



382849

Case 4-3137⁺

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 LA 5H-DIBENZ[b,f]AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

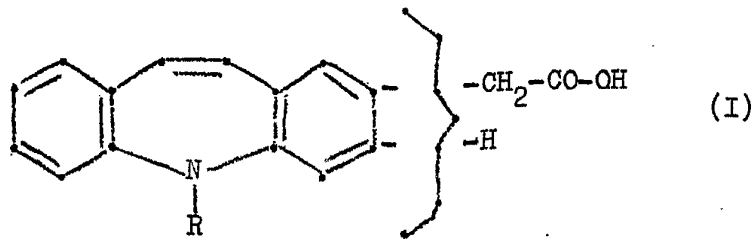
= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 5H-dibenz[b,f]azepina y sus sales.

Los compuestos de la fórmula general I,

5.



10. en la que

R significa hidrógeno o el grupo metílico,



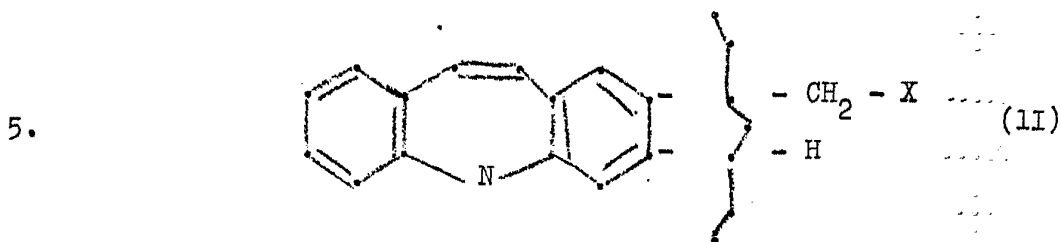
asi como sus sales con bases inorgánicas y orgánicas no se habian descrito hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas terapéuticamente, Actuan en es-

5. especial antiinflamatoriamente y antiedemáticamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen ventajosamente solo acciones secundarias gastrointestinales escasas. La actividad antiinflamatoria y analgésica de los compuestos de la fórmula general I y de
10. sus sales con bases inorgánicas y orgánicas se pueden determinar en ensayos estandar diferentes. La actividad inflamatoria se demuestra por ejemplo en la acción inhibidora de la hinchazón de las substancias de prueba tras administración oral o parentérica en el edema de Bolus-alba de la pata de rata, correspondiente al método descrito por G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965). 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). En este ensayo se determina la dosis de la substancia a ensayar necesaria para impedir el síndrome efectuado
20. en ratones mediante inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona, cuya administración puede efectuarse oral o parentéricamente. Las nuevas materias según la invención pueden utilizarse oral, rectal o parentéricamente en especial intramuscular, para la terapia de enfermedades reumáticas, artríticas y otras inflamables.
- 25.



Para la preparacón de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales se hidroliza en medio alcalino o ácido un compuesto de la fórmula general II,



en la que

10. X significa un grupo hidrolizable para formar grupo carboxílico, en especial el grupo ciano, un grupo imidoéster de ácido carboxílico, un grupo de éster de ácido carboxílico, o el grupo carbamóilico, el grupo tiocarbamóilico, que puede estar substituido alquílicamente una o dos veces en el nitrógeno, en
15. donde en caso de substitución doble los dos grupos alquílicos pueden estar enlazados sobre un átomo de oxígeno, y

R' significa hidrógeno, el grupo metílico o un grupo alcanoilo inferior,

20. si se desea se libera de la sal obtenida en el primer caso el ácido carboxílico y/o el ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

25. Por ejemplo se hidroliza un éster o imidoéster de ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general II mediante ebullición en una lejía alcalina alcohólico-acuosa. La hidrólisis de los nitrilos, amidas, tioamidas o tiomorfolidas co-



- rrespondientes 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. Se utilizan condiciones energicas, cuando
5. simultáneamente con la hidrólisis del grupo X debe desdoblarse un grupo alcanilo inferior R', por ejemplo el grupo acetílico, butirílico o formílico. La hidrólisis alcalina de un derivado de ácido carboxílico y simultáneamente desdoblamiento de un grupo alcanílico inferior R' se efectúa por ejemplo
10. con ayuda de un hidróxido alcalino en un disolvente de alto punto de ebullición, conteniendo grupos hidroxílicos, como etilenglicol, mientras que la hidrólisis ácida se efectúa por ejemplo mediante calentamiento con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico concentrados.
15. Para la preparación de las nuevas materias de partida puede partirse por un lado de derivados conocidos de la 10,11-dihidro-5H-dibenzacepina y la deshidrogenación se realiza en productos intermedios apropiados para ello y se obtiene materias de partida de la fórmula general II. Por
20. otro lado para la preparación de materias de partida de la fórmula general II también puede partirse de derivados conocidos de la 5H-dibenz[b,f]azepina que poseen ya un doble enlace en posición 10,11; como productos previos de la serie 10,11-dihidro para las materias de partida con grupo carboximetílico en posición 2 o bien grupo carboximetílico desdoblado puede entrar en consideración en especial el 5-metil-
- 25.



- 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido y el compuesto 5-bencílico correspondiente, que son preparables mediante formilación de 5-metil- o bien 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina según Vilsmeier (véase para ello E.A. Porai-Koshits, I.Ya. Kvitko y O.V. Favorskii, Zh.Organ.Khim. 1 (8), 1516-1517 (1965), CA 64, 698 d]. Mediante reducción de los aldehidos citados se obtiene el 5-metil- o bien el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol, que en el tratamiento con cloruro de tionilo en piridina o con ácido bromhídrico en cloroformo produce la 2-clorometil-
5. o bien 2-bromometil-5-metil- o 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Mediante reacción de estos compuestos halogenometílicos con cianuros alcalinos se obtiene el 5-metil- o bien el 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. La deshidrogenación de los nitrilos citados da bajo desdoblamiento del grupo 5-bencílico y en condiciones enérgicas asimismo del grupo 5-metílico, el 5-metil-dibenz [b,f]azepin-2-acetonitrilo o el 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, que como los 5-alcanoil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilos obtenidos en posición 5 mediante alcanoilación
10. del segundo bitrilo citado, pueden utilizarse como materias de partida de la fórmula II. Como otras materias de partida de la fórmula general II se obtiene a partir de los nitrilos citados, por ejemplo los imidoalquilésteres de los ácidos carboxílicos correspondientes mediante reacción con ácido
15. clorhídrico y los alcoholes inferiores, y los ésteres alquílicos inferiores mediante descomposición de los clorhidratos
- 20.
- 25.



de ésteres imidoalquílicos con agua o directamente mediante alcoholólisis de los nitrilos.

