

PATENTE DE INVENCION

CONCEDIDA

Case 1886-Spain.

23 OCT. 1976

439820

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-(HEXAMETILENIMINO-
ALQUIL)-5H-DIBENZ/b, f/AZEPINA-5-CARBOXAMIDAS.

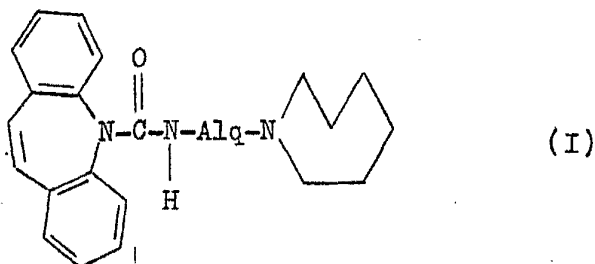
Int. Cl.²

C07D/AGAK

Solicitante: G.D.SEARLE & CO., entidad norteamericana, resi-
dente en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un pro-
cedimiento para preparar un grupo de N-hexametilenimino-
alquil)-5H-dibenz/b, f/azepina-5-carboxamidas. Más particu-
larmente, la presente invención se relaciona con un pro-
cedimiento para preparar un grupo de compuestos que tienen

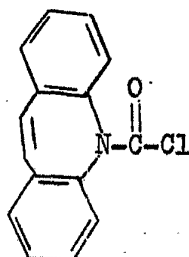
la fórmula general:



en la que Alq es un grupo alquileo inferior que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alquileo inferior son etileno, propileno, trimetileno y 1,4-pentileno.

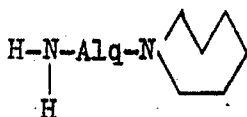
Equivalente a los compuestos de fórmula (I) para los fines de ésta invención, son las sales de adición de ácido y sales de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptables, de los mismos. Dichas sales de adición de ácido se pueden derivar de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yorhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maleico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico y otros. Similarmente, las sales de amonio cuaternario se pueden derivar de diversos ésteres orgánicos de ácidos sulfúrico, hidrohálicos y sulfónicos aromáticos. Entre tales ésteres se encuentran cloruro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de butilo, cloruro de isobutilo, cloruro de bencilo y bromuro de bencilo, bromuro de fenetilo, cloruro de naftilmetilo, sulfato de dimetilo, bencenosulfonato de metilo, toluenosulfonato de etilo, etilenclorhidrina, propilenclorhidrina, bromuro de alilo, bromuro de metalilo y bromuro de crotilo.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende poner en contacto un compuesto de fórmula



(II)

5 con la hexameteniminoalquilamina adecuada de fórmula



(III)

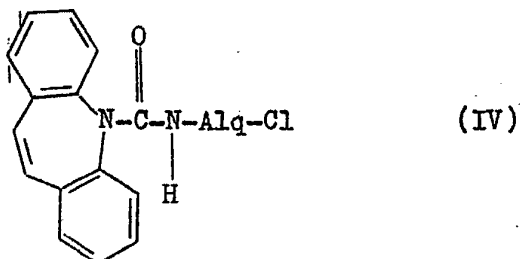
10 en la que Alq se define como anteriormente. En función de la naturaleza de los reactantes, es posible efectuar esta reacción en presencia o ausencia de un disolvente. El uso de un disolvente inerte es preferido generalmente. Un disolvente especialmente útil es el cloroformo, si bien otros disolventes posibles incluíran a los hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y tetracloruro de carbono, cetonas tales como acetona y 2-butanona y éteres tales como éter etílico, tetrahidrofurano y dioxano. La reacción procede en presencia de un aceptor de ácido. El reactante amínico en exceso de fórmula (III) puede servir como aceptor de ácido o, alternativamente, se puede añadir a la mezcla de reacción un aceptor de ácido separado, por ejemplo una amina terciaria (por ejemplo, N-metilmorfolina, trimetilamina o, preferiblemente, trietilamina). El tiempo y la temperatura no son factores

15

20

críticos. Las temperaturas de reacción pueden variar desde la ambiente hasta la de reflujo, siendo tiempos típicos los de 1 a 5 horas.

