



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 477.791	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	16.2.79	

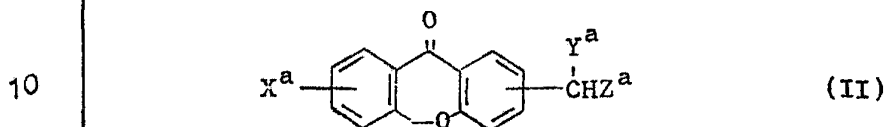
PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente solicitud y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
53/18004/78	17.2.78	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	C07C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO ACETICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.		(F7012-K 33 (DP)/Mo HO)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
25, 3-chome, Doshomachi, Higashi-Ku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Hitoshi Uno, Yasutaka Nagai e Hideo Nakamura		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.170)

1 Esta invención se refiere a nuevos y útiles derivados del ácido 10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]oxepín-2-acético y derivados del ácido 10,11-dihidro-11-oxodibenzo[*b,f*]tiepín-2-acético.

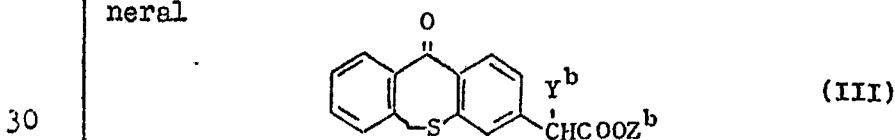
5 Las Patentes Británicas Nos. 1.476.214 y 1.476.215 describen que derivados de dibenz[*b,e*]oxepín de fórmula general



15 en la que X^a representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo trihalometilo o alcoxi inferior, Y^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, y Z^a representa un grupo carboxilo, carbamilo o alcóxicarbonilo inferior, tienen excelentes propiedades analgésicas, anti-piréticas y antiinflamatorias, y una potente acción inhibidora sobre la agregación de plaquetas.

20 La Patente Británica No. 1.481.866 describe compuestos de fórmula (II) en los que X^a es un grupo alcoholo que posee hasta 4 átomos de carbono, además de los compuestos anteriores de fórmula (II) y establece que estos compuestos son útiles como agentes antiinflamatorios y agentes analgésicos.

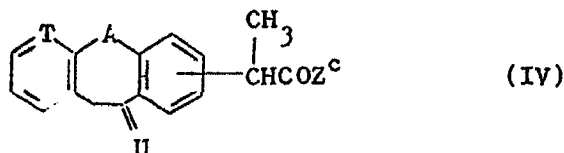
25 La Patente de Estados Unidos No. 4.000.308 describe que derivados de dibenzo[*b,e*]tiepín, de fórmula general



1 -en la que Y^b es hidrógeno o un grupo metilo y Z^b es hidró-
 geno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 12 átomos de
 carbono, son útiles como agentes antiinflamatorios, inhibi-
 5 dores de la agregación de plaquetas, agentes fibrinolíti-
 cos y relajadores de la musculatura lisa.

Estas Patentes Británica y de Estados Unidos no
 sugieren en absoluto los compuestos de esta invención que
 tienen un esqueleto bastante diferente.

10 La DT-OS No. 2.754.561 (publicada el 8 de Junio
 de 1978, que es después de la fecha de prioridad de Conven-
 ción de la presente Solicitud de Patente) establece que de
 rivados del ácido propiónico, de fórmula general



en la que U representa un grupo oxo o dos átomos de hidró-
 geno, T es CH ó N, A es un átomo de oxígeno o azufre, y Z^c
 es un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo alcoxi
 20 que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tienen una notable
 actividad antiinflamatoria y describe específicamente el
 ácido 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]oxepín-2-il)pro-
 piónico (denominado compuesto 1), y el ácido 2-(10,11-dihí-
 dro-11-oxodibenz[*b,f*]tiepín-2-il)propiónico (denominado
 25 compuesto 2), que son similares a los compuestos de la pre-
 sente invención.

El J. Med. Chem., 21 (10), 1035-1044 (1978) descri-
 be el ácido 10,11-dihidro-10-oxodibenzo[*b,f*]tiepín-2-acé-
 tico que tiene un grupo oxo en la posición 10, e indica que
 30 su actividad antiinflamatoria es 0,4 veces la de la fenil-

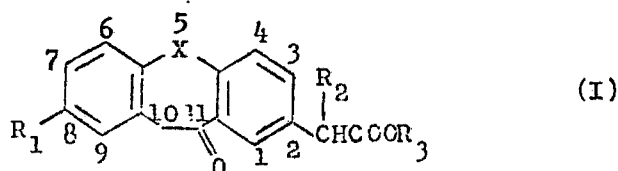
1 butazona, y su actividad analgésica es equivalente a la de la aspirina.

Algunos de los derivados del ácido 10,11-dihidro-
-11-oxodibenz[*b,f*]oxepín-2-acético de la presente inven-
5 ción, son muy superiores al compuesto 1 descrito en la DT-OS antes citada en lo que respecta a potencia farmacoló-
gica y/o margen de seguridad.

Los derivados del ácido 10,11-dihidro-11-oxodiben-
zo[*b,f*]tiepín-2-acético de esta invención son muy supe-
10 riores al compuesto 2 descrito en la DT-OS antes citada en lo que respecta a margen de seguridad.

La presente invención se refiere a derivados de dibenz[*b,f*]oxepín y dibenzo[*b,f*]tiepín, de fórmula ge-
neral

15



20 en la que X es un átomo de oxígeno o azufre, cada uno de R₁ y R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo 2-(2-hidroxi)etilo; con tal que cuando R₁ es un átomo de hidrógeno, el gru-

25 po $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ -CHCOOR_3 \end{matrix}$ es un grupo distinto de un grupo 1-carboxietilo; y cuando X es un átomo de azufre, tanto R₁ como R₂ son grupos metilo; y sales de dichos compuestos farmacéuticamen-
te aceptables en las que R₃ es un átomo de hidrógeno; pro-
cedimientos de preparación de estos compuestos; un método
30 para usarles; y a composiciones farmacéuticas que contienen

1 - estos compuestos como ingredientes activos.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención, por consiguiente, incluyen:

5 (1) cuando X es un átomo de oxígeno, (i) tanto R_1 como R_2 son átomos de hidrógeno, y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo, (ii) R_1 es un átomo de hidrógeno, R_2 es un grupo metilo, y R_3 es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo, y (iii) R_1 es un grupo metilo, R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R_3 es un
10 átomo de hidrógeno o un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo; (2) cuando X es un átomo de azufre, (iv) tanto R_1 como R_2 son grupos metilo y R_3 es un átomo de hidrógeno, y (v) tanto R_1 como R_2 son grupos metilo, y R_3 es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

15 Cuando R_3 es un átomo de hidrógeno en los grupos (i), (iii) y (iv), estos compuestos de esta invención incluyen sales de tales compuestos, farmacéuticamente aceptables.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables denotan sales de estos compuestos con bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y amonio, y las sales de bases orgánicas incluyen sales con isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina,
25 trometamina y lisina.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 es metilo, contienen un átomo de carbono asimétrico, y por consiguiente, pueden existir en forma racémica o de sus antípodos ópticos. La presente invención incluye asimismo estas mezclas racémicas y antípodos ópticos.

30

3039

1 Los compuestos de esta invención tienen excelente actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Algunos de ellos muestran actividades comparables a las de la indometacina o superiores. Ya que estos compuestos tienen una toxicidad muy débil y efectos secundarios moderadamente débiles (ulcerogenicidad en el tracto gastrointestinal) para su acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética, estos compuestos tienen un margen de seguridad más amplio que la indometacina. Las acciones farmacológicas de los compuestos de esta invención están caracterizadas por el hecho de que su actividad antipirética es especialmente fuerte.

15 Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos derivados de dibenz[b,f]oxepín y dibenzo[b,f]tiepín y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen excelente actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

20 Otro objeto de la invención es proporcionar procedimientos para la preparación de los derivados dibenz[b,f]oxepín y dibenzo[b,f]tiepín, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar un método de tratamiento de estados inflamatorios, que comprende administrar una cantidad eficaz de los derivados de dibenz[b,f]oxepín ó dibenzo[b,f]tiepín, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Todavía otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende los derivados de dibenz[b,f]oxepín o dibenzo[b,f]tiepín, o sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo.