En lugar de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo o los 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz

5. [b,f]azepin-2-acetonitrilo a deshidrogenar, puede hidrolizarse asimismo el 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo o el 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo obtenible a partir del compuesto 5-bencílico mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio-carbono y un poco de ácido perclórico en acetato etílico para
10. formar ácidos carboxílicos libres o, puede transformarse directamente mediante alcoholólisis o sobre los ácidos carboxílicos libres citados así como eventualmente bajo alcanoilación en posición 5, en ésteres alquílicos inferiores de estos ácidos
15. carboxílicos o bien en sus derivados 5-alcanoílicos y estos ésteres se pueden deshidrogenar para formar materias de partida correspondientes de la fórmula general II. Si en estas deshidrogenaciones se desdobla asimismo el grupo 5-bencílico o 5-metílico, se introduce de nuevo si se desea el grupo 5-metílico
20. tras metilación subsiguiente.

Las tioamidas y tiomorfolidas, que caen asimismo bajo la fórmula general II, se obtienen por ejemplo mediante reacciones de Willgerodt a partir de 2-cetil-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina, que por su parte es preparable por ejemplo mediante

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



carboxaldehido arriba citado para formar ácidos carboxílicos correspondientes, deshidrogenación de los mismos o de sus ésteres metílicos, transformación de los productos de deshidrogenación en el 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carbonitrilo y reacción del último con un haluro metilmagnésico.

5. Como producto previo de la serie 10,11-dihidro para las materias de partida, que contiene un grupo carboximetílico o un substituyente transformable en éste en posición 3, puede entrar en consideración en especial la 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Además la 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina puede deshidrogenarse directamente para formar la 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepina y ésta o bien una mezcla de la misma obtenida como producto reaccional inmediato se utiliza con el compuesto 10,11-dihidro usado para las reacciones de Willgerodt, que por su parte conducen a las materias de partida de la fórmula general II, Cuando el compuesto 3,5-diacetílico arriba citado se oxida primero con solución de hipoclorito sódico para formar el ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, éste se transforma en un éster alquílico inferior y por último se reduce parcialmente con un hidruro complejo, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, se obtiene el 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol, a partir del cual se obtiene por ejemplo con dibromuro de fósforo el compuesto 3-bromometílico correspondiente, que se hace reaccionar con un cianuro alcalino para formar el 5-acetil-10,11-dihidro-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo. Asimismo se puede desdoblar el grupo acetílico de la fase del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, si se desea introducir en su posición el grupo metílico y se realizan análogamente las otras etapas reaccionales. Mediante deshidrogenación de los nitrilos se obtienen compuestos, que junto con los otros nitrilos deshidrogenados arriba citados caen bajo la fórmula general II.

Los nitrilos de la fórmula general II muestran

10. bajo estas materias de partida un grupo importante, y utilizable ampliamente. La deshidrogenación en posición 10,11 puede realizarse sin embargo asimismo en una etapa más anterior de la serie reaccional descrita, por ejemplo puede deshidrogenarse el éster de ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]-3-

15. carboxílico, y a continuación se realiza la sucesión de procedimiento análogo para la preparación de un nitrilo de la fórmula general II.

En lugar de los 10,11-dihidro-nitrilos a deshidrogenar, puede hidrolizarse asimismo o transformarse directamente mediante alcoholisis o sobre los ácidos carboxílicos libres en ésteres alquílicos inferiores correspondientes, mediante cuya deshidrogenación se obtiene como otras materias de partida de la fórmula general II ésteres alquílicos inferiores del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, substituidos

20. eventualmente en posición 5 correspondiendo a la definición

25.



para R'.

Como productos previos conocidos, apropiados para la preparación de materias de partida de la fórmula general II, que ya muestran en posición 10,11 un doble enlace pueden

5. entrar en consideración en especial las 3-amino-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina, la 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina, así como la 3-nitro-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina. A partir del compuesto primeramente citado se obtiene mediante una reacción de Sandmeyer, el 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carbonitrilo, a partir del cual puede prepararse mediante metanolisis o sobre el ácido libre correspondiente, el éster metílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico. Este se reduce análogamente a la serie reaccional arriba
10. indicada para los compuestos 10,11-dihidro correspondientes para formar el alcohol correspondiente y éste se hace reaccionar con tribromuro de fósforo para formar el compuesto 3-bromometílico correspondiente y por último con un cianuro alcalino para formar el 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo que cae bajo la fórmula general II, que, si se
15. desea, puede transformarse en la forma arriba indicada, por ejemplo mediante alcoholisis, hidrólisis parcial para formar el ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético y a continuación esterificación o mediante hidrólisis completa, o esterificación y a continuación metilación en posición 5, en otras
20. materias de partida que caen bajo la fórmula general II.
- 25.



- La 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina citada como segundo producto previo conocido con doble enlace en posición 10,11 se puede condensar por ejemplo análogamente al compuesto 10,11-dihidro correspondiente con cloruro acetílico según
5. Friedel-Crafts para formar la 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepina. A partir de esta última se obtiene según el procedimiento de Willgerodt o bien sus modificaciones, la tioamida o la tioamida mono o disustituida del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético o bien mediante ebullición con
 10. morfolina y azufre su tiomorfolida, es decir la 4-(5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-tioacetil)-morfolina. Todos estos productos reaccionales son materias de partida de la fórmula general II y se pueden hidrolizar para formar ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético. La 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepin-
 15. obtenida mediante la reacción de Friedel-Crafts, si se desea, puede oxidarse asimismo para formar el ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico ya citado o hidrolizar para formar la 3-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina. Esta último puede metilarse directamente o tras cetalización con etilenglicol,
 20. en posición 5, con lo que, en caso necesario tras liberación del grupo ceto, se obtiene la 3-acetil-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina, que puede utilizarse análogamente al compuesto 3,5-diacetílico arriba citado para las reacciones de Willgerodt para la preparación de materias de partida de la fórmula
 25. general II con el grupo metílico como R'.



Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas pueden administrarse como ya se citó, oral, rectal o parentéricamente, en especial intramuscularmente. Sin embargo pueden utilizarse exteriormente, por ejemplo elaboradas en bases de ungüentos o como lociones.

- 5.
- Como sales apropiadas para la aplicación terapéutica con bases inorgánicas y orgánicas, tolerables farmacológicamente, es decir con bases, que no muestran acciones fisiológicas propias en las dosificaciones que entran en consideración o que ejercen una acción deseada, por ejemplo en formas de aplicación parentérica, en especial una acción anestésica local. Sales apropiadas son por ejemplo las sales sódica, potásica, lítica, magnésica, cálcica y amónica,
- 10.
- 15.
- así como sales con etilamina, trietilamina, 2-amino-etanol, 2,2'-imino-dietanol, 2-(dimetilamino)-etanol, 2-(dietilamino)-etanol, etilendiamina, bencilamina, éster 2-dietilamino-etílico del ácido p-aminobenzoico (procaína), pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidino-etanol
- 20.
- 25.
- o con intercambiadores iónicos básicos. La preparación de las sales se efectúa en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante neutralización de soluciones orgánicas de los compuestos de la fórmula general I con bases inorgánicas o bien mezclas con dosis equivalentes de bases orgánicas y a continuación concentrado.



- Las dosis diarias a ingerir intrínsecamente de compuestos de la fórmula general I o de las sales tolerables farmacéuticamente para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras inflamatorias, así como para mitigar dolores ascienden a 1-50 mg/kg, de preferencia 5-30 mg/kg para mamíferos. Las formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios, o ampollas, contienen de preferencia 10-250 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales tolerable farmacéuticamente.
- 5.
- 10.

- 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 de sus sales tolerable farmacéuticamente. Para su preparación se combina las materias activas por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de pesos moleculares apropiados, para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuel-
- 15.
- 20.
- 25.



ta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

5. Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:
 - a) 1.000 gramos de materia activa, por ejemplo ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla de 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, 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico 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 eventualmente con hendiduras de partición para afinar la dosificación.
 - b) 200 gramos de materia activa, por ejemplo ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico coloidal. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de celulosa etílica 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
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



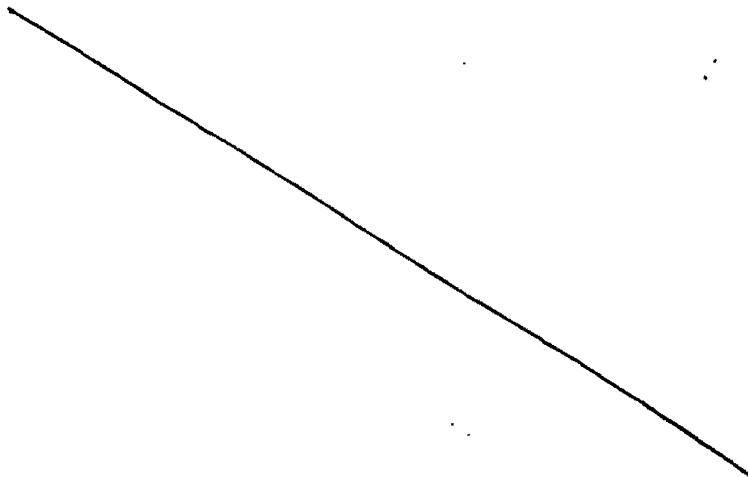
- luego se sacude por un tamiz III-IIIa. Seguidamente se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe
5. concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,150 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 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.
10. c) 50 gramos de ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético y 1950 gramos de masa para supositorios finamente triturada (por ejemplo manteca de cacao) se mezclan a fondo y luego se funden. De la masa fundida mantenida homogénea mediante agitación se cuelean 1000 supositorios de 2 gramos.
15. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.
- d) 2,5 gramos de sal potásica del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético y 0,10 gramos de metabisulfito potásico se disuelven en agua destilada y se deslie para 100 cc. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, en donde el aire que queda se expulsa mediante un gas inerte, como por ejemplo nitrógeno o anhídrido carbónico. Cada ampolla por ejemplo con 1 cc de contenido, contiene 25 mg de materia activa. Las ampollas llenas se esterilizan en caliente como es usual.
- 20.
25. Como formas unitarias de dosis para la aplicación



- rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de un compuesto de la fórmula general I o de una sal apropiada de uno de tales compuestos con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales apropiadas con polietilenglicoles.
- 5.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular contienen de preferencia una sal acuosoluble, por ejemplo la sal sódica, de un compuesto de la fórmula general I, en una concentración de preferencia de 0,5 - 10%, eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.
- 10.

- 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.
- 15.





EJEMPLO 1

Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

5. La mezcla de 0,2 gramos de éster metílico del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, 4,5 cc de etanol, 0,25 cc de agua y 0,133 gramos de hidróxido potásico se deja reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se distribuye entre éter y agua, la capa acuosa se separa, se recubre con acetato etílico y se lleva a un valor de pH de 2
10. con ácido clorhídrico 2-n. La totalidad se sacude energicamente, se separa la capa orgánica, se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a un volumen de 5 cc. Con ello se separa por cristalización, el ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético en cristales amarillo anaranjados de punto de fusión 212-214°.
- 15.

El material de partida del Ejemplo anterior se prepara como sigue:

- a) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído.
20. 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 y 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 naranja 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 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído que cristaliza al enfriar se succiona, su punto de fusión se encuentra a 91-93°.
- b) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol.

