

382 850

Case 4-3137<sup>+</sup>A

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>007</u> <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>d</u> <u>R</u>

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).

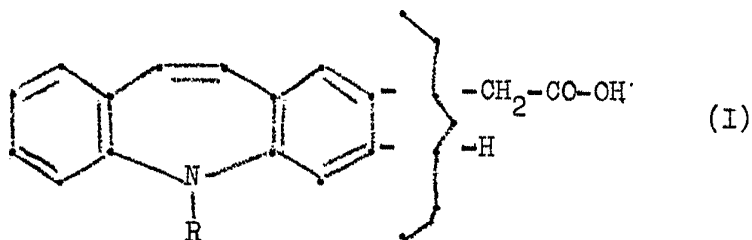
= . =

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

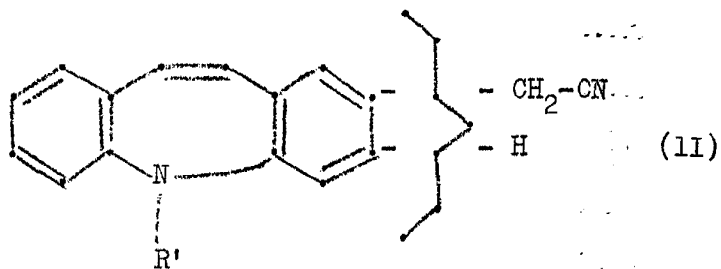
R significa hidrógeno o el grupo metílico,

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 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 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 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.
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales se hace reaccionar en presencia de un ácido mineral, un compuesto de la fórmula general II

5.



10. en la que

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

15. con un alcohol inferior y sobre el clorhidrato de éster imidoalquílico se obtiene tras adición de agua el éster alquílico, que se hidroliza en medio ácido o alcalino, y si se desea de una sal obtenida en el segundo caso se libera el ácido carboxílico, y/o el ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u or-

gánica.

- La alcoholólisis de los nitrilos de la fórmula general II se efectúa, por ejemplo mediante acción simultánea o consecutiva de un ácido mineral, de un alcohol inferior y eventualmente de agua. Por ejemplo se deja actuar sobre un nitrilo de la fórmula general II, una mezcla de ácido clorhídrico y un alcohol inferior, en presencia o ausencia de un disolvente orgánico, adicional, como por ejemplo éter, con lo que sobre el cloruro imídico se origina el clorhidrato de éster imidoalquílico correspondiente, que se deja descomponer con agua para formar el éster alquílico inferior, correspondiente.
- 5.
- 10.

- La transformación de los nitrilos de la fórmula general II en los ácidos de la fórmula general I puede también realizarse en la forma que se hace reaccionar un nitrilo que cae bajo la fórmula general II, en presencia de un ácido mineral, con un alcohol y se hidroliza en medio ácido o alcalino sobre el clorhidrato de éster imido-alquílico, tras adición de agua, al éster alquílico obtenido y si se desea, a partir de una sal obtenida en el segundo caso se libera el ácido carboxílico y/o el ácido carboxílico obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.
- 15.
- 20.

- 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
5. se obtiene materias de partida de la fórmula general II. Por 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. 10,11-dihidro para las materias de partida con grupo carboximético en posición 2 o bien grupo carboximético desdoblado puede entrar en consideración en especial el 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído y el compuesto 5-bencílico correspondiente, que son preparables
15. mediante formilación de 5-metil- o bien 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina según Vilsmeier [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]. Mediante reducción de los aldehídos citados se obtiene el 5-metil- o bien el
20. 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- 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 para la preparación de los compuestos de la fórmula general

5. II. da bajo desdoblamiento del grupo 5-bencilico y en condiciones enérgicas y 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
10. te alcanoilación del segundo nitrilo citado, pueden utilizarse como materias de partida de la fórmula II.

- Como producto previo de la serie 10,11-dihidro para las materias de partida, que contienen en posición 3 un grupo carboximetílico o un substituyente transformable en éste, puede entrar especialmente en consideración la 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.
- 15.

- Además se puede deshidrogenarse directamente la 3,5-diacetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina para formar la 3,5-diacetil-5H-dibenz[b,f]azepina y ésta o bien una mezcla de la misma obtenida se utiliza ulteriormente como producto reaccional inmediato.
- 20.

