

33664

Como divisional de la solicitud de patente nº 436.126 de 27-3-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una
PATENTE DE INVENCION por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS

DE 2,3-DIHI-DRO-1H-1,4-DIAZEPINA.

Solicitante: SANDOZ AG.

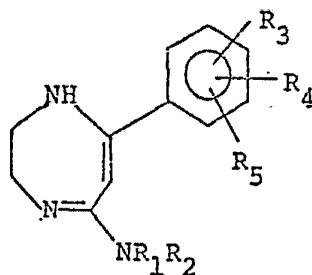
Domicilio: CH-4002 BASLE, Suiza.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
Nº 528.344 de 29 de noviembre de 1.974

Esta invención se relaciona con 5-amino-
7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina y sus derivados.

La invención proporciona compuestos de fórmula I,

Int. Cl.: C07D//A61K



I

en donde R₁ es hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo amino, y R₂ es hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,

5

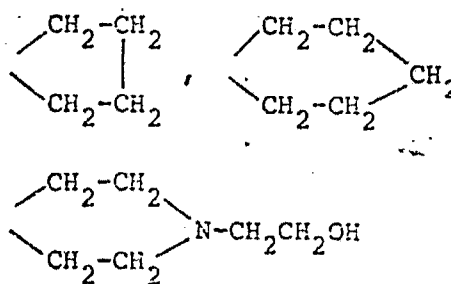
con la condición de que

(1) R₁ y R₂ no sean ambos grupos alquilo terciarios, y

(2) cuando R₁ es un grupo amino, R₂ sea hidrógeno,

10

o R₁ y R₂ juntas son



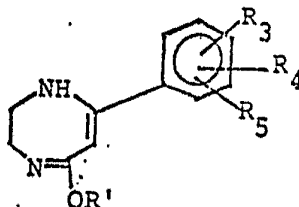
y R₃, R₄ y R₅, independientemente, son hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro o bromo,

o cualesquiera dos de R_3 , R_4 y R_5 ligadas a átomos de carbono adyacentes juntas son un grupo metilendioxi.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma de base libre y en forma de sal de adición de ácido.

La invención también proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizados porque

a) se reacciona un compuesto de fórmula II,

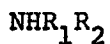


II

en donde R' es un grupo alquilo primario o secundario conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo o etilo, y R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados,

15

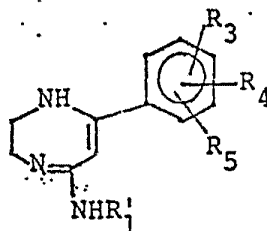
con una amina de fórmula III,



III

en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados,

b) se produce un compuesto de fórmula Ia,



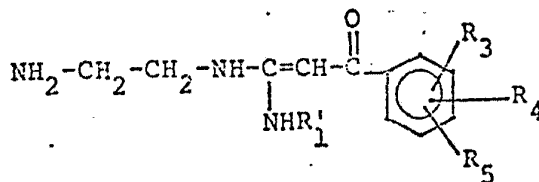
Ia

en donde R₁' es un grupo alquilo conteniendo de
1 a 6 átomos de carbono, y

R₃, R₄ y R₅ tienen los significados
previamente indicados,

5

mediante ciclización de un compuesto de fórmula IV,



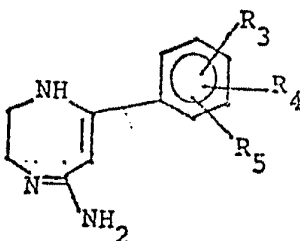
IV

en donde R₁', R₃, R₄ y R₅ tienen los significados
previamente indicados,

bajo condiciones ácidas fuertes, en un disolvente
orgánico inerte y bajo una atmósfera inerte,

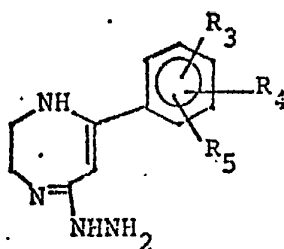
10

c) se produce un compuesto de fórmula Ib,



Ib

en donde R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados
previamente indicados,
mediante calentamiento de un compuesto de fórmula
 I_a , previamente indicada, en donde R_1 es un grupo
5 butilo terc.; en presencia de un ácido libre,
o d) se produce un compuesto de fórmula I_c ,



I_c

en donde R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados
previamente indicados,
mediante reacción de un compuesto de fórmula I_a o
10 I_b , arriba indicadas, con hidracina bajo una
atmósfera inerte.

