

382843



Case 4-3135⁺

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

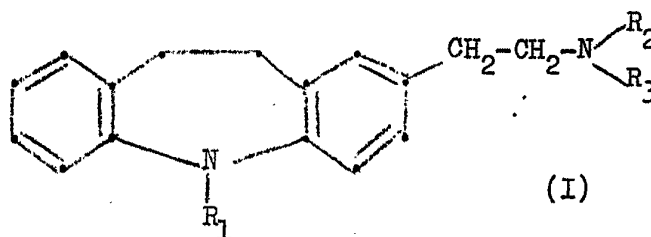
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE LA 5H-DIBENZ[b,f]AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina con propiedades valiosas farmacológicamente, a sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, al procedimiento para el preparación de estas nuevas materias.

Se ha encontrado sorprendentemente, que los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina que corresponden a la fórmula general I,



en la que

- R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico
15. R₂ y R₃ significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos metílicos,

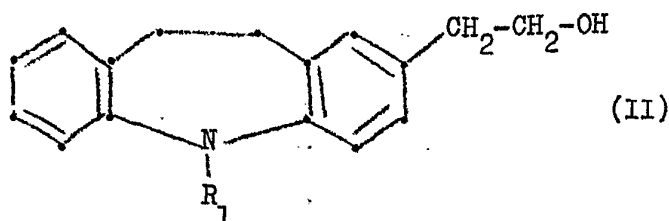


- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Actúan en especial antiinflamatoriamente, antiedematosamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen en forma ventajosa solamente escasas acciones secundarias gastro-intestinales. La actividad antiinflamatoria y analgésica de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos se comprueba en ensayos standard diferentes. La actividad antiinflamatoria se demuestra por ejemplo en la acción amortiguadora de la hinchazón de las sustancias de prueba tras administración oral o parentérica en el edema de Bolus alba en la pata de ratas, que corresponde al método descrito por G. Wilhelmi, Jap.J. Pharmacol, 15, 187 (1965). Como método para mostrar la actividad analgésica se cita el "ensayo de escritura" descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957). En este ensayo se determina la dosis necesaria de las sustancias de ensayo para impedir el síndrome provocado en ratones por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona, cuya administración de sustancias de ensayo puede efectuarse oral o parentéricamente. Las nuevas materias según la invención pueden administrarse oral, rectal o parentéricamente, en especial intramuscular, para la terapia de enfermedades reumáticas, artríticas, y otras inflamatorias.



Para la preparación del compuesto de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido se hace reaccionar un éster apto para reacción de un alcohol de la fórmula general II,

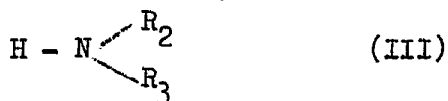
5.



en la que

10.

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con amoníaco o una amina de la fórmula general III,



en la que

15.

R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma si se desea en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Como ésteres aptos para reacción de alcoholes de la fórmula general II son apropiados por ejemplo

20.

los ésteres de hidrácidos, como cloruros, bromuros o yoduros, así como los ésteres de ácido sulfónico, en especial el éster de ácido arensulfónico o el éster de ácido alcan-sulfónico inferior, como éster p-toluensulfónico o bien ester metansulfónico. Las reacciones se realizan de preferen-

25.

cia en un medio orgánico apropiado, por ejemplo en un hi-



- drocarburo aromático, como benceno, tolueno o xileno, en un alcohol inferior u otro compuesto hidroxílico alifático, como metanol, etanol, n-butanol, 2-metoxietanol, o en un líquido etéreo, como éter butílico, éter dimetílico de etilenglicol
5. o de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano y/o un exceso en el compuesto de la fórmula general III a reaccionar. Un exceso en el compuesto de la fórmula general III al reaccionar puede utilizarse simultáneamente como agente ligador de ácido, para lo cual se puede utilizar como tal o también las
10. bases orgánicas terciarias, como por ejemplo diisopropil-
-etilamina, piridina o colidina simétrica o materias básicas inorgánicas, como por ejemplo carbonato potásico. Las reacciones se ejecutan a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas hasta aproximadamente 180°, de preferencia entre
15. unos 90 y 130° y en caso necesario en recipiente cerrado.