1 Estos y otros objetos serán más evidentes de la descripción siguiente.

 Son preferidos en la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que por lo menos uno de R₁ y R₂ representa un grupo metilo, es decir compuestos de los grupos (ii), (iii), (iv) y (v). Son ejemplos específicos de estos compuestos:

 Acido dl-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz-
10 [b,f]oxepin-2-il)propiónico (denominado compuesto A),

 ácido 8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]-
oxepin-2-acético (denominado compuesto B),

 ácido dl-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenzo-
[b,f]tiepin-2-il)propiónico (denominado compuesto C),

 dl-2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-
15 -il)propionato de 2-(2-hidroxi)etilo, (denominado
compuesto D),

 dl-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]-
oxepin-2-il)propionato de 2-(2-hidroxi)etilo (denomi-
nado compuesto E),

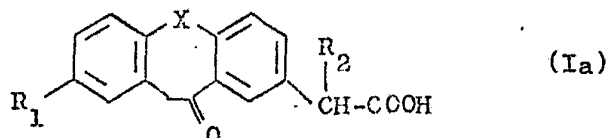
 8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-
20 -acetato de 2-(2-hidroxi)etilo (denominado compuesto
F), y

 dl-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenzo[b,f]-
25 tiepin-2-il)propionato de 2-(2-hidroxi)etilo (denomi-
nado compuesto G).

 De estos, compuestos A, B, C, D, E y G, son espe-
cialmente preferidos sobre todos los compuestos los A, C,
D y E.

 Compuestos de esta invención que tienen la siguien-
30 te fórmula (Ia) que corresponde a la fórmula (I) en la que

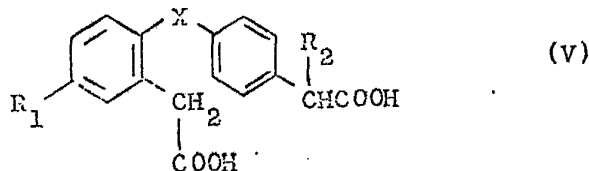
1 -R₃ es un átomo de hidrógeno,



5

pueden ser obtenidos, por ejemplo, por ciclización de derivados del ácido fenilacético de fórmula general

10



15

en la que R₁, R₂ y X son como se ha definido anteriormente en esta Memoria.

20

La ciclización de los compuestos (V) a los compuestos (Ia) puede ser efectuada de un modo conocido por sí mismo. Por ejemplo, el compuesto (V) es ciclizado directamente en presencia de un agente de condensación; o el compuesto (V) se convierte primeramente en un haluro de ácido dicarboxílico usando un agente de halogenación tal como el cloruro de tionilo, el pentacloruro de fósforo, o el tribromuro de fósforo, y después el haluro se cicliza mediante una reacción de Friedel-Crafts, seguido de hidrólisis del producto ciclizado.

25

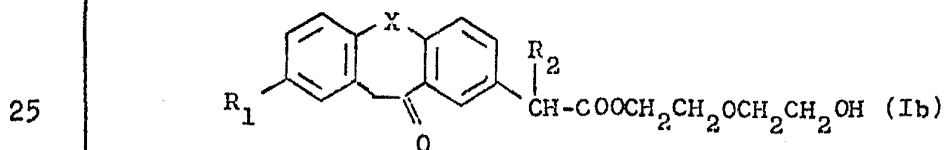
30

El agente de condensación usado en el proceso de ciclización directo puede ser un agente de condensación que es aplicable a acilación intramolecular, por ejemplo ácido polifosfórico, un poliéster fosfato, pentóxido de fósforo o fluoruro de hidrógeno. Esta reacción se lleva a cabo en

1 ausencia de disolvente, o en un disolvente inerte tal como
 benceno, tolueno o xileno. La temperatura de reacción varía
 según el tipo del agente de condensación, etc., pero habi-
 tualmente, está comprendida entre la temperatura ambiente
 5 y aproximadamente 150°C. Cuando el agente de condensación
 es ácido polifosfórico o un poliéster fosfato, es convenien-
 te usar el agente de condensación en exceso para hacer que
 sirva también de disolvente.

10 La ciclización del haluro de ácido dicarboxílico
 mediante una reacción de Friedel-Crafts se efectúa de un mo-
 do habitual. Por ejemplo, puede usarse un disolvente inerte
 aprótico tal como nitrobenzono, diclorometano, o disulfuro
 de carbono, y un catalizador ácido de Lewis conocido, tal
 como cloruro de aluminio o cloruro de zinc. La hidrólisis
 15 subsiguiente del producto se efectúa mediante un método co-
 nocado, por ejemplo, poniendo en contacto el producto con
 una solución acuosa de una base tal como hidróxido de sodio,
 hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de po-
 tasio.

20 Compuestos de la siguiente fórmula (Ib) que corres-
 ponden a la fórmula (I) en la que R₃ es un grupo 2-(2-hidro-
 xietoxi)etilo,



pueden ser obtenidos esterificando de un modo habitual los
 ácidos carboxílicos de fórmula (I')

30

3039

1



5 en la que X es un átomo de oxígeno o azufre, y R_1 y R_2 son, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; con tal que cuando X es un átomo de azufre, tanto R_1 como R_2 sean grupos metilo, obtenidos mediante el método anterior, o sus derivados reactivos. Por ejemplo, los ésteres pueden ser
 10 obtenidos haciendo reaccionar el ácido carboxílico (I') o su derivado reactivo con un compuesto de fórmula general.



15 en la que Q es un grupo hidroxilo o un grupo funcional que forma ésteres, e Y es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido convertible en un grupo hidroxilo, y si se desea separando por desdoblamiento el grupo protector de hidroxilo.

20 Ejemplos de los derivados reactivos de ácidos carboxílicos incluyen sales metálicas, en especial sales de metal alcalino tales como sales de sodio o potasio, haluros de ácidos carboxílicos, anhídridos de ácido mixtos y ésteres de alcohol inferior o arilo. El grupo funcional que forma
 25 ésteres incluye, por ejemplo, átomos de halógeno que tienen un número atómico de 17 ó más, es decir, cloro, bromo y yodo, y grupos sulfonilo orgánicos, por ejemplo grupos aril sulfonilo tales como bencenosulfonilo o p-toluensulfonilo, y grupos alcohilsulfonilo tales como un grupo metanosulfonilo. Grupos protectores de los grupos hidroxilo
 30

1 - pueden incluir grupos capaces de ser desdoblados por hidrógenólisis, tales como grupos bencilo, tritilo y benciloxi-carbonilo, y grupos capaces de ser desdoblados por hidrólisis, tales como un grupo tritilo.

5 Las sales metálicas de los ácidos carboxílicos (I') reaccionan con compuestos de fórmula (VI) en los que Q es un grupo funcional que forma ésteres, tales como un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo orgánico, y los ácidos carboxílicos (I) o los otros derivados reactivos
10 reaccionan con compuestos de fórmula (VI) en la que Q es un grupo hidroxilo. Estas reacciones pueden ser llevadas a cabo bajo condiciones de esterificación ordinarias.

Por ejemplo, la reacción de las sales metálicas de los ácidos carboxílicos (I') con los compuestos de fórmula
15 la (VI) en la que Q es un grupo funcional que forma ésteres, tal como un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo orgánico, se lleva a cabo habitualmente en un disolvente. Ejemplos específicos del disolvente son disolventes inertes apróticos tales como dimetilformamida, benceno, tolueno y
20 xileno. La temperatura de reacción está comprendida habitualmente entre 50°C y aproximadamente 150°C.

La reacción de los ácidos carboxílicos (I') con los compuestos de fórmula (VI) en los que Q es un grupo hidroxilo, se lleva a cabo en ausencia de un disolvente o en un
25 disolvente en presencia de, por ejemplo, un ácido fuerte. El disolvente incluye, por ejemplo, un disolvente inerte aprótico tal como benceno, tolueno, xileno, dicloroetano, tetrahidrofurano y dioxano. Cuando el compuesto de fórmula (VI) es dietilenglicol, puede ser usado en exceso para hacerle que sirva también de disolvente de reacción. Ejemplos
30

1 del ácido fuerte son ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno,
trifluoruro de boro y ácido p-toluensulfónico. Cuando el
compuesto de fórmula (VI) es dietilenglicol, se prefiere
5 usar el dietilenglicol en una cantidad estequiométricamen-
te excesiva con objeto de evitar la formación de un bis-com-
puesto. Habitualmente, el dietilenglicol se usa en una can-
tidad de por lo menos 1,5 moles por mol del ácido carboxí-
lico (I'). Habitualmente, la temperatura de reacción está
10 comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente
150°C.

Los haluros y anhídridos mixtos de los ácidos
carboxílicos (I') pueden ser preparados de modo habitual. La
reacción de estos derivados con los compuestos de fórmula
(VI) en que Q es un grupo hidroxilo se lleva a cabo bajo
15 condiciones de reacción ordinarias.

Los ésteres de alcohol inferior o de arilo de
los ácidos carboxílicos (I') se obtienen haciendo reaccionar
los ácidos carboxílicos (I') con alcoholes inferiores en
presencia de ácidos fuertes, o haciéndoles reaccionar con
20 carbonatos de diarilo. La reacción de estos ésteres con los
compuestos de fórmula (VI) en que Q es un grupo hidroxilo
se lleva a cabo bajo condiciones ordinarias de transesteri-
ficación.