5. Otra vía para preparar los compuestos de fórmula I comprende poner en contacto un compuesto de fórmula



con la amina secundaria adecuada de fórmula



10 en donde Alq se define como anteriormente. Esta reacción se efectúa en un disolvente adecuado, preferiblemente una cetona (por ejemplo 2-butanona o acetona). Otros disolventes posibles incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), éteres de elevado punto de ebullición (por ejemplo, dioxano), alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol y metanol), dimetilformamida y dimetilsulfóxido. El tiempo y 15 la temperatura no son críticos. La temperatura de reacción puede variar desde la ambiente a unos 100°C. El tiempo varia desde unas cuantas horas a varios días, en función de la temperatura particular empleada.

20 Los compuestos obtenidos por la invención son útiles debido a sus propiedades farmacológicas. En particular,

poseen actividad como agentes anti-arrítmicos. De éste modo, dichos compuestos llevan a cabo un retorno al ritmo cardiaco normal en animales en los cuales es irregular el ritmo cardiaco.

5 La utilidad anti-arrítmica de los compuestos presentes se evidencia a partir de los resultados de un ensayo convencional con respecto a su capacidad para disminuir la taquicardia ventricular inducida por aconitina en el corazón del conejo aislado. El procedimiento es esencialmente el descrito por Lucchesi [J. Pharmacol. Exp. Therap., 137, 291
10 (1962)]⁷, modificado en ciertos aspectos particulares como sigue: Se obtienen corazones de conejos albinos adultos de cualquier sexo y se someten a perfusión en un aparato diseñado después del proyectado por Anderson and Craver [J. Pharmacol. Exp. Therap., 93 135 (1948)]⁷. La composición de la
15 solución de perfusión es la misma que la de Lucchesi, pero el volumen se incrementa a 200 ml y la temperatura se disminuye a 28°C. Se administra aconitina (normalmente como el nitrato) tan pronto como el pulso del corazón es regular y
20 normal el modelo o diseño de EKG, eligiéndose la dosis para doblar al menos el ritmo. Normalmente, se inyectan 0,05 ml de nitrato de aconitina al 0,1 % en salina fisiológica. Se registran los valores EKG a intervalos de 5 minutos después del inicio de la taquicardia ventricular hasta que dos lecturas sucesivas demuestran la estabilización del ritmo. El
25 perfusato recogido en este tiempo se desecha y reemplaza con solución nueva, q.s. 200 ml. Rápidamente después de la estabilización, se mezclan, con la solución de perfusión 2 mg de compuesto disuelto o suspendido en 1 ml de salina fisiológica. Transcurridos 10 minutos se introduce una cantidad
30

similar, seguido después de 10 minutos más por una cantidad
doble de la primera. La concentración final de compuesto en
la solución de perfusión es así de 40 mg por litro. Se
continúa el registro de los valores EKG en intervalos de
5 minutos durante todo este tiempo y durante 10 minutos
a continuación. Un compuesto es considerado anti-arritmico
si, en cualquier momento durante los 30 minutos inmediata-
mente siguientes de la administración inicial en al me-
nos la mitad de un mínimo de dos ensayos, reduce en un
50 % o más el ritmo registrado 10 minutos después del ini-
cio de la taquicardia. Entre los compuestos de esta inven-
ción, que han resultado ser particularmente activos en és-
te ensayo, se pueden citar como representativos: N-(2-hexa-
metileniminoetil)-5H-dibenz- $\left[\begin{smallmatrix} b, f \end{smallmatrix} \right]$ azepina-5-carboxamida y
N-(3-hexametileniminopropil)-5H-dibenz- $\left[\begin{smallmatrix} b, f \end{smallmatrix} \right]$ azepina-5-
-carboxamida.