Para la preparación de las materias de partida necesarias para el procedimiento de acuerdo con la invención se parte por ejemplo de 5-metil-, 5-etil- o 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Estos tres compuestos se citan en

20. la patente suiza 3 99.637 de J.R. Geigy A.G. La preparación del compuesto 5-metílico se describe en Chem.Ber. 93, 392-397 (1960), los otros dos compuestos pueden prepararse análogamente. Los compuestos citados se condensan primeramente con dimetilformamida y oxiclорuro de fósforo según Vilsmeier

25. para formar los 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carbo-



- xaldehido 5-substituidos correspondientes [véase para ello B.A. Porai-Koshits, I.Ya. Kvitko y O.V. Favorskii, Zh.Organ. Khim. 1 (8), 1516-1517 (1965), CA 64, 698 d] y por último se reduce para formar el 10, 11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-
5. 2-metanoleno correspondiente, que en el tratamiento con cloruro de tionilo en piridina o con ácido bromhídrico en cloroformo produce 2-clorometil- o bien 2-bromometil-5-alquil- o -bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Mediante reacción de las mismas con cianuros alquílicos se
10. obtienen el 5-metil-, el 5-etil-, o bien el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. El 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo se obtiene mediante hidrogenólisis del compuesto 5-bencílico correspondiente.
15. Mediante hidrólisis de los nitrilos para formar los ácidos carboxílicos correspondientes y reduciendo los últimos con hidruros complejos, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, se obtiene los alcoholes de la fórmula general II, que según métodos usuales
20. se transforman en sus ésteres aptos para reacción. Por ejemplo se hace reaccionar los alcoholes de la fórmula general II con cloruro de tionilo en piridina para formar los compuestos 2-cloroetílicos correspondientes o se transforma con cloruro p-toluensulfónico en piridina en sus ésteres
25. de ácido p-toluensulfónico.



Si se desea, los derivados básicos de la 5H-dibenz [b,f]azepina de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación en forma usual, en sus sales de adición con

5. ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como acetona, dioxano, metanol o etanol, o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo, y la sal precipitada se se-
10. para inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico a metanol o acetona, o de agua a disolventes miscibles con agua, como acetona o dioxano.

15. Una parte de la sal se aísla como hidrato o bien se transforma en presencia de humedad de aire en hidratos. Los hidratos son por su parte bien cristalizables, no higroscópicos y, por ejemplo, bien solubles en agua.

20. Para la utilización como materias activas para medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, si se desea, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente de preferencia en soluciones, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones o no muestran acción o bien muestran acción farmacológica apropiadamente deseada en las dosificaciones que entran en consideración. Para la forma-
25. ción de sal con compuestos de la fórmula general I pueden



- utilizar, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido málico,
5. el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido embónico o el ácido 1,5-naftalindisulfónico.
10. Los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, se administran, como se citó anteriormente, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias para mamíferos oscila entre 1 y 30 mg/kg del peso del cuerpo. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen en cantidad de materia activa de preferencia 10-250 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente.
- 15.
20. En las formas unitarias de dosis para la administración peroral se encuentra el contenido en materia activa de preferencia entre 10% y 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de pa-
- 25.



- tata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de lamina-
ria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelati-
nas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato
magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas
5. o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo
con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener
por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de tita-
nio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de di-
solventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recu-
brimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para
10. determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras
formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas
partidas de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas
de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras
15. contienen la materia activa de preferencia como granulado
en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico,
y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico
($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se di-
suelve o suspende la materia activa, de preferencia en lí-
quidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en don-
20. de se puede adicionar asimismo estabilizadores.

Como formas unitarias de dosis para la administra-
ción rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supo-
sitorios, que constan de una combinación de una materia activa
25. con una masa de base para supositorios a base de triglicéridos



naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores, apropiados y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

5. Las soluciones de ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular y además intravenosa contienen por ejemplo un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión acuosa, elaborada con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como eventualmente estabilizadores o una solución acuosa, de preferencia de 0,5 a 10% de una sal de adición de ácido acuosoluble, tolerable farmacéuticamente, de un compuesto de la fórmula general I.
- 10.

