



Case 4-2774⁺ A

364,633

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE C 07

SUBCLASE D ---

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE 5H-DIBENZ[b,f]AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R.
GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza):

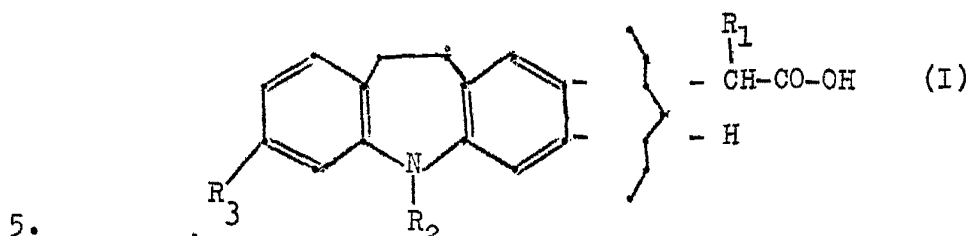
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de nuevos derivados de 5H-
-dibenz[b,f]azepina y sus sales, a estas nuevas materias
así como a los nuevos preparados farmacéuticos y su utili-
5. zación.

Los compuestos de la fórmula general I,

POOR
QUALITY



en la que

R_1 significa hidrógeno o grupo alquílico inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,

10. R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo y

R_3 significa hidrógeno o cloro,

así como las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I, con bases inorgánicas y orgánicas no se habían descrito hasta el presente.

15. Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas terapéuticamente. Actúan en general antiinflamatoriamente y antiedematósicamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen ventajosamente solo escasos efectos secundarios

20. gastrointestinales. La actividad analgésica y antiflogística de los compuestos de la fórmula general I y de las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo esta fórmula general



con bases inorgánicas y orgánicas se puede determinar en diferentes ensayos standard. Como método para mostrar la actividad analgésica se cita el "writhing test" descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957).

5. En este ensayo se averiguó la dosis necesaria de sustancias de ensayo, cuya administración puede efectuarse oral o parentéricamente para impedir el síndrome efectuado en ratones mediante inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona. La actividad antiflogística se mostró por ejemplo en la acción
10. disminuidora de hinchazón de la sustancia de ensayo tras administración oral o paréntérica en el edema Bolus-alba de la pata de rata, que corresponde al método descrito por G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965). Las nuevas materias según la invención pueden utilizarse oral, rectal o parentéricamente,
15. en especial intramuscularmente, para la terapia de enfermedades reumáticas, artríticas y otras de tipo inflamatorio. Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales son apropiados como absorbedores de ultravioleta para objetos cosméticos, por ejemplo como componentes de cremas protectoras contra el sol.
- 20.

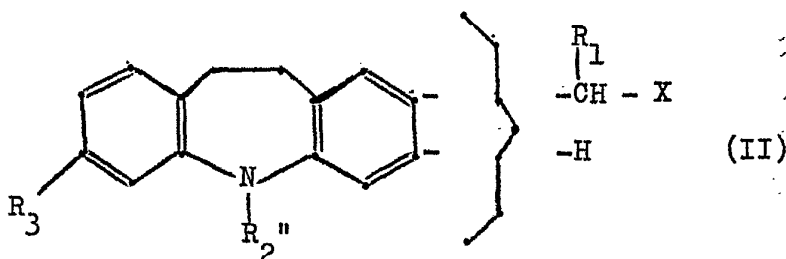
En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes abajo citadas, un grupo alquílico inferior R_1 es por ejemplo el grupo metílico, etílico, o n-propílico. R_2 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, n-butílico o isobutílico.

25.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara los ácidos carboxílicos libres y sus sales que caen bajo la fórmula general I al hidrolizar en medio alcalino o ácido un compuesto de la fórmula general II,

5.



10.

en la que

X significa un grupo hidrolizable para formar el grupo carboxílico, en especial el grupo ciano, un grupo de imidoéster de ácido carboxílico, un grupo de éster de ácido carboxílico, o el grupo carbamoilo, el grupo tiocarbamoilo, que puede estar substituido una o dos veces en el nitrógeno, en donde en caso de que la substitución sea doble, los dos grupos alquílicos pueden estar enlazados sobre un átomo de oxígeno

15.



con 1-4 átomos de carbono, un grupo alcanilo inferior con 1-4 átomos de carbono, y

R_1 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, en caso deseado de una sal obtenida en el primer caso se libera el ácido carboxílico y/o el ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

5.

Por ejemplo se hidroliza un éster de ácido carboxílico o imidoéster de ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general II mediante ebullición en una lejía alcalina alcanólica-acuosa. La hidrólisis de los nitrilos, amidas, tioamidas o tiomorfolidas correspondientes se efectúa por ejemplo en la misma forma o mediante calentamiento con ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, ácido sulfúrico acuoso o ácido fosfórico exento de agua.

10.

15.