- Cuando se oxida primeramente el compuesto 3,5-diacetílico arriba citado con solución de hipoclorito sódico para formar ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-
- 25.

- 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, y se obtiene el 5-acetil-10,11-
5. -dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol, a partir del cual se obtiene el compuesto 3-bromometílico, por ejemplo con tribromuro de fósforo, que se hace reaccionar con un cianuro alquílico para dar el 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo. Asimismo sobre
10. la etapa del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico se puede desdoblar el grupo acetílico, si se desea se introduce en su lugar el grupo metílico y las otras etapas reaccionales se conducen análogamente. Mediante deshidrogenación de los nitrilos
15. 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 representan entre estas materias de partida, un grupo importante ampliamente utilizable. Sin embargo, la deshidrogenación en posición 10,11 también se puede realizar en
20. una etapa precedente de la serie reaccional, por ejemplo se puede deshidrogenar el éster de ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]-3-carboxílico, y a continuación se verifica la serie reaccional análoga para la preparación de un nitrilo de la fórmula general II.
- 25.

- 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 entrar en consideración en especial las 3-amino-5-acetil-
5. 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
10. 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 indicada para los compuestos 10,11-dihidro correspondientes para formar el alcohol correspondiente y
15. 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 desea, puede transformarse
20. 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
25. materias de partida que caen bajo la fórmula general II.

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. 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 (procaina), pirrolidina,
15. piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidino-etanol 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
20. continuación concentrado.
- 25.

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.

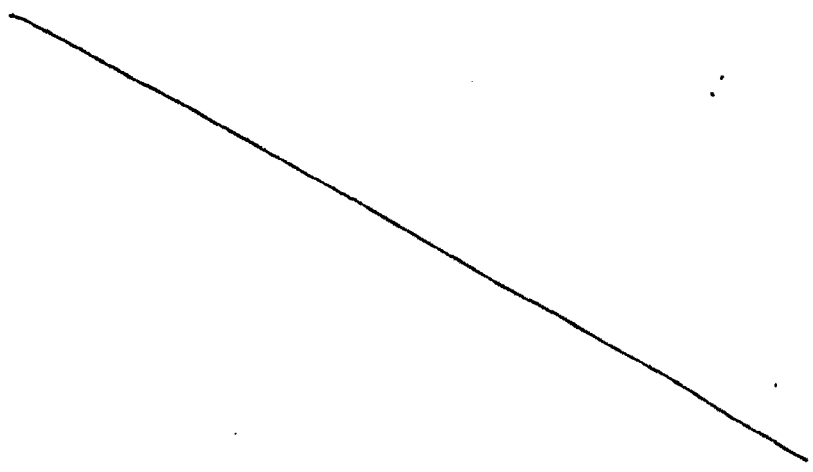
ta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

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,
10. 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, 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas
15. 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
20. 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).
25. El granulado se seca durante aproximadamente 14 horas y

- 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 substancias 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. 0,4 gramos de 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo se hierven a reflujo durante 2 horas junto con 1,5 gramos de hidróxido potásico en 12 cc de n-butanol. La mezcla reaccional se concentra y el residuo se disuelve en 30 cc de agua. La solución acuosa se lava con éter, luego se recubre con acetato etílico y se acidifican con ácido clorhídrico 2-n a 5°. La totalidad se sacude fuertemente, la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. 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°.
- 10.

La materia de partida se prepara como sigue:

15. a) 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.

20. 4 gramos del 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo descrito bajo de b) a d) se calientan durante 5 horas a 205° junto con 100 cc de éster dimetílico del ácido maleico y 3 gramos de catalizador de carbón paladiado (20% de paladio). La mezcla reaccional se enfría, se suspende con etanol, se filtra por succión y se concentra. A continuación se evapora al alto vacío el medio reaccional. El residuo se cromatografía en gel silíceo con tolueno. Primero se eluye algo de materia de partida y un poco de subpro-

ductos polares, y después un producto de deshidrogenación deseado. Las fracciones correspondientes se reúnen, se concentra y el residuo recristaliza en acetona-éter. Se obtiene el 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo de punto de fusión 144-149°.