15. Como otras formas de aplicaciones parentérica pueden entrar en consideración por ejemplo lociones, tinturas y unguentos para la aplicación percutánea, elaborados con los agentes auxiliares usuales.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de formas de aplicación diferentes:

20. a) 500 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina, se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz.



Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de dióxido de silíceo altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

5.

b) 25 gramos de materia activa, por ejemplo hemifu-
marato de 2--(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina

10.

se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de etilcelulosa y 6 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph.Helv.V). El granulado se seca durante aproximadamente 14 horas y luego se golpea por un tamiz III-IIIa.

15.

Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan 185 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

20.

25.

c) 50 gramos de hemifumarato de 2--(2-aminoetil)-



10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina y 1950 gramos de masa de base para supositorios finamente triturada (por ejemplo manteca de cacao) se mezclan a fondo y luego se funden.

De la masa fundida homogéneamente obtenida mediante agita-

5. ción se cuelan 1.000 supositorios de 2 gramos. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.

d) 2,5 gramos de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina y 0,10 gramos de ácido ascórbico se disuelven en agua destilada y se deslíe a 100 cc. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, cada una por ejemplo con 1 cc de capacidad, que corresponde a un contenido de 25 mg de materia activa. Las ampollas llenadas se esterilizan como es usual en caliente.

10.

e) 2 gramos de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina y 4,4 gramos de glicerina se disuelven en agua destilada para formar 200 cc y con la solución se llenan ampollas de 2 cc cada una con 20 mg de contenido de materia activa cada una.

15.

En lugar de la materia activa citada en a) a e) se pueden utilizar por ejemplo asimismo dosis iguales de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina o de clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina.

20.



Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina que corresponde a la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

a) 2-carboxaldehído de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

A 120 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas a 10° en el término de 10 minutos, 61 gramos de oxiclóruo de fósforo destilado. Luego se enfría a 0° y se adiciona a gotas en el término de 1 hora bajo buena agitación a 10° a lo sumo, una solución de 28,0 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de fusión 106-107° en etanol, preparada mediante condensación de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina con yoduro metílico mediante hidruro sódico en dimetilformamida) en 160 cc de dimetilformamida. Luego, la mezcla reaccional se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 1 hora a 75°. La mezcla anaranjada oscura se enfría y se vierte sobre 2.000 gramos de hielo, con lo que precipita el aldehído bruto como resina. La suspensión originada se regula a un pH de 7 mediante solución de carbonato sódico concentrada y luego se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua, se seca sobre cloruro cálcico y se concentra en vacío. La resina que permanece se disuelve en 350 cc de ciclohexano bajo calentamiento. El 2-carboxaldehído de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina que cristaliza al enfriar, se succiona, su punto de fusión se encuentra en 91-93°.



5. El 2-carboxaldehído de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de fusión 114-116° (en acetato etílico-éter) se obtiene en forma análoga partiendo de 30,0 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de fusión 37-42° en éter-éter de petróleo, preparado análogamente al compuesto 3-metílico bajo utilización de yoduro etílico.

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

10. 7,6 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 120 cc de éter absoluto y se enfría bajo agitación a 5°. Bajo nitrógeno se adiciona a gotas lentamente con refrigeración exterior a base de baño de hielo una solución de 23,7 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído en 130 cc de éter absoluto y 80 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación, la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada a 5° se adiciona bajo agitación y en forma de gotas 8 cc de agua, 8 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 24 cc de agua. Luego se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtra. Lo filtrado se concentra a 40° bajo 11 Torr y el residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. 15. El 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol funde a 78-79°. 20.

El 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-



metanol, punto de fusión 70-72° (en éter-éter de petróleo) se prepara análogamente bajo utilización de 25,0 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido.