25 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído se disuelven en 400 cc de metanol y la solución se enfría a -15°. Luego se adiciona en forma de porciones 3,25 gramos de hidruro de sodio y boro. La



- mezcla reaccional se agita todavía durante 30 minutos a -10° y luego se adiciona a -5° 30 cc de solución de cloruro amónico concentrada y 70 cc de agua. Con ello precipita como cristales blancos el 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz
5. [b,f]azepin-2-metanol. Este se filtra por succión, se lava con agua y se disuelve en benceno. La fase bencénica se separa del agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Mediante cristalización del residuo en éter-éter de petróleo se obtiene una substancia pura de punto de fusión $78-79^{\circ}$.
- 10.
- c) 2-clorometil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.
- 18,8 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol se disuelven en 400 cc de benceno y se trata
15. a 50° con 0,75 cc de piridina y a continuación bajo agitación con una solución de 10,5 gramos de cloruro de tionilo en 75 cc de benceno en el término de 30 minutos. La mezcla reaccional se agita todavía durante 45 minutos a 65° , luego se enfría y se concentra hasta sequedad a 50° en el evaporador rotativo. El residuo se disuelve en 600 cc de una mezcla de benceno y acetato etílico (1:1) y la solución se lava una vez con agua fría, una vez con solución de carbonato sódico l-n frío y todavía dos veces con agua fría, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Con ello permanece como
- 20.



aceite oscuro la 2-clorometil-5-metil-10,11-dihidro-5H-di-
benz[b,f]azepina. Este se elabora inmediatamente.

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

5. A una suspensión de 23,0 gramos de cianuro sódico en 500 cc de sulfóxido dimetílico se adiciona a 40° bajo agitación una solución 33,0 gramos de 2-clorometil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 150 cc de sulfóxido dimetílico. La mezcla se agita durante 15 horas a 40° y
10. luego se deslíe con 3500 cc de agua helada. La solución obtenida se extrae 4 veces con 2000 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 a 40°
15. bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 3000 cc de éter. La solución etérica se filtra mediante 100 gramos de óxido de aluminio neutro. Lo filtrado se concentra a 11 Torr, con lo que se separa por cristalización el 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. Se filtra y recristaliza en éter, punto de fusión 70-71°.
- 20.

e) éster metílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

425 cc de metanol se saturan bajo refrigeración de



- hielo con gas clorhídrico seco. A continuación se adiciona a gotas bajo agitación a 10° una solución de 25 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo en 25 cc de dioxano. La mezcla reaccional se agita todavía
5. durante 2 horas a 10° y durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se concentra en el evaporador rotativo y el
10. residuo se distribuye entre agua y una mezcla de éter y acetato etílico (1:1), con lo que el valor del pH de la capa acuosa se mantiene siempre a 8° mediante adición de carbonato sódico sólido, hasta que se ha disuelto el residuo de la concentración viscoso. La capa orgánica se lava a fondo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se destila en el tubo de bolas, con lo cual pasa en la destilación el éster metílico del ácido 5-metil-
15. -10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético bajo 0,01 Torr y a 140-160°.
- f) Ester metílico del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.
20. 2,8 gramos de éster metílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético se calientan durante 5 horas a 205° bajo nitrógeno en recipiente cerrado junto con 80 cc de éster dimetílico de ácido maleico y 3 gramos de carbón paladiado al 20%. A continuación se comprime a una temperatura de 100° con 80 cc de etanol absoluto.



- La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra y lo filtrado se libera del etanol en vacío de trompa de agua. Luego se destila en medio reaccional al alto vacío, el residuo se disuelve en benceno y se cromatografía en 200 gramos de gel silíceo. Luego se eluye con benceno las impurezas no polares, el éster metílico del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético se eluye con una mezcla de benceno-éter (99:1). Las fracciones correspondientes se reúnen, se concentran y el residuo cristaliza en éter, con lo que se obtiene la sustancia pura de punto de fusión 133°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

Sal potásica del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

- 0,20 gramos del éster metílico del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético descrito en el Ejemplo 1 f) se disuelven mediante calentamiento en una mezcla de 5 cc de etanol y 0,25 cc de agua. La solución se trata con 0,133 gramos de hidróxido potásico finamente pulverizado y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Con ello se separa por cristalización la sal potásica del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético. Los cristales se filtran por succión y se lavan con etanol y éter. Su punto de fusión se encuentra a 300-320°.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3

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



- 0,30 gramos de éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético se dejan reposar durante 16 horas a temperatura ambiente junto con 5 cc de etanol, 0,5 cc de agua y 190 mg de hidróxido potásico. La mezcla reaccional se concentra y el residuo se distribuye entre éter y agua. La fase acuosa se acidifica a un pH de 2 y se extrae con éter. Las soluciones de éter se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristalino recristaliza en éter-pentano, con lo que se obtiene el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de punto de fusión 134-136°.
- 5.
- 10.

La materia de partida se obtiene como sigue:

- a) Ester metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.
- 15.
- 20.
- 25.
- 1,5 gramos del éster metílico del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético descrito en el Ejemplo 1 f) se calientan a 100° en el tubo cerrado durante 20 horas junto con 18 cc de metanol, 6 cc de yoduro metílico y 6 cc de N-etil-diisopropilamina. A continuación, la mezcla reaccional se fija en cloruro metilénico y esta solución se lava dos veces con agua, 2 veces con ácido clorhídrico 2-n y todavía 3 veces con agua, luego se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se cromatografía con benceno en gel silíceo, con lo que se obtiene el éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, que



tras recristalización en éter-pentano funde a 110^o.

EJEMPLO 4

Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

- 1,49 gramos de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-
5. -acetonitrilo se hierven a reflujo durante 3 horas con 3,0 gramos de hidróxido potásico y 20 cc de etilenglicol, luego se vierte sobre 800 cc de agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La fase orgánica se lava 3 veces con solución de carbonato sódico 2-n,
10. la solución alcalina acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato etílico. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en acetato etílico-éter de petróleo, con lo que se obtiene el ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acé-
15. tico de punto de fusión 191-193^o.

