



Case 4-2774<sup>+</sup> B

364634

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 procedimiento 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 utilización.

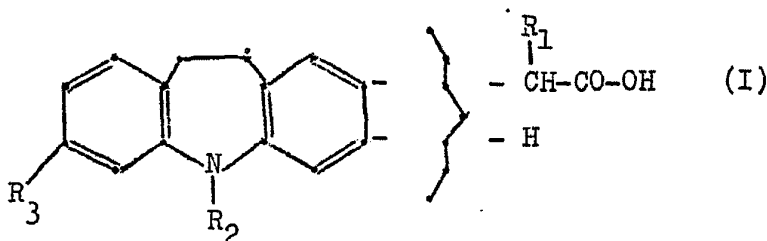
5.

Los compuestos de la fórmula general I,

**POOR  
QUALITY**



5.



en la que

$R_1$  significa hidrógeno o grupo alquílico inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,  
 $R_2$  significa hidrógeno

10.

$R_3$  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 gastrointestinales. La actividad analgésica y antiflogística

20.

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.

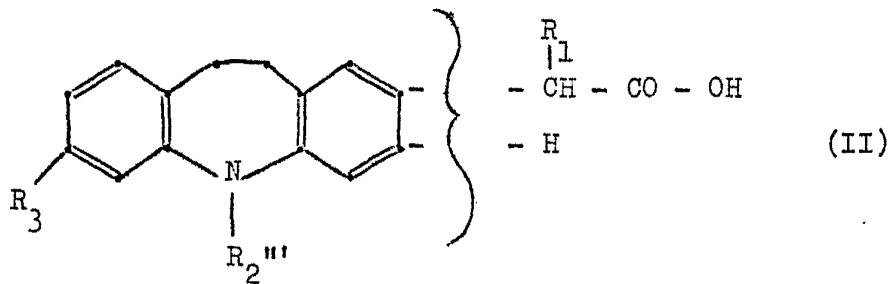
En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes abajo citadas, un grupo alquílico inferior  $R_1$  es por ejemplo el grupo metílico, etílico, o n-propílico.  $R_2$  es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, n-butílico o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

25.



- Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara los compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_2$  significa hidrógeno, mientras que  $R_1$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y sus sales, al hidrolizar en medio alcalino o ácido un compuesto de la fórmula general II
- 5.

10.



15. en la que



$R_2'''$  significa un grupo alcanilo con 1-4 átomos de carbono, y

$R_1$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

5. y en caso deseado de la sal eventualmente obtenida en primer lugar se libera el ácido carboxílico y/o el ácido carboxílico libre se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

10. La hidrólisis se efectúa en forma usual, por ejemplo mediante calentamiento de compuesto de la fórmula general II con soluciones acuoso-orgánicas u orgánicas de hidróxido alcalino o bien ácidos minerales, sin embargo en general son necesarias condiciones reaccionales

15. enérgicas, como por ejemplo para la hidrólisis de ésteres alquílicos. Por esto se realiza la hidrólisis de preferencia a temperaturas elevadas o en recipiente cerrado o en un medio de alto punto de ebullición, como por ejemplo etilenglicol, en su temperatura de ebullición. La hidró-

20. lisis de un compuesto de la fórmula general II para formar ácidos libres correspondientes o bien una de sus sales y en la misma fase de trabajo se realiza el desdoblamiento de un grupo alcanilo inferior situado en posición 5.



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.

5. 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-dietilamina-etanol, etilendiamina, bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etilpiperidina o 2-piperidino-etanol.
- 10.
- 15.

- 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
- 20.
- 25.



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 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 combinan las materias activas, por ejemplo con vehículos sólidos 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 disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
- 5.
- 10.
- 15.
- 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 arábiga, 0,150 gramos de colorante, 2,000 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25,000 gramos de talco y 53,350 gramos de azúcar y se secan. Las
- 15.
- 20.
- 25.



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
10. apropiadas con polietilenglicoles.

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

- 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-5-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

5. 8,8 gramos del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se hierven bajo reflujo durante 8 horas y en atmósfera de nitrógeno con 8 gramos de hidróxido potásico en 120 cc de etilenglicol. Tras el enfriado, se trata la mezcla con agua, se acidula con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se evapora y los cristales que permanecen se recristalizan en benceno, con lo cual se obtiene el ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético de punto de fusión 133-135°.

10. Análogamente se obtiene el ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 133-135°, partiendo de ácido 5-butiril-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético (aceite incoloro).

