

382 854



Case 4-3139\*

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

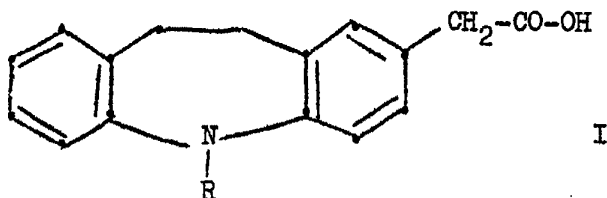
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los compuestos de la fórmula general I

5.





en la que

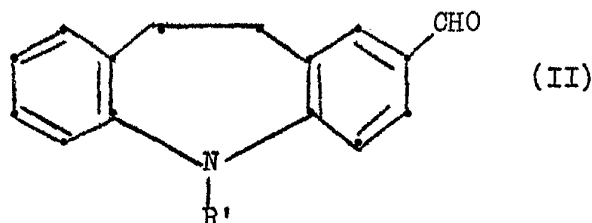
R significa hidrógeno o el grupo metílico o etílico así como sus sales con bases inorgánicas y orgánicas no se habían descrito hasta el presente.

5. Como ahora se ha encontrado estas nuevas materias poseen propiedades valiosas terapéuticamente. Actúan en especial antiinflamatoriamente y antiedematosamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen ventajosamente solamente escasas acciones secundarias gastrointestinales. La actividad antiinflamatoria y analgésica de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales con bases inorgánicas y orgánicas se determina en diferentes ensayos standard. La actividad antiinflamatoria se demuestra por ejemplo en la acción disminuidora de la hinchazón de las sustancias de ensayo tras administración oral o parentérica en el edema de Bolus alba de la pata de rata, correspondiendo al método descrito por G. Wilhelmi, Jap.J.Pharmacol. 15, 187 (1965). En calidad de método para mostrar la actividad analgésica se cita el "ensayo de escritura" descrita por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp.Biol.Med. 95, 729 (1957). Las nuevas materias de acuerdo con la invención pueden administrarse oral, rectal o parentéricamente, en especial intramuscularmente, para la terapia de enfermedades reumáticas, artríticas y otras inflamatorias así como para calmar dolores de orígenes diferentes, en donde
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



se utilizan como materias activas, en formas unitarias de dosis usuales, como tabletas, grageas, cápsulas o bien supositorios o bien soluciones para ampollas. Además los compuestos de la fórmula general I y sus sales son apropiados como absorbedores ultravioletas para objetos cosméticos, por ejemplo como componentes de cremas protectoras contra el sol.

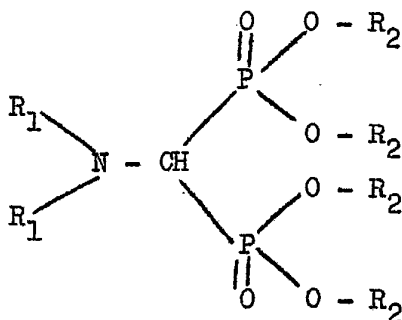
5. Los compuestos de la fórmula general I y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas se preparan según la invención al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II



10.

15. en la que

R' significa el grupo metílico, etílico o bencílico, con un éster tetralquílico del ácido [(dialquilamino)-metilen]-disfosfónico de la fórmula general III,



(III)

5.

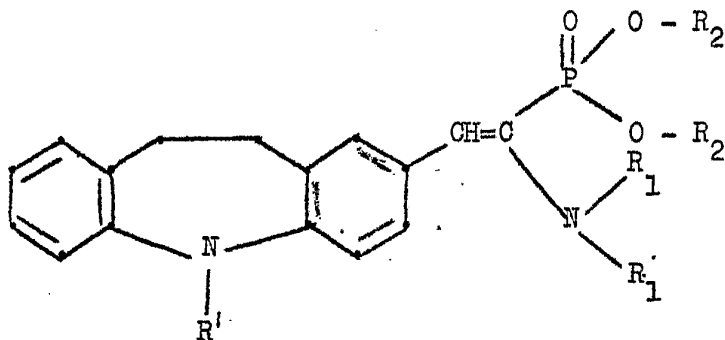
en la que

$R_1$  y  $R_2$  significan, independientemente entre sí, grupos metílico o etílicos,

10.

en presencia de un agente de condensación alcalino para formar un compuesto de la fórmula general IV,

15.



(IV)

20.

sobre éste se hace actuar un ácido mineral fuerte y en caso deseado el compuesto carboxílico obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal inorgánica u orgánica.