La materia de partida se obtiene como sigue:

- a) 250 gramos de 3-amino-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina (véase patente británica 1.040.737 de la J.R. Geigy A.G.) se complementan con agua para formar una papilla y bajo
20. excitación se trata con 250 gramos de ácido clorhídrico al 28%. Luego se enfría mediante adición de hielo a 0^o y se adiciona a gotas bajo agitación a 0-5^o una solución de 75 gramos de nitrito sódico en 180 cc de agua, hasta que



- con papel de yoduro potásico-almidón permanece una reacción positiva. A continuación se regula la solución de la sal de diazonio mediante adición de carbonato sódico sólido a un pH de 7. Simultáneamente se elabora una solución de 314 gramos de sulfato de cobre cristalizado y 81 gramos de cloruro sódico en 1 litro de agua caliente y a ello se adiciona a gotas bajo agitación y en el término de 10 minutos una solución de 61 gramos de bisulfito sódico y 44 gramos de hidróxido sódico en 500 cc de agua. Luego se enfría a 20°, el precipitado separado de cloruro de cobre-I se separa mediante decantación de la solución resultante de ello, se lava dos veces con agua y se suspende en 500 cc de agua. A esta suspensión se adiciona a gotas bajo agitación una solución de 163 gramos de cianuro sódico en 250 cc de agua, a continuación se enfría a 0-5° y se recubre por capas con 800 cc de tolueno.

- Luego se adiciona la solución de diazonio antes elaborada a 0-5° bajo fuerte agitación y la temperatura se mantiene a 0-5° mediante adición de hielo. Tras finalizar la adición se agita todavía durante 15 minutos a 0-5°, durante 3 horas a temperatura ambiente y durante 15 minutos a 50°. Luego se deja reposar en forma abierta la mezcla reaccional durante 15 horas, a continuación se succiona el producto bruto precipitado y se lava sobre el noche con metanol-agua (4:1). Tras recristalización en acetato etí-



lico se obtiene el 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carbonitrilo de punto de fusión 158-159°.

b) Ester metílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico.

5. Una solución de 15 gramos de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carbonitrilo en 30 cc de metanol absoluto, 100 cc de éter absoluto y 150 cc de dioxano se satura a 0-5° con ácido clorhídrico, a continuación se agita durante la noche a 25-30°, luego se trata con 50 cc de agua y se agita durante 2 horas a 40°. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se fija en éter. La fase orgánica se lava con carbonato sódico 2-n y se concentra tras secado sobre sulfato sódico, con lo que permanece el éster metílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico como aceite.
- 10.
- 15.

c) 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol.

- 40 gramos del éster metílico anterior se tratan en 400 cc de tetrahidrofurano recién destilado absoluto a -70° en forma de porciones con una suspensión de 10,4 gramos de hidruro de litio y aluminio y 100 cc de tetrahidrofurano absoluto en el término de 30 minutos. La mezcla se agita durante 2 horas a -70° y luego se trata de -50 a -70° con 10 cc de acetato etílico, seguido de 50 cc de solución de cloruro amónico saturada. La mezcla se calienta a 10-20°.
- 20.



y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava con solución de carbonato sódico 2-n, se seca y concentra. El residuo del 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol bruto se elabora luego directamente.

5. d) 3-bromometil-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina.

30 gramos del compuesto hidroxílico obtenido según c) se disuelven en 300 cc de cloroformo y se trata en el término de 40 minutos bajo refrigeración de hielo a 0-5° con 70 cc de tribromuro de fósforo en 100 cc de cloroformo.

10. 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-bromometil-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina.

15. e) 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo.

20 gramos del compuesto de bromo obtenido según d) se agitan durante 4 horas a 40-50° bajo nitrógeno con 10 gramos de cianuro potásico y 200 cc de sulfóxido dimetílico. Luego, la mezcla reaccional se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se concentra, con lo que permanece el 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo como aceite.

20.



EJEMPLO 5

Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

5. Una mezcla de 28,0 gramos de 3,5-diacetil-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 se fija la mezcla reaccional en acetato etílico y se lava con ácido clorhídrico 2-n. La fase orgánica se concentra.

10. El residuo de la concentración, que contiene la 4-(5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-tioacetil)-morfolina, se hierve a reflujo durante 4½ horas con 35,0 gramos de hidróxido potásico en 350 cc de etilenglicol absoluto. La mezcla reaccional se vierte sobre 1.200 cc de agua y se extrae con éter. La solución acuoso-alcalina se regula con ácido clorhídrico 5-n y se extrae con éter. Tras el evaporado del disolvente recristaliza el residuo en acetato etílico-éter de petróleo, con lo que se obtiene el ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético de punto de fusión 191-193°.

15.

La materia de partida se obtiene como sigue:

a) 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepina

20.

177 gramos de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina (véase patente británica 820.476 de la J.R. Geigy A.G.) se disuelve en 720 cc de sulfuro de carbono y se trata con 162 gramos de cloruro acetílico. A 30-40° se introduce en forma de



- porciones en el término de 1 hora 446 gramos de cloruro de aluminio y la mezcla reaccional se agita a continuación durante 2 horas a 20-25°. La masa viscosa se deslíe con 2 kilogramos de hielo y 500 cc de ácido clorhídrico concentrado y a continuación se extrae con acetato etílico. Tras el concentrado de la fase orgánica permanece un aceite par-
5. do que se cromatografía en 70 veces la dosis de gel silíceo. Con tolueno-acetato etílico (1:1) se eluye la 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepina descada, punto de fusión
10. 157-159° tras recristalización en etanol.