Se utilizan condiciones enérgicas cuando al propio tiempo de la hidrólisis del grupo X debe desdoblarse un grupo alcanilo inferior o bien un grupo bencílico R_2'' . La hidrólisis alcalina de un derivado de ácido carboxílico y simultáneamente desdoblamiento de un radical alcanilo

20.

R_2'' se realiza por ejemplo con ayuda de un hidróxido alcalino en un disolvente conteniendo grupos hidroxílicos, de alto punto de ebullición, como etilenglicol, mientras que la hidrólisis ácida y desdoblamiento simultaneo de un radical bencílico R_2'' se efectúa por ejemplo mediante ca-

25.

lentamiento con ácido bromhídrico concentrado.

Los nitrilos que caen bajo la fórmula general II



- se preparan en formas diferentes, que dependen especialmente de la posición de las cadenas laterales y la significación de R_1 . Mediante la reacción de Sandmeyer se obtiene a partir de 5-acetil-3-amino-10,11-dihidro-5H-dibenz
5. [b,f]azepinas eventualmente substituidas que corresponden a la definición para R_3 , los 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carbonitrilos correspondientes, que se transforman mediante hidrólisis por medio de hidróxidos alcalinos en etilenglicol o dietilenglicol y a 150-200°
10. en ácidos 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílicos correspondientes, que se alcanoilan en caso deseado a continuación en posición 5. Los ácidos 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílicos o bien -2-carboxílicos, y sus derivados correspondientes substituidos
15. en la definición para R_3 pueden prepararse en caso deseado asimismo a partir de la 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepina, o bien 2,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepina, eventualmente substituidas correspondientes, cuya preparación se explica más abajo, mediante oxidación,
20. por ejemplo por medio de solución acuosa de hipoclorito sódico en dioxano. Los ácidos carboxílicos obtenidos se reducen con diborano en un disolvente etéreo para formar 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanoles, o bien -2-metanoles correspondientes



o en presencia de un grupo 5-alcanoilo en el material de partida para formar 5-alkuil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanoles o bien -2-metanoles correspondientes. Asimismo se puede transformar primero los ácidos carboxílicos arriba citados en sus ésteres metílicos y estos últimos reducirse con hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo. El 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol y sus derivados correspondientes substituidos en la definición para R_2 y R_3 se obtienen además asimismo mediante reducción o hidrogenación de los 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehidos correspondientes, cuya preparación se explica a continuación.

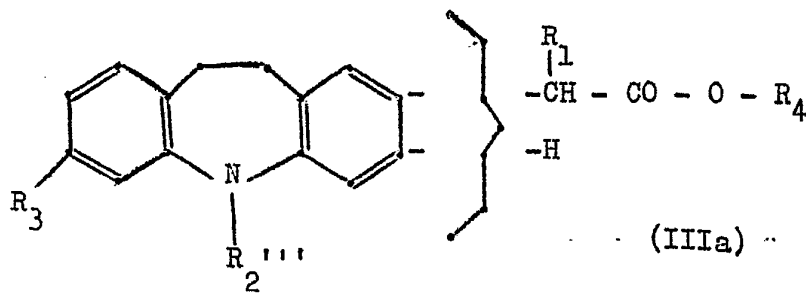
Los compuestos hidroxil obtenidos de tal forma de diferentes maneras se transforman o en forma usual, por ejemplo mediante tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro de tionilo en compuestos de bromo o cloro correspondientes o se transforma primero en sus compuestos de metal alcalino, que se hacen reaccionar luego con haluros de ácido sulfónico, por ejemplo con cloruro de ácido p-toluensulfónico, para formar los ésteres de ácido sulfónico correspondientes. Los compuestos bromo-, cloro- o sulfonilo citados se hacen reaccionar luego con cianuros alcalinos para formar los nitrilos que caen bajo la fórmula general II.



- De los nitrilos se prepara en caso deseado y en igual forma asimismo otros derivados funcionales en parte fácilmente hidrolizables para formar ácidos libres de la fórmula general I. La transformación de los nitrilos en clorhidrato de éster imidoalquílico e hidrólisis de los mismos para formar los ésteres alquílicos inferiores correspondientes que caen asimismo bajo la fórmula general II ya se ha citado. Las amidas que caen bajo la fórmula general II se obtienen por ejemplo mediante acción de peróxido de hidrógeno sobre los nitrilos correspondientes en acetona acuosa o alcohol inferior, acuosa a temperaturas de 40-60°.

Los ésteres N-alquilados como materias de partida se obtienen al hacer actuar en frío sobre un compuesto de la fórmula general IIIa,

15.



20.

en la que

R_2''' significa un grupo alcanoilo inferior con 1-4 átomos de carbono y

R_4 significa un grupo alquílico inferior con 1-4 átomos de carbono, y

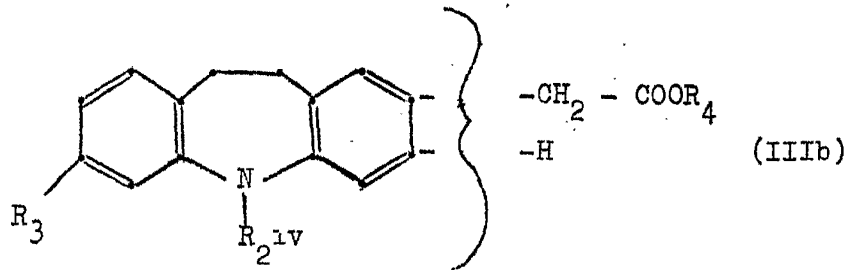
25.