Quando el producto se obtiene en la forma en la
25 que el grupo hidroxilo está protegido, el grupo protector
es desdoblado mediante, por ejemplo, hidrogenólisis o hidró-
lisis del compuesto, formando con ello un compuesto de fór-
mula (I) en la que R₃ es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.
La hidrogenólisis puede ser llevada a cabo de un modo habi-
30 tual. Por ejemplo, se lleva a cabo en un disolvente tal como

1 metanol, etanol o isopropanol, en presencia de un cataliza-
dor de metal noble tal como paladio sobre carbono a tempe-
ratura ambiente. La hidrólisis se lleva a cabo bajo condi-
ciones suaves, por ejemplo, a temperatura ambiente en una
5 mezcla de agua y ácido acético.

Los compuestos (I) de esta invención producidos mediante las reacciones anteriores son aislados y purificados de un modo habitual.

Las mezclas racémicas de compuestos de fórmula
10 (I) en los que R_2 es metilo y R_3 es hidrógeno, son resuel-
tas ópticamente de un modo habitual usando bases ópticamen-
te activas tales como cinconidina y d- ó l- α -metilbencil-
amina que se usan generalmente como agentes de resolución,
formando con ello los antipodas ópticos individuales.

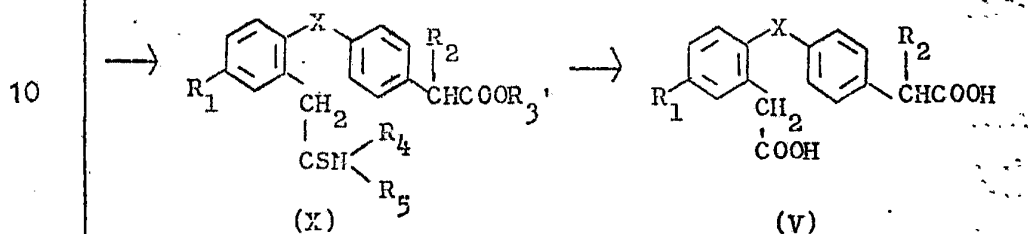
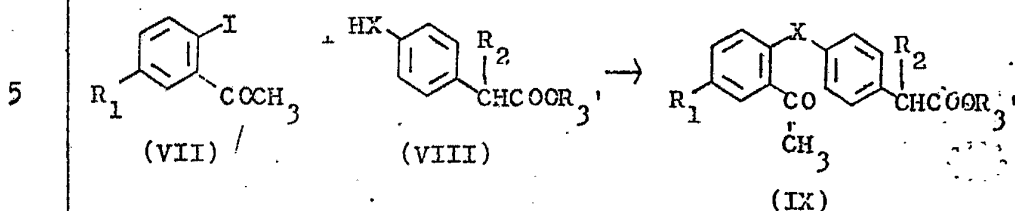
15 Los compuestos de fórmula (I) en que R_3 es hidró-
geno pueden ser convertidos en sales por tratamiento con
bases inorgánicas u orgánicas del modo habitual. Son ejem-
plos específicos de las bases inorgánicas y orgánicas hidró-
xido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio,
20 hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de
amonio, isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidi-
na, trometamina y lisina. Esta reacción se lleva a cabo a
una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente
100°C en un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol,
25 o isopropanol), tolueno o una mezcla de los mismos. Las sa-
les de calcio y de magnesio pueden ser obtenidas tratando
las sales de sodio o las sales de potasio correspondientes
con cloruro de calcio o cloruro de magnesio, respectivamen-
te.

30

Los compuestos de partida (V) son compuestos nue-

3039

1 vos, y pueden ser preparados, por ejemplo, mediante el pro-
cedimiento siguiente.



15 en donde R_1 , R_2 y X son como se ha definido anteriormente
aquí, R_3' representa un grupo alcohilo inferior que contiene
de 1 a 6 átomos de carbono, y R_4 y R_5 son idénticos o
diferentes, y cada uno de ellos representa un grupo alcohilo
inferior que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o, jun-
tamente con el átomo de nitrógeno adyacente, forma un gru-
20 po heterocíclico tal como morfolino o piperidino. La reac-
ción entre el compuesto (VII) y el compuesto (VIII) puede
llevarse a cabo bajo condiciones ordinarias de la reacción
de Ullmann. Por ejemplo, se lleva a cabo por calentamiento
de estos compuestos a una temperatura entre aproximadamente
25 100°C y aproximadamente 200°C, en un disolvente tal como
nitrobenceno o dimetilformamida, en presencia de un catali-
zador tal como polvo de cobre y una base tal como carbonato
de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidró-
xido de sodio o metilato de sodio.

30

La conversión en el compuesto (X) puede ser lle-

1 -vada a cabo bajo condiciones ordinarias de la reacción de
Willgerodt-Kindler. Por ejemplo, una mezcla que consta de
5 1 mol del compuesto (IX), 1 a 1,5 moles de azufre y 1 a 2
moles de una amina secundaria se calienta a una temperatu-
ra entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 200°C en
ausencia de disolvente o en un disolvente tal como dioxano
para formar el compuesto (X). Son ejemplos específicos de
las aminas secundarias dimetilamina, morfolina y piperidi-
na. La morfolina es especialmente preferida.

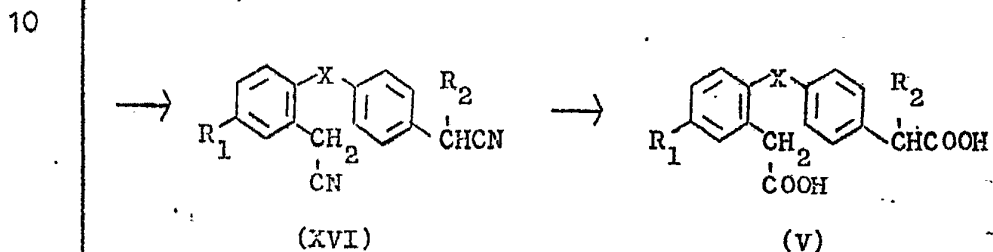
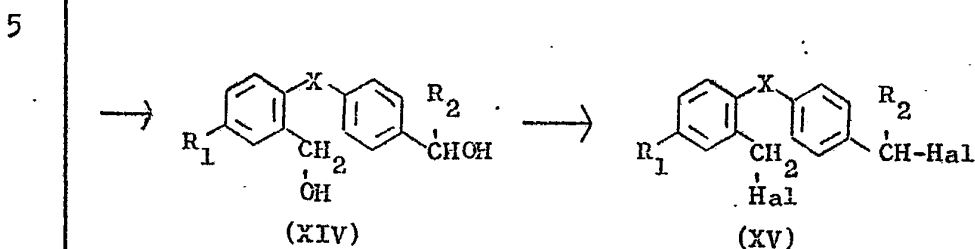
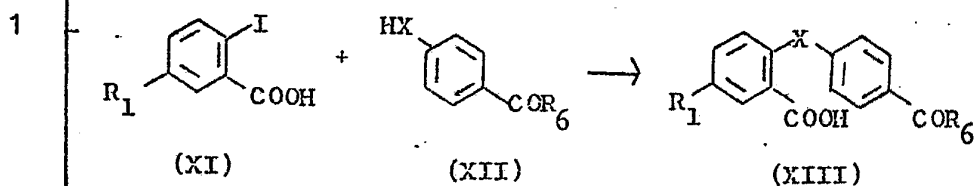
10 La hidrólisis del compuesto (X) al compuesto (V)
puede ser llevada a cabo de un modo habitual. Por ejemplo,
se lleva a cabo por calentamiento del compuesto (X) a una
temperatura comprendida entre aproximadamente 100°C y apro-
ximadamente 150°C, en una mezcla de ácido acético y ácido
15 sulfúrico, o calentando el compuesto (X) en una mezcla de
agua y un alcohol inferior (por ejemplo, etanol o isopropo-
nol) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio
o hidróxido de potasio.

20 El compuesto (V) puede ser producido también me-
diante el procedimiento siguiente.

25

30

3039



15 En las fórmulas, R_1 , R_2 y X son como se ha definido anteriormente aquí, R_6 representa un grupo metilo o un grupo alcoxi inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y Hal representa un átomo de halógeno que tiene un número atómico de 17 ó más.

20 La reacción entre el compuesto (XI) y el compuesto (XII), al igual que la reacción entre el compuesto (VII) y el compuesto (VIII), puede ser llevada a cabo bajo condiciones ordinarias de la reacción de Ullmann.

25 La reducción del compuesto (XIII) al compuesto (XIV) puede llevarse a cabo de un modo habitual. Por ejemplo, se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con un complejo de hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 70°C, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o éter dietílico.