EJEMPLO 6

Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

- 2,8 gramos de la mezcla obtenida bajo a) a partir de 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepina y 3,5-diacetil-10,11-
15. -dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina se hierve a reflujo durante 18 horas con 0,6 gramos de azufre y 6 cc de morfolina. Tras el enfriado se fija la mezcla reaccional en acetato etílico y se lava con ácido clorhídrico 2-n. La fase orgánica se concentra.
20. El residuo de la concentración, que contiene la 4-(5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-tioacetil)-morfolina, se hierve a reflujo durante 4½ horas con 4,0 gramos de hidróxido potásico en 40 cc de etilenglicol absoluto. La mezcla reaccional se vierte sobre 120 cc de agua y se lava



- con éter. Luego la solución acuoso-alcalina se regula ácida con ácido clorhídrico 5-n y se extrae con acetato etílico. La solución de acetato etílico se concentra y el residuo se cromatografía en 70 veces la dosis de gel silíceo. Con
5. tolueno-acetato etílico-ácido acético glacial (94:5:1) se eluye el ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, que tras recristalización en acetato etílico-éter de petróleo asciende a 191-193°.
- La mezcla utilizada como material de partida se
10. obtiene como sigue:
- a) 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepina (en mezcla con compuesto dihidro).
- 6,0 gramos de 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz
15. [b,f]azepina [véase Ejemplo 8 a)] se hierven a reflujo durante 20 horas bajo nitrógeno con 240 cc de éster dimetílico de ácido maleico y 6,0 gramos de catalizador de paladio-carbono (20% de paladio). La suspensión se filtra por succión a 80° por el hiflo (tierra de diatomeas purificada) y se lava con cloruro metilénico. Lo filtrado se concentra
20. en vacío de trompa de agua y a continuación se libera del medio reaccional al alto vacío. El residuo recristaliza en etanol. Los cristales blancos obtenidos funden a 137-139° y constan de 79% de materia de partida y 21% de 3,5-diacetil-
25. -5H-dibenz[b,f]azepina. La mezcla se elabora directamente a continuación.



EJEMPLO 7

Sal del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético con 2-(dimetilamino)etanol.

5. 106 mg de ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético (véase Ejemplo 1 y otros) se disuelven en 5 cc de acetona y se trata con 38 mg de 2-(dimetilamino)-etanol. La solución se concentra, el residuo se deslía con éter y se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado cristalino con ello preparado se filtra por succión, se lava con éter y recristaliza en acetona-éter. Se obtiene
10. la sal del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético con el 2-(dimetilamino)-etanol, que funde a 78-80°.

EJEMPLO 8

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

15. 3,8 gramos de 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-aceto
nitrilo se hierven a reflujo durante 14 horas con 16 gramos de hidróxido potásico y 100 cc de n-butanol. La suspensión se enfría a 5-10° y se filtra. El género del noche, que consta de la sal potásica del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]
20. azepin-2-acético, punto de fusión 300-320°, se suspende en acetato etílico y se regula ácido con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se lava con agua, se seca y concentra. El ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético se



obtiene como cristales amarillos, punto de fusión 134-136° (en éter/pentano). Análogamente se obtiene, partiendo de 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo, el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético. Cristales amarillos, punto de fusión 183-184° (en acetato etílico/pentano). Las materias de partida se obtienen como sigue

5.

a₁) 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído.

10. 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 una hora bajo buena agitación 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°/0,15 Torr, punto de fusión 66-68° en etanol, preparado 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 anaranjada 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 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
- 15.
- 20.
- 25.



que permanece se disuelve bajo calentamiento en 350 cc de ciclohexano. El 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído que cristaliza al enfriar se succiona, su punto de fusión se encuentra a 99,5-101°.

5. a₂) Ester metílico del ácido 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

10. 1,07 kilogramos de dióxido de manganeso activo se introducen bajo nitrógeno y refrigeración de hielo en 2,7 litros de metanol. Esta suspensión se trata con una solución de 100 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[d,f]azepin-2-carboxaldehído en 1,5 litros de metanol. Bajo refrigeración de hielo se adicionan 152 gramos de cianuro sódico y 50 cc de ácido acético glacial. La suspensión se agita durante 6 horas a 20-25° y se filtra mediante tierra de diatomeas (Hiflo). El género del nuche se lava a fondo con dioxano. Los filtrados se reúnen y se concentran en el evaporador rotativo. El residuo se fija en acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 3-n. La fase orgánica se separa, se seca y concentra. Se obtiene cristales blancos de punto de fusión 106-107° (en alcohol).
- 15.
- 20.

- a₃) Ester metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

198,3 gramos del éster obtenido bajo a₂) se fija en 4 litros de metanol, se trata con 40 gramos de carbón



paladiado (al 5%) y se hidrogena a 20-40^o bajo presión normal. Tras fijación de la dosis calculada de hidrógeno se enumera la hidrogenación y se filtra. El género del nuche se lava con 3 litros de dioxano caliente. Los filtrados se concentran. Los cristales obtenidos, de color beige tienen un punto de fusión de 198-199^o (en acetato de etilo).

5. a₄) Ester metílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

10. 93,5 gramos de éster metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico se hierve a reflujo durante 2,5 horas en 540 cc de anhídrido acético y 106 cc de cloruro acetílico. Tras el enfriado se introduce agitando la mezcla reaccional en 3,5 litros de agua helada. Los cristales amarillo claros se filtran y se lavan con agua. Punto de fusión 114-115^o (en éter).

15. a₅) Ester metílico del ácido 5-benzoil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

20. 5,8 gramos de éster metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 10 minutos en 25 cc de cloruro de benzoilo. La mezcla reaccional se vierte todavía caliente sobre 100 gramos de hielo, se deja reposar durante 5 horas y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava con solución de carbonato sódico 2-n, se seca y concentra.



a₆) Ester etílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico.

5. 100 gramos de ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepin-3-carboxílico se hierven en el separador de agua durante 24 horas en 1.000 cc de tolueno con 65 cc de etanol absoluto y 4,0 gramos de ácido p-toluensulfónico. Tras el enfriado se deslía con 300 cc de acetato etílico y se lava con solución de sosa 2-n. La fase orgánica se seca y concentra. Se obtiene cristales blancos de punto de fusión 83-86° (en etanol).

b) Ester metílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

15. 20. 25. 156 gramos de éster metílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico se disuelven en 4,5 litros de tetracloruro de carbono y se trata con 113 gramos de N-bromosuccinimida. La suspensión se calienta a 70° y se expone bajo reflujo durante 30 minutos a una lámpara de ultravioleta. Tras el enfriado se filtra la suspensión. Lo filtrado se concentra hasta sequedad, el residuo se hierve a reflujo durante 2 horas con 164 gramos de colidina simétrica y 945 cc de xileno. Tras el enfriado se vierte la solución parda sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado. La suspensión así obtenida se extrae con acetato etílico. Tras el lavado de la fase orgánica con agua se seca ésta y concentra. Se obtie-



ne cristales de color beige, punto de fusión 134-136° (en acetona/éter de petróleo).