- Por ejemplo se puede hacer reaccionar el éster tetraetílico del ácido [(dimetilamino)-metilen]-difosfónico obtenible según H. Gross y B. Costisella, *Angew, Chem.* 80, 364-365 (1968) mediante calentamiento de un mol de dimetilacetal de dimetilformamida con dos moles de fosfito dietílico primero con hidruro sódico en dioxano u otro compuesto de metal alcalino a temperatura ambiente y el producto reaccional se hace reaccionar ulteriormente en el mismo medio con un compuesto de la fórmula general II a una temperatura de hasta aproximadamente 60°, la mezcla reaccional se descompone con agua y el producto intermedio originado de la fórmula general III se separa por ejemplo mediante fijación en un disolvente orgánico, como por ejemplo éter. La escisión del producto intermedio para la liberación del ácido carboxílico de la fórmula general I se efectúa por ejemplo mediante breve ebullición con ácido clorhídrico concentrado o calentamiento con ácido bromhídrico concentrado a unos 80-110°, Bajo estas condiciones se desdobra simultáneamente a lo sumo el grupo bencílico R' y como producto reaccional se obtiene el compuesto de la fórmula general I con hidrógeno como radical R.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

De los compuestos de la fórmula general II, se conoce el 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído. Los otros dos materiales de partida son análogos a los conocidos, es decir son preparables mediante formulación según el método de Vilsmeier partiendo de 5-etil- o

25.



bien 5-bencil-10,11-dihidro-5-H-dibenz[b,f]azepina.

Como sales son apropiadas para la administración terapéutica aquellas con bases inorgánicas y orgánicas tolerables farmacológicamente, es decir con bases, que no mues-

5. tran ninguna acción fisiológica particular en las dosificaciones que entran en consideración, o que ejercen una acción deseada como por ejemplo en forma de aplicación parentérica en especial una acción anestésica local. Sales apropiadas son por ejemplo las sales de sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio, así como las sales etilamina, trietilamina, 2-amino-etanol, 2,2'-imino-dietanol, 2-(dimetilamino)-etanol, 2-(dietilamino)-etanol, etilendiamina, bencilamina, ester 2-dietilamino-etílico del ácido p-amino-benzoico (procaína), pirrolidina, piperidina, morfolina,
10. 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
15. neutralización de soluciones orgánicas de los compuestos de la fórmula general I con bases inorgánicas o bien
20. alternando con dosis equivalentes de bases orgánicas y seguidamente concentración.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la realización del procedimiento según la invención, sin limitar el ámbito de la misma. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 25.



EJEMPLO 1

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

5. A 120 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas a 10° en el término de 10 minutos, 51 gramos de oxiclورو de fósforo destilado. Luego se enfria a 0° y se adiciona a gotas en el término de 1 hora bajo buena agitación a 10° a lo sumo una solución de 28,0 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz [b,f]azepina (punto de fusión 106-107° en etanol, preparado mediante condensación de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina 10. con yoduro metálico 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 anaranjado-oscura se enfría y se vierte sobre 2.000 gramos de hielo, con lo que precipita el aldehido bruto 15. 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 20. 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°.

25. El 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido de punto de fusión 114-116° (en acetato-etílico-éter) se obtiene en forma análoga partiendo de 30,0 gra-



mos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (punto de fusión 37-42° en éter-éter de petróleo, preparado análogamente al compuesto 5-metílico bajo utilización de yoduro etílico).

5. b) Ester dietílico del ácido [1-(dimetilamino)-2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fósforo-nico.

A una suspensión de 0,48 gramos de una dispersión al 50% de hidruro sódico-aceite mineral en 5 cc de dioxano absoluto se adiciona a gotas a temperatura ambiente bajo agitación una solución de 3,31 gramos de éster tetraetílico del ácido [(dimetilamino)-metilen]-difosfónico [preparado según H. Gross y B. Costisella, *Angew. Chem.* 80, 364 (1968)] en 5 cc de dioxano absoluto. A continuación se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se adiciona una solución de 2,37 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-2-carboxaldehído en 20 cc de dioxano absoluto, la mezcla se agita durante 1 hora a 60°, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 100 cc de agua. La suspensión se extrae con 100 cc de éter, la solución de éter se lava con 30 cc de agua y 30 cc de solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El éster dietílico del ácido [1-(dimetilamino)-2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fosfónico permanece como aceite.



5. El éster dietílico del ácido [1-(dimetilamino)-2-(5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fosfónico (aceite) se obtiene en forma análoga partiendo de 2,51 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído (punto de fusión 114-116° en acetato etílico-éter).

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

10. Una solución de 3,8 gramos de éster dietílico del ácido [1-(dimetilamino)-2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fosfónico en 7 cc de ácido clorhídrico concentrado se hierve a reflujo durante 5 minutos. Luego la mezcla se enfría, se deslía con 20 cc de agua y la suspensión se extrae con 100 cc de acetato etílico. La  
15. solución de acetato etílico se extrae dos veces con 25 cc de solución de bicarbonato potásico 0,5-n cada vez y a continuación con 25 cc de solución de carbonato sódico 0,5-n cada vez. Las soluciones de carbonato sódico reunidas se acidifican con ácido clorhídrico 2-n, la suspensión se extrae  
20. con 1000 cc de éter, la solución de éter se lava con 20 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El ácido 10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético obtenido funde a 121-123°.



