

364.636



Case 4-2774⁺ E

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I./C.
CLAVE <u>C 0 1 / A 6 1</u>
SUBCLASE <u>D / K</u>

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 5H-dibenz[b,f]azepina y sus sales, a estas nuevas materias así como a los nuevos preparados farmacéuticos y su utilización.

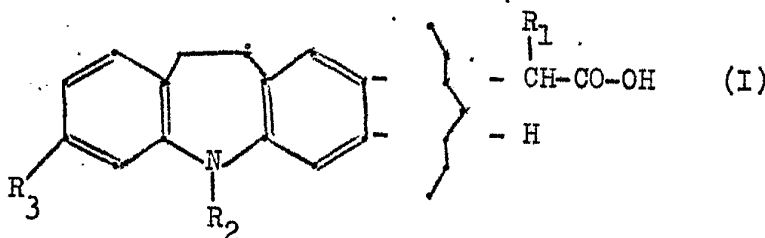
5.

Los compuestos de la fórmula general I,

**POOR
QUALITY**



5.



en la que

R_1 significa hidrógeno o grupo alquílico inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,

10.

R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo y

R_3 significa hidrógeno o cloro,

así como las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I, con bases inorgánicas y orgánicas no se habían descrito hasta el presente.

15.

Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas terapéuticamente. Actúan en general antiinflamatoriamente y antiedematósicamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen ventajosamente solo escasos efectos secundarios gastrointestinales. La actividad analgésica y antiflogística

20.

de los compuestos de la fórmula general I y de las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo esta fórmula general



con bases inorgánicas y orgánicas se puede determinar en diferentes ensayos standard. Como método para mostrar la actividad analgésica se cita el "writhing test" descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957).

5. En este ensayo se averiguó la dosis necesaria de sustancias de ensayo, cuya administración puede efectuarse oral o parentéricamente para impedir el síndrome efectuado en ratones mediante inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona. La actividad antiflogística se mostró por ejemplo en la acción
10. disminuidora de hinchazón de la sustancia de ensayo tras administración oral o paréntérica en el edema Bolus-alba de la pata de rata, que corresponde al método descrito por G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965). Las nuevas materias según la invención pueden utilizarse oral, rectal o parentéricamente,
15. en especial intramuscularmente, para la terapia de enfermedades reumáticas, artríticas y otras de tipo inflamatorio. Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales son apropiados como absorbedores de ultravioleta para objetos cosméticos, por ejemplo como componentes de cremas protectoras contra el sol.
- 20.

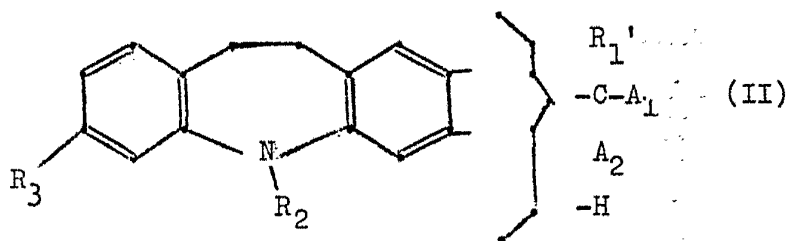
En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes abajo citadas, un grupo alquílico inferior R_1 es por ejemplo el grupo metílico, etílico, o n-propílico. R_2 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, n-butílico o isobutílico.

25.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtiene compuestos de la fórmula general I, en la que R¹ está materializado por un grupo alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo, y sus sales, al dejar reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

R₁' significa un grupo alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo,

A₁ significa un grupo alcóxicarbonílico inferior (-CO-O-alquilo) o el grupo ciano y

15.

A₂ significa un grupo alcóxicarbonílico inferior, un grupo alcóxalílico inferior (-CO-CO-O-alquilo), el grupo ciano o el grupo acético, y

R₂ y R₃ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20.



- con un hidróxido alcalino y en medio orgánico u orgánico-acuoso o, en caso de que ni A_1 ni A_2 sean un grupo ciano, también un alcanolato alcalino en medio exento de agua o, en caso de que A_2 no sea radical acetílico, también con un ácido mineral en medio orgánico-acuoso, de la sal alcalina de un ácido dicarboxílico primeramente obtenido eventualmente al utilizar un hidróxido alcalino, se libera el ácido y se calienta hasta el desdoblamiento de la dosis equimolecular de anhídrido carbónico y eventualmente monóxido de carbono;
5. y un ácido monocarboxílico libre obtenido se transforma en caso deseado en una sal con una base inorgánica u orgánica o bien de una sal obtenida de un ácido monocarboxílico de la fórmula general I se libera este último.
- 10.