R_1 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, diborano en un disolvente etéreo. Como medio reaccional se utiliza por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, éter dimetílico de metilenglicol o éter dimetílico de dietilenglicol. La temperatura reaccional se encuentra de preferencia entre -30° y temperatura ambiente. El diborano se desarrolla por ejemplo en eterato de trifluoruro de boro e hidruro de sodio y boro o en un aparato separado y se introduce en la mezcla reaccional, o se forma in situ.

10. Los ésteres alfa-C-alquilados como materias de partida se obtienen al hacer actuar sobre un compuesto de la fórmula general IIIb,

15.



en la que

20. R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula IIIa y

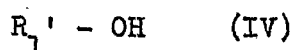
R_{2iv} significa un grupo alquílico inferior con 1-4 átomos de carbono o un grupo alcofílico inferior con 1-4 átomos de carbono,

en presencia de la dosis esencialmente equimolecular de



un agente de condensación alcalino en un disolvente apropiado, como por ejemplo triamida de ácido hexametilfosfórico o dimetilformamida, una dosis esencialmente equimolar de un éster apto para reacción de un compuesto hidroxilo de la fórmula

5. general IV,



en la que

R_1' tiene la significación indicada bajo la fórmula I con excepción de hidrógeno. Los compuestos de la

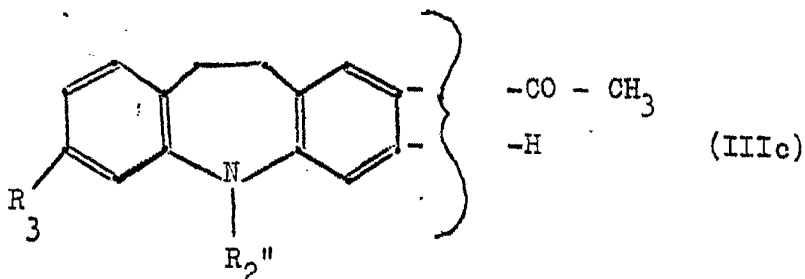
10. fórmula general IIIb, en la que

R_{2iv} significa un grupo alcanoilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo,

se hidrolizan en medio alcalino bajo hidrólisis del éster y escisión del grupo alcohólico.

15. Las tioamidas, tioamidas mono y disubstituidas y en especial tiomorfolidas que corresponden a la fórmula general II, de ácidos carboxílicos de la fórmula general I, en la que R_1 es hidrógeno, se preparan partiendo de compuestos de la fórmula general IIIc,

20.





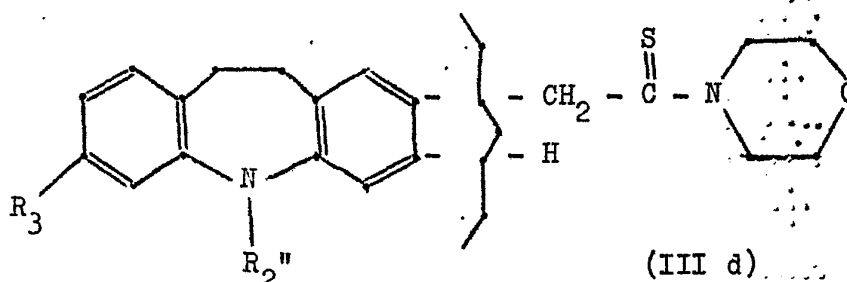
en la que

- R_2 " significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo o un grupo alcancilo inferior con 1-4 átomos de carbono y
5. R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, según los métodos de Willgerodt, o bien Wilgerodt-Kindler. Según estos métodos se calienta un compuesto de la fórmula general IIIc con polisulfuro amónico, o bien con amoniaco o una amina primaria o secundaria y azufre. La reacción de un
10. compuesto de la fórmula general IIIc con polisulfuro amónico se realiza por ejemplo en un medio, en el que uno o de preferencia ambos componentes reaccionales son solubles por lo menos parcialmente, como por ejemplo, dioxano, en recipiente cerrado y a temperaturas de unos 160-220°. Según la modificación
15. de Kindler puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general IIIc por ejemplo con amoniaco acuoso o exento de agua o con una monoalquilamina o dialquilamina inferior o piperidina y con azufre, asimismo en recipiente cerrado y eventualmente en presencia de piridina a temperatura
20. de 140-180°. Según la forma de realización más usual de la modificación de Kindler se utiliza como amina, morfolina, cuyo punto de ebullición de 138° hace innecesario el uso de recipientes a presión. Por ejemplo se hierve el compuesto de la fórmula general IIIc y azufre en morfolina en
25. exceso durante algún tiempo, por ejemplo durante unos 5-40



segundos, bajo reflujo. La morfólida que cae bajo la fórmula general II, de un tioácido de la siguiente fórmula III d

5.



en la que

10.