1 La halogenación del compuesto (XIV) al compuesto
(XV) puede ser llevada a cabo de un modo habitual. Por
ejemplo, se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto
(XIV) con un agente de halogenación tal como cloruro de tío
5 nilo o tribromuro de fósforo a una temperatura comprendida
entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80°C, en
ausencia de disolvente o en un disolvente tal como cloro-
formo o benceno.

10 La cianación del compuesto (XV) en el compuesto
(XVI) puede ser llevada a cabo de un modo habitual. Por
ejemplo, se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto
(XV) con un cianuro metálico tal como cianuro de sodio o
cianuro de potasio, en un disolvente tal como sulfóxido de
dimetilo o una mezcla de agua, etanol y dioxano.

15 La hidrólisis del compuesto (XVI) al compuesto
(V) puede llevarse a cabo del modo habitual. Por ejemplo,
se lleva a cabo calentando el compuesto (XVI) en un disol-
vente tal como etanol diluido, en presencia de una base tal
como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

20 Las actividades farmacológicas de los compuestos
de esta invención se describen seguidamente con referencia
a los resultados de ensayos farmacológicos efectuados sobre
los compuestos típicos de esta invención, un agente antiin-
flamatorio disponible comercialmente y los compuestos des-
25 critos en la DT-OS No. 2.754.561. Los compuestos ensayados
son compuestos A, B, C, D, E, F y G de la presente inven-
ción, y como testigos los compuestos 1 y 2 de la DT-OS cita-
da, y la indometacina, (denominada compuesto 3), que es un
agente antiinflamatorio bien conocido que tiene una potente
30 eficacia.

1 Se usaron de diez a 15 animales para cada dosis
de compuestos de ensayo para ensayar las acciones antiin-
flamatoria, analgésica y antipirética y se usaron de 4 a 6
niveles de dosis para calcular cada DE₅₀ (dosis eficaz 50%).
5 Se usaron de seis a 15 animales para cada dosis y de 4 a 6
niveles de dosis para calcular cada DU₅₀ (dosis que forma
úlceras en el 50%) o DL₅₀ (dosis letal para el 50%).

Ensayo 1. Actividad antiinflamatoria

10 (1) Efecto sobre inflamación aguda:

- a) Edema en la pata trasera inducido por carga
genina en ratas (Método ECA)

El ensayo se llevó a cabo según el método descri-
to en Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962).

- 15 b) Eritema inducido por radiación ultravioleta
ta en cobaya (Método EUV)

El ensayo se llevó a cabo según el método descri-
to en Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 116, 261 (1958).

20 (2) Efecto sobre inflamaciones subaguda y crónica:

- a) Actividad terapéutica sobre artritis indu-
cida con coadyuvantes en ratas (Método ATA).

El ensayo se llevó a cabo según el método descri-
to en Brit. J. Pharmacol., 21, 127 (1963) y Japan J. Phar-
macol., 23, 58 (1973).

- 25 b) Formación de granuloma inducido por frag-
mentos de fieltro en ratas (Método FGF).

El ensayo se llevó a cabo según el método descri-
to en J. Amer. Pharm. Assoc., 46, 515 (1957) y Chem. Pharm.
Bull., 23, 1446 (1975).

1 Ensayo 2. Actividad analgésica

a) Dolor articular inducido por AgNO_3 en ratas
(Método PAG).

5 El ensayo fué llevado a cabo según el método descrito en J. Pharmacol. Expt. Ther., 98, 19 (1950).

b) Retorcimiento inducido por ácido acético (AcOH) en ratas (método RAC).

10 El ensayo se llevó a cabo según el método descrito en *Arzneim. Forsch.* 25, 1505 (1975).

Ensayo 3. Actividad antipirética

Fiebre inducida por levadura en ratas (Método FLR).

15 El ensayo se llevó a cabo según el método descrito en *Arzneim. Forsch.*, 13, 338 (1963).

Ensayo 4. Ulcerogenicidad en tracto gastrointestinal

20 Formación de úlcera gastrointestinal en ratas alimentadas.

El ensayo se llevó a cabo según el método descrito en *Science*, 170, 183 (1970).

Ensayo 5. Toxicidad letal

25 a) Una sola administración en ratas.

La mortalidad se observó el 7º día después de una sola administración de compuestos de ensayo, y la DL_{50} se calculó según el método de Litchfield y Wilcoxon.

b) Administraciones repetidas en ratas.

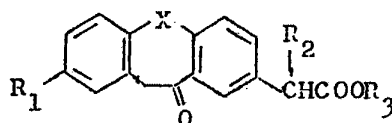
30 Los compuestos de ensayo fueron administrados por

1 -via oral una vez al día durante 5 días, y el valor de la
DL₅₀ se calculó de la mortalidad el 6º día.

5 Las Tablas I a III resumen los resultados de los
Ensayos 1 a 5. Los valores de la DE₅₀ (actividad antiinfla-
matoria, analgésica y antipirética), DU₅₀ y DL₅₀ de estos
compuestos se indican en las Figuras 1 y 2. En dichas figu-
ras en el eje de ordenadas se representa la DE₅₀ (o DME*)
en mg/kg, p.o. (escala logarítmica) y en abscisas la dosis
10 mínima eficaz en mg/kg/día p.o. (en ensayos a y b). Según
estos diagramas puede apreciarse con claridad la correla-
ción existente entre la actividad farmacológica de cada uno
de los compuestos y su ulcerogenicidad y toxicidad, es de-
cir, el margen de seguridad de cada compuesto. En estas Fi-
guras las líneas y letras tienen los significados siguien-
tes:

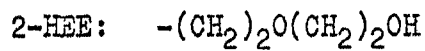
- 15
- a: Actividad antiinflamatoria (método ATA)
 - b: " " (método FGF)
 - c: " " (método ECA)
 - d: " " (método EUV)
 - 20 e: Actividad analgésica (método PAG)
 - f: " " (método RAC)
 - g: Actividad antipirética (método FLE)

- 25
- DL₅₀ (una sola administración)
 - DL₅₀ (administraciones repetidas)
 - DU₅₀



1 TABLA I. Actividad antiinflamatoria

5	Compuesto de ensayo				DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)				
	X	R ₁	R ₂	R ₃	Inflamación aguda		Inflamación subaguda y crónica		
					ECA	EUV	ATA*	EGF*	
10	A	O	Me	Me	H	3,38	0,30	0,2	2,0
	B	O	Me	H	H	2,20	4,48	-	20,0
	C	S	Me	Me	H	2,08	0,85	<0,2	1,0
	D	O	H	Me	2-HEE	2,87	1,50	1,0	6,0
	E	O	Me	Me	2-HEE	3,61	1,41	0,2	2,0
	F	O	Me	H	2-HEE	7,95	-	-	-
	G	S	Me	Me	2-HEE	5,94	2,52	≤ 0,2	-
15	1	O	H	Me	H	3,65	0,93	1,0	3,0
	2	S	H	Me	H	1,20	0,98	<0,1	0,25
	3	(Indometacina)				3,30	9,12	0,2-0,4	2,0



* Dosis eficaz mínima en mg/kg/día, p.o.

20

25

30

3039

1 TABLA II. Actividades analgésica y antipirética.

5	Compuesto / de ensayo	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)		
		Analgésica		Antipirética
		PAG	RAC	FLE
	A	2,60	0,28	0,021
	B	-	-	0,357
	C	1,41	0,84	0,015
10	D	4,60	1,06	0,112
	E	3,80	0,27	0,055
	G	0,96	0,33	0,041
	1	5,80	-	0,062
15	2	1,66	1,16	0,022
	3	4,10	0,44	0,223

20 TABLA III. Ulcerogenicidad y toxicidad letal

20	Compuesto de ensayo	DU ₅₀ (mg/kg, p.o.)	DL ₅₀ (mg/kg, p.o.)	
			Unica	Repetida
	A	2,97	147	> 12
	B	22,1	326	> 60
	C	2,76	-	> 12
	D	10,9	260	> 24
25	E	4,04	219	> 16
	F	36,8	-	-
	G	2,94	-	> 16
	1	4,85	106	-
	2	0,62	-	2,15
	3	3,95	18,5	Aprox. 5,0

1 De las Tablas I a III y de las Figuras 1 y 2 pueden extraerse las conclusiones siguientes. En la descripción siguiente el índice terapéutico significa DL_{50}/DE_{50} (o DME), y el índice de seguridad significa DU_{50}/DE_{50} (o DME). El margen de seguridad de un compuesto dado es tanto mayor cuanto mayores son los índices terapéuticos y/o de seguridad.

10 1) Las actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los compuestos A, C, E y G son equivalentes o superiores a las de la indometacina (compuesto 3). Las actividades antiinflamatorias (aguda), analgésica y antipirética del compuesto D son casi equivalentes a las de la indometacina, aún cuando su actividad sobre la inflamación subaguda y crónica es inferior a la de la indometacina.

