

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



25 ENE. 1978 (10) ES (11) (21) (22) A1

59258

FECHA DE PRESENTACION
28. MAY 1977

PATENTE DE INVENCION

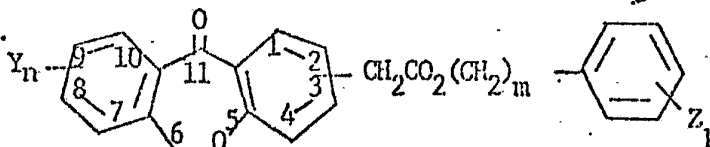
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 692.361	(32) FECHA 3.6.76	(33) PAIS EE.UU.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES BENCILICOS Y AFINES DE ACIDOS 6,11-DIHIODRIDIBENZ / b,e / OXEPIN-ACETICOS"		
(71) SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		(71) SOLICITANTE (S) (HOE 76/F 231)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES) Dr. Arthur Raymond McFadden y Dr. Grover Cleveland Helsley		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

HOE 76/F 231

1 Esta invención se refiere a ésteres bencílicos y
afines de los ácidos 6,11-dihidrodibenz [b,e] oxepin-acéticos que son
útiles como agentes antiinflamatorios sistémicos y tópicos.

Según el leal saber y entender de los autores de
5 la invención, los compuestos de esta invención no han sido descritos -
hasta ahora. Precursores de ellos han sido descritos por Helsley y - -
otros en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nº de Serie - -
459.774, presentada el 10 de abril de 1974, la cual es una continuación
10 en parte de la Solicitud Nº de Serie 394.801, presentada el 6 de sep-
tiembre de 1973, ahora abandonada; Ueno y otros en la Patente de Bélgi-
ca Nº 818.055, publicada el 18 de noviembre de 1974, y Herbst y otros
en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nº de Serie 639.448,
presentada el 10 de diciembre de 1975, que es una continuación en par-
te de la Solicitud Nº de Serie 540.963, presentada el 14 de enero de -
15 1975. Si bien McFadden y otros en la Solicitud de Patente de los Esta-
dos Unidos Nº de Serie 600.210, presentada el 30 de junio de 1975, des-
criben ácidos 6,11-dihidrodibenz [b,e] oxepin-alcanoicos y ésteres de
los mismos, los valiosos ésteres bencílicos y afines de la presente in-
vención no se describen ni se sugieren.

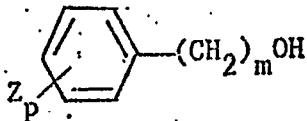
20 Los compuestos de la invención corresponden a la
fórmula



1 en la que Y y Z son hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, al-
 coxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo, y m, n y p
 son cada uno de ellos un número entero comprendido entre 1 y 3. Compues-
 5 tos preferidos son aquéllos en los que el grupo éster se halla en la po-
 sición 2 ó 3 del sistema de anillos, particularmente aquéllos en los --
 que m es 1 y Z es hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención se prepa-
 ran por esterificación de un ácido 6,11-dihidrodibenz [b,e] oxepin-acé-
 tico o un haluro de ácido del mismo con un alcohol de la fórmula

10



15 donde Z, p y m son como se ha definido anteriormente. Se obtienen rendi-
 mientos mejores por esterificación de un haluro de ácido. Un haluro de
 ácido preferido es el cloruro preparado por reacción del ácido corres-
 pondiente descrito en la Solicitud de patente de EE. UU. Nº de Serie
 459.774 con pentacloruro de fósforo o cloruro de tionilo en un disolven-
 te constituido por benceno y con un catalizador constituido por dimetil-
 20 formamida. La esterificación se lleva a cabo preferiblemente en presen-
 cia de cloroformo como disolvente y de un eliminador de ácidos tal como
 trietilamina.

Los compuestos de la presente invención son úti-
 les como agentes antiinflamatorios sistémicos debido a su capacidad pa-
 25 ra reprimir la inflamación sistémica en los mamíferos. Esta capacidad --

1 de los compuestos se demuestra en el ensayo antiinflamatorio del edema
de la pata de la rata inducido por la carregenina [Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med., III, 544 (1962); J. Pharmacol. Exp. Ther., 141, 369 (1963)].
Por ejemplo, una dosis oral de 25 mg/kg de peso corporal de 6,11-dihidro-
5 dro-11-oxodibenz [b,e]-oxepin-2-acetato de bencilo exhibe una inhibi-
ción del edema del 39%. Este dato ilustra que los compuestos de la in-
vención son útiles como agentes antiinflamatorios a una dosis compren-
dida entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal.