R_2'' y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula II,

15.

se hidroliza del mismo modo que las tioamidas obtenidas en las otras formas de realización, por ejemplo mediante ebullición con lejía potásica o lejía sódico alcanólica o alcanólica-acuosa. De los compuestos necesarios como materias de partida para las reacciones de Willgerodt y Willgerodt-Kindler se conocen las 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina y la 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Análogamente a estos compuestos conocidos se preparan compuestos con un substituyente R_3 según

20.

la definición, mediante condensación de 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepinas substituidas correspondientes con cloruro acetílico según Friedel-Crafts y en caso deseado



- a continuación hidrólisis para escisión del grupo 5-acetílico. De los compuestos 3-acetílicos insustituídos en posición 5 se obtiene compuestos con otros grupos alcoólicos inferiores o con grupos alquílicos inferiores como substituyentes R_2 mediante alcancilación con mezcla de ácido fórmico-anhídrido acético o con cloruro acetílico, cloruro propionílico o cloruro butírilico, o bien mediante reacción con haluros alquílicos inferiores, como yoduro metílico, a temperaturas elevadas, por ejemplo en solución de metanol en recipiente cerrado.
- 5.
10. Los compuestos de la fórmula general IIIc, substituidos en posición 2 mediante el grupo acetílico, en donde R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula II y R_2 significa un grupo alquílico inferior con 1-4 átomos de carbono, se preparan al hacer reaccionar una 5-alquil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina con N,N-dimetilformamida y oxiclорuro de fósforo según el método de Vilsmeier para formar el 5-alquil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido substituido correspondiente y en forma conocida se transforma en la 5-alquil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaloxima. Esta última se transforma mediante calentamiento con anhídrido acético en el 5-alquil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carbonitrilo y éste mediante una reacción de Grignard en forma conocida en la 2-acetil-5-alquil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina de la fórmula general IIIc.
- 15.
- 20
- 25.



Los nuevos compuestos de la fórmula general I y las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo esta fórmula, con bases inorgánicas y orgánicas, como ya se citó, pueden aplicarse oral, rectal o parentéricamente, en especial intramuscularmente. Sin embargo para la aplicación exterior pueden elaborarse en bases de pomadas o aceites para el sol.

Como sales son apropiadas para la aplicación terapéutica aquellas bases inorgánicas y orgánicas tolerables farmacológicamente, es decir con bases, que en las dosificaciones que entran en consideración no muestran contra-indicación fisiológica o ejercen una acción deseada, por ejemplo en forma de aplicación paréntérica en especial una acción anestésica local. Sales apropiadas son, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio, así como sales con etilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietilamino-etanol, etilendiamina, bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etilpiperidina o 2-piperidino-etanol.

La dosis a recibir diariamente del compuesto de la fórmula general I o de sales tolerables farmacológicamente de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas o inflamatorias de cualquier otro género se encuentran entre 2-15 mg/kg, de preferencia 5-10 mg/kg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen



de preferencia de 10-250 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal tolerable farmacéuticamente de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I.

Las formas unitarias de dosis para la administración

5. oral contienen como materia activa de preferencia entre 10% y 90% de un compuesto de la fórmula general I o de una sal tolerable farmacológicamente de un ácido carboxílico que cae bajo esta fórmula general. Para su preparación se combina las materias activas, por ejemplo con vehículos sólidos
10. en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con laca disuelta en disolventes o mezclas de
15. disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
- 20.

Las siguientes prescripciones aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

25. a) 1000,0 gramos de materia activa se mezclan con



- 550,0 gramos de lactosa y 292,0 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60,0 gramos de almidón de patata, 60,0 gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico, y 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas en caso deseado con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 10.
- b) 200,0 gramos de materia activa se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6,0 gramos de anhídrido silícico coloidal. La mezcla se humedece con una solución de 2,0 gramos de ácido esteárico 6,0 gramos de celulosa etílica y 6,0 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca aproximadamente durante 14 horas y luego se hace pasar por un tamiz III-IIIa. A continuación se mezcla con 16,0 gramos de almidón de maíz, 16,0 gramos de talco y 2,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2,000 gramos de laca, 7,500 gramos de goma arábica, 0,150 gramos de colorante, 2,000 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25,000
- 15.
- 20.
- 25.
- gramos de talco y 53,350 gramos de azúcar y se secan. Las



grageas obtenidas pesan 360 mg cada una y contienen 200 mg de materia activa cada una.

Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios,

5. que constan de una combinación de un compuesto de la fórmula general I o de una sal apropiada de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de una materia activa o de una de sus sales apropiadas con polietilenglicoles.
- 10.

Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular contienen de preferencia una solución acuosa soluble, por ejemplo la sal sódica, de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I, en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes apropiados y sustancias tampón.