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

5. Una solución de 160,5 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol en 2500 cc de éter absoluto y 246 cc de piridina absoluta se adiciona a gotas rápidamente a una solución enfriada a 0° de 246 cc de cloruro de tionilo y 246 cc de pentano. A continuación la mezcla

10. se agita durante 1 hora a 0° y luego se vierte sobre una mezcla de 5000 gramos de hielo y 300 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se adiciona 3000 cc de éter, se sacude, la fase etérica se separa y se filtra por el hiflo. Lo filtrado se extrae con 1000 cc de agua, 500 cc de lejía de sosa 2-n y una vez

15. más con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 40° bajo 11 Torr hasta sequedad. La 2-clorometil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina permanece como aceite amarillo.

20. Análogamente se obtiene la 2-clorometil-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina como aceite, partiendo de 170,0 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-metanol.

d) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo



- A una suspensión de 23,0 gramos de cianuro sódico en 500 cc de sulfóxido dimetílico se adiciona a 40° bajo agitación una solución de 33,0 gramos de 2-clorometil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 150 cc de sulfóxido dimetílico. Luego, la mezcla se agita durante 15 horas a 40° y se diluye con 3.500 cc de agua helada. La solución se extrae 4 veces con 2.000 cc de acetato etílico. Las soluciones de acetato etílico se lavan con 110 cc de ácido clorhídrico 6-n y a continuación con 500 cc de agua, luego se seca con sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr a 40°. El residuo se disuelve en 3000 cc de éter. La solución etérea se filtra mediante 100 gramos de óxido de aluminio neutro. Lo filtrado se concentra a 11 Torr, con lo cual se separa por cristalización el 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. Este producto bruto cristaliza en éter, punto de fusión 70-71°.

Análogamente se obtiene el 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo (punto de fusión 77-78° en ciclohexano), partiendo de 34,8 gramos de 2-clorometil-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

e) ácido 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 evapora hasta sequedad bajo una temperatura de baño de 60° bajo 0,01 Torr. El residuo se disuelve en 1500 cc de agua. La solución acuosa se extrae 3 veces con 300 cc de éter cada vez, se separa y
5. se acidifica a 5° con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado 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 ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz
10. [b,f]azepin-2-acético funde a 121-123°.

Análogamente se obtiene el ácido 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de fusión 113-115° (en éter-éter de petróleo), partiendo de 16,9 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.

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

2,82 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría a 5° bajo agitación. Bajo nitrógeno se adiciona a gotas con refrigeración exterior a base de agua helada, una solución

20. de 10,0 gramos de ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución enfriada a 0° se adiciona bajo agitación 2,8 cc de agua, 2,8 cc de lejía de sosa al 15% y 8,4 cc



de agua. El precipitado se filtra y el género del filtro se lava a fondo con éter. Lo filtrado se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se destila al alto vacío. El 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-etanol hierve a 155°/0,001 Torr y funde, tras cristalización en éter-éter de petróleo, a 66-68°.

5.

Análogamente se obtiene 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-etanol (punto de ebullición 150°/0,001 Torr), partiendo de 10,5 gramos de ácido 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

10.

Análogamente se obtiene 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-etanol, punto de fusión 107-109°, (en éter/éter de petróleo), partiendo de éster etílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético (punto de fusión 77-79°, que se prepara según el Ejemplo 10 a₁).

15.

g) 2-(2-cloroetil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

Una solución de 6,0 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-etanol en 180 cc de benceno absoluto se calienta a 50° bajo nitrógeno. Se adiciona 0,6 cc de piridina absoluta y se adiciona a gotas bajo buena agitación una solución de 3,25 gramos de cloruro de tionilo y 20 cc de benceno absoluto. A continuación, la mezola se agita

20.



durante 30 minutos a 60°, se enfría y filtra. Lo filtrado se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 50 cc de éter. La solución de éter se lava con 20 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n y con 20 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. La 2-(2-cloroetil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina permanece como aceite.

5.

Análogamente se obtiene la 2-(2-cloroetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina como aceite, partiendo de 6,36 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-etanol.

10.

Análogamente se obtiene 2-(2-cloroetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina como aceite, partiendo de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-etanol.

15.

h) Clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)etil]-5H-dibenz[b,f]azepina.

20.