Los compuestos de la invención son útiles también
10 como agentes antiinflamatorios tópicos debido a su capacidad para re-
primir la inflamación dérmica en los mamíferos. Esta capacidad se de-
muestra en el ensayo del edema inducido por el aceite de croton en los
ratones [Endocrinology, 77, 625 (1965), Clin. Pharmacol., y Therap.,
16, 900 (1974)]. De acuerdo con este ensayo, se produjo una disminu-
15 ción del 42% de este edema por la aplicación de 2,0 mg de 6,11-dihidro-
-11-oxodibenz [b,e]-oxepin-2-acetato de bencilo a la oreja de un ratón
en el que se había inducido dicho edema. Análogamente, una dosis de 2,5
mg/oreja del mismo compuesto demostró un 37% de disminución del edema.
Estos datos ilustran que los compuestos son útiles como agentes antiin-
20 flamatorios tópicos en concentraciones comprendidas entre 0,1 y 20%.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

6,11-dihidro-9-metoxi-11-oxodibenz [b,e]-oxepin-3-
-acetato de bencilo;

6,11-dihidro-10-metil-11-oxodibenz [b,e]-oxepin-
25 -3-acetato de fenetilo;

1 6,11-dihidro-10-fluoro-11-oxodibenz [b,e] oxepin-
-2-acetato de 4-fluorobencilo;

6,11-dihidro-8-trifluorometil-11-oxodibenz [b,e]
oxepin-2-acetato de 3-(3-trifluorometilfenil)propilo;

5 6,11-dihidro-11-oxodibenz [b,e] oxepin-3-acetato
de 4-clorobencilo;

6,11-dihidro-8-metoxi-11-oxodibenz [b,e] oxepin-
-2-acetato de 4-metoxifenetilo; y

10 6,11-dihidro-11-oxodibenz [b,e] oxepin-2-acetato
de 4-etilfenetilo.

Los compuestos de la presente invención pueden --
administrarse por cualquier vía conveniente tal como por las vías tópi-
ca, oral, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. La vía preferida
de administración es la tópica.

15 Para los fines de la administración tópica, los --
compuestos activos de la invención se pueden incorporar en solución, --
suspensión, ungüento, crema o pomada. Las preparaciones deben contener
al menos 0,01% de compuesto activo, pero dicho contenido puede variar --
de tal modo que esté comprendido entre 0,05 y aproximadamente 20% del --
20 peso de aquéllas. La cantidad de compuesto activo en tales composicio--
nes es tal que se obtenga una dosificación efectiva. Preferiblemente, --
las preparaciones administrables por vía tópica deben contener entre --
0,1 y 10% en peso de compuesto activo.

25 Las composiciones tópicas pueden incluir también
agua, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, petróleo, ácido es-

1 teárico, cera de abejas, otros disolventes sintéticos, o mezclas de di-
chas sustancias; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico
o metil-parabén; antioxidantes tales como acetato de α -tocoferol; --
agentes de quelación tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones
5 tales como acetatos, citratos o fosfatos; agentes emulsificantes --
tales como poli(monooleato de oxietileno); y materiales colorantes y --
coadyuvantes tales como óxido férrico o talco. Las preparaciones tópi-
cas pueden introducirse en tubos, botellas o frascos de metal, vidrio
o plástico.

10 Los compuestos activos de la presente invención --
se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente iner-
te o con un vehículo comestible, o bien pueden introducirse en cápsulas
de gelatina, o pueden comprimirse en tabletas. Para fines de administra-
ción terapéutica oral, los compuestos activos de la invención se pue-
15 den incorporar en mezcla con excipientes y pueden utilizarse en forma
de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, se-
llos, goma de mascar, y análogos. Estas preparaciones deben contener al
menos 0,5% en peso de compuesto activo, pero este contenido puede variar
dependiendo de la forma particular, y puede estar comprendido convenien-
20 tenente entre 4% y aproximadamente 70% del peso de una dosis unitaria.
La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se ob-
tenga una dosis efectiva. Las composiciones y preparaciones preferidas
de acuerdo con la presente invención se preparan de tal modo que una --
forma unitaria de dosificación oral contenga entre aproximadamente 1 y
25 500 miligramos de compuesto activo.

1 activo en tales composiciones es tal que se obtenga una dosificación —
adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con —
la presente invención se preparan de tal modo que una unidad de dosifi-
cación parenteral contiene entre 0,5 y 100 miligramos de compuesto acti-
5 vo.

Las soluciones o suspensiones del compuesto acti-
vo pueden incluir también un diluyente estéril tal como agua para inyec-
ciones, una solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina,
propilenglicol u otro disolvente sintético; un agente antibacteriano —
10 tal como alcohol bencílico o metil-parabón; un antioxidante tal como —
ácido ascórbico o bisulfito sódico; un agente formador de quelatos tal
como el ácido etilendiamintetraacético; un tampón tal como un acetato,
citrato o fosfato y un agente para el ajuste de la tonicidad tal como —
cloruro sódico o dextrosa.

15 La preparación parenteral puede introducirse en
ampollas, jeringuillas desechables o viales para dosis múltiples cons-
truidos en vidrio o material plástico.