- 15.
- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la realización del procedimiento según la invención, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 20.



EJEMPLO 1

Acido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

- Una solución de 1,2 gramos de éster metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético en 100 cc de etanol y 15 cc de lejía de sosa 2-n se hierve a reflujo durante 30 minutos y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr a 50°. El residuo se disuelve en 50 cc de agua. La solución acuosa se extrae con éter. La fase etérica se separa y la fase acuosa se acidula mediante adición de ácido clorhídrico 2-n. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con un poco de agua y se disuelve en 40 cc de éter. La solución etérica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr a 40°. Con ello se separa por cristalización el ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético. Tras una cristalización en éter funde a 155-158°.

EJEMPLO 2

Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

- 0,9 gramos de éster metílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético bruto se hierven a reflujo durante 1 hora con 20 cc de etanol y 7 cc de lejía de sosa 5-n. El etanol se destila y la solución alcalina que permanece se acidula con ácido clorhídrico 2-n. La suspensión acuosa, originada se extrae con acetato etílico. La fase orgánica



se seca y concentra, con lo cual permanece el ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético como cristales amarillos. Punto de fusión 140-141° tras recristalización en ciclohexano.

5. Análogamente se prepara:

Se obtiene el ácido 5-butil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético (accite), partiendo de 1,3 gramos de éster metílico del ácido 5-butil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

10. Análogamente se obtiene el ácido alfa,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 138-140° (en benceno) partiendo de 1,2 gramos de éster metílico del ácido alfa,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)-azepin-3-acético.

15. Las materias de partida pueden obtenerse como sigue:

a) Ester metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

2,0 gramos de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se hierven a reflujo durante 14 horas con 50 cc de

20. metanol absoluto y 200 mg de ácido p-toluensulfónico. El disolvente se evapora en vacío, el residuo se disuelve en acetato etílico y la solución se lava con solución de carbonato sódico 2-n.



Tras el evaporado del acetato etílico permanece como aceite el éster metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

5. Análogamente se prepara el éster metílico del ácido alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

b) Ester metílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

10. A 35° se adiciona a gotas 10 cc de ácido fórmico a 20 cc de anhídrido acético. La solución se agita durante 1 hora a 20-25° y a continuación se calienta a 45°. 1,1 gramos de éster metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, disuelto en 6 cc de anhídrido acético, se adiciona a gotas en el término de 15 minutos. Tras 2 horas de agitación a 45-47° se trata la solución con 200 cc de agua, se deja reposar durante 2 horas y luego se extrae con éter. La solución de éter se lava con solución de carbonato sódico 2-n y luego se concentra, con lo cual permanece el éster metílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 85-87° (en éter).

20. Análogamente se preparan:

El éster metílico del ácido 5-formil-alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-acético (aceite);

el ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 182-184° (en metanol-acetato etílico).



- c) 1,5 gramos del éster metílico del ácido 5-formil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se disuelven en 20 cc de tetrahydrofurano absoluto recién destilado. De -15 a -10° se hace pasar en el término de 1½ horas diborano, que se preparó a partir de 1,05 gramos de hidruro de sodio y boro y 5,9 cc de óxido de trifluoruro de boro en 34,5 cc de éter dimetílico de dietilenglicol según Organic Reactiona 13,31 (1963). La solución se agita durante 2 horas a 0° y luego se trata de -10 a -5° cuidadosamente con 3 cc de agua; la mezcla se regula ácida con ácido clorhídrico 2-n y se deslía con 75 cc de agua. Luego se extrae con acetato etílico y la fase orgánica obtenida, se lava con solución de carbonato sódico 2-n. Al evaporar el acetato etílico permanece el éster metílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético como aceite incoloro.
- 5.
- 10.
15. Análogamente se prepara el éster metílico del ácido 5-butiril-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético (aceite) partiendo de 1,8 gramos de éster metílico del ácido 5-butiril-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

EJEMPLO 3

20. Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

Una mezcla de 24 gramos de 3-acetil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin, 5 gramos de azufre y 50 cc de morfolina se hierve a reflujo durante 18 horas. Tras el enfriado se



- fija la mezcla reaccional en acetato etílico y se lava con ácido clorhídrico 2-n. La fase orgánica se concentra y el residuo, que contiene la 4-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-tioacetil)-morfolina se hierve a reflujo durante 4 horas y media con 15 gramos de hidróxido potásico en 250 cc de etilenglicol absoluto. La mezcla reaccional se vierte sobre 1.200 cc de agua y se extrae con éter. La fase acuoso-alcalina se regula ácida con ácido clorhídrico 5-n y se extrae con éter. Tras el evaporado del disolvente recristaliza en residuo en ciclohexano.
5. El ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético obtenido funde a 140-141°.