15 ii) Las toxicidades de los compuestos A, B, C, D, E y G son mucho más pequeñas que las de la indometacina y, por consiguiente, estos compuestos tienen índices terapéuticos mucho mayores que los de la indometacina.

20 iii) Puede apreciarse de las Figuras 1 y 2 que en los compuestos A, B, C, D, E y G, las actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética están más separadas de la ulcerogenicidad en el tracto gastrointestinal que en la indometacina. Se aprecia una separación especialmente buena en los compuestos B, C, D y E.

25 iv) El compuesto A que corresponde a un compuesto que resulta de la introducción de un grupo metilo en la posición 8 del compuesto 1, tiene actividades farmacológicas más fuertes en todos los métodos ensayados que el compuesto 1. En particular, el compuesto A es aproximadamente

1 de 2 a 5 veces más potente que el compuesto 1 cuando se en-
sayó por los métodos EUV, ATA, PAG y FLE. Además, el índi-
ce terapéutico medio del compuesto A es aproximadamente
3,7 veces el del compuesto 1 ya que el compuesto A es me-
5 nos tóxico que el compuesto 1. También, el índice de segu-
ridad medio del compuesto A es aproximadamente 1,6 veces
el del compuesto 1.

Como puede comprenderse claramente de la explica-
ción anterior, el compuesto A es superior al compuesto 1
10 no sólo en actividades farmacológicas sino también en mar-
gen de seguridad.

v) En total, las actividades farmacológicas del
compuesto D, que es un éster 2-(2-hidroxietoxi)etílico del
compuesto 1, son semejantes a las del compuesto 1, aun
15 cuando algunas de las actividades farmacológicas del com-
puesto D son ligeramente inferiores a las del compuesto 1.
Por otra parte, tanto la ulcerogenicidad como la toxicidad
del compuesto D son menores de la mitad de las del compues-
to 1. Por tanto, los índices de seguridad y terapéutico
20 del compuesto D son aproximadamente dos veces mayores que
los del compuesto 1, y así, el compuesto D es muy superior
al compuesto 1 respecto al margen de seguridad.

vi) La actividad del compuesto B sobre la infla-
mación aguda y la fiebre es casi semejante a la de la indo-
25 metacina. Además, el compuesto B tiene una ulcerogenicidad
y una toxicidad muy débiles. Su ulcerogenicidad y su toxi-
cidad son aproximadamente $1/6$ y aproximadamente $1/18$, res-
pectivamente, de las de la indometacina.

vii) Las actividades farmacológicas del compuesto
30 E, que es un éster 2-(2-hidroxietoxi)etílico del compuesto

1 -A, son algo inferiores a las del compuesto A, pero son
equivalentes, o más potentes, que las del compuesto 1. La
ulcerogenicidad y toxicidad del compuesto E son más peque-
ñas que las del compuesto A, y sus índices medios de segu-
5 ridad y terapéutico son semejantes a los del compuesto A.
Por consiguiente, el compuesto E es mejor y algo mejor que
el compuesto 1 respecto a la amplitud del margen de seguri-
dad y las actividades farmacológicas, respectivamente.

10 viii) Las actividades farmacológicas del compues-
to C, que es un compuesto que resulta de la introducción de
un grupo metilo en la posición 8 del compuesto 2, son seme-
jantes o ligeramente inferiores a las del compuesto 2. Por
otra parte, la ulcerogenicidad y toxicidad del compuesto C
son aproximadamente $1/4$ y menos de $1/6$ respectivamente, de
15 las del compuesto 2. Por consiguiente, los índices medios
de seguridad y terapéutico del compuesto C son aproximada-
mente 4 veces y más de 5 veces los del compuesto 2, y el
compuesto C es muy superior al compuesto 2 en lo que respec-
ta a la amplitud del margen de seguridad.

20 ix) La actividad analgésica del compuesto G, que
es un éster 2-(2-hidroxietoxi)etílico del compuesto C, es
más fuerte que la de los compuestos 2 y C, aun cuando sus
actividades antiinflamatoria y antipirética son más peque-
ñas que las de los compuestos 2 y C. Por otra parte, la ul-
25 cerogenicidad y toxicidad del compuesto G son aproxima-
damente $1/5$ y menos de $1/7$ respectivamente, de las del com-
puesto 2. Por consiguiente los índices medios de seguridad
y terapéutico del compuesto G son aproximadamente 5 veces
y más de 8 veces los del compuesto 2, respectivamente, y el
30 compuesto G es muy superior al compuesto 2 en lo que respec

1 -ta a la amplitud del margen de seguridad.

5 Como puede apreciarse claramente de los resultados experimentales anteriormente indicados en esta Memoria, los compuestos de esta invención ponen de manifiesto actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética superiores que están bien separadas de la ulcerogenicidad en el tracto gastrointestinal. Además, estos compuestos tienen una toxicidad baja. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención y sus sales farmacéuticamente
10 aceptables pueden ser usados para el tratamiento de diversos estados inflamatorios del sistema esquelético muscular, las articulaciones del esqueleto, y otros tejidos, por ejemplo, estados inflamatorios tales como reumatismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, estados
15 post-traumáticos y peritendinitis, como agentes analgésicos y antiinflamatorios. Cuando estas condiciones incluyen dolor y fiebre asociada a inflamación, los compuestos de esta invención son útiles para el alivio de estos estados así como también la inflamación.

20 Las vías de administración de estos compuestos pueden ser oral, parenteral, intra-rectal o tópica. En administración tópica, los compuestos de fórmula (I) en los que R_3 es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo son especialmente preferidos. La dosis de los compuestos de fórmula (I)
25 de esta invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos varía según los tipos de los compuestos, el método de administración, el estado del paciente, y la edad del paciente, etc. Habitualmente, es de 0,2 a 20 mg/kg/día, preferiblemente de 0,3 a 10 mg/kg/día. El medicamento puede
30 ser administrado de una a varias veces al día.

1 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farma-
céuticamente aceptables se aplican habitualmente en forma
de composiciones farmacéuticas preparadas mezclándolas con
excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales excipien-
5 tes son aquellos que se usan normalmente en preparaciones
farmacéuticas y no reaccionan con los compuestos de fórmu-
la (I) y sus sales. Ejemplos específicos incluyen lactosa,
almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, carboximetil-
celulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, metilcelulo-
10 sa, gelatina, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, polivi-
nilpirrolidona, ácido silícico anhídrico ligero, estearato
de magnesio, talco, goma tragacanto, bentonita, veegum,
polímero carboxivinílico, ésteres de ácidos grasos de sor-
bitán, laurilsulfato sódico, manteca de cacao, glicéridos
15 de ácidos grasos saturados, lanolina anhidra, glicerogela-
tina, macrogol, aceites vegetales, cera, alcohol cetílico,
alcohol oleílico, propilenglicol, etanol, isopropanol,
alcohol bencílico, y agua. Las composiciones farmacéuticas
pueden estar en cualquier forma de administración deseada
20 tales como tabletas, cápsulas, gránulos, gránulos finos,
polvos, jarabes, supositorios, pomadas, cremas, geles e
inyecciones. Estos preparados pueden formarse del modo ha-
bitual. Preparados líquidos pueden ser aquellos que se di-
suelven o suspenden en agua o medios adecuados antes del
25 uso. Las tabletas pueden ser recubiertas de modo conocido.

Habitualmente, estas composiciones contienen por
lo menos 0,1%, preferiblemente de 0,5% a 70% de los compues-
tos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables
como ingredientes activos. Además, estas composiciones pue-
30 den contener otros compuestos terapéuticamente eficaces.

1 La presente invención se ilustra más específicamente mediante los Ejemplos y Ejemplos de Referencia siguientes. Ha de entenderse que la invención no se limita a estos ejemplos. Los compuestos fueron identificados mediante análisis elemental, espectroscopía de masas, espectroscopía IR, espectroscopía de RMN, etc.

Ejemplo 1

10 Acido dl -2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-il)propiónico (compuesto A):-

15 Se calentó con agitación a 110-120°C durante 2 horas una mezcla de ácido dl-2-[4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)fenil]propiónico (15,3 g) y ácido polifosfórico (92 g). A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (75 g) usando cloroformo como eluyente obteniendo un producto crudo que se recrystalizó en tolueno obteniéndose el compuesto del título (9,4 g, 65,3%), punto de fusión 20 128-129°C.

Ejemplo 2

25 Acido 8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-acético (compuesto B):-

30 Se agitó a 130°C durante 30 minutos una mezcla de ácido 4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)fenilacético (8,5 g) y ácido polifosfórico (51 g). Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se

1 -lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro
y se concentró en vacío. El residuo se recrystalizó en to-
lueno obteniendo el compuesto del título (6,7 g, 84%), pun-
to de fusión 154-155°C.