El procedimiento a) de la reacción puede
llevarse a cabo en presencia de un disolvente inerte, en
cuyo caso se emplean convenientemente de 1,05 a 10 molé-
15 culas-gramo del compuesto III por cada molécula-gramo
del compuesto II. Sin embargo, preferentemente se usa
como disolvente un gran exceso molar de la amina de
fórmula III, p.ej. de 2 a 1000 moléculas-gramo por
molécula-gramo del compuesto II. Cuando se usa amoníaco
20 o una amina volátil con un punto de ebullición inferior

a 60°C, se lleva a cabo la reacción preferentemente en un recipiente de reacción cerrado. Una temperatura de reacción adecuada es de 20 a 115°C, preferentemente 60 a 115°C. Cuando el compuesto de fórmula III hierve a las temperaturas antes indicadas, una temperatura de reacción conveniente es la temperatura de reflujo de la mezcla y, en este caso, la reacción se efectúa preferentemente bajo una atmósfera inerte, p.ej. nitrógeno. Un tiempo de reacción adecuado es de 5 minutos a 3 horas, preferentemente 10 minutos a 2 horas.

En el procedimiento b) los disolventes adecuados incluyen los alcoholes inferiores, p.ej. etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, butanol sec. e isobutanol, preferentemente etanol, n-propanol o isopropanol, los alcanos inferiores halogenados, p.ej. 1,1,2-tricloroetano o 1,2-dicloroetano, los éteres cíclicos, p.ej. p-dioxano, los éteres acíclicos, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, y las amidas de ácido fórmico, p.ej. formamida y derivados mono- o dialquílicos inferiores de la misma, p.ej. N-etilformamida, N,N-dimetil- o dietilformamida o N-etil-N-metilformamida. Los disolventes preferidos son los alcoholes inferiores. Los ácidos adecuados para usarse en el procedimiento b) incluyen los ácidos minerales fuertes, p.ej. los ácidos perclórico, bromhídrico,

clorhídrico o sulfúrico, y los ácidos orgánicos fuertes tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. El ácido puede emplearse convenientemente como solución acuosa

5 . concentrada, como una solución en un disolvente orgánico, p.ej. un alcohol inferior tal como etanol, n-propanol o isopropanol, o en forma no diluida. Por ejemplo, el ácido perclórico se emplea convenientemente como solución acuosa al 70 %, los ácidos clorhídrico y bromhídrico

10 como soluciones saturadas de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno gaseoso en un alcohol inferior, el ácido sulfúrico como solución concentrada, y los ácidos sulfónicos convenientemente como sólidos. Es preferible usar una cantidad suficiente de ácido para ajustar

15 el pH del medio a 0,1 a 6, preferentemente 1 a 4, particularmente 2 a 3.

La atmósfera inerte convenientemente es gas de nitrógeno.

La reacción se lleva a cabo convenientemente a

20 una temperatura de 45 a 120°C, preferentemente 55 a 100°C. El tiempo de reacción convenientemente es de 30 a 180 minutos, preferentemente 60 a 120 minutos.

En el procedimiento c) el compuesto de fórmula Ia en donde R' es un grupo butilo terc., se calienta

25 convenientemente a una temperatura superior a su punto de

fusión en presencia de un ácido libre hasta que dejan de desprenderse burbujas de gas. Deberá evitarse el uso de formas de sal de adición de ácido con aniones que tienden a descomponerse a temperaturas elevadas. El compuesto se emplea preferentemente en forma del metanosulfonato. La forma de sal de adición de ácido puede usarse como tal o puede generarse in situ a partir de la forma de base libre mediante la adición de por lo menos algo más de un equivalente, p.ej. 1,01 a 5 equivalentes, de un ácido.

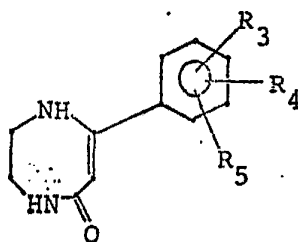
Las temperaturas de reacción adecuadas son de 150 a 210°C, y los tiempos de reacción adecuados son de 5 a 45 minutos. La reacción se efectúa preferentemente sin disolvente, aunque puede emplearse un disolvente orgánico inerte de alto punto de ebullición, si se desea.

En el procedimiento d) la hidracina usada preferentemente es anhidra y preferentemente se usa un exceso de la misma, p.ej. un exceso 10 a 1000 veces mayor, como disolvente de la reacción. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 80°C hasta la temperatura de reflujo de la hidracina, prefiriéndose la temperatura últimamente citada. Si se desea, la reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte con un punto de ebullición superior a 80°C y, en tal caso, pueden usarse convenientemente de

1 a 2 moléculas-gramo de hidracina por cada molécula-gramo del compuesto Ia o Ib. Los tiempos de reacción adecuados son de 20 a 180 minutos, preferentemente 30 a 60 minutos. La reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, p.ej. nitrógeno.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales. En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual y viceversa.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula V,



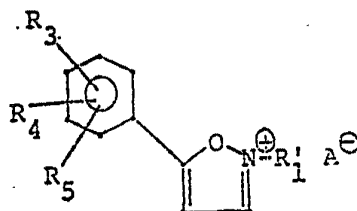
en donde R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados,

con un tetrafluoroborato de trialquiloxonio en un disolvente orgánico inerte. Los tetrafluoroboratos preferidos son los tetrafluoroboratos de trimetiloxonio y de trietiloxonio. Los disolventes orgánicos inertes adecuados incluyen los alcanos inferiores halogenados, preferentemente dicloruro de metileno. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de 0° a 30°C,

preferentemente 20 a 25°C, y convenientemente durante un periodo de 25 a 120 minutos. La reacción se lleva a cabo preferentemente bajo una atmósfera inerte, p.ej. nitrógeno. Los compuestos de fórmula II pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas usuales.