Otro ensayo que demuestra la utilidad anti-arrit-
mica de los presentes compuestos, es el siguiente:

Se conectan perros cruzados, machos, a un fisio-
grafo para seguir la acción del corazón y de la sangre. Al
inicio del ensayo, administra intravenosamente, en una so-
lución salina, una dosis inicial de 40 mcg./kg. de ouabaina,
A continuación y 30 minutos más tarde se suministra una do-
sis de 20 mcg./kg de ouabaina y, a intervalos de 15 minutos
una dosis de 10 mcg./kg de ouabaina hasta que se presenta la
arritmia ventricular y persiste durante 20 minutos. A conti-
nuación, se administra una solución salina del compuesto del
ensayo en una dosis de 5 mg/kg. Si la acción cardiaca no es
normal, se administra más compuesto del ensayo en una dosis
de 5 mg/kg a intervalos de 15 minutos, hasta que llega a ser

normal la acción cardíaca o hasta que la dosis total de compuesto de ensayo administrado es de 20 mg/kg. El procedimiento se lleva a cabo en dos perros. Un compuesto es considerado anti-arritmico si causa un retorno a la acción cardíaca normal durante un periodo de 15 minutos o más en la mitad o más de los perros ensayados, a una dosis de 20 mg/kg o menos. Otro compuesto que muestra actividad en este ensayo es el metoyoduro de N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida.

La invención se describirá más completamente en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se ofrecen solamente con fines ilustrativos. En los mismos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades de materiales se expresan en partes en peso, a menos que se especifique lo contrario. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que existe entre gramos y mililitros.

EJEMPLO 1

Una solución de 6 partes de cloruro de 5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carbonilo en 70 partes de cloroformo, se añade, gota a gota, en un periodo de 30 minutos, a una solución caliente de 4 partes de 2-hexametileniminoetilamina en 14,5 partes de trietilamina y 210 partes de cloroformo. La mezcla se refluxa durante 90 minutos más y se enfría. A continuación se trata con carbón decolorante, se seca sobre sulfato cálcico anhidro y se evapora hasta sequedad. El sólido obtenido se cristaliza en una mezcla de cloroformo y n-hexano para proporcionar N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, que funde a 157-159°C aproximadamente.

La sustitución de una cantidad equivalente de 3-hexametileniminopropilamina por la 2-hexametileniminoetilamina

usada anteriormente y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, proporciona N-(3-hexametileniminopropil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, que funde a 92-94°C aproximadamente.

5

EJEMPLO 2

Una solución de 2 partes de 2-cloroetilisocianato en unas 14 partes de cloroformo, se añade en porciones, a 50-60°C, a 5 partes de 5H-dibenz[*b,f*]azepina en 27 partes de cloroformo. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas, tras lo cual separa del disolvente a presión reducida. El residuo se tritura con éter proporcionando, como un sólido, N-(2-cloroetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida.

10

15

Sustituyendo el 2-cloroetilisocianato usado anteriormente por una cantidad equivalente de 3-cloropropilisocianato, se obtiene la N-(3-cloropropil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida.

EJEMPLO 3

Se calienta a 65°C, durante 20 horas, una mezcla de 3 partes de N-(2-cloroetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, preparada como en el ejemplo 2, y 4,3 partes de hexametenimina en unas 40 partes de 2-butanona. La mezcla se trata entonces con carbón decolorante, se seca sobre sulfato cálcico anhidro y se evapora hasta sequedad. El sólido obtenido se cristaliza en una mezcla de cloroformo y n-hexano, para proporcionar N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, que funde a 157-159°C aproximadamente.

20

25

30

La sustitución de una cantidad equivalente de N-(3-cloropropil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida por la N-(2-cloroetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida en el procedimiento anterior, proporciona N-(3-hexametilenimino-

propil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, que funde a unos 92-94°C.