15. 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 4,5 gramos de ácido 7-cloro-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 128-129°.

20. Análogamente se obtiene ácido alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 129-131°, partiendo de 2,0 gramos de ácido alfa-metil-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 153-154°.

- 25.



Las materias de partida se preparan como sigue:

a) ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico.

- Se disuelven 83,5 gramos de 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina [véase Helv. Chim. Acta 44, 753-762, en especial 761 (1961)] en 750 cc de dioxano y se adiciona a gotas bajo agitación a 0°, 375 cc de solución de hipoclorito sódico acuosa al 17,8% en el término de 30 minutos. La mezcla reaccional se agita primero durante 30 minutos a 0° y luego durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se evapora bajo vacío el dioxano. La fase acuosa, que permanece, se lava con éter y luego se acidula con ácido clorhídrico concentrado. La resina precipitada se fija en solución de bicarbonato sódico, la solución se filtra y se acidula con ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se filtran por succión, se seca y recristaliza en acetona. El ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico así obtenido funde a 197-198°.

Análogamente se preparan:

20. Se obtiene el ácido 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, punto de fusión 264-266° (en éter/éter de petróleo), partiendo de 62,7 gramos de 3,5-diacetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz-[b,f]azepina.
- b) 5-acetil-alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol.



Una suspensión de 56,0 gramos de 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 300 cc de metanol absoluto se trata a 5-10° en el término de una hora con 10 gramos de hidruro de sodio y boro. La mezcla se agita durante 2 horas en baño de hielo y durante 2 horas a 20-25°, se vierte sobre ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo y se extrae con acetato etílico. Se obtiene el 5-acetil-alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol como aceite incoloro.

10. Análogamente se obtiene el 5-formil-alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol (3-(1-hidroxietil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxaldehido) como cristales higroscópicos de punto de fusión 111-113°.

3-(1-bromoetil)-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

15. 15 gramos del producto de reducción anterior se disuelven en 150 cc de cloroformo y se trata bajo refrigeración de hielo a 0-5° con 35 cc de tribromuro de fósforo en 50 cc de cloroformo, en el término de 40 minutos. La mezcla se agita durante 8 horas a 20-25° y luego se vierte sobre agua helada. La extracción de la mezcla con cloroformo y el lavado de la fase orgánica con solución de bicarbonato sódico 2-n da la 3-(1-bromoetil)-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina como aceite incoloro.

25. 5-acetil-alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo.



10 gramos del compuesto de bromo anterior se agitan durante 4 horas a 40-50° bajo nitrógeno con 5 gramos de cianuro potásico en 100 cc de sulfóxido dimetílico. Luego la mezcla reaccional se vierte sobre agua y se extrae con éter.

5. La fase orgánica se concentra, con lo cual permanece como aceite incoloro el 5-acetil-alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo y se hidroliza en forma conocida para formar el ácido 5-acetil-alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.
10. c) Ester metílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico.

15. 162,0 gramos de ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico se hierven a reflujo durante 14 horas con 6,0 gramos de ácido p-toluensulfónico en 1500 cc de metanol. Tras el evaporado del metanol se fija el residuo en acetato etílico y se extrae 3 veces con solución de carbonato sódico 2-n. Al evaporar la fase orgánica se obtiene el éster metílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico de punto de fusión 122-124°.

20. Se obtiene el éster metílico del ácido 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, punto de fusión 130-132° (en metanol), partiendo de 18,5 gramos de ácido 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, punto de fusión 264-266°.

25. d) 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol.



- 40 gramos de éster metílico anterior se tratan en el término de 30 minutos, en forma de porciones y a  $-70^{\circ}$  en 400 cc de tetrahidrofurano absoluto recién destilado con una suspensión de 10,4 gramos de hidruro de litio y aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se agita durante 2 horas a  $-70^{\circ}$  y luego se trata de  $-50$  a  $-70^{\circ}$  con 10 cc de acetato etílico, seguido de 50 cc de solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se calienta a  $10-20^{\circ}$  y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava con solución de carbonato sódico 2-n, se seca y concentra. El residuo de 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol bruto recristaliza en benceno, punto de fusión  $118-120^{\circ}$ .
5. 10.