5

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R₁, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados previamente indicados, y

10

A[⊖] es un anion que no estorba el transcurso de la reacción,

con etilenodiamina en un disolvente orgánico inerte.

15

Los aniones A[⊖] adecuados incluyen perclorato, tetrafluoroborato, metilsulfato, etilsulfato, bisulfato, cloruro, bromuro y yoduro. Los disolventes orgánicos inertes adecuados incluyen los alcanos halogenados, p.ej. dicloruro de metileno, los éteres, p.ej. p-dioxano, los nitrilos alquílicos inferiores, p.ej. acetonitrilo, y las amidas substituidas, p.ej. N,N-dimetilformamida.

20

Se prefiere el dicloruro de metileno. La proporción molar de etilenodiamina y compuesto de fórmula VI

preferentemente es de por lo menos 1,5:1, pero, con mayor preferencia se usa un gran exceso molar, p.ej. de 2 a 10 moléculas-gramo, de etilenodiamina por cada molécula-gramo de compuesto de fórmula VI.

5 La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de -10 a 40°C, preferentemente 10 a 35°C, y durante un periodo de 20 a 120 minutos, preferentemente 30 a 90 minutos. La reacción se lleva a cabo preferentemente bajo una atmósfera inerte, p.ej. nitrógeno.

10 En caso necesario, los compuestos de fórmula IV pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas usuales. Alternativamente, los compuestos de fórmula IV pueden usarse directamente, sin aislamiento, en el procedimiento b).

15 Los compuestos de fórmulas V y VI son conocidos o pueden prepararse en la forma usual a partir de materiales disponibles.

20 Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Su uso está indicado particularmente como agentes contra la obesidad y contra la diabetes, como puede comprobarse a) por su habilidad para inhibir el transporte de glucosa intestinal en machos de ratas Wistar a los que se les aplica oralmente 10 a 80 mg/kg de peso del cuerpo del compuesto de ensayo después de
25 por lo menos 20 horas de ayuno. Una hora después de haber

recibido la droga, se sacrifican los animales y la parte superior del intestino delgado se separa y se lava con solución salina de glucosa. Una sección del intestino de 5 cm se voltea de modo que la superficie mucosa quede hacia afuera. Un extremo del segmento se liga y el centro del saco así formado se llena con solución reguladora de bicarbonato según Krebs saturada con oxígeno. El otro extremo se cierra luego y el saco se incuba en 10 cc de solución reguladora de bicarbonato saturada con oxígeno durante 60 minutos a 37°C.

Tanto la solución externa como la solución interna contienen inicialmente 0,3 % de glucosa. Al final del periodo de incubación se determina el contenido de glucosa de la solución externa (mucosa) y de la solución interna (serosa), y se compara con los resultados obtenidos para los animales de control; b) por su efecto hipoglicémico en machos adultos de ratones ICR de 6 a 8 semanas de edad con un peso inicial del cuerpo de 30 a 35 g, a los que se les aplica oralmente una dosis de 75 a 200 mg/kg de peso del cuerpo del compuesto de ensayo después de 16 horas de ayuno. Simultáneamente se aplican 0,5 % de vehículo de carboximetilcelulosa a un grupo de control. Dos horas más tarde los ratones se anestesian con hexobarbital sódico (85 mg/kg i.p.) y se les toma sangre mediante una punción cardíaca. La sangre se coloca

en una taza del autoanalizador conteniendo 0,025 cc de una preparación de heparina conteniendo 1000 unidades/cc y las muestras se cubren con tapa, se sacuden y se mantienen en hielo. El contenido de glucosa de cada muestra

5 se mide por el método usual con cianuro de potasio férrico en el autoanalizador (N-2b). Los resultados se comparan con los resultados obtenidos usando una norma hipoglicémica conocida; c) por su efecto antihiper-

10 glicémico en ratones, los que se someten a ensayo de acuerdo con el procedimiento b) con la modificación siguiente: 1 1/2 horas después de haberse aplicado a los ratones el compuesto de ensayo o el vehículo de carboxi-

15 metilcelulosa, se les aplica a los ratones 2 g/kg de peso del cuerpo p.o. de glucosa [véase Laboratory Animal Digest 7 (4), 76 (1972)], efectuándose la anestesia con hexobarbital sódico (85 mg/kg i.p.)