Una mezcla de 5,0 gramos de 2-(2-cloroetil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, 70 cc de metilamina absoluta y 100 cc de benceno absoluto se calienta en un autoclave de acero durante 15 horas a 100°. Luego se enfría y la mezcla se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se trata con 10 cc de agua y 100 cc de éter. La solución etérea se separa y se extrae con 20 cc de agua así como 20 cc de ácido clorhídrico 2-n. El extracto de ácido



- clorhídrico se separa, se lava con éter y a continuación se regula álcalinamente a 5º con lejía de sosa 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. Se lava el extracto de éter con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se
5. concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 30 cc de metanol, se adiciona 20 cc de ácido clorhídrico 1-n y la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40º. El residuo se trata con 30 cc de benceno absoluto y se concentra una vez más hasta sequedad.
10. El residuo cristaliza en metanol-éter, con lo que se obtiene el clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de fusión 172-174º.

- Análogamente se obtiene bajo utilización de 70 cc de dimetilamina, el hidrato de clorhidrato de 10,11-
15. dihidro-5-metil-2[2-(dimetilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina, punto de fusión 202-204º (sublimado a 110º/0,001 Torr).

EJEMPLO 2

20. Clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina
-

Una mezcla de 2,0 gramos de 2-(2-cloroetil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, 10 cc de amoniaco y



- 10 cc de benceno se calienta en el autoclave durante 20 horas a 100°, con lo que se origina una presión de 50 atmósferas. Luego se enfría y la mezcla se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se trata con 10 cc de agua y 50 cc de éter. La solución de éter se separa y se extrae con 10 cc de agua así como 50 cc de ácido clorhídrico 2-n. La solución clorhídrica se filtra y se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada. Se extrae con éter, se lava el extracto de éter con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo (1,5 gramos) se disuelve en 30 cc de éter, se adiciona ácido clorhídrico etérico, los cristales precipitados se filtran y recristalizan en metanol-éter. El clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina funde a 209-211°.

Análogamente se obtiene el clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de fusión 172-176° en metanol-éter) partiendo de 2-(2-cloroetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

20. Análogamente se obtiene 2-(2-amino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de ebullición 175-180°/0,001 Torr; hemifumarato punto de fusión 231-232°) partiendo de 2-(2-cloroetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

= . =

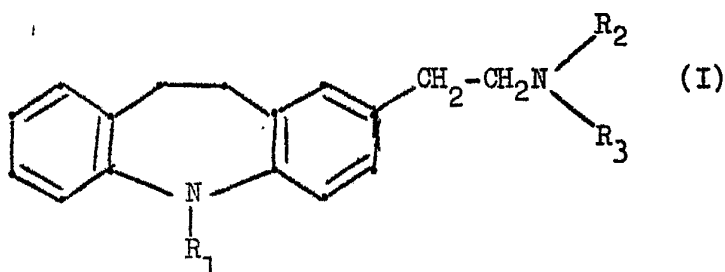
mt.



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 12.583/69 del 20.8.69.

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



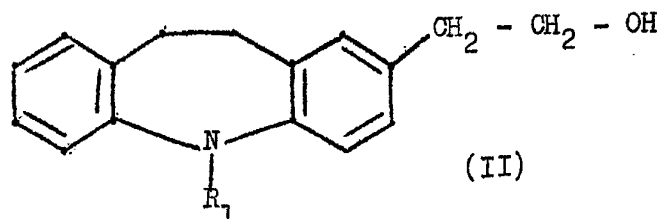
en la que

15. R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
R₂ y R₃ significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos metílicos,
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,



caracterizado porque un éster apto para reacción de un alcohol de la fórmula general II,

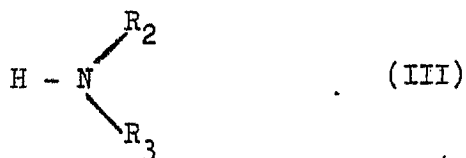
5.



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

10. se hace reaccionar con amoniaco o una amina de la fórmula general III



en la que

15.

R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I

y el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



2. Procedimiento para la preparacion de nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]lazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 19 de Agosto 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