5. Análogamente se obtiene partiendo de éster etílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, el éster etílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico de punto de fusión 143-145° (en alcohol).

10. Análogamente se obtiene, partiendo de éster metílico del ácido 5-benzoil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico, el éster metílico del ácido 5-benzoil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

c) Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

15. 246,6 gramos de éster metílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 14 horas en 3,34 litros de butanol con 273,0 gramos de hidróxido potásico. La suspensión se enfría a 10° y se filtra por succión. El género del noche se lava con éter, se suspende en 4 litros de agua y se regula ácido con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales rojos se filtran por succión, punto de fusión 264-265° (en ácido acético glacial).

20. Análogamente se obtiene partiendo de éster etílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, el



ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico, cristales rojo ladrillo, punto de fusión 278° (en alcohol).

d) Ester metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico.

5. 29,0 gramos de ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico se calientan a 100° durante 48 horas en un autoclave con agitador con 140 gramos de yoduro metílico y 140 gramos de diisopropil-etilamina en 800 cc de metanol. La mezcla reaccional se concentra a continuación hasta sequedad, se fija en acetato etílico y se lava con ácido clorhídrico 2-n, agua y solución de sosa 2-n. La fase orgánica se seca y concentra. El residuo contiene todavía algo de éster metílico del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico. Este se elimina como sigue: el residuo se hierve a reflujo durante 30 minutos en 100 cc de anhídrido acético y 20 cc de cloruro acetílico y a continuación se vierte sobre agua helada. La suspensión se extrae con acetato etílico y se lava con solución de sosa 2-n. La fase orgánica se seca y concentra.
- 10.
- 15.
20. El residuo se disuelve en 100 cc de tolueno-acetato etílico-ácido acético glacial: 94-5-1 y se filtra por una columna de cromatografía con 300 cc de gel silíceo. Las tres primeras fracciones contienen el éster deseado. Tras cristalización en éter se obtienen cristales amarillos,



punto de fusión 122-123°.

- Análogamente se obtiene, partiendo de ácido 5H-di-
benz[b,f]azepin-3-carboxílico, el éster metílico del ácido
5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico. Cristales ama-
5. rillos, punto de fusión 71-73° (en éter-éter de petróleo).

e) 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol.

- 20,0 gramos de éster metílico del ácido 5-metil-
-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico en 300 cc de éter ab-
soluta, se adicionan a gotas a 3-5° en el término de 30
10. minutos a una suspensión de 2,8 gramos de hidruro de litio
y aluminio en 200 cc de éter absoluto. Primero se agita
durante 30 minutos a 3-5°, a continuación durante 1,5 ho-
ras a 20-25° y por último se hierve a reflujo durante 30
minutos. Tras el enfriado se adiciona a gotas q 5-10° 50
15. cc de acetato etílico, seguido de 30 cc de solución de
cloruro amónico saturada. La mezcla se deslíe con 300 cc
de acetato etílico y se lava con agua. La fase orgánica
se seca y concentra. Se obtiene cristales amarillos, pun-
to de fusión 113-115° (en acetato de etilo/éter de petró-
leo). Análogamente se obtiene, partiendo de éster metíli-
co del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico,
20. el 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol. Cristales ama-
rillos, punto de fusión 131-133° (en cloroformo/éter de
petróleo).



f) 2-clorometil-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina.

5. 43 cc de cloruro de tionilo se diluyen con 20 cc de cloruro metilénico y se adiciona a gotas a 5-10° a 485 cc de piridina. Tras 10 minutos se adiciona a gotas a 0-5° una solución de 10,0 gramos de 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol en 180 cc de cloruro metilénico en el término de 20 minutos. La mezcla reaccional se agita durante 1 hora a 0-5° y a continuación se vierte sobre agua helada. La suspensión se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 2-n, agua y solución de sosa 2-n. Tras el secado se concentra la fase orgánica. El residuo oleoso, pardo se utiliza ulteriormente sin purificación.

10.

15. Análogamente se obtiene, partiendo de 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol, la 3-clorometil-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina como aceite pardo.

g) 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.

20. 6,5 gramos de 2-clorometil-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina se agitan durante 14 horas a 40° con 7,7 gramos de cianuro potásico en 150 cc de sulfóxido dimetílico. La mezcla reaccional se vierte sobre agua helada y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se seca y concentra, con lo que la 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina permanece como aceite.



Análogamente se obtiene partiendo de 3-clorometil-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina, el 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo, punto de fusión 96-98°.

EJEMPLO 9

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

10. 0,30 gramos del éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético se dejan reposar a temperatura ambiente durante 16 horas junto con 5 cc de etanol, 0,5 cc de agua y 190 mg de hidróxido potásico. La mezcla reaccional se concentra y el residuo se distribuye entre éter y agua. La fase acuosa se acidifica a un pH de 2 y se extrae con éter. Las soluciones de éter se lavan hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristalino recrystaliza en éter-15. -pentano, con lo que se obtiene el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de punto de fusión 134-136°.

20. Análogamente, se obtiene, partiendo de éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, cristales amarillos, punto de fusión 183-184° (en acetato etílico/pentano). Las materias de partida se obtienen como sigue:

a) Clorhidrato del éster 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetimidometílico.



5. 1,2 gramos de 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo se disuelven en 10 cc de metanol absoluto y 30 cc de cloroformo. La solución se satura a 0-10° con ácido clorhídrico y se agita durante 10 hoas a 20-25°. A continuación, la mezcla reaccional se concentra hasta sequedad. El clorhidrato de éster 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-acetimidometílico así obtenido, oleoso, se utiliza ulteriormente sin purificación.