20 25 minutos más tarde. Se recoge la sangre exactamente 30 minutos después de la aplicación de la glucosa. Se usa una norma antihiperglicémica conocida cada vez que se efectúa el ensayo con fines de comparación.

Una dosificación diaria adecuada indicada es de 75 a 2000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de aprox. 20 a 1000 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos pueden usarse en forma de bases libres o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, poseyendo estas formas de sales el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

5 Las sales de adición de ácido adecuadas incluyen los percloratos, clorhidratos, metanosulfonatos y tetrafluoroboratos.

Los compuestos de fórmula I pueden mezclarse con los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables usuales y, facultativamente, con otros excipientes, y

10 pueden aplicarse, p.ej., en forma de tabletas o cápsulas.

Los significados preferidos de los grupos R_1 a R_5 son como sigue:

15 R_1 hidrógeno o alquilo, particularmente butilo terc,

R_2 hidrógeno,

R_3 hidrógeno, p-metilo, p-metoxi, p-etilo o p-etoxi, particularmente hidrógeno, p-metilo o p-metoxi,

20 R_4 hidrógeno o m-metilo,

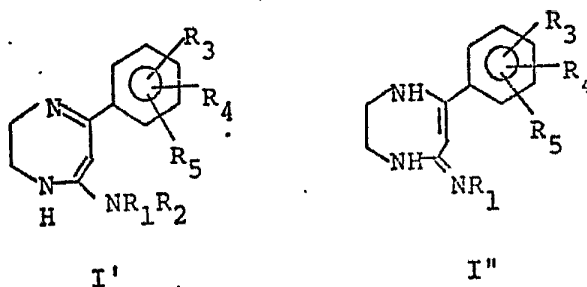
R_5 hidrógeno.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos en donde todos los grupos R_1 a R_5 tienen los significados preferidos previamente indicados. Un

25 compuesto particularmente preferido de fórmula I es

5-amino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diazepina, particularmente en la forma de metanosulfonato.

Los compuestos de fórmula I' también pueden existir en forma de sus equivalentes tautoméricos, tales como los de fórmula I'', y, cuando R₂ es hidrógeno, de fórmula I''.



Las formas tautoméricas posibles son interconvertibles en presencia de un ácido. Mientras que en la presente Memoria se hace referencia solamente a la forma de fórmula I, o al nombre químico correspondiente, deberá entenderse que la invención no queda limitada a cualquier forma tautomérica particular de los compuestos.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1 [procedimiento a)]

A) 5-etoxi-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina

10,0 g (53,0 milimoléculas-gramo) de
7-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-diacepina se suspen-
5 den en 100 cc de cloruro de metileno seco bajo una atmós-
fera de nitrógeno y se agita. A la suspensión agitada se
le añaden 10,1 g (53,0 milimoléculas-gramo) de tetra-
fluoroborato de trietiloxonio en el transcurso de 20 minu-
10 tos con el fin de mantener la mezcla de la reacción a una
temperatura de 20-25°C, siendo la reacción ligeramente
exotérmica. Una vez finalizada la adición, se agita la
mezcla de la reacción durante 30 minutos más a temperatura
15 ambiente. Se evapora el disolvente con el fin de obtener
16,6 g de cristales aceitosos. Los sólidos se trituran
con acetato de etilo y se recrystalizan de cloroformo
para obtener el compuesto del título en forma de tetra-
fluoroborato con un P.F. de 157,5-158,5°C.

B) 5-metilamino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (VII)

3,20 g de tetrafluoroborato de 5-etoxi-7-
20 fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina y 15 a 20 cc de metil-
amina se colocan en un tubo de reacción de Carius y se
dejan reposar durante 1 1/2 horas. Con el fin de completar
la reacción se calienta la mezcla de la reacción a 40-50°C
durante 1 hora y 15 minutos. Se deja evaporar el exceso de
25 metilamina, el aceite resultante se disuelve en cloroformo

y la solución se filtra y se evapora.

Se cristaliza a partir de isopropanol/éter, se disuelve en metanol al 5 %/cloroformo, se filtra a través de gel de sílice y se recristaliza a partir de isopropanol/éter, con lo cual se obtiene el compuesto del título en forma de su tetrafluoroborato con un P.F. de 121,5-123°C.

EJEMPLO 2: 5-n-butilamino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (VIII) [procedimiento a)]

2 g (6,07 milimoléculas-gramo) del producto del Ejemplo 1 a) y 10,0 cc de n-butilamina se calientan al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos y el exceso de n-butilamina se separa mediante evaporación a presión reducida. El aceite resultante se disuelve en 50 cc de cloroformo y la solución se lava con 50 cc de agua y se trata con 50 cc de hidróxido de sodio 2 normal frío. La solución de cloroformo se seca luego sobre sulfato de magnesio anhidro y se acidifica en una solución de ácido perclórico al 70 % en isopropanol. El disolvente se separa mediante evaporación. Se tritura con agua (1,8 g), obteniéndose cristales de un producto lateral. El licor madre se evapora hasta un aceite y después de triturar con éter y de enfriar se obtiene el compuesto del título en forma de perclorato con un P.F. de 59-64°C.

