

382852

Case 4-3137⁺ C

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE 607 A61
SUBCLASE J K

PATENTE
DE
INVENCION

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).

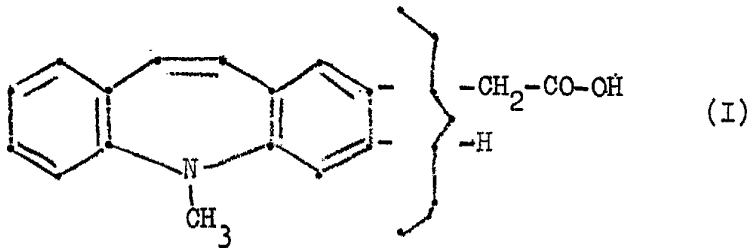
= . =

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.

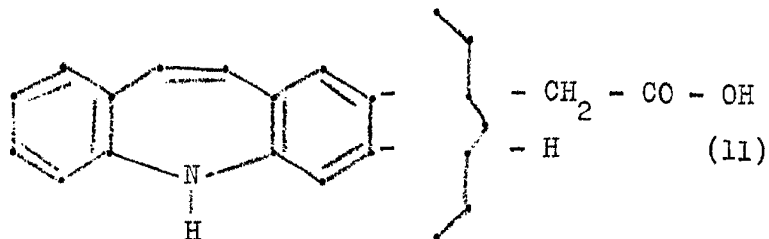


asi como sus sales con bases inorgánicas y orgánicas no se habian descrito hasta el presente.

- 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.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtienen compuestos de la fórmula general I al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5.



10. con un éster del metanol apto para reacción y si se desea un ácido carboxílico de la fórmula general I, obtenido, se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo se calienta un compuesto de la fórmula general II en un disolvente orgánico, como por ejemplo
15. cloroformo, benceno o tolueno, en caso necesario en recipiente cerrado, con un haluro metílico, como yoduro o bromuro metílico, o con sulfato dimetílico. La metilación se realiza eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria, como por ejemplo etil-diisopropilamina o colidina simétrica.
- 20.

Para la preparación de las nuevas materias de partida puede partirse por un lado de derivados conocidos de la 10,11-dihidro-5H-dibenzazepina y estos productos intermedios apropiados se deshidrogenan y con ello se

- obtienen 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 10,11-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-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído 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 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 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 da bajo desdoblamiento del grupo 5-bencílico y en condiciones enérgicas asimismo del grupo 5-metílico, el 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, que tras hidrólisis produce el ácido
5. 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-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído y el
10. 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 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
15. de los aldehídos 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- o bien 2-bromometil-5-metil- o 5-bencil-10,11-dihidro-5H-
20. 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
25. enérgicas asimismo del grupo 5-metílico, el 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo, que tras hidrólisis produce el ácido

5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de la fórmula general II.

El 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo obtenible a partir de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo mediante hidrogenólisis
5. en presencia de un catalizador de paladio-carbón y un poco de ácido perclórico en acetato etílico, se puede también hidrolizar para constituir el ácido carboxílico libre, cuyos ésteres tras deshidrogenación y subsiguiente saponificación conducen a una materia de partida de la
10. fórmula general II.

Sin embargo también se puede deshidrogenar primero los 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-acetonitrilos y luego hidrolizar a los ácidos libres.

Como productos previos conocidos, apropiados para
15. 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 la 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
20. 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-carboxí-
25. lico. Este se reduce análogamente a la serie reaccional arri-

- ba 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, si se 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 mediante hidrólisis completa, en una materia de partida que cae bajo la fórmula general II.
- 5.
- 10.

- 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 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 morfolina y azufre su tiomorfolida, es decir la 4-(5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-tioacetil)-morfolina. Todos estos productos reaccionales se pueden hidrolizar para formar ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.
- 15.
- 20.

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.

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 entra 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, 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, 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 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.