La materia de partida para el ejemplo anterior se prepara como sigue:

3-acetil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

15. 13 gramos de 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina se calientan a 100° durante 24 horas en tubo cerrado a la lámpara con 60 cc de metanol y 28 cc de yoduro metílico. La solución parda se concentra, el residuo se fija en cloruro metilénico, decolora con solución de tiosulfato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra. Permanece la 3-acetil-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina como un aceite amarillento, que no cristaliza y que puede elaborarse directamente.
- 20.



EJEMPLO 4

Acido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

- Una mezcla de 28,0 gramos de 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, 5,0 gramos de azufre y 50 cc de morfolina se hierve a reflujo durante 18 horas. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se fija en acetato atílico y se lava con ácido clorhídrico 2-n. La fase orgánica se concentra y el residuo, que contiene la 4-(5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-tioacetil)-morfolina, se hierve a reflujo durante 4½ horas con 35,00 gramos de hidróxido potásico en 350 cc de etilenglicol absoluto. La mezcla reaccional se vierte sobre 1200 cc de agua y se extrae con éter. La solución acuoso-alcalina se regula en forma ácida con ácido clorhídrico 5-n y se extrae con éter. Tras el evaporado del disolvente recristaliza el residuo en benceno. El ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se obtiene como cristales incoloros, que funden a 133-135°.

- Análogamente se obtiene el ácido 7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 155-157° (en benceno), partiendo de 3,5-diacetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (aceite).

Las materias de partida se preparan como sigue:

- a) 3-cloro-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

Una solución de 300 gramos (1,31 moles) de 3-cloro-10,11-



- dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 1000 cc de benceno absoluto se tratan a 60-70° en forma de gotas con una solución de 125 gramos (1,59 moles) de cloruro acetílico en 600 cc de benceno absoluto. La solución parda se hierve a reflujo durante 5 ho-
5. ras, tras el enfriado se trata con 200 cc de agua y se agita durante 1 hora a 20-25°. La fase orgánica superior se separa, se lava con amoniaco diluido y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Tras el evaporado del benceno recristaliza el residuo en etanol. La 3-cloro-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]aze-
10. pina funde a 119-120°.
- b) 3,5-diacetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.
- Una suspensión de 163,5 gramos (0,6 mol) de 3-cloro-5-
15. -acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 850 cc de sulfuro de carbono se trata a 40° con unos pocos cristales de yodo y 135 gramos (1,72 moles) de cloruro acetílico. En el término de 1 hora se introduce 250 gramos (1,87 moles) de cloruro de aluminio, luego se hierve a reflujo durante 1 hora. Entonces se introduce una vez más 125 gramos (0,94 mol) de cloruro de aluminio, luego la suspensión parda se hierve a reflujo durante 12
20. horas. Tras adición de 66,6 gramos (0,5 mol) de cloruro de aluminio y 26,1 gramos (0,33 mol) de cloruro acetílico se hierve la suspensión otras 24 horas. Este proceso se repite seis veces, de forma que la mezcla reaccional pueda elaborarse después de una semana. Para ello se decanta el sulfuro de carbono, la
25. resina parda que permanece se deslíe con ácido clorhídrico di-



- luido y hielo y a continuación se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava con solución de sosa 2-n y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo oleoso puede utilizarse ulteriormente sin purificación. La 3,5-diacetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina pura al análisis se obtiene mediante cromatografía en cuatro veces la dosis de gel silíceo. Se cluye con benceno/éter 1:1 y se presenta como aceite.
- 5.

EJEMPLO 5

10. Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.
- La solución de 10,0 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo en 500 cc de cloroformo y 50 cc de etanol absoluto se satura a 0-5° con ácido clorhídrico y la solución se concentra tras 14 horas de agitación a 20-25°.
15. El clorhidrato de imidoéster oleoso se hierve a reflujo durante 1 hora con 100 cc de etanol y 30 cc de lejía de sosa 5-n. El etanol se destila y la solución alcalina que permanece se acidula con ácido clorhídrico 2-n. La suspensión acuosa, originada se extrae con acetato etílico y luego la fase orgánica se extrae varias veces con solución de carbonato sódico 2-n.
20. Las soluciones de carbonato sódico se purifican y se acidulan con ácido clorhídrico 2-n. Los cristales amarillo pálidos precipitados, se filtran por succión y recristalizan en ciclohexano. Se obtiene el ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]aze-



pin-3-acético de punto de fusión 140-141°.

EJEMPLO 6

Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

5. Se hiérve una mezcla de 5,2 gramos de 2-acetil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, 2,1 gramos de azufre y 6,1 gramos de morfolina durante 15 horas a reflujo (temperatura del baño 150°). Tras el enfriado, se fija la mezcla reaccional en benceno. La solución bencénica se filtra mediante una capa de óxido de aluminio neutro y el filtrado se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. La 4-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-tioacetil)-morfolina que permanece se hierve a reflujo durante 4½ horas con 6 gramos de hidróxido potásico en 100 cc de etilenglicol absoluto. La mezcla reaccional se vierte sobre 900 cc de agua y se extrae con éter. La fase acuoso-alcalina se regula en forma ácida con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. La fase de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad hasta 11 Torr. El ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético cristaliza en éter-éter de petróleo, punto de fusión 121-123°.
- 10.
- 15.
- 20.

