

382855



Case 4-3140^t

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).

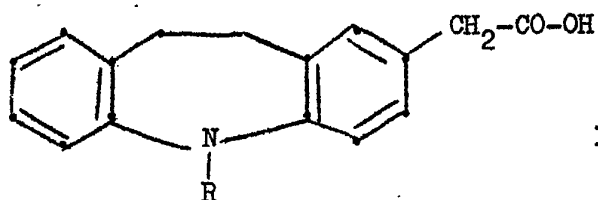
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación 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 el grupo metílico o etílico, y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, no se han 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
10. así como para calmar dolores de orígenes diferentes, en donde
- 15.
- 20.
- 25.

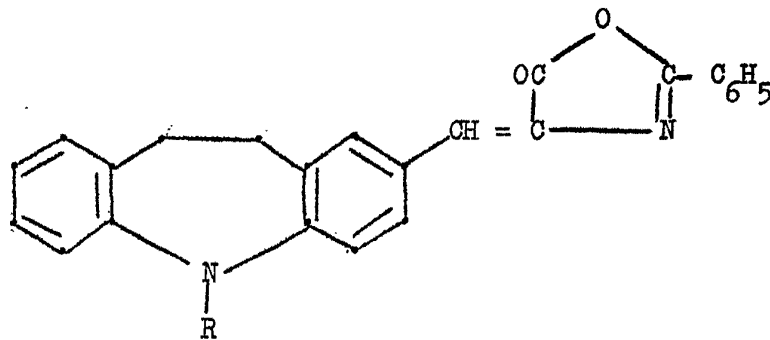


se utilizan como materias activas, en formas unitarias de dosis usuales, como tabletas, grageas, cápsulas o bien supositorios o bien soluciones para ampollas. Además los compuestos de la fórmula general I y sus sales son apropiados como absor-

5. bedores ultravioletas para objetos cosméticos, por ejemplo como componentes de cremas protectoras contra el sol.

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas se preparan según la invención al calentar una azlactona de la fórmula general

10. II,



en la que

20. R tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con una solución de hidróxido alcalino y sobre la mezcla reaccional obtenida se hace actuar tras enfriado, una solución de peróxido de hidrógeno acuosa, el compuesto originado de la fórmula general I se separa y en caso deseado se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica. Por



- ejemplo se hierve primero una azlactona de la fórmula general II con solución acuosa o acuoso-alcanólica de preferencia de aproximadamente 2 a 4 normal, en exceso, es decir más de la dosis doble molar de hidróxido sódico o potásico, hasta
5. que termina la generación de amoniaco. La solución reaccional obtenida se enfría, eventualmente tras evaporación del alcohol inferior con ello obtenido, y se adiciona eventualmente otra solución acuosa de hidróxido alcalino. Luego se adiciona a la solución alcalina en frío, por ejemplo entre -5 y 0°,
10. peróxido de hidrógeno en caso dado en exceso como solución acuosa, de preferencia al 10-15% y a continuación se completa la reacción mediante largo reposo a temperatura ambiente o breve calentamiento a temperaturas débilmente elevadas. Al acidificar precipita el ácido deseado de la fórmula general I junto con el ácido benzoico liberado de la azlactona
15. así como el ácido 5-alquil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxílico correspondiente, originado como sub-producto. Para la separación del ácido deseado se disuelve por ejemplo la mezcla de ácido bruta en un disolvente orgánico,
20. como por ejemplo acetato etílico y se extrae primero con solución de bicarbonato potásico acuosa, diluida, por ejemplo 0,1-normal, el ácido benzoico y el subproducto citado y luego se separa con solución de carbonato sódico acuosa, el ácido deseado de la fórmula general I, que se
25. libera a continuación mediante acidificación y por ejemplo



recristaliza en éter-éter de petróleo o acetato etílico-éter de petróleo.

- Las nuevas azlactonas de la fórmula general II por su parte se obtienen mediante condensación de los
5. 5-alquil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído correspondientes con ácido hipúrico en anhídrido acético en presencia de acetato sódico a aproximadamente 110°.

- Entre los aldehidos necesarios se conoce el
10. 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído [véase B.A. Porai-Koshits, I.Ya. Kvitko y O.V. Favorskii, Zh.Organ.Khim. 1 (8), 1516-1517 (1965), CA 64, 698 d]. El
15. 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído es preparable según el método de Vilsmeier análogamente al compuesto 5-metílico mediante formilación de la 5-etil-10,11-dihidro-5H-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 muestran ninguna acción fisiológica particular en las dosificaciones
20. que entran en consideración, o que ejercen una acción deseada como por ejemplo en formas 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 con etilamina, trietilamina,
25. 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.

5. La preparación de las sales se efectúa en forma de por si conocida, por ejemplo mediante neutralización de soluciones orgánicas de los compuestos de la fórmula general I con bases inorgánicas o bien alternando con dosis equivalentes de bases orgánicas y seguidamente concentración.