- Las reacciones con hidróxidos alcalinos, en especial
15. hidróxido de sodio o potasio, se realizan de preferencia en caliente. Como medio reaccional se utiliza por ejemplo un alcohol inferior, como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, además un alcandiol o un éter monoalquílico del mismo, por ejemplo etilenglicol, 2-metoxietanol o 2-etoxietanol, en
20. donde se adiciona a los disolventes citados eventualmente agua en proporción de volumen de aproximadamente 10:1 a 1:2. Además puede utilizarse como medio reaccional asimismo agua o por ejemplo una mezcla de agua con disolventes etéreos, no solubles en agua, como dioxano o tetrahydrofurano
25. Mientras que en la reacción con hidróxidos alcali-



- nos bajo condiciones reaccionales enérgicas, por ejemplo en una mezcla hirviente de etilenglicol o n-butanol con un poco de agua, se obtiene en el procedimiento precitado directamente sales de ácidos monocarboxílicos de la fórmula general I,
5. bajo condiciones suaves se obtiene por ejemplo en alcanoles inferiores, eventualmente primero sales de ácidos carboxílicos. De éstas se liberan de acuerdo con el procedimiento los ácidos dicarboxílicos correspondientes y a continuación se descompone a compuestos de la fórmula general I.
10. Las materias de partida de la fórmula general II se preparan por ejemplo partiendo de los ésteres de la fórmula general III, en la que X significa un grupo de éster alquílico de ácido carboxílico inferior (grupo alcoxicarbónico inferior) o el grupo ciano, R_1 significa hidrógeno,
15. R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior y R_3 significa hidrógeno o cloro. Se condensa tales ésteres alquílicos inferiores o bien nitrilos, con carbonatos dialquílicos inferiores, ésteres dialquílicos de ácido oxálico inferiores o ésteres alquílicos de ácido acético con ayuda de alcanolatos de metal alcalino en alcanoles inferiores o por ejemplo asimismo en disolventes orgánicos inertes, como benceno o tolueno, y se hace reaccionar los compuestos de metal alcalino de los productos de condensación obtenidos para la introducción del grupo alquílico R_1 ,
20. con haluros alquílicos de 3 átomos de carbono a lo sumo.
- 25.



Los nuevos compuestos de la fórmula general I y las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo esta fórmula, con bases inorgánicas y orgánicas, como ya se citó, pueden aplicarse oral, rectal o parentéricamente, en especial intramuscularmente. Sin embargo para la aplicación exterior pueden elaborarse en bases de pomadas o aceites para el sol.

5.

Como sales son apropiadas para la aplicación terapéutica aquellas bases inorgánicas y orgánicas tolerables farmacológicamente, es decir con bases, que en las dosificaciones que entran en consideración no muestran contra-indicación fisiológica o ejercen una acción deseada, por ejemplo en forma de aplicación paréntérica en especial una acción anestésica local. Sales apropiadas son, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio,

10.

así como sales con etilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietilamina-etanol, etilendiamina, bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etilpiperidina o 2-piperidino-etanol.

15.

La dosis a recibir diariamente del compuesto de la fórmula general I o de sales tolerables farmacológicamente de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas o inflamatorias de cualquier otro género se encuentran entre 2-15 mg/kg, de preferencia 5-10 mg/kg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen

20.

25.



de preferencia de 10-250 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal tolerable farmacéuticamente de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I.

Las formas unitarias de dosis para la administración

5. oral contienen como materia activa de preferencia entre 10% y 90% de un compuesto de la fórmula general I o de una sal tolerable farmacológicamente de un ácido carboxílico que cae bajo esta fórmula general. Para su preparación se combina las materias activas, por ejemplo con vehículos sólidos
10. en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manrita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con laca disuelta en disolventes o mezclas de
15. disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
- 20.

Las siguientes prescripciones aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

25. a) 1000,0 gramos de materia activa se mezclan con



- 550,0 gramos de lactosa y 292,0 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60,0 gramos de almidón de patata, 60,0 gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico, y 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas en caso deseado con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 10.
- b) 200,0 gramos de materia activa se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6,0 gramos de anhídrido silícico coloidal. La mezcla se humedece con una solución de 2,0 gramos de ácido esteárico 6,0 gramos de celulosa etílica y 6,0 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca aproximadamente durante 14 horas y luego se hace pasar por un tamiz III-IIIa. A continuación se mezcla con 16,0 gramos de almidón de maíz, 16,0 gramos de talco y 2,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2,000 gramos de laca, 7,500 gramos de goma arábica, 0,150 gramos de colorante, 2,000 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25,000 gramos de talco y 53,350 gramos de azúcar y se secan. Las
- 15.
- 20.
- 25.



grageas obtenidas pesan 360 mg cada una y contienen 200 mg de materia activa cada una.

- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios,
5. que constan de una combinación de un compuesto de la fórmula general I o de una sal apropiada de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de una materia activa o de una de sus sales
10. apropiadas con polietilenglicoles.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular contienen de preferencia una sal acuosoluble, por ejemplo la sal sódica, de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I, en una concentración
15. de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes apropiados y sustancias tampón.

- El ejemplo siguiente aclara en detalle la realización del procedimiento según la invención, sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las tem-
20. peraturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO

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

5. Una mezcla de 5,5 gramos de éster dietílico del ácido metil-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-malónico, 3,5 gramos de hidróxido potásico, 12 cc de agua y 40 cc de n-butanol se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante 4 horas. Luego se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y el residuo se disuelve en 500 cc de agua. La solución acuosa se extrae con éter, se separa y se acidula con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo cristaliza dos veces en acetato etílico, con lo cual se obtiene el ácido 2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz
- 10.
15. [b,f]azepin-2)-propiónico de punto de fusión 153-157°.