Las materias de partida para el ejemplo anterior se preparan como sigue:

a) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldoxima.

Una solución de 23,7 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-



- dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido (punto de fusión 90-93°)
17,5 gramos de clorhidrato de hidroxilamina y 18 cc de piridina en 200 cc de etanol se hierve a reflujo durante 1 hora. La solución se enfría y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 150 cc de agua y se extrae con éter. La solución etérica se extrae con agua, se seca sobre sulfato magnésico y concentra bajo 11 Torr, con lo cual se separa por cristalización la 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldoxima. Recristaliza en éter-éter de petróleo, la substancia funde a 148-150°.

- b) 2-ciano-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.
- Una solución de 30,3 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldoxima en 180 cc de anhídrido acético se hierve a reflujo durante 2 horas. Luego la solución se enfría y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en etanol. La solución etanólica se hierve con carbón activo y se filtra. Lo filtrado se concentra bajo 11 Torr y se deja reposar a temperatura ambiente, con lo cual se separa por cristalización lentamente la 2-ciano-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Punto de fusión 120-122°.

- c) 2-acetil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

A una solución de Grignard a partir de 6 gramos de magnesio y 3,5 gramos de yoduro metílico en 200 cc de éter se adiciona 70 cc de benceno absoluto. Luego la solución de Grignard



- se trata con una solución de 23,4 gramos de 2-ciano-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 150 cc de éter. A continuación, la mezcla se hierve durante 5 horas a reflujo, se enfría, se adiciona a gotas 300 cc de agua y 300 cc de éter y
5. la mezcla se hierve a reflujo durante 10 horas. Luego la solución de éter se separa, se lava con agua se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en éter. La solución de éter se filtra mediante una capa de óxido de aluminio neutra y se concentra bajo 11 Torr. La 2-acetil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina cristaliza en éter-éter de petróleo, punto de fusión 80-83°.
- 10.

EJEMPLO 7

Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

- 2 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida se hierven a reflujo durante 1 hora con 9 gramos de hidróxido potásico en 60 cc de n-butanol. Luego la solución se concentra bajo 0,1 Torr y a 60°. El residuo se disuelve en agua. La solución acuosa se extrae con éter, se separa y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que permanece se extrae con éter. La solución de éter se lava con
15. agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético funde a 121-123°.
- 20.



La materia de partida para el Ejemplo anterior se prepara como sigue:

5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida.

- Una solución de 5 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-
5. -dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo (punto de fusión 70-71°) en 50 cc de acetona y 10 cc de agua se trata a 20° con 6 cc de solución de peróxido de hidrógeno acuosa al 30% y a continuación con 2 cc de lejía de sosa 2-n. La solución reaccional se calienta durante 20 minutos a 50°, con lo cual se produce la generación de oxígeno. Luego se adiciona una vez más 6 cc de solución de peróxido de hidrógeno al 30% y 2 cc de lejía de sosa 2-n y se calienta durante otras 4 horas a 50°. Luego se concentra hasta sequedad la solución reaccional bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se disuelve en metanol. La solución metanólica se
10. hierve con carbón activo y se filtra. Lo filtrado se concentra bajo 11 Torr, con lo cual se separa por cristalización la 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida, punto de fusión 140-142°.
- 15.

EJEMPLO 8

20. Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

A una solución de 75 gramos de hidróxido potásico en 500 cc de n-butanol se adiciona 16 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. La mezcla se hierve a



- reflujo durante 2 horas, se enfría y se concentra hasta sequedad en una temperatura de baño de 60°. bajo 0,01 Torr. El residuo se disuelve en 1.500 cc de agua. La solución acuosa se extrae tres veces con 300 cc de éter cada vez, se separa y se acidula a 5² con ácido clorhídrico 2-n. El aceite que permanece se extrae con éter. La solución de éter se separa, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético
5. funde a 121-123°.
- 10.

Análogamente se preparan:

- Se obtiene el ácido 7-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de fusión 175-187° (en acetato etílico-éter de petróleo), partiendo de 10 gramos de 7-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, punto de fusión 117-119°.
- 15.

EJEMPLO 9

Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

- Una mezcla de 13 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo, 15 gramos de hidróxido potásico y 250 cc de etilenglicol absoluto se hierve a reflujo durante 4½ horas. La mezcla reaccional se vierte sobre 1200 cc de agua y se extrae con éter. La fase acuoso-alcalina se regula en for-
- 20.



ma ácida con ácido clorhídrico 5-n y se extrae con éter. Tras el evaporado del disolvente recristaliza el residuo en ciclohexano. El ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético obtenido funde a 140-141°.

5. EJEMPLO 10

Sal sódica del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

10. Una solución de 13,4 gramos de ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético en 50 cc de lejía de sosa 1-n se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo, un aceite amarillo, cristaliza en acetato etílico. La sal sódica del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético funde a 192-194°.

