

382845



Case 4-3135^B

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

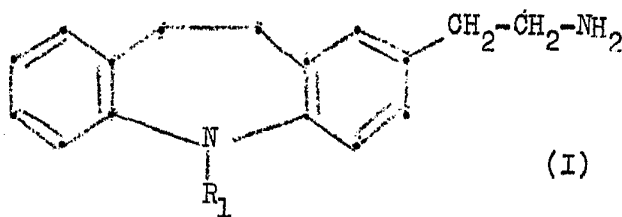
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE LA 5H-DIBENZ[b,f]AZEPINA", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza):

= . =

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

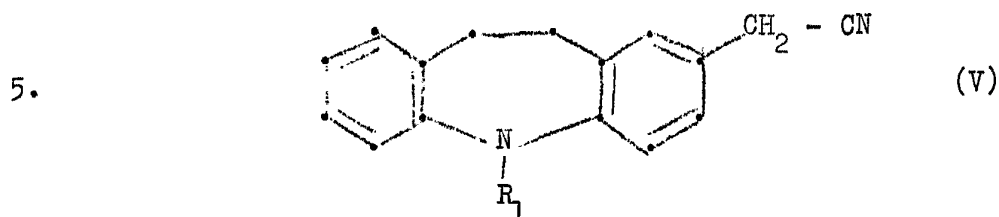
R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico



- 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.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtiene compuestos de la fórmula general I, y sus sales de adición al reducir un nitrilo de la fórmula general II



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

10. y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. La reacción se efectúa por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como por ejemplo níquel Raney, en un disolvente orgánico, como por ejemplo metanol,
15. a temperatura elevada y presión elevada, por ejemplo a 50-100° y aproximadamente 100-200 atmósferas, y de preferencia en presencia de amoníaco. La reacción también puede realizarse bajo utilización de hidruros complejos en disolventes apropiados. La reducción de los compuestos de la fórmula general II se efectúa
20. por ejemplo mediante hidruro de litio y aluminio o diborano en un disolvente etéreo, como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter dibutílico, éter dimetílico de etilenglicol (1,2-dimetoxietano) o éter dimetílico de dietilenglicol, o con dihidroaluminato bis-(metoxietil)-sódico en benceno o tolueno, a temperaturas
25. entre unos 0° y 100° o bien a temperatura de ebullición del disolvente utilizado. El diborano se prepara anteriormente o en



el curso de la reducción en forma separada y se introduce o se forma in situ, por ejemplo a partir de hidruro de sodio o potasio y eterato de trifluoruro de boro.

- 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 la patente suiza 399.637 de J.R. Geigy A.G. La preparación del compuesto 5-metilico 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 oxiclورو de fósforo según Vilsmeier para formar los 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido 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-2-metanoletico 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 obtienen el 5-metil-, el 5-etil-, o bien el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. Los dos primeros nitrilos son materias de partida de la fórmula general II para el procedimiento según la invención. El 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo que cae asimismo bajo la fórmula general II se obtiene mediante hidrogenolisis del compuesto 5-bencilico correspondiente.



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 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 separa 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.

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.

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 formación 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
15. 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.
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 ungüentos 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 hemifumarato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silíceo 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. 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 silíceo 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.
- 10.
- 15.
- 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.

5. De la masa fundida homogéneamente obtenida mediante agitación se cuelean 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.

15. 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.

20. 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.



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

- Una mezcla de 4,97 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, 2 gramos de níquel Raney y 50 cc de solución de metanol saturada con gas amoniacal se hidrogena a 80-90° bajo 151 atmósferas de presión. La hidrogenación finaliza después de 7 horas. Se filtra del catalizador y se lava con metanol. Lo filtrado se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se trata con 10 cc de lejía de sosa 2-n y la mezcla se extrae con 200 cc de éter.
5. La solución etérea se separa y se extrae con 30 cc de agua, 2 veces con 15 cc, cada vez, de ácido clorhídrico 2-n y todavía una vez con agua. Ambas soluciones de ácido clorhídrico se extraen con éter, se reúnen y se regulan alcalinamente con lejía de sosa 2-n. El aceite precipitado se extrae con 50 cc de éter. La solución etérea obtenida de la 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se trata bajo agitación con 15 cc de ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina se separa por cristalización. Recristaliza en metanol-éter, la sal funde a 209-211°.
10. 15. 20.

- Análogamente se obtiene, partiendo de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo (punto de fusión 100-102°), la 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de ebullición 175-180°/0,001 Torr; el hemifumarato funde a 231-232°.
- 25.