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-

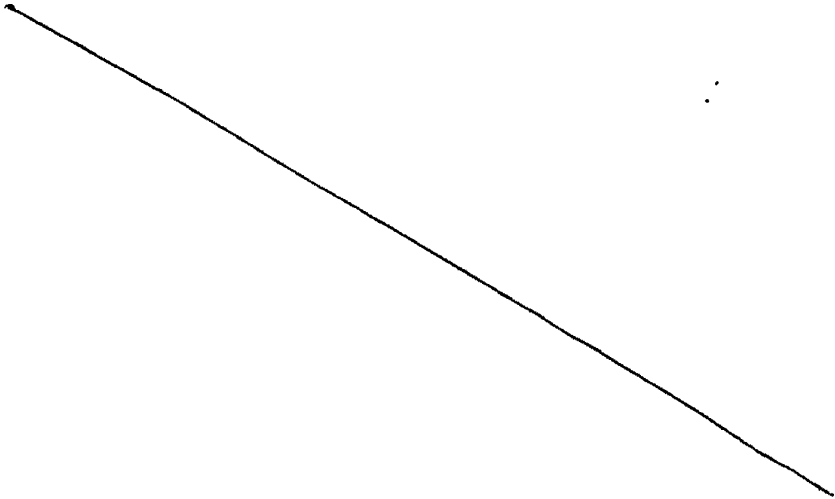
ta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

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

5, 10. 0,50 gramos de ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético (punto de fusión 212-214°) se calientan en tubo cerrado durante 24 horas a 100° junto con 6 cc de cloroformo, 1 cc de yoduro metílico y 2 cc de N-etildiisopropilamina. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se fija en cloroformo. La solución clorofórmica se extrae con lejía de sosa 1-n. La solución alcalina se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con acetato etílico. Las soluciones de acetato etílico se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en éter-pentano y da el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de punto de fusión 134-136°.

15. En forma análoga se obtiene partiendo de 0,50 gramos de ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético (punto de fusión 191-193°), el ácido 5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 183-184°.

20. A. El ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético que se utiliza como materia de partida se obtiene como sigue:

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

A 120 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas a

- 10° en el término de 10 minutos, 61 gramos de oxiclórico 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°
5. 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.
10. La solución cloroformica 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,
15. su punto de fusión se encuentra a 91-93°.
- 20.

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 for-

- ma 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
10. petróleo se obtiene una substancia pura de punto de fusión $78-79^{\circ}$.
- c) 2-clorometil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.
15. 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 tioni
20. lo 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
25. 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. d) 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 deslía 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° bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 3000 cc de éter. La solución etérea se filtra mediante 100 gramos de óxido de aluminio neutro. Lo filtrado se concentra a 11 Torr, con lo que se separa por cristalización el 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. Se filtra y cristaliza en éter, punto de fusión 70-71°.

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

20. 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 durante 2 horas a 10° y durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se concentra en el evaporador rotativo y el 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 viscosa. 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-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.
- 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 am-

- biente, 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.
- B. El ácido 5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético que se utiliza como materia de partida se obtiene como sigue.
- a)
- 15.
- 20.
- 25.
- 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 excitación se trata con 250 gramos de ácido clorhídrico al 28%. Luego se enfría mediante adición de hielo a 0° y se adiciona a gotas bajo agitación a 0-5° 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
5. 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.
- 10.

- 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
15. 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 precintado y se lava sobre el nuche con metanol-agua (4:1). Tras recristalización en acetato etílico se obtiene el 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-carbonitrilo de punto de fusión 158-159°.
- 20.

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

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.

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

15.

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° 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.

20.