EJEMPLO 3: 5-dimetilamino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (IX) [procedimiento a)]

5 El compuesto del título, en forma de tetrafluoroborato, con un P.F. de 126,5-128,5°C, se obtiene en forma análoga a la del Ejemplo 1 B), usando materiales iniciales apropiados durante 20 minutos a 100°C en un tubo de reacción de Carius.

EJEMPLO 4: 5-pirrolidino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (X) [procedimiento a)]

10 3,8 g del producto del Ejemplo 1 a) se disuelven en 10 cc de pirrolidina y la solución se calienta al reflujo durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. El exceso de pirrolidina se separa luego mediante evaporación y el aceite resultante se disuelve
15 en aprox. 10 cc de isopropanol. Se añaden aprox. 20 cc de éter seco y los cristales resultantes se recristalizan de isopropanol para obtener el compuesto del título en forma de tetrafluoroborato con un P.F. de 139,5-140,5°C.

EJEMPLO 5: 5-(N'-2-hidroxietilpiperacino)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (XI) [procedimiento a)]

20 3,1 g del producto del Ejemplo 1 A) y 2,1 g de N-(2-hidroxietil)piperacina recién destilada se calientan a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar, se cromatografía el producto sobre 100 cc de gel de sílice usando
25 la elución de gradiente con mezclas de metanol/cloroformo.

La fracción conteniendo el producto se recristaliza de isopropanol para obtener el compuesto del título en forma de tetrafluoroborato con un P.F. de 120-121,5°C.

EJEMPLO 6 [procedimiento b)]

5 A) β -(2-aminoetilamino)- β -(1,1-dimetiletilamino)-vinilfenilcetona

(i) 50,0 cc (750 milimoléculas-gramo) de etilendiamina se disuelven en 700 cc de cloruro de metileno. A la solución se le añaden 30,0 g (100 milimoléculas-gramo) de perclorato de 2-butilo terc.-5-fenilisoxazolio [J.Org.Chem. 31, 2039 (1966)] como sólido en pequeñas porciones, con agitación, en el transcurso de 20 minutos. La temperatura de la mezcla de la reacción se mantiene a 20-30°C mediante enfriamiento. Se continúa agitando durante 1 hora después de haber finalizado la adición de la sal de isoxazolio. La mezcla de la reacción se diluye mediante la adición de una cantidad suficiente de cloruro de metileno para obtener un volumen de 1 litro. La mezcla de la reacción se lava luego 2 veces con porciones de 300 cc de agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El cloruro de metileno se evapora a presión reducida para obtener un aceite. El aceite se disuelve en 300 cc de éter anhidro y se filtra para separarlo de los sólidos blancos. Los sólidos blancos se lavan con una pequeña cantidad de éter anhidro y los

lavados se combinan con el filtrado. El filtrado y los lavados combinados se evaporan a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

(ii) 100 g de perclorato de 2-butilo terc.-5-
5 fenilisoaxolio se añaden, en porciones, a una solución de 150 cc de etilenodiamina en 2 litros de cloruro de metileno, agitada enérgicamente bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se mantiene a 20-25°C mediante variación de la velocidad relativa de la adición y median-
10 te enfriamiento. Se continúa agitando durante 1 hora una vez finalizada la adición, y la mezcla de la reacción se extrae 2 veces con porciones de 1 litro de agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El cloruro de metileno se separa a presión reducida y el aceite resul-
15 tante se disuelve en 1 litro de éter. Los sólidos resultantes se separan mediante filtración. El éter se separa mediante evaporación a presión reducida con el fin de obtener el producto en forma de aceite.

El producto puede convertirse en la forma de
20 clorhidrato con un P.F. de 175°C (descomp.) mediante la adición de cloruro de hidrógeno gaseoso a una solución del mismo.

B) 5-butilamino terc.-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-
diacepina (XII)

25 (i) 24,0 g (92,0 milimoléculas-gramo) del

producto de A) se disuelven en 200 cc de etanol absoluto. La solución se acidifica hasta un pH de aprox. 1 con ácido perclórico al 70 %, se calienta al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añaden 500 cc de éter anhidro, con lo cual se obtiene el producto en forma de cristales blancos. La recrystalización de etanol/éter proporciona el compuesto del título en forma de perclorato con un P.F. de 169-171°C (descomp.).