La reducción puede realizarse asimismo de la forma siguiente:

Hemifumarato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (2:1)

5. 4,5 gramos de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo (punto de fusión 100-102° en acetato etílico-co-éter) se disuelven en 250 cc de tetrahidrofurano absoluto recién destilado. A 0-5° se hace pasar en el término de 1 hora diborano, que se origina a partir de 12,5 gramos
10. de hidruro de sodio y boro y 69,4 gramos de eterato de trifluoruro de boro en 400 cc de éter dimetílico de dietilenglicol según Organic Reactions 13, 31 (1963). La solución se hierve a reflujo durante 30 minutos, se enfría a 5° y se trata en forma de gotas con 8,5 cc de ácido clorhídrico
15. 6-n. Luego la mezcla se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 40 cc de lejía de sosa 2-n y 100 cc de acetato etílico. La fase orgánica se separa, se lava 3 veces con 20 cc de agua cada vez y se sacude con 150 cc de ácido clorhídrico 2-n. Con ello
20. precipita cristales blancos. Estos se filtran por succión y se suspenden en 10 cc de lejía de sosa 6-n. El aceite precipitado se extrae con 100 cc de acetato etílico. La solución de acetato etílico se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo de concen-
25. tración (4,0 gramos de aceite incoloro) se disuelve en



40 cc de metanol y se trata con una solución de 0,97 gramos de ácido fumárico en 50 cc de metanol. Con ello se separa por cristalización el hemifumarato de 2-(2-amino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (2:1). Recristalizado en metanol-éter funde a 231-232°.

5.

Análogamente se obtiene, partiendo de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, el clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de fusión 209-211°).

10.

El 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo utilizado como materia de partida se obtiene como sigue:

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

15.

A 120 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas a 10° en el término de 10 minutos, 61 gramos de oxícloruro de fósforo destilado. Luego se enfría a 0° y se adiciona a gotas en el término de 1 hora bajo buena agitación y a 10° a lo sumo una solución de 38 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de ebullición 178-181°/

20.

0,15 Torr, punto de fusión 66-68° en etanol, preparada mediante condensación de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina con cloruro bencílico mediante amida sódica en tolueno hirviente) en 60 cc de dimetilformamida. Luego la mezcla reaccional se agita durante 1 hora a 70-75°. La mezcla



- anaranjado oscura se enfría y se vierte sobre 500 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 y luego se extrae con
5. 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 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz
10. [b,f]azepin-2-carboxaldehído que cristaliza al enfriar se filtra por succión, su punto de fusión se encuentra a 99,5-101°.
- b) 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol.
- 11,7 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 250 cc de éter absoluto y se enfría a 5° bajo
15. agitación. Bajo nitrógeno se adiciona a gotas lentamente con refrigeración exterior a base de baño de hielo una solución de 50 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz
20. [b,f]azepin-2-carboxaldehído en 600 cc de éter absoluto y 150 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se agita la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada a 5° se adiciona bajo agitación y en forma de gotas 12 cc de agua, 12 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 36 cc de agua. Luego se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtra. Lo fil-
25. trado se concentra bajo 11 Torr y a 40° y el residuo se



destila. Con ello se obtiene el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol como aceite amarillo, punto de ebullición 190-200°/0,01 Torr.

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

5.

Una solución de 1,6 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol en 20 cc de éter absoluto y 2 cc de piridina absoluta se adiciona a gotas rápidamente a una solución enfriada a 0° de 2 cc de cloruro de tionilo en 2 cc de pentano. A continuación, la mezcla se agita durante 1 hora a 0° y luego se deslía con 10 cc de pentano. La mezcla se extrae a 5° cada 2 veces con 10 cc de ácido clorhídrico 1-n, 10 cc de lejía de sosa 1-n y 10 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°.

10.

15.

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

20.

A una suspensión de 2,5 gramos de cianuro sódico en 30 cc de sulfóxido dimetílico se adiciona a 40° bajo agitación una solución de 5 gramos de 2-clorometil-5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 20 cc de sulfóxido dimetílico. Luego la mezcla se agita durante 15 horas a



- 40° y se deslíe con 400 cc de agua helada. La solución se extrae 4 veces con 200 cc de acetato etílico. Las soluciones de acetato etílico se lavan con 150 cc de ácido clorhídrico 6-n y a continuación con 50 cc de agua, luego se seca con sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo recristaliza en éter, con lo que se obtiene el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, punto de fusión 96-98°.
5. e) 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.
10. 7,2 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo se disuelven en 100 cc de acetato etílico y tras adición de 4 gotas de ácido perclórico y 0,75 gramos de catalizador de paladio y carbono (10% de paladio) se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal. Después de 1 hora finaliza la hidrogenación. Se filtra, se lava lo filtrado con 30 cc de agua y 30 cc de solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en acetato etílico-éter. El
15. 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo funde a
20. 100-102°.