- Análogamente se obtiene el ácido 2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-butírico, punto de fusión 108-113° (en éter/éter de petróleo), partiendo de 10 gramos de éster dietílico del ácido etil-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-malónico (aceite).
- 20.

Las materias de partida se preparan como sigue:

- a) éster dietílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-4H-dibenz[b,f]azepin-2-malónico.



- Una mezcla de 11,8 gramos de éster etílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético y 37 cc de carbonato dietílico se calienta a 80°. A 80° se adiciona en forma de gotas una solución de 1,32 gramos de sodio
5. en 60 cc de etanol absoluto. El etanol se destila luego de la mezcla reaccional. Luego se eleva la temperatura de baño lentamente a 220° y se adiciona una vez más 30 cc de carbonato dietílico. Durante aproximadamente $\frac{1}{2}$ hora se destila 20 cc de carbonato dietílico. El interior del matraz se enfría y se neutraliza con una mezcla de 6,4 cc de ácido acético glacial y 110 cc de agua helada. La mezcla se extrae dos veces con 100 cc de éter cada vez, la solución de éter se lava con solución de bicarbonato potásico 1-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr.
10. El residuo, un aceite amarillo, destila al alto vacío. El éster dietílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-malónico hierve a 190-195°/0,001 Torr.
15. b) Ester dietílico del ácido metil-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-malónico.
20. 0,5 gramos de sodio se disuelven en 80 cc de etanol absoluto. La solución se calienta a 50° y se trata con una solución de 5,9 gramos de éster dietílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-malónico en 15 cc de etanol absoluto. La mezcla se agita durante $\frac{1}{2}$ hora
25. a 50° y luego se adiciona a gotas rápidamente 3,5 gramos



de yoduro metílico. Luego la mezcla reaccional se hierve durante 4 horas bajo agitación y reflujo y se trata a continuación una vez más con 3,5 gramos de yoduro metílico. Tras otra ebullición bajo reflujo durante 2 horas se concentra bajo 11 Torr la mezcla reaccional. El residuo se disuelve en 70 cc de éter. La solución de éter se lava con 10 cc de solución de bisulfito sódico al 10% y 10 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. Se obtiene el éster dietílico del ácido metil-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-malónico como aceite amarillo.

Análogamente se obtiene el éster dietílico del ácido etil-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2)-malónico (aceite), partiendo de 6,3 gramos de éster dietílico del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-malónico.

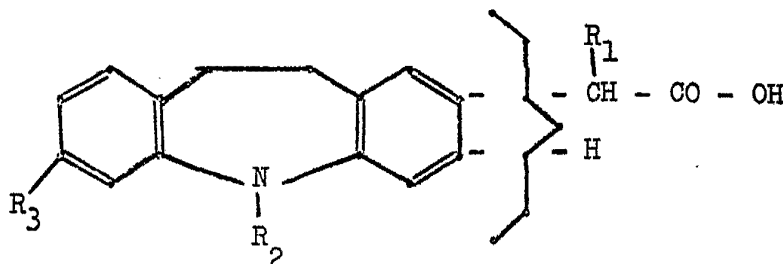


N O T A

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 del 13 de Febrero de 1.969.

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

10.



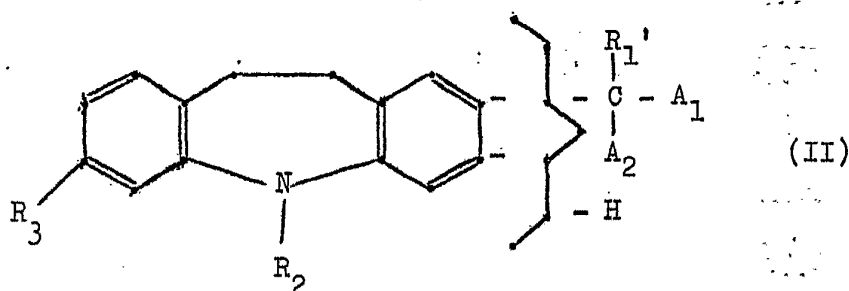
en la que

15. R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,
R₂ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo,
R₃ significa hidrógeno o cloro,



así como las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general:II

5.



10.

en la que

R_1' significa un grupo alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo;

A_1 significa un grupo alcoxicarbonílico inferior ($-\text{CO}-\text{O}$ -alquilo) o el grupo ciano y

15.

A_2 significa un grupo alcoxicarbonílico inferior, un grupo alcoxialquílico inferior ($-\text{CO}-\text{CO}-\text{O}$ -alquilo), el grupo ciano o el grupo acetílico y

R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20.

se deja reaccionar en medio orgánico u orgánico-acuoso con un hidróxido alcalino o, en caso de que ni A_1 ni A_2 sea un grupo ciano, en medio exento de agua asimismo con un alcanolato alcalino o, en caso de que A_2 no sea un



radical acetílico, en medio orgánico-acuoso asimismo con un ácido mineral, de la sal alcalina de un ácido dicarboxílico eventualmente obtenida primeramente en