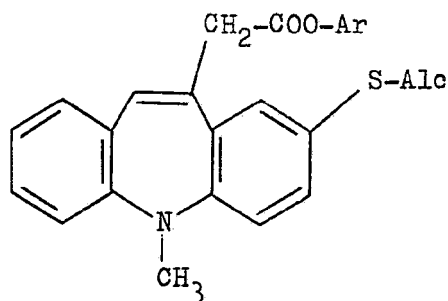
tienen los significados dados en la reivindicación 1ª.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que:

5 a) el ortoformiato de alcohol de fórmula $\text{HC}(-\text{O}-\text{Z})_3$ es el ortoformiato de metilo o de etilo; b) el halogenoalcanoato de alcohol inferior es un cloroalcanoato o un bromoalcanoato de alcohol inferior; c) la deshidratación del producto de fórmula VII se efectúa por

10 medio de un ácido mineral fuerte o de un ácido aril-sulfónico; d) el derivado funcional del ácido de fórmula IX es un éster de fenilo sustituido de fórmula XIV:

15



(XIV)

20

en la cual Alc tiene el significado ya indicado y Ar representa un radical fenilo sustituido; e) el hidru-

25

13-11-73

- 44 -

419432



ro mixto de metal alcalino es el hidruro de aluminio y litio; f) el agente oxidante es el agua oxigenada.

5 4ª.- Un procedimiento de preparación de las sales de adición con los ácidos de los derivados definidos por la fórmula I de la reivindicación 1ª, ca-
racterizado por el hecho de que se hacen reaccionar sobre dichos derivados de fórmula I los ácidos minerales u orgánicos correspondientes.

10 5ª.- Procedimiento de preparación de derivados de 5-metil-11-(β -alcoholaminoetil)/5H/dibenzo/b,f/azepinas.

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

15 Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

22 NOV. 1973
Madrid,
P.A. Alberto de Eizaburu
Per route

20

25

RMM
13-11-73