EJEMPLO 2

- a) Hidrato de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

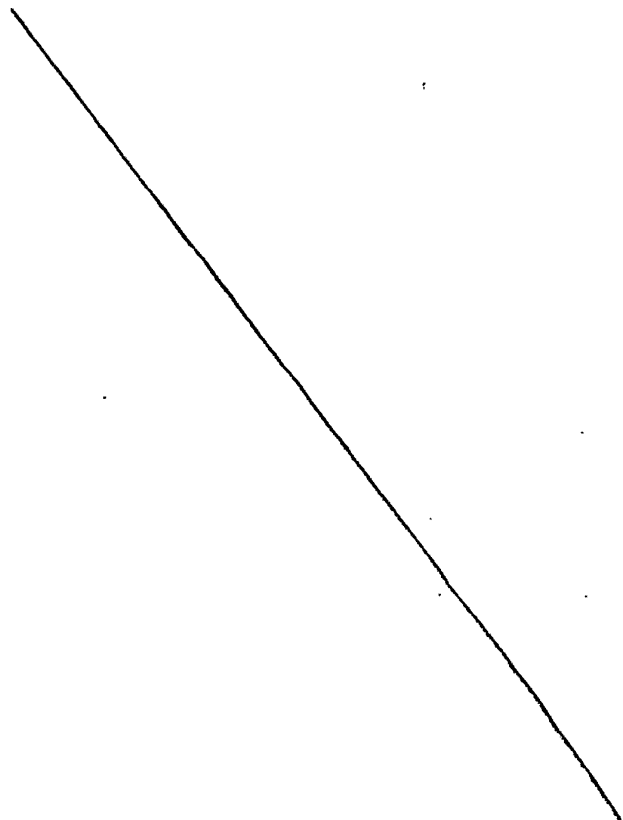


- Una mezcla de 5,0 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo [punto de fusión 96-98° en éter), 2 gramos de níquel Raney y 50 cc de solución de metanol saturada con gas amoniacal, se hidrogena a 80-90°
5. bajo 150 atmósferas de presión. La hidrogenación finaliza después de 9 horas. Se filtra el catalizador y se lava con metanol. Lo filtrado se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve en 100 cc de acetato etílico, la solución de acetato etílico se extrae con 20 cc
10. de ácido clorhídrico 1-n y la solución de ácido clorhídrico se separa y se enfría con un baño de hielo. El hidrato de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina precipita en forma cristalina. Los cristales se filtran, se lavan con un poco de agua fría y recristalizan en metanol-éter, punto de fusión 93-94°.
15. b) 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.
- 0,9 gramos de 2-(2-aminoetil)-5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (liberada del hidrato de clorhidrato) se disuelven en 60 cc de metanol absoluto y tras adición
20. de 6 gotas de ácido perclórico y 0,3 gramos de catalizador de paladio-carbono (10% de paladio) se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal. Después de 30 minutos finaliza la fijación de hidrógeno. Se filtra del catalizador y lo filtrado se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr.
25. El residuo se trata con 10 cc de lejía de sosa 1-n y la



suspensión se extrae con 40 cc de acetato etílico. La solución de acetato etílico se lava con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo se destila al alto vacío. La 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina hierve a 175-180°/0,001 Torr. El hemifumarato de este compuesto funde a 231-232° (en metanol).

= . =

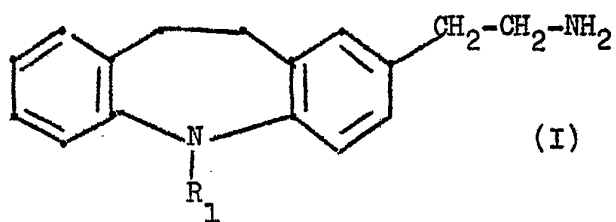




N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suíza número suíza nº 12.583/69 del 20.8.69

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

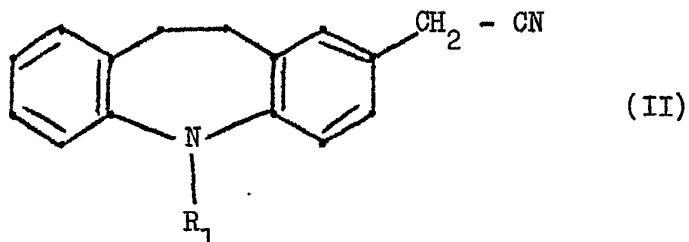


en la que

15. R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
- y sus sales de adición con ácido inorgánicos y orgánicos,



caracterizado porque un nitrilo de la fórmula general II



5.

en la que R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I

10. se reduce 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 preparación de nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Agosto de 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

firmante: ROQUE SANZ HERRERO