EJEMPLO 4

5 Se disuelven 3 partes de N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida en 54 partes de yoduro de metilo, se coloca en un matraz a presión y se calienta a 65°C durante 2 horas. Se añade éter etílico a la mezcla de reac-
10 ción y el sólido se separa luego por filtración y se cristaliza en una mezcla de etanol y éter etílico. El producto obtenido es metoyoduro de N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida que funde a 239-241°C.

15 Cuando se repite el procedimiento anterior utilizando una cantidad equivalente de N-(3-hexametileniminopropil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida por la N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida antes utilizada, se obtiene el metoyoduro de N-(3-hexametileniminopropil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida. Este producto funde a unos 219-221°C después de la cristalización en una mezcla de etanol y 2-propanol.

EJEMPLO 5

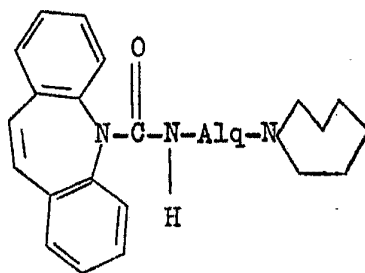
20 Se disuelven 12,5 partes de N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida en 119 partes de etanol y se añade un exceso de ácido clorhídrico concentrado en 2-propanol. La mezcla se calienta y se añaden 355 partes
25 de éter etílico. Los cristales formados tras enfriar se recristalizan en una mezcla de etanol y éter etílico, para dar el hidrocloruro de N-(2-hexametileniminoetil)-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, que funde a unos 207-209°C.

N O T A

=====

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Norteamérica con el Ser. No. 492.454 de 29 de julio de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-(HEXAMETILENIMINOALQUIL)-5H-DIBENZ**[b,f]**-AZEPINA-5-CARBOXAMIDAS, caracterizándose por lo siguiente:

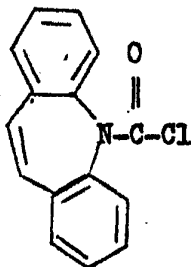
15 1.- Procedimiento para preparar N-hexametileniminoalquil)-5H-dibenz**[b,f]**azepina-5-carboxamidas, de fórmula general:



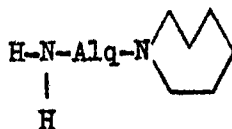
(I)

20 en la que Alq es un grupo alquileo inferior con 2 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hacer reac-

cionar un compuesto de fórmula general:

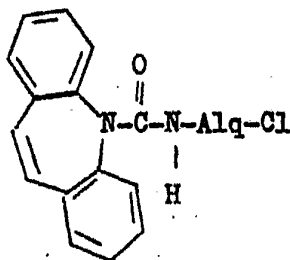


con la hexameteniminoalquilamina adecuada de fórmula:



5

en la que Alq se define como anteriormente; o alternatively, hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que Alq se define como anteriormente, con la apropiada amina secundaria de fórmula:



10

tras lo cual se forma opcionalmente la correspondiente

sal de ácido mediante la adición de un ácido aceptable; u
opcionalmente se forman las correspondientes sales de amo-
nio cuaternario mediante la adición de un éster orgánico.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se hace reaccionar cloruro de 5H-dibenz-
[b,f]azepina-5-carbonilo con 2-hexametileniminoetilamina.

10

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se hace reaccionar cloruro de 5H-dibenz-
[b,f]azepina-5-carbonilo con 2-hexametileniminoetilamina,
seguido por la adición de yoduro de metilo.

15

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se hace reaccionar cloruro de 5H-dibenz-
[b,f]azepina-5-carbonilo con 3-hexametilenimino-propila-
mina, seguido por la adición de ácido clorhídrico.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se hace reaccionar cloruro de N-(2-clo-
roetil)-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida con hexameti-
lenimina.

20

6.- Procedimiento para preparar N-(hexametilenimi-
no-alkil)-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamidas, tal y co-
mo queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, - 9 ENE. 1976

G.D. SEARLE & CO.

J. GOMEZ ACEDO Y MOUTET
Firmado: L. Gueza Fernández