5

Ejemplo 3

Acido 10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-
-acético:-

10 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 2 usando
ácido 4-(2'-carboximetilfenoxi)fenilacético en lugar del
ácido 4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)fenilacético se ob-
tuvo el compuesto del título, punto de fusión 158-160°C.

Ejemplo 4

15 Acido dl-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenzo-
[b,f]tiepin-2-il)propiónico (compuesto C):-

20 Una mezcla de ácido dl-2-[4-(2'-carboximetil-4'-
-metilfeniltio)fenil]propiónico (3,4 g) y ácido polifosfó-
rico (27 g) se agitó a 120-130°C durante 2 horas. La mezcla
de reacción se vertió en agua helada y la mezcla resultante
se extrajo con cloroformo. Los extractos fueron secados so-
bre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo
oleoso se cromatografió sobre gel de sílice (25 g) usando
cloroformo como eluyente obteniendo un producto sólido que
25 se recrystalizó en tolueno obteniéndose el compuesto del
título (2,1 g, 64%), punto de fusión 157-159°C.

Ejemplo 5

30 dl-2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-
-il)propionato de 2-(2-hidroxi)etilo (compuesto D):-

3039

1 A ácido $d\ell$ -2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-il)propiónico (1,5 g) se añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) y dietilenglicol (5 ml) y la solución resultante se agitó a 100°C durante 2 horas.

5 A la mezcla se añadió cloroformo y la solución se lavó con carbonato sódico acuoso y agua. La capa clorofórmica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (20 g) usando cloroformo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto

10 del título se reunieron y se concentraron sobre un baño de agua. El residuo se calentó a 100°C durante 3 horas a presión reducida (5 mm de Hg) para separar el disolvente restante. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (1,87 g, 95%).

15 Análisis - Calculado para $C_{21}H_{22}O_6$:

C, 68,09; H, 5,88

Encontrado: C, 67,79; H, 5,80

Espectro de masas m/e: 370 (M^+)

IR) película cm^{-1} : 1725 (C=O)
max

20 Ejemplo 6

8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-acetato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 5 usando el ácido 8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-acético en lugar del ácido $d\ell$ -2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-il)propiónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite.

1 Análisis - Calculado para $C_{21}H_{22}O_6$:

C, 68,09; H, 5,88

Encontrado: C, 67,85; H, 5,72

Espectro de masas m/e: 370 (M^+)

5 IR) película cm^{-1} : 1725 (C=O)
máx

Ejemplo 7

10 10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]oxepin-2-acetato
de 2-(2-hidroxietoxi)etilo:-

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 5 usando
el ácido 10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]oxepin-2-acético
en lugar del ácido *dl*-2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]-
oxepin-2-il)propiónico se obtuvo el compuesto del título
15 en forma de un aceite.

Análisis - Calculado para $C_{20}H_{20}O_6$:

C, 67,40; H, 5,66

Encontrado: C, 67,17; H, 5,53

Espectro de masas m/e: 356 (M^+)

20 IR) película cm^{-1} : 1725 (C=O)
máx

Ejemplo 8

25 *dl*-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]-
oxepin-2-il)propionato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo (Compues-
to E):-

Una mezcla de ácido *dl*-2-(8-metil-10,11-dihidro-
-11-oxodibenz[*b,f*]oxepin-2-il)propiónico (2,0 g) e hidró-
xido de potasio (0,42 g) en metanol (40 ml) se calentó en
30 un baño de agua durante 10 minutos. La mezcla de reacción

1 se concentró en vacío y al residuo se añadió éter etilen-
 2 glicol- β -cloroetílico (0,92 g) y tolueno (40 ml). La mez-
 3 cla resultante se calentó a reflujo con agitación durante
 4 6 horas y después se concentró en vacío. El residuo se cro-
 5 matografió sobre gel de sílice (18 g) usando tolueno y di-
 6 clorometano como eluyentes. Las fracciones eluidas con di-
 7 clorometano fueron concentradas sobre un baño de agua. El
 8 residuo se calentó a 100°C durante 2 horas a presión redu-
 9 cida (4 mm de Hg) obteniéndose el compuesto del título en
 10 forma de un aceite (1,82 g, 70%).

Análisis - Calculado para $C_{22}H_{24}O_6$:

C, 68,73; H, 6,29

Encontrado: C, 68,65; H, 6,32.

Espectro de masas m/e: 384 (M^+)

15

IR) película cm^{-1} : 1725 (C=O)
 máx

Ejemplo 9

20

d ℓ -2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenzo[β ,f]tiepin-2-il)propionato de 2-(2-hidroxi)etilo (Compues-
 to G):-

25

A ácido d ℓ -2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenzo-
 [β ,f]tiepin-2-il)propiónico (2,0 g) se añadió una mezcla
 de ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml) y dietilenglicol
 (7,0 g) y la solución resultante se agitó a 100-110°C du-
 rante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloro-
 formo y la solución se lavó con carbonato sódico acuoso y
 agua. La capa clorofórmica se secó sobre sulfato de sodio
 anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre
 30 gel de sílice (28 g) usando cloroformo como eluyente. Frac-

1 -ciones que contenían el compuesto del título fueron reuni-
 das y concentradas en un baño de agua. El residuo se calen-
 5 tó a 90°C durante 3 horas a presión reducida (2 mm de Hg)
 obteniéndose el compuesto del título (1,9 g, 72%) en forma
 de un aceite.

Análisis - Calculado para $C_{22}H_{24}O_5S$:

C, 65,98; H, 6,04; S, 8,01

Encontrado: C, 65,71; H, 5,87; S, 8,21.

Espectro de masas m/e: 400 (M^+)

10

IR) película cm^{-1} : 1725 (C=O)
 máx

Ejemplo 10

15

dl-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]-
 oxepin-2-il)propionato de potasio.

20

A una solución de ácido *dl*-2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[*b,f*]-oxepin-2-il)propiónico (1,0 g) en to-
 lueno (15 ml) se añadió una solución de hidróxido de pota-
 sio (0,19 g) en metanol (10 ml). La solución resultante se
 calentó en un baño de agua durante 20 minutos y se concen-
 tró en vacío obteniendo el compuesto del título (1,13 g)
 en forma de un polvo higroscópico.

Ejemplo de Referencia 1

25

Acido *dl*-2-[4-(2'-carboximetil-4'-metilfeniltio)-
 fenil]propiónico:-

30

Una mezcla de ácido p-mercaptohidrático (9,7
 g), 2-yodo-5-metilacetofenona (12,9 g), carbonato de pota-
 sio (6,83 g) y cobre (1,0 g) en piridina (15 ml) se calentó
 con agitación a 140-150°C durante 3 horas y se dejó enfriar.

3039

1 - Se añadió cloroformo a la mezcla. La solución resultante se
lavó con ácido clorhídrico diluido y agua, y se secó sobre
sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró obtenién-
dose dl-2-[4-(2'-acetil-4'-metilfeniltio)fenil]propiona-
5 to de metilo (16,1 g) en forma de un aceite.

! Se añadieron al éster resultante azufre (2,2 g)
y morfolina (8,5 g) y la mezcla se agitó a 140-150°C duran-
te 5 horas. Se añadió cloroformo a la mezcla resultante.
La solución se lavó con ácido clorhídrico diluido y agua,
10 y se concentró obteniéndose dl-2-[4-(4'-metil-2'-morfolinotio
carbonilmetilfeniltio)fenil]propionato de metilo crudo
(21 g).

El compuesto tiomorfolida anterior se disolvió
en una mezcla de ácido acético (93 ml), ácido sulfúrico con-
centrado (16,6 ml) y agua (31 ml) y la solución se calentó
15 a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió
en agua y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo.
La capa cloroformica se lavó con agua y después se extrajo
con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Los extractos
20 se acidificaron con ácido clorhídrico diluido y se extrajo
con cloroformo. Por concentración de los extractos deseca-
dos se obtuvo un aceite que se disolvió en tolueno (20 ml)
con calentamiento. La solución se enfrió en un baño de hie-
lo. El precipitado cristalino se recogió y recristalizó en
25 tolueno obteniéndose el compuesto del título (5,2 g, 32%),
punto de fusión 144-145°C.

Se prepararon los compuestos siguientes substan-
cialmente del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1:

Acido 4-(2'-carboximetilfenoxi)fenilacético, p.f.
30 150-152°C.

1 Acido $d\ell$ -2-[4-(2'-carboximetilfenoxi)fenil]propiónico, p.f. 170-172°C.

Acido 4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)fenilacético, p.f. 159-160°C.