10. Análogamente se obtiene, partiendo de 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo, el clorhidrato oleoso del éster 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetimidometílico.

b) Ester metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

15. 0,5 gramos de clorhidrato de éster 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetimido-metílico se agitan durante 12 horas a 40° con 10 cc de agua y 10 cc de dioxano. Luego, la mezcla reaccional se concentra hasta sequedad y se divide entre acetato etílico y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se obtienen cristales amarillos, punto de fusión 109-110°.

20.

Análogamente se obtiene, partiendo de clorhidrato de éster 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetimido-metílico, el éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.



EJEMPLO 10

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

- 0,5 gramos del clorhidrato del éster 5-metil-5H-dibenz[[b,f]azepin-2-acetimidometílico obtenido según el
5. Ejemplo 9 se hierven a reflujo durante 4 horas, con 2,0 gramos de hidróxido potásico en 15 cc de n-butanol. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava luego tres veces con
10. solución de carbonato sódico 2-n. La solución alcalinoacuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica, anterior, se seca y concentra. Se obtiene cristales amarillos, punto de fusión 134-136° (en éter/pentano).
15. Análogamente se obtiene, partiendo del clorhidrato del éster 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetimidometílico, el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, cristales amarillos, punto de fusión 183-184° (en acetato etílico/pentano).

20. EJEMPLO 11

Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

13,8 gramos de 5-acetil-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 hierve a reflujo durante 15 horas el clorhidrato de éster 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-
5. -3-acetimidooetílico con 18 gramos de hidróxido potásico y 150 cc de n-butanol. Luego, la mezcla reaccional se concentra y se divide entre acetato etílico y agua. La solución alcalino-acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se
10. lava hasta neutralidad con agua, se seca y concentra. Se obtienen cristales amarillos, punto de fusión 191-193° (en acetato de etilo/éter de petróleo)

- Análogamente se obtiene, partiendo de 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, el ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, cristales amarillos, punto de fusión 212-214° (en acetato de etilo/éter de petróleo).
- 15.

EJEMPLO 12

Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

- 3,8 gramos de éster etílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se hierven a reflujo durante 12 horas con 6,3 gramos de hidróxido potásico en 40 cc de n-butanol. La mezcla reaccional se concentra a continuación. El residuo se divide entre acetato etílico y agua, la solución alcalino-acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se
- 20.
25. lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato só-



dico y se concentra. Se obtienen cristales amarillos, punto de fusión 191-193° (en acetato etílico/éter de petróleo).

EJEMPLO 13

Acido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

5. 8,2 gramos de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetamida se hierven a reflujo durante 8 horas bajo nitrógeno con 12 gramos de hidróxido potásico en 120 cc de etilenglicol. Tras el enfriado se trata la mezcla con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con acetato etílico.
10. La fase orgánica se concentra y el residuo recristaliza en acetato etílico-éter de petróleo, con lo que se obtiene el ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético de punto de fusión 191-193°.

15. Análogamente se obtiene, partiendo de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetamida de punto de fusión 183-185°, el ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de punto de fusión 212-214°.

a) 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetamido.

20. Una solución de 5,1 gramos de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo 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 mezcla reaccional se calienta durante 20 minutos a



50°, se trata una vez más con 6 cc de solución de peróxido de hidrógeno al 30% y 2 cc de lejía de sosa 2-n y se agita durante 4 horas a 50°. Luego se deslíe con acetato etílico, la fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua, se seca y concentra. Se obtiene la 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetamida de punto de fusión 248-252°.

= . =

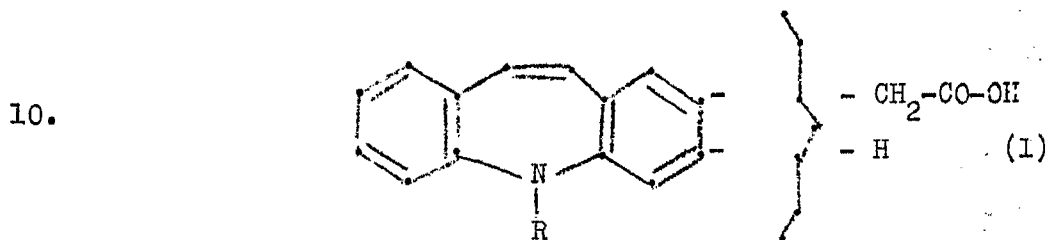
mt.



N O T A

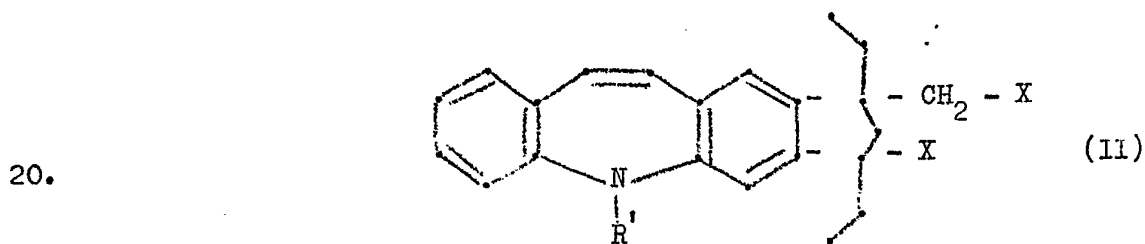
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 12.585/69 del 20.8.69.

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



en la que

15. R significa hidrógeno o el grupo metílico, así como sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,





en la que

5. X significa un grupo hidrolizable para formar el grupo carboxílico, en especial el grupo ciano, un grupo imidoéster de ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico o el grupo carbamoílico, el grupo tiocarbamoílico, que puede estar alquilsustituido una o dos veces en el nitrógeno, en donde en el caso de sustitución doble los dos grupos alquílicos pueden estar enlazados sobre un átomo de oxígeno, y
- 10.

R' significa, el grupo metílico o un grupo alcanofilo inferior,

15. se hidroliza en medio alcalino o ácido, en caso deseado se libera el ácido carboxílico de una sal obtenida en el primer caso y/o el ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

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

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 46 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Agosto de 1970

p.a.

JOSE ISERIN
c. f.
Firmado: JOSE RODRIGUEZ