- Se obtiene 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol, partiendo de 11,4 gramos de éster metílico del ácido 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, punto de fusión  $130-132^{\circ}$ .
15. e) 3-bromometil-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

- 30 gramos del producto de reducción anterior se disuelven en 300 cc de cloroformo y se trata en el término de 40 minutos bajo refrigeración de hielo a  $0-5^{\circ}$  con 70 cc de tribromuro de fósforo en 100 cc de cloroformo. La mezcla se agita durante 8 horas a  $20-25^{\circ}$  y luego se vierte sobre agua helada. La extracción de la mezcla con cloroformo y el lavado de la fase orgánica con solución de bicarbonato sodico 2-n da la 3-bromometil-5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina como cristales blancos, punto de fusión  $106-107^{\circ}$  (en éter).
20. 25.



f) 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo.

20 gramos del compuesto de bromo anterior se agitan durante 4 horas a 40-50° bajo nitrógeno con 10 gramos de cianuro potásico en 200 cc de sulfóxido dimetílico. Luego la mezcla reaccional se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se evapora con lo cual permanece el 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo como cristales blancos, punto de fusión 97-100° (en benceno-éter de petróleo).

5. Se obtiene 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo, punto de fusión 112-114° (en benceno/éter de petróleo), partiendo de 8 gramos de 3-bromo-metil-5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro[b,f]azepina.

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

10. 13,8 gramos de 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo se disuelven en 60 cc de etanol absoluto y 300 cc de cloroformo. La solución se satura a 0-10° con ácido clorhídrico y se agita durante 8 horas a 20-25°. Tras el evaporado del disolvente se fija el residuo en 120 cc de dioxano y 20 cc de agua y se agita durante 3 horas a 40°. La solución se evapora a continuación y el residuo se distribuye entre acetato etílico y solución de bicarbonato sódico 2-n. La fase orgánica se seca y evapora. El éster etílico oleoso, precipitado, se agita durante 16 horas a 20-25° con 100 cc de etanol y 30 cc de lejía de sosa 2-n.



Tras el evaporado del etanol se lava la suspensión básica dos veces con éter y se regula en forma ácida con ácido clorhídrico 2-n. Los cristales claros se filtran por succión y recristalizan en acetato etílico-éter de petróleo, con lo cual se obtiene el ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepin-3-acético de punto de fusión 163-165°.

5. Análogamente se obtiene el ácido 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 128-129° (en benceno), partiendo de 6,9 gramos de 5-acetil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo, punto de fusión 112-114°.

#### EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo se obtiene el ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de punto de fusión 155-158°, partiendo de ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

15.

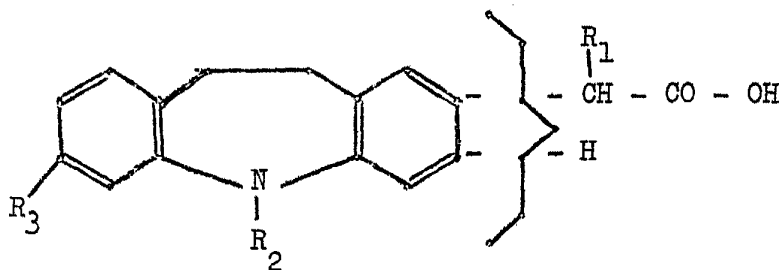


N O T A

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.



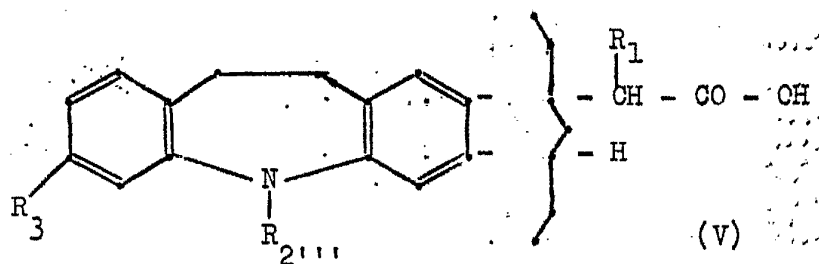
en la que

15. R<sub>1</sub> significá hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,  
R<sub>2</sub> significa hidrógeno  
R<sub>3</sub> significa hidrógeno o cloro,



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

5.



10. en la que

$R_2$  significa un grupo alcanoilo inferior, y

$R_1$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I

y en caso deseado de la sal primeramente obtenida eventualmente, se libera el ácido carboxílico y/o el ácido carboxílico se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

15.



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 19 hojas foliadas y

5. escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid a 28 de Febrero de 1969

p.a.

D. P. JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