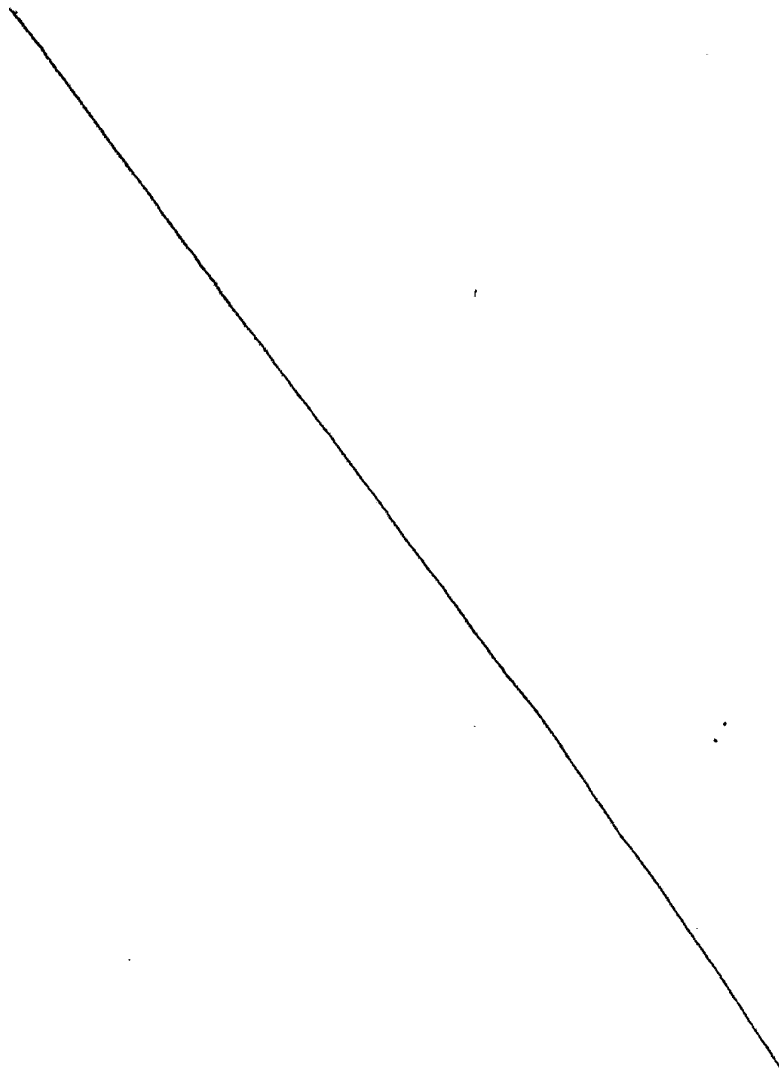
d) 3-bromometil-5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina.

- 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.
5. 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-bromo, 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina.
10. 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.
- 15.
- f) 1,49 gramos de 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepin-3-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 tres veces con solución de carbonato sódico 2-n, la solución acuoso-alcalina se acidifica con ácido clorhídrico.
- 20.

drico 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-acético de punto de fusión 191-193°.

5.

= . =

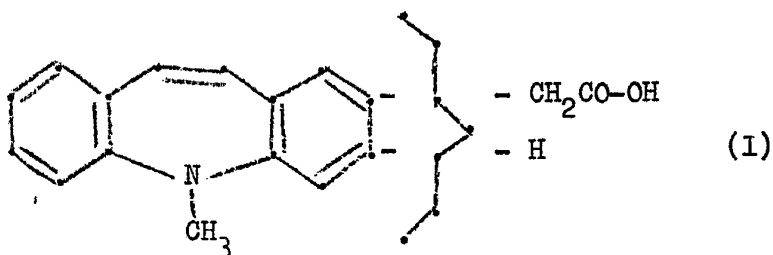


mt.

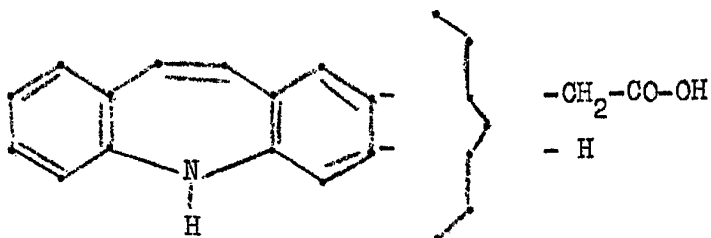
N O T A

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 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,



15. así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



se hace reaccionar con un éster apto para reacción de metanol y en caso deseado un ácido carboxílico obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

5. 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 23 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Agosto de 1.970

p.a.

~~JOSE RODRIGUEZ~~

Firmado: JOSE RODRIGUEZ