5 Acido $d\ell$ -2-[4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)fenil]propiónico, p.f. 129-132°C.

Ejemplo de Referencia 2

Acido 2-(4'-etoxicarbonilfenoxi)benzoico:-

10 Se añadió carbonato de potasio (14 g) a una solución de ácido 2-yodobenzoico (50 g) en nitrobenceno (50 ml) a 140-150°C, con agitación. La mezcla se agitó durante 10 minutos más después de la adición. Después se añadieron
15 4-hidroxibenzoato de etilo (33,5 g), carbonato de potasio (28 g) y cobre (3 g). La mezcla se agitó a 150-160°C durante 30 minutos y se dejó enfriar. Después de la adición de agua, la mezcla se filtró y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se recogió y se recristalizó en etanol diluido obteniéndose el compuesto
20 del título (42 g, 72%), p.f. 152-153°C.

Se prepararon los compuestos siguientes substancialmente del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2:

Acido 2-(4'-acetilfenoxi)benzoico, p.f. 152-153°C.

25 Acido 2-(4'-etoxicarbonilfenoxi)-5-metilbenzoico, p.f. 80-90°C.

Acido 2-(4'-acetilfenoxi)-5-metilbenzoico, p.f. 144-145°C.

Ejemplo de Referencia 3

30 Acido 4-(2'-carboximetilfenoxi)fenilacético:-

1 i) Una solución de ácido 2-(4'-etoxicarbonilfenoxi)benzoico (35 g) en tetrahidrofurano seco (120 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (9,3 g) en tetrahidrofurano seco (300 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas, y después se destruyó el exceso de hidruro de litio y aluminio mediante la adición cuidadosa de agua. La mezcla se concentró y se añadió al residuo ácido clorhídrico diluido. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo y los extractos se lavaron con agua. Por concentración de los extractos secos se obtuvo alcohol 4-(2'-hidroximetilfenoxi)benzílico bruto (25 g) en forma de un aceite.

15

IR) película cm^{-1} : 3300 (OH)
máx

20 ii) Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (51 g) a una solución del compuesto alcohólico anterior en cloroformo (200 ml) a temperatura ambiente, y después se calentó a reflujo la mezcla durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. Una solución del residuo en tolueno se lavó con solución acuosa de carbonato potásico y agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Por concentración de la solución se obtuvo el cloruro de 4-(2'-clorometilfenoxi)benzilo (27 g) en forma de un aceite, que no mostró banda debida a hidroxilo en su espectro IR.

25

30 iii) Una solución del compuesto cloruro anterior y cianuro de sodio (13,5 g) en una mezcla de dioxano (100 ml), etanol (100 ml) y agua (50 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas con agitación, seguido de separación del disolvente en vacío. Una solución del residuo en tolueno se

1 -lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se
concentró en vacío obteniéndose 4-(2'-cianometilfenoxi)ben-
cil nitrilo crudo (23,3 g) en forma de aceite.

5 IR) película cm^{-1} : 2240 (C≡N).
máx

iv) Una solución del compuesto nitrilo anterior
e hidróxido de potasio (38 g) en una mezcla de etanol (300
ml) y agua (75 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas
con agitación. Después de evaporación del etanol en vacío
10 el residuo se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo
con cloroformo. Los extractos se lavaron con agua, se seca-
ron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo
oleoso se disolvió en tolueno con calentamiento y la solu-
ción se enfrió en un baño de hielo. El precipitado crista-
lino se recogió y recristalizó en una mezcla de etanol y
15 tolueno obteniéndose el compuesto del título (18,5 g), p.f.
150-152°C.

Los compuestos siguientes fueron preparados subs-
tancialmente del mismo modo que el Ejemplo de Referencia 3:

20 Acido $d\ell$ -2-[4-(2'-carboximetilfenoxi)fenil]pro-
piónico, p.f. 170-172°C.

Acido 4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)fenilacé-
tico, p.f. 159-160°C.

25 Acido $d\ell$ -2-[4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)-
fenil]propiónico, p.f. 129-132°C.

Ejemplo de Referencia 4

Acido $d\ell$ -2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxe-
pin-2-il)propiónico:-

30 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 usando

1 -ácido $d\ell$ -2-[4-(2'-carboximetilfenoxi)fenil]propiónico en lugar del ácido $d\ell$ -2-[4-(2'-carboximetil-4'-metilfenoxi)fenil]propiónico, se obtuvo el compuesto del título, p.f. 152-154°C.

5

Ejemplo 11

por 1.000 tabletas

	Acido $d\ell$ -2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[<u>b,f</u>]-oxepin-2-il)propiónico (compuesto A)	25 g
10	Almidón de maíz	28 g
	Lactosa	60 g
	Celulosa microcristalina	30 g
	Hidroxipropilcelulosa	5 g
	Acido silícico anhidro ligero	1 g
15	Estearato magnésico	1 g

Los componentes anteriores fueron mezclados, granulados y comprimidos, mediante un método convencional, formando 1.000 tabletas cada una de las cuales pesaba 150 mg.

20

Ejemplo 12.

por 1.000 cápsulas

	$d\ell$ -2-(8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz[<u>b,f</u>]-oxepin-2-il)propionato de 2-(2-hidroxi)etilo (Compuesto E)	25 g
25	Almidón de maíz	60 g
	Lactosa	30 g
	Celulosa microcristalina	84 g
	Talco	0,5 g
	Estearato de magnesio	0,5 g

30

Los componentes anteriores fueron mezclados, gra-

1 -nulos y llenados en 1.000 cápsulas mediante un método convencional.

Ejemplo 13

por 1.000 cápsulas

5	Acido dl-2-(8-metil-10,11- -dihidro-11-oxodibenzo- [b,f]tiefin-2-il)pro- piónico (Compuesto C) .	25 g
	Almidón de maíz	57 g
	Lactosa	90 g
10	Hidroxipropilcelulosa . .	6 g
	Talco	1 g
	Estearato de magnesio . .	1 g

Los componentes anteriores fueron mezclados, gra-
nulos y llenados en 1.000 cápsulas mediante un método con-
vencional.

Ejemplo 14

por 1.000 supositorios

20	Acido dl-2-(8-metil-10,11- -dihidro-11-oxodibenz- [b,f]oxepin-2-il)pro- piónico (Compuesto A) .	50 g
	Lanolina anhidra	80 g
	Witepsol W35	1.370 g
25	(glicéridos de ácidos gra- sos saturados, un produc- to de Dynamit Nobel Che- micals).	

Con los compuestos anteriores se prepararon 1.000
supositorios cada uno de los cuales pesaba 1.500 mg, median-
te un método convencional.

30

3039

1

Ejemplo 15

dl-2-(10,11-dihidro-11-oxodibenz-
[b,f]oxepin-2-il)propionato
de 2-(2-hidroxietoxi)etilo
(Compuesto D)

10 g

5

Alcohol oleílico

10 g

Propilenglicol

150 g

Trietanolamina

10 g

Alcohol isopropílico

500 g

Carbopol 940

10 g

10

(polímero carboxivinílico, un pro
ducto de BF Goodrich Chemical
Division)

Agua purificada

310 g

15

Con los componentes anteriores se prepararon ge-
les al 1% mediante un método convencional.

20

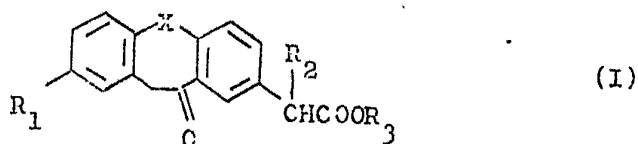
25

30

- REIVINDICACIONES -

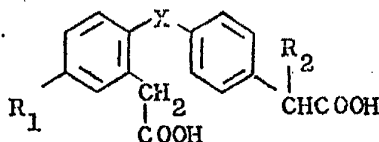
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido acético de fórmula



en la que X es un átomo de oxígeno o azufre, cada uno de R_1 y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo 2-(2-hidroxi)etilo; con tal que cuando R_1 es un átomo de hidrógeno, el grupo

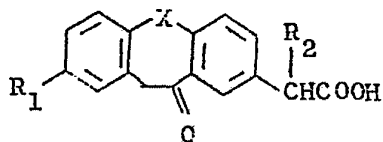
$\begin{matrix} R_2 \\ | \\ -CHCOOR_3 \end{matrix}$ es un grupo distinto de un grupo 1-carboxietilo; y cuando X es un átomo de azufre, tanto R_1 como R_2 son grupos metilo, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables cuando R_3 es un átomo de hidrógeno, que comprende ciclizar un compuesto de fórmula



en donde X es un átomo de oxígeno o azufre, y R_1 y R_2 son

cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; con tal que cuando X es un átomo de azufre, tanto R₁ como R₂ son grupos metilo, para obtener un ácido carboxílico de fórmula

5

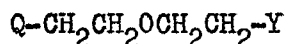


(I')

en la que X, R₁ y R₂ son como se ha definido anteriormente, y, si se desea, convertirle en su sal farmacéuticamente aceptable, y cuando se desea el compuesto de fórmula (I)

10 en el que R₃ es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo, hacer reaccionar el ácido carboxílico de fórmula (I') o uno de sus derivados reactivos, con un compuesto de fórmula

15



en donde Q es un grupo hidroxilo o un grupo funcional que forma ésteres, e Y es un grupo hidroxilo o un grupo protector del grupo hidroxilo convertible en grupo hidroxilo, y si se desea, retirar el grupo protector del grupo resultante.