10. El ejemplo siguiente aclara en detalle la realización del procedimiento según la invención, sin limitar el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

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

20. 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 enfría 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]aze



- pina 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 anaranjado-oscura se enfría y se vierte sobre 2.000 gramos de hielo, con lo que se 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°.
5. El 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído de punto de fusión 114-116° (en acetato etílico-éter) se obtiene en forma análoga partiendo de 30,0 gramos 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).
10. b) 2-fenil-4-[(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-metilen]-2-oxazolin-5-ona
15. Una mezcla de 23,7 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído, 19,6 gramos de ácido
- 20.
- 25.



- hipúrico, 8,4 gramos de acetato sódico pulverizado recién fundido y 29 cc de anhídrido acético recién destilado se calienta lentamente a 110°, con lo que la mezcla se vuelve muy fluida a unos 60° y se puede agitar. A continuación
5. se agita la solución rpja originada durante 2 horas a 110°, se enfría a 90° y se trata en forma de gotas con 40 cc de etanol. Luego, la mezcla reaccional se enfría y se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente, Los cristales se filtran, se lavan dos veces con 10 cc de etanol frío
10. cada vez y tres veces con 10 cc de agua caliente cada vez. El género del filtro todavía húmedo recrystaliza en ácido acético glacial. La 2-fenil-4-[(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-metilen]-2-oxazolin-5-ona obtenida funde a 171-172°.
15. Análogamente se obtiene bajo utilización de 25,1 gramos de 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carbozaldehido, la 2-fenil-4-[(5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-metilen]-2-oxazolin-5-ona.
- c) Acido 10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.
- 20.

Una mezcla de 7,6 gramos de 2-fenil-4-[(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-metilen]-2-oxazolin-5-ona y 35 cc de lejía de sosa al 10% se vierte a reflujo durante 7 horas. Después de unos 30 minutos se verifica la



- solución, a continuación se enfría la solución a temperatura ambiente y se trata con 27 cc de lejía de sosa al 40%. La mezcla se enfría luego con un baño de hielo-cloruro sódico a -5° , se trata en forma de gotas con 52 cc de solución de peróxido de hidrógeno al 15% y se deja reposar durante 18
5. horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se trata con 35 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con 200 cc de acetato etílico. La solución de acetato etílico se extrae con 50 cc de agua, con 100 cc de solución de carbonato sódico
10. 2-n y una vez más con agua. Las soluciones acuoso-alcalinas se reúnen y se acidifican con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión obtenida se extrae con 150 cc de acetato etílico, la solución de acetato etílico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo
15. se disuelve en 250 cc de éter y la solución de éter se extrae dos veces con, cada vez, 100 cc de solución de bicarbonato potásico 0,1-n, luego con 100 cc de agua y a continuación dos veces con, cada vez, 100 cc de solución de carbonato sódico 1-n y 100 cc de agua. Los dos extractos de
20. carbonato sódico así como el último extracto de agua se reúnen y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión originada se extrae con éter, la solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de
25. petróleo. El ácido 10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]aze-



pin-2-acético obtenido funde a 121-123°.

Análogamente se obtiene, bajo utilización de 8,8 gramos de 2-fenil-4-[(5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-metilen]-2-oxazolin-5-ona, el ácido 10,11-dihidro-5-etil-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético de punto de fusión 113-115° (en éter-éter de petróleo).

5.

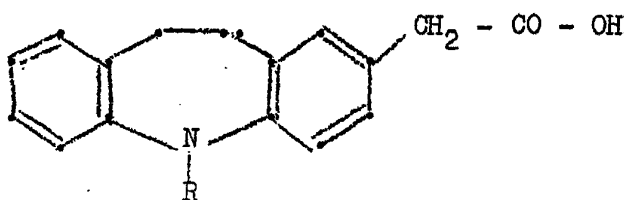


N O T A

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 12588/69 del 20.8.69.

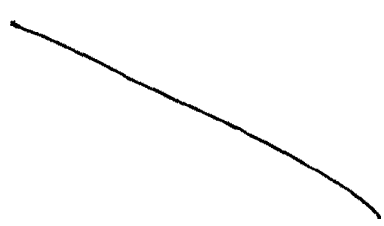
1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 5H-dibenz[b,f]azepina de la fórmula general I

5.



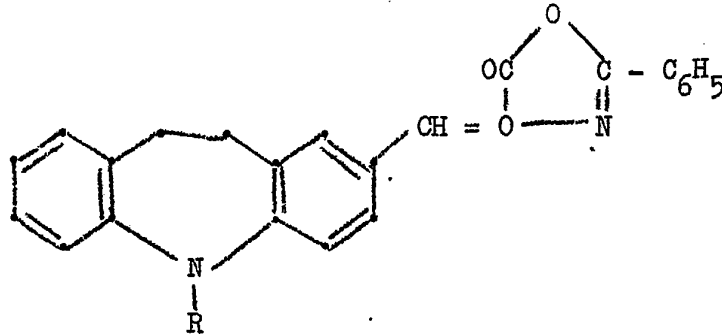
en la que

10. R significa el grupo metílico o etílico, y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque una azlactona de la fórmula general II,





5.



10.

en la que

R tiene la significación, indicada bajo la fórmula I, se calienta con una solución de hidróxido alcalino y sobre la mezcla reaccional obtenida se hace actuar tras refrigeración, solución de peróxido de hidrógeno acuosa, el compuesto originado de la fórmula general I se separa y 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.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 Agosto 1970

p.a.

JAIMESERN