(ii) Se repite el procedimiento arriba descrito con las modificaciones siguientes. La mezcla de la reacción se acidifica hasta un pH de 1 a 2, y el calentamiento al reflujo se detiene después de 40 minutos. El producto se cristaliza añadiendo 500 cc de éter anhidro y enfriando. El licor madre se evapora hasta un volumen de 200 cc a presión reducida, se deja calentar al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 1/2 horas y se evapora hasta un volumen de 50 cc a presión reducida. Se añaden 100 cc de agua con el fin de obtener un producto adicional en forma de cristales de color blanco mate. Los dos productos se combinan y se recrystalizan de etanol absoluto/éter para obtener el compuesto del título en forma de perclorato con un P.F. de 169-171°C (descomp.).

EJEMPLO 7: 5-butilamino terc.-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (XII) [procedimiento b)]

2,5 g (9,5 milimoléculas-gramo) del producto del Ejemplo 6 A) se disuelven en 50 cc de etanol absoluto. Se añade 1,0 g (10,0 milimoléculas-gramo) de ácido metanosulfónico, y la mezcla de la reacción resultante se calienta al reflujo durante 20 minutos. La mezcla se deja enfriar y el etanol se separa a presión reducida. El aceite resultante se tritura con éter anhidro y los cristales resultantes se recristalizan de isopropanol/éter para obtener el compuesto del título en forma de metanosulfonato con un P.F. de 159-162°C.

10,0 g (29,5 milimoléculas-gramo) del producto arriba obtenido se disuelven en 50 cc de agua, la solución se enfría sobre un baño de hielo y se añaden 50 cc de hidróxido de sodio 2 normal. La mezcla resultante se extrae 2 veces con porciones de 150 cc de cloroformo, y los extractos de cloroformo se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. La separación del cloroformo a presión reducida proporciona un aceite. Al añadirse 50 cc de éter anhidro, la mayoría del aceite se disuelve quedando algunos sólidos de color blanco mate, los que se separan mediante filtración. El filtrado se evapora hasta un volumen mínimo a presión reducida, y después de la adición lenta de heptano y de enfriar se obtiene el producto en forma de base libre con un P.F. de 102-103,5°C. También se obtiene un segundo producto con un P.F. de 93-97°C.

EJEMPLO 8: 5-butilamino terc.-7-(4'-metoxifenil)-2,3-
dihidro-1H-1,4-diacepina (XLIII) [procedimiento b)]

A) Perclorato de 2-butilo terc.-5-(4'-metoxifenil)-
isoxazolio

5 El compuesto del título se produce como aceite en forma análoga al Ejemplo 6 A) (ii), usando 6,64 g (20,0 milimoléculas-gramo) de perclorato de 2-butilo terc.-5-(4'-metoxifenil)isoxazolio y 10 cc de etilenodiamina.

10 B) 5-butilamino terc.-7-(4'-metoxifenil)-2,3-dihidro-
1H-1,4-diacepina

El producto aceitoso de la sección a) precedente se disuelve en 100 cc de etanol absoluto, y la solución se acidifica ligeramente (pH aprox. 5) mediante la adición de una solución de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto. La solución se calienta al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 1/2 horas y el etanol se separa luego a presión reducida. El aceite resultante se disuelve en 150 cc de agua y se neutraliza con hidróxido de sodio 2 normal. La base libre se extrae con 2 porciones de 150 cc de cloroformo y los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan hasta un aceite a presión reducida. El producto se obtiene de isopropanol mediante acidificación con ácido perclórico al 70 % en isopropanol. La re-

15

20

25

cristalización de isopropanol proporciona el compuesto del título en forma de perclorato con un P.F. de 151-152,5°C.

EJEMPLO 9 [procedimiento b)]

5. Procediendo en forma análoga al Ejemplo 6, y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

- a) 5-butilamino terc.-7-(4'-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina, forma de perclorato,
10 P.F. 151-152,5°C (XIII),
- b) 5-metilamino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina, forma de perclorato (VII),
- c) (usando una solución de cloruro de hidrógeno en etanol en lugar de ácido perclórico)
- 15 5-butilamino terc.-7-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina, forma de clorhidrato,
P.F. 152-155°C (XIV).

EJEMPLO 10 [procedimiento b)]

20 Procediendo en forma análoga al Ejemplo 7, y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

- a) 5-butilamino terc.-7-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina, forma de metanosulfonato,
25 P.F. 174-177°C (descomp.) (XV),

b) 5-butilamino terc.-7-(3',4'-dimetilfenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina, forma de metanosulfonato, P.F. 200-202°C (descomp.) (XVI),

5 c) 5-etilamino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina, forma de metanosulfonato (XVII),

a través de los compuestos IV correspondientes.