El ácido 10,11-dihidro-5-etil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético (punto de fusión 113-115° en éter-éter de petróleo) se obtiene en forma análoga partiendo de 4,0 gramos se éster dietílico del ácido [1-(dimetilamino)-2-5. (5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fosfónico (aceite).

EJEMPLO 2

a) 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 oxiclورو de fósforo destilado. Luego se enfria a 0° y se adiciona a gotas en el término de 1 hora bajo buena agitación a 10° a lo sumo, una solución de 38 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-15. 5H-dibenz [b,f]azepina (punto de ebullición 178-181°/0,15 Torr, punto de fusión 66-68° en etanol, preparada mediante condensación de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina con cloruro bencílico mediante amida sódica en tolueno hirviente) en 60 cc de dimetilformamida. Luego la mezcla reaccional se agita 20. 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 concentrado, 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.

5. 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°.

b) Ester dietílico del ácido [1-(dinetilamino)-2-(5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fosfónico.

10. A una suspensión de 0,77 gramos de dispersión al 50% de hidruro sódico-aceite mineral en 10 cc de dioxano absoluto se adiciona a gotas a temperatura ambiente bajo agitación una solución de 5,7 gramos de éster tetraetílico del ácido [(dinetilamino)-metileno]-difosfónico [preparado según H. Gross y B. Costiella, Angew Chem. 80, 364 (1968)] en 10 cc de dioxano absoluto. A continuación la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se adiciona una solución de 5,0 gramos de 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído en 20 cc de dioxano absoluto, la mezcla se agita durante 1 hora a 60°, se enfría a temperatura ambiente y se deslíe con 100 cc de agua. La suspensión se extrae con 100 cc de éter, la solución etérica se lava con 30 cc de agua y 30 cc de solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico y se concentra
- 15.
- 20.



bajo 11 Torr. El éster dietílico del ácido [1-(dimetilamino)-2-(5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fosfónico permanece como aceite.

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

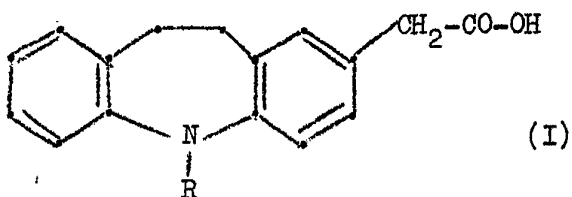
5. Una solución de 3,6 gramos de éster dietílico del ácido [1-(dimetilamino)-2-(5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-vinil]-fosfónico en 5 cc de ácido clorhídrico concentrado se hierve a reflujo durante 5 minutos. Luego la mezcla se enfría, se deslíe con 80 cc de agua y la suspensión se extrae con 100 cc de acetato etílico. La solución de acetato etílico se extrae dos veces con 50 cc de solución de bicarbonato potásico 0,5-n cada vez y a continuación dos veces con 50 cc de solución de carbonato sódico 0,5-n cada vez. Las soluciones de carbonato sódico reunidas se acidifican con ácido clorhídrico 2-n, la suspensión se extrae con 100 cc de éter, la solución de éter se lava con 20 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético funde a 155-158°.
- 10.
- 15.
- 20.



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 12587/69 del 20.8.69.

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

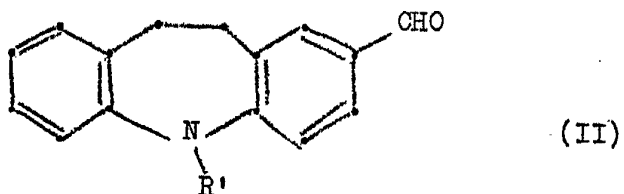


10.

en la que

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

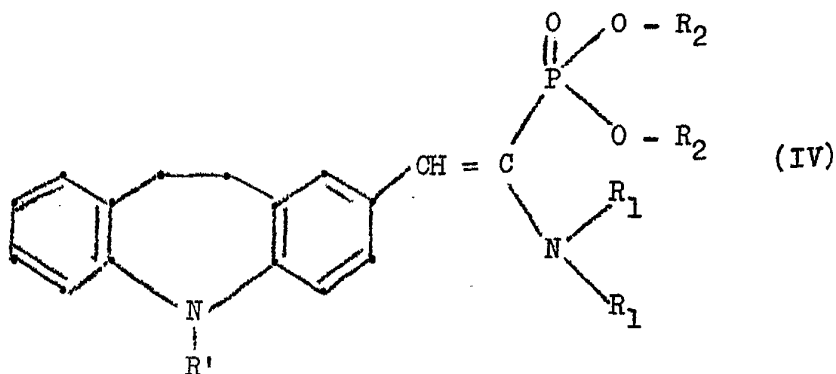
15.







5.



10.

sobre éste se hace actuar un ácido mineral fuerte y el ácido carboxílico obtenido de la fórmula general I se transforma eventualmente en una sal con una base inorgánica u orgánica.

15.

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

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

Madrid, a 19 Agosto 1970

p.a. JAIME ISERN

Firmado: BOQUE SANZ HERRERO