5.

b) 5-metil-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 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
15. [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
20. 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
25. disuelve en 350 cc de ciclohexano bajo calentamiento. El

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

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

5. 25 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido 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
10. 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[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,
15. 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°.

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

20. 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 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 1-n frío y todavía dos veces con agua fría, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Con ello permanece como aceite oscuro la 2-clorometil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Este se elabora inmediatamente.
- 5.
- e) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.
- 10.
- 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. La mezcla se agita durante 15 horas a 40° y 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.
- 15.
- 20.
- Luego se seca con sulfato magnésico y se concentra a 40° 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-
- 25.
- 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. Se filtra y recrista-

liza en éter, punto de fusión 70-71°.

EJEMPLO 2

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

5. 106 gramos de ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético 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
10. preparado se filtra por succión, se lava con éter y recristaliza en acetona-éter. Se obtiene la sal del ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético con el 2-(dimetilamino)-etanol, que funde a 78-80°.

EJEMPLO 3

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

20. 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 horas 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 puri-

ficación.

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.

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

0,5 gramos de clorhidrato de éster 5-metil-5H-dibenz [b,f]azepin-2-acetimidometílico 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°.

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

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

20. 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 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 divide 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
5. el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de punto de fusión 134-136°.

- 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,
10. punto de fusión 183-184° (en acetato etílico/pentano).

a<sub>1</sub>) 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carbo-  
aldehído.

- A 120 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas a 10° en el término de 10 minutos, 61 gramos de oxiclóruo de
15. 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-
20. -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 clóruo 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
25. precipita el aldehído bruto como resina. La suspensión ori-

ginada 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 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. a<sub>2</sub>) 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/b,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).

a<sub>3</sub>) Ester metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-2-carboxílico.

5. 198,3 gramos del éster obtenido bajo a<sub>2</sub>) se fija en 4 litros de metanol, se trata con 40 gramos de carbón paladiado (al 5%) y se hidrogena a 20-40<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> (en acetato de etilo).

10. a<sub>4</sub>) Ester metílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-2-carboxílico.

15. 93,5 gramos de éster metílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-2-carboxílico se hierven 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<sup>o</sup> (en éter).

20. a<sub>5</sub>) Ester metílico del ácido 5-benzoil-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-2-carboxílico.

25. 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.

5. a<sub>6</sub>) Ester etílico del ácido 5-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-3-carboxílico.

10. 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 deslíe con 300 cc de acetato atílico 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).

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

20. 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 ultravioletas. 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 simé-

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

10. 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).

15. 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.

20. 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).

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).

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

- 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 acético 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.

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 crista-

lización en éter se obtienen cristales amarillos, punto de fusión 122-123°.

5. Análogamente se obtienen, partiendo de ácido 5H-dibenz/b,f/azepin-3-carboxílico, el éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz/b,f/azepin-3-carboxílico. Cristales amarillos, punto de fusión 71-73° (en éter-éter de petróleo).

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

10. 20,0 gramos de éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz/b,f/azepin-2-carboxílico en 300 cc de éter absoluto, se adiciona a gotas a 3-5° en el término de 30 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 horas a 20-25° y
15. por último se hierve a reflujo durante 30 minutos. Tras el enfriado se adiciona a gotas a 5-10° 50 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.
20. Se obtiene cristales amarillos punto de fusión 113-115° (en acetato de etilo/éter de petróleo). Análogamente se obtiene, partiendo de éster metílico del ácido 5-metil-5H-dibenz/b,f/azepin-3-carboxílico el 5-metil-5H-dibenz/b,f/azepin-3-metanol. Cristales amarillos, punto de fusión 131-133° (en clo-

roformo/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 sulfoxido dimetilico. 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/azepin-2-acetonitrilo 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 4

5. 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 Ejemplo 3 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 solución de carbonato sódico 2-n. La solución alcalino-acuosa 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).
- 10.
- 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 5

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-3-acetimido-etílico 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 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-acetil-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).