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde en la fórmula (I), X es un átomo de oxígeno, ambos de R₁ y R₂ son grupos metilo, y R₃ es un átomo de hidrógeno.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde en la fórmula (I), X es un átomo de oxígeno, R₁ es un grupo metilo, y R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno.

25

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde en la fórmula (I), X es un átomo de azufre, ambos de R₁ y R₂ son grupos metilo, y R₃ es un átomo de hidrógeno.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,

en donde en la fórmula (I), X es un átomo de oxígeno, R_1 es un átomo de hidrógeno, R_2 es un grupo metilo, y R_3 es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

5 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde en la fórmula (I), X es un átomo de oxígeno, ambos de R_1 y R_2 son grupos metilo, y R_3 es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

10 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde en la fórmula (I), X es un átomo de oxígeno, R_1 es un grupo metilo, R_2 es un átomo de hidrógeno, y R_3 es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

15 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde en la fórmula (I), X es un átomo de azufre, tanto R_1 como R_2 son grupos metilo, y R_3 es un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

9ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido acético.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

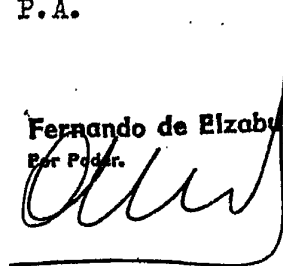
Esta Memoria consta de CUARENTA Y DOS hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18. OCT. 1979

P. A.

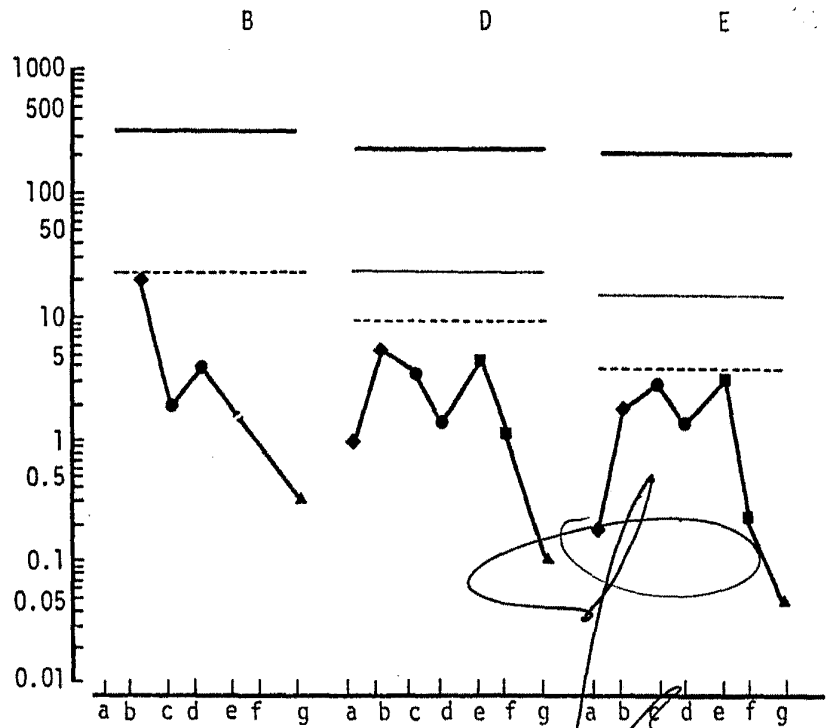
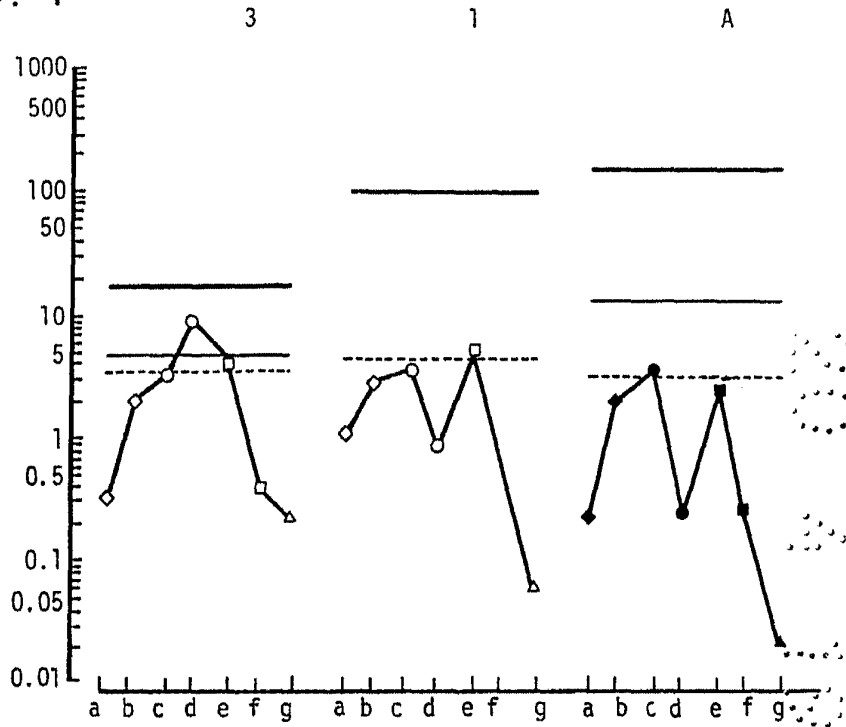
25

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



30
19099
VAL

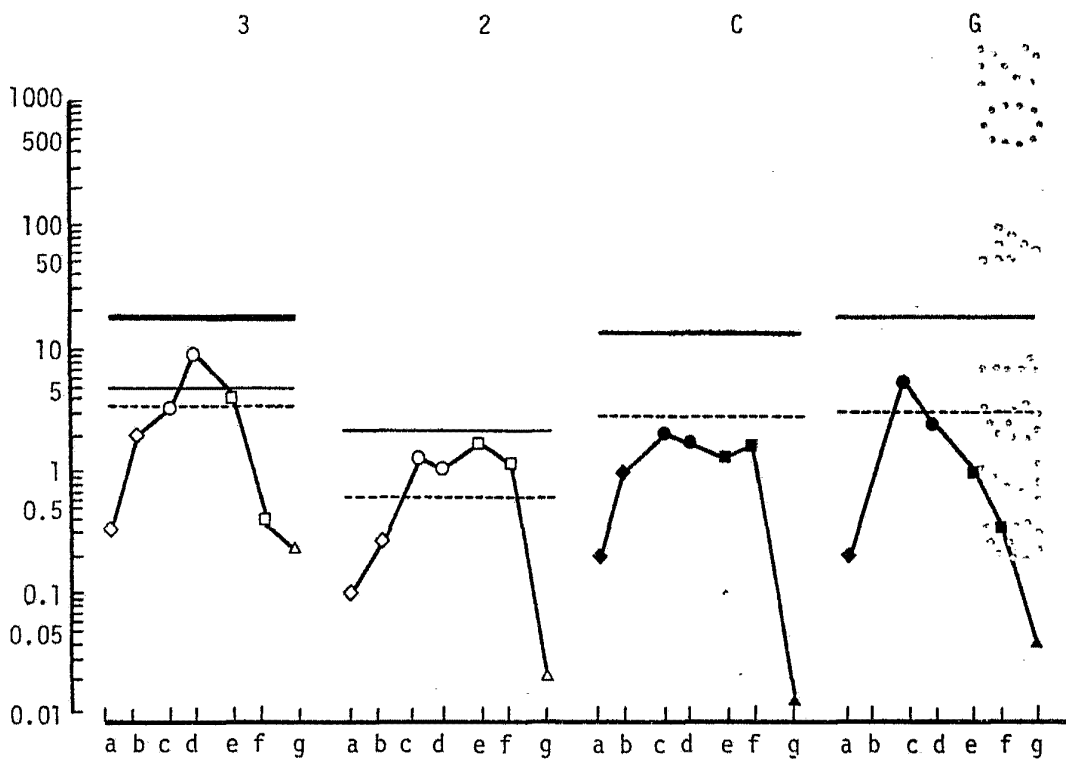
FIG. 1



* :

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

FIG. 2



* :

Fernando de Cazorra
Por Poder.