EJEMPLO 11: 5-amino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (XVIII) [procedimiento c)]

10 2,0 g de 5-butilamino terc.-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina, forma de metanosulfonato, se calientan en un baño de aceite a 160-165°C durante 15 minutos con una gota de ácido metanosulfónico. Una vez que deja de burbujear la mezcla fundida, se disuelve el residuo caliente en la cantidad mínima de isopropanol y el producto del título se precipita en forma de metanosulfonato con un P.F. de 176-177,5°C, mediante la adición de éter. La forma de base libre puede obtenerse en la forma descrita en el Ejemplo 7.

EJEMPLO 12 [procedimiento c)]

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, y usando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

25 a) 5-amino-7-(4'-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (metanosulfonato), P.F. 200-210°C (XIX),

b) 5-amino-7-(3',4'-dimetilfenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (metanosulfonato), P.F. 180-181,5° (XX).

EJEMPLO 13: 5-hidracino-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (XXI) [procedimiento d]

5 Se añade metanosulfonato de 5-butilamino
terc.-7-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-diacepina (5,0 g) a
25 cc de hidracina anhidra, y la mezcla se calienta al
reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos.
El exceso de hidracina se evapora a presión reducida. Al
10 aceite resultante se le añaden 50 cc de isopropanol,
seguidos por 50 cc de éter anhidro, con el fin de obtener
cristales (P.F. 139,5-141,5°C), los que se lavan con
isopropanol/éter 1:1. El lavado se combina con el licor
15 -cromatografía sobre 125 cc de gel de sílice, usando
como eluyentes cloroformo, 2 % de metanol en cloroformo,
10 % de metanol en cloroformo y 50 % de metanol en
cloroformo. El producto de elución de 50 % de metanol/
cloroformo se evapora a presión reducida con el fin de
20 obtener un aceite, el que cristaliza al ser triturado
con éter seco, obteniéndose así el compuesto del título
en forma de base libre con un P.F. de 85-88°C.

 La forma de base libre se convierte en la
forma de metanosulfonato mediante la adición de una solu-
25 ción de 0,5 g de ácido metanosulfónico en 10 cc de

isopropanol a una solución de aprox. 1,3 g de la base libre bruta en 25 cc de isopropanol, con enfriamiento. Después de algunos minutos, se forman cristales de color blanco mate, y se añaden 50 cc de éter anhidro. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recristalizan a partir de etanol absoluto/éter para obtener el producto en forma de cristales blancos (1,4 g) con un P.F. de 190,5-191,5°C.

EJEMPLO 14:

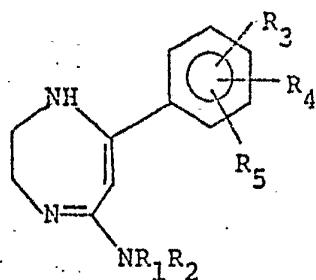
Los datos espectroscópicos de los compuestos de fórmula I, en donde $R_2 = H$, se indican en la Tabla siguiente. Todos los espectros ultravioleta se tomaron en metanol, los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear en el medio indicado. Todos los espectros de RMN se tomaron a temperatura ambiente sobre un espectrómetro de RMN de 60 megaciclos por segundo, midiéndose las desviaciones químicas en p.p.m. (δ) con referencia a tetrametilsilano. Cuando se indica un valor δ único para algo que no sea un singlet, se refiere a su punto central. El número en paréntesis indicado después del valor δ es el número de protones en el vértice; s = singlet, d = doblete, m = multiplete, x = intercambiable con D_2O , b = ancho.

Com- puesto	Forma de sal	Ej.	IR (cm ⁻¹)	UV		RMN (δ)
				λ _{max} (mμ)	ε	
VII	BF ₄ ⁻	1	(nujol)	233	13,600	(CD ₃ .SO.CD ₃)
			3380	297	26,300	2,8 (3, a, s después del intercambio)
			1595			3,45 (4, s)
			1545			4,7 (1, s)
			1310			7,0-8,0 (8, 3x)
VIII	ClO ₄ ⁻	2	(BrK)	235	13,300	(CDCl ₃)
			3230	298	26,200	0,7-1,9 (7, m)
			1590			3,0-3,8 (6, m)
			1535			5,15 (1, s)
			1110			5,45 (1, b, x)
					5,95 (2, x)	
					7,2-7,7 (5, m)	
XII	ClO ₄ ⁻	6	(nujol)	238	14,900	(CD ₃ .SO.CD ₃)
			3400	315	22,100	1,3 (9, s)
			3340			3,5 (4, m)
			1630			4,8 (1, s)
			1585			7,4-8,2 (8, m, 3x)
			1550			
			1325			
			1210			
			1080			