EJEMPLO 11

15. Análogamente al Ejemplo 8 se obtiene el ácido alfa,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de fusión 153-157°, partiendo de alfa,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.

EJEMPLO 12

20. Acido 2-(metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-butírico.

A una suspensión de 2,5 gramos de hidruro sódico-ácido mineral (1:1) en 80 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico



- se adiciona a 40° bajo nitrógeno, una solución de 14,8 gramos de éster etílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético en 50 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico. Se agita durante 45 minutos a 50°, se enfría a 30° y se
5. adiciona en forma de gotas, 7,8 gramos de yoduro etílico. Luego se agita durante 10 horas a 60°, se enfría y la mezcla se vierte sobre 1000 cc de agua helada. Se extrae cuatro veces con 300 cc de éter cada vez. Los extractos de éter se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11
10. Torr. El residuo, que contiene como materia de partida para la saponificación propia el éster del ácido 2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-butírico, se disuelve en 300 cc de etanol y 100 cc de lejía de sosa 2-n. La solución se hierve a reflujo durante 3 horas y se concentra hasta sequedad bajo 11
15. Torr. El residuo se disuelve en 500 cc de agua. La solución acuosa se extrae con 100 cc de éter, se separa y se acidula con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con acetato etílico, se lava la solución de acetato etílico con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad
20. bajo 11 Torr. El residuo, un aceite, se cromatografía en 30 gramos de gel silíceo. Las fracciones 4-6, eluidas con benceno-acetato etílico (2.1), se purifican y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El ácido 2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-
25. -2)-butírico funde a 108-113°.



La materia de partida para el ejemplo antes citado se prepara como sigue:

Ester etílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

5. Una solución de 32 gramos de ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético en 120 cc de lejía de sosa 1-n se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 100 cc de benceno absoluto y se concentra de nuevo hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se disuelve en 350 cc de dimetilformamida absoluta. La solución se trata a 40° con 18,5 gramos de sulfato dietílico. Después de 15 minutos se adiciona una vez más 5 gramos de sulfato dietílico, la mezcla se agita durante 30 minutos a 40° y se vierte sobre agua helada. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución de éter se extrae con solución de carbonato sódico 1-n y a continuación con agua, se separa, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo destila al alto vacío. El éster etílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético hierve a 170°/0,001 Torr.
- 10.
- 15.
- 20.

= . =

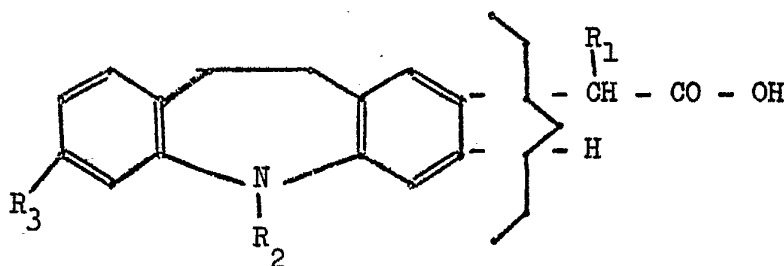


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 3055/68 del 29.2.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 5H-dibenz[b,f]azepina de la fórmula general I

10.



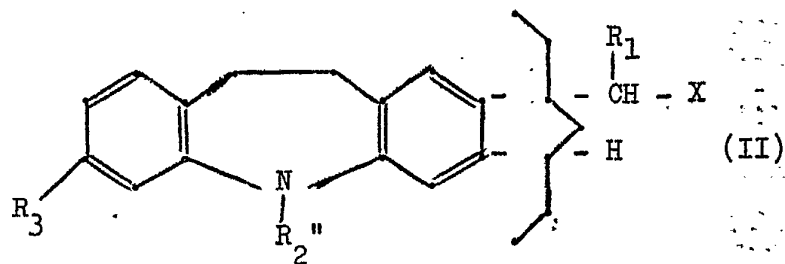
en la que

15. R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,
R₂ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo,
R₃ significa hidrógeno o cloro,



así como las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I, caracterizado porque se hidroliza en medio alcalino o ácido, un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

R_2'' significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior con 1-4 átomos de carbono o un grupo alcanoilo inferior con 1-4 átomos de carbono y

X significa un grupo hidrolizable para formar un grupo carboxílico, especialmente el grupo ciano,

15.

un grupo de imidoéster de ácido carboxílico, un grupo de éster de ácido carboxílico, el grupo carbamoilo o un grupo tiocarbamoilo, que puede estar sustituido alquílicamente una

20.

o dos veces, en donde en caso de doble sustitución, los dos radicales alquílicos pueden estar enlazados sobre un átomo de oxígeno, y

R_1 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, en caso deseado de una sal primeramente obtenida se libera

25.

el ácido carboxílico y/o el ácido carboxílico se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.



2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 5H-dibenz[b,f]azepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Barcelona, para Madrid a 28 de Febrero de 1969
p.a.

P. P. JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