Las materias de partida se obtienen como sigue:

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

40 gramos de éster etílico del ácido 5-acetil-5H-

- dibenz[b,f]azepin-3-carboxílico en 400 cc de tetrahidrofurano absoluto recién destilado se tratan a 70° en forma de porciones y en el término de 30 minutos con una suspensión de 10,4 gramos de hidruro de litio y aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se agita durante 2 horas a -70° y luego se trata de -50 a -70° con 10 cc de acetato etílico, seguido de 50 cc de solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se calienta a 10-20° 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.
- 10.

- Análogamente se obtiene, partiendo de éster metílico del ácido 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico, el 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol.
- 15.

Análogamente se obtiene, partiendo de éster metílico del ácido 5-benzoil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico (punto de fusión 79-81°), el 5-benzoil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol.

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

30 gramos de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-metanol se disuelven en 300 cc de cloroformo y bajo refrigeración de hielo a 0-5° se trata en el término de 40 minutos con 70 cc de tribromuro de fósforo en 100 cc de cloroformo.

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.

5. Análogamente se obtiene, partiendo de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol, la 2-bromometil-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina.

10. Análogamente se obtiene, partiendo de 5-benzoil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanol, la 2-bromometil-5-benzoil-5H-dibenz[b,f]azepina.

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

15. 20 gramos de la 3-bromometil-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina se agitan durante 4 horas a 40-50° bajo nitrógeno con 10 gramos de cianuro potásico en 200 cc de sulfóxido dimetílico. Luego la mezcla reaccional se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se concentra, con lo que permanece como aceite el 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acetonitrilo.

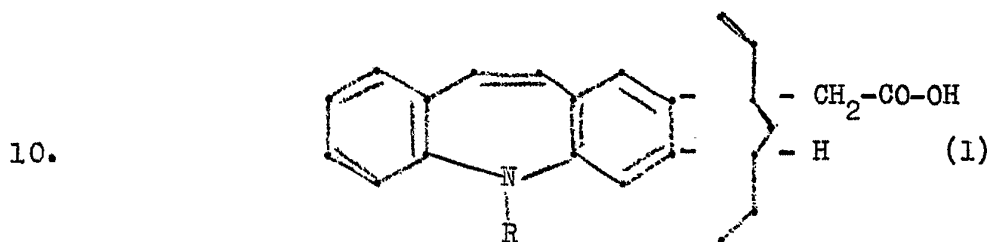
20. Análogamente se obtiene, partiendo de 2-bromometil-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina, el 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo como aceite.

Análogamente se obtiene, partiendo de 2-bromometil-5-benzoil-5H-dibenz[b,f]azepina, el 5-benzoil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo.

N O T A

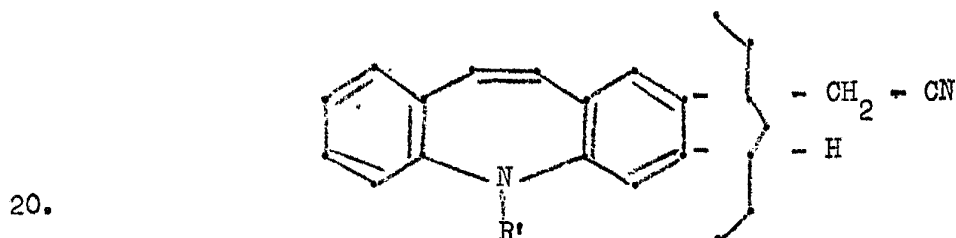
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 12.585/69 del 20 de agosto de 1969.

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

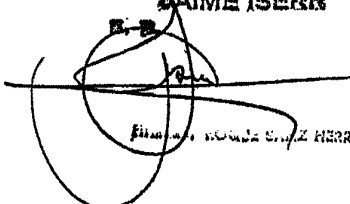
- $R_1$  significa hidrógeno, el grupo metílico o un grupo alcanoilo inferior,
- se hace reaccionar en presencia de un ácido mineral con un alcohol y se hidroliza en medio ácido o alcalino, el éster alquílico obtenido sobre el clorhidrato de éster imidoalquílico tras adición de agua y en caso deseado se libera el ácido carboxílico de una sal obtenida en el segundo caso y/o el ácido carboxílico obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.
- 5.
- 10.

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

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 33 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

Madrid, a 19 de Agosto de 1970

p.a.

**JAIMÉ ISEÑA**  
E. B.  
  
Firma de JAIMÉ ISEÑA