Com- puesto	Forma de sal	Ej.	IR (cm ⁻¹)	UV		RMN (δ)
				λmax (mμ)	ε	
XII	CH ₃ SO ₃ ⁻	7	-	-	-	(CD ₃ .SO.CD ₃) 1,4 (9,s) 2,3 (3,s) 3,6 (4,m) 5,0 (1,s) 7,4-8,4 (8,m, 3x)
XII	base libre	7	(nujol) 1620 1580 1315 1260 1240	234 318	13,200 19,300	(CD ₃ .SO.CD ₃) 1,3 (9,s) 3,6 (4,m) 4,65 (1,s) 7,3 (7,m, 2x)
XIII	ClO ₄ ⁻	8, 9a	(nujol) 3400 3350 1620 1575 1540 1515 1505 1080	214 258 318	8,750 9,650 23,200	(CD ₃ .SO.CD ₃) 1,3 (9,s) 3,5 (4,m) 3,8 (3,s) 4,9 (1,s) 6,9-8,3 (7,m, 3x)
XIV	Cl ⁻	9c	(nujol) 3200 1620 1550 1320 1275 1240	232 306	6,200 17,000	(CD ₃ .SO.CD ₃) 1,35 (9,s) 3,6 (4,m) 4,65 (1,s) 7,5 (4,m) 8,05 (1,m) 8,45 (2,m)

Com- puesto	Forma de sal	Ej.	IR (cm ⁻¹)	UV		RMN (δ)
				λ _{max} (mμ)	ε	
XV	CH ₃ SO ₃ ⁻	10a	(CHCl ₃) 3460 3320 3180 3020 1620 1550 1490 1450 1380 1340 1180 1055	243 318	15,300 23,400	(CDCl ₃) 1,4 (9,s) 2,3 (3, bs) 2,6 (3,s) 3,3-3,8 (4,m) 4,9 (1,bs) 7,0-8,4 (7,m, 3x)
XVI	CH ₃ SO ₃ ⁻	10b	(CHCl ₃) 3430 3280 3150 2990 1625 1550 1490 1450 1405 1375 1335 1235 1175 1045	245 319	12,300 21,400	(CDCl ₃) 1,4 (9,s) 2,25 (6, bs) 2,6 (3,s) 3,2-3,8 (4,m) 4,9 (1,bs) 7,0-7,5 (4,m, 1x) 7,6-8,5 (2,m, 2x)
XVIII	CH ₃ SO ₃ ⁻	11	(nujol) 3400 3310 3190 1650 1590 1580 1230 1180 1165 1110	237 313	15,100 18,600	(CD ₃ .SO.CD ₃) 2,3 (3,s) 3,2-3,8 (4,m) 4,85 (1,bs) 7,2-7,85 (7,m, 2x) 8,2-8,8 (2,m, 2x)
XIX	CH ₂ SO ₂ ⁻	12a	(nujol) 3300 3195 1660 1635 1570 1535 1210 1170 1050	244 314	12,150 16,900	(CD ₃ .SO.CD ₃) 2,36 (3,s) 2,43 (3,s) 3,50 (4,m) 4,90 (1,s) 7,40 (6,m, 2x) 8,50 (2,bd, 2x)
XXI	base libre	13	-	-	-	(CDCl ₃) 2,6-3,4 (4,m) 4,8 (4,b, 4x) 5,8 (1,s) 7,0-7,8 (5,m)

1. Un procedimiento para la producción de derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-diazepina de fórmula I,



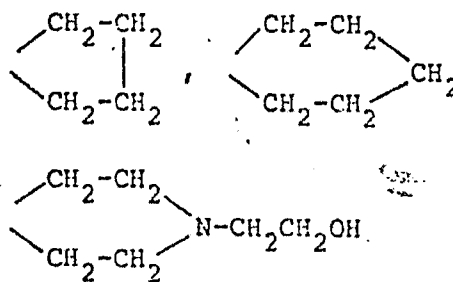
I

en donde R₁ es hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo amino, y R₂ es hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que

- (1) R₁ y R₂ no sean ambos grupos alquilo terciarios, y
- (2) cuando R₁ es un grupo amino, R₂ sea hidrógeno,

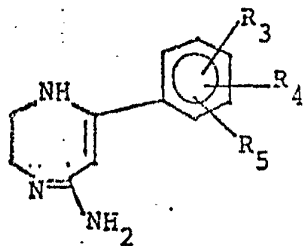
5

o R₁ y R₂ juntas son

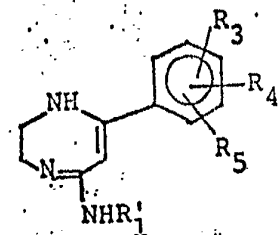


10 y R₃, R₄ y R₅, independientemente, son hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro o bromo,

caracterizado porque se produce un compuesto de fórmula Ib,



en donde R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados, mediante calentamiento de un compuesto de fórmula Ia,



15 en donde R_1 es un grupo butilo terc., y R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados, en presencia de un ácido libre.

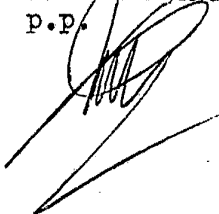
20

25

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 2,3-DIHI-DRO-1H-1,4-DIAZEPINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 noviembre 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25