La invención se ilustra ulteriormente por los —
ejemplos que siguen:

20 Experimental

Se añaden 4,00 g de pentacloruro de fósforo, con
enfriamiento, a una solución de 6,0 g de ácido 6,11-dihidro-11-oxodi-
benz[b,e]oxepin-2-acético en 70 ml de benceno. Quince minutos más tar-
de se forma una solución de color amarillo claro. Se agita ésta a la —
25 temperatura ambiente durante 4 horas, y después de ello se expulsa el

1 disolvente, dejando un aceite de color ámbar. El aceite se disuelve en
30 ml de cloroformo y esta solución se añade gota a gota a 70 ml de una
mezcla enfriada en baño de hielo de 2,2 g de alcohol bencílico y 2,0 g
de trietilamina. Después de finalizada la adición, la mezcla de reacción
5 se agita durante 16 horas y luego se calienta a reflujo durante 1 hora.
Se deja enfriar la mezcla, se lava sucesivamente con agua, con ácido --
clorhídrico 1N, con agua, con una solución de hidróxido sódico al 5% y
con agua nuevamente, se seca y se filtra. La solución filtrada se con--
centra, dejando un aceite que se solidifica para dar un sólido de color
10 naranja claro al dejarlo en reposo. El sólido se recrystaliza en metan--
ol para dar cristales incoloros, punto de fusión 82-84°C, de 6,11-dihí--
dro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acetato de bencilo.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{18}O_2$: 77,08% C; 5,06% H.

Encontrado: 77,17% C; 5,24% H.

15 De una manera análoga, se trata el ácido 6,11-dihí--
dro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-3-acético para proporcionar 6,11-dihidro-11--
-oxodibenz[b,e]oxepin-3-acetato de bencilo.

Tratamientos similares de ácido 6,11-dihidro-10--
-metil-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético, ácido 6,11-dihidro-8-fluoro--
20 -11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético, ácido 6,11-dihidro-8-metoxi-11-oxo--
dibenz[b,e]oxepin-2-acético y ácido 6,11-dihidro-9-trifluorometil-11-oxo--
dibenz[b,e]oxepin-2-acético, dan 6,11-dihidro-10-metil-11-oxodibenz[b,
e]oxepin-2-acetato de bencilo, 6,11-dihidro-8-fluoro-11-oxodibenz[b,e]oxe--
pin-2-acetato de bencilo, 6,11-dihidro-8-metoxi-11-oxodibenz[b,e]oxepin--
25 -2-acetato de bencilo y 6,11-dihidro-9-trifluorometil-11-oxodibenz[b,e]oxe--

1 pin-2-acetato de bencilo, respectivamente.

Adicionalmente, tratamientos similares de ácido
6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acético con alcohol fenetílico,
3-fenilpropanol, alcohol 4-fluorobencílico y alcohol 3-metoxibencílico,
5 dan 6,11-dihidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acetato de fenetilo, 6,11-di-
hidro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acetato de 3-fenilpropilo, 6,11-dihidro-
-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acetato de 4-fluorobencilo y 6,11-dihidro-11-
-oxodibenz[b,e]oxepin-2-acetato de 3-metoxibencilo, respectivamente.

10

15

20

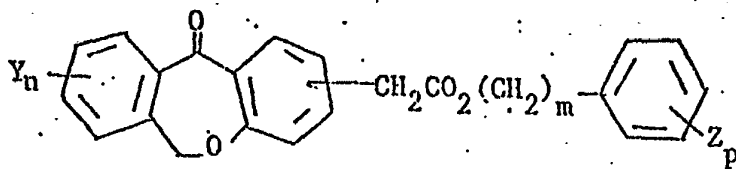
25

1

REIVINDICACIONES

5

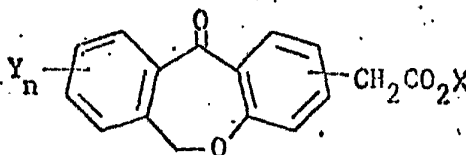
1ª.- Un procedimiento para preparar ésteres benzocíclicos y afines de ácidos 6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepinacéticos, de la fórmula



10

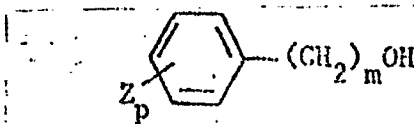
donde Y y Z representan cada uno de ellos hidrógeno, alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo y m, n y p son cada uno de ellos un número entero comprendido entre 1 y 3, que comprende esterificar un compuesto de la fórmula

15



20

donde Y y n son como se ha definido antes y X es hidroxilo o halógeno con un alcohol de la fórmula



25

donde Z, p y m son como se ha definido inicialmente.

pey

1

2a.- Un procedimiento para preparar ésteres bencílicos y afines de ácidos 6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-acéticos.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

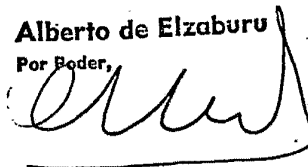
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 10. JUN 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



15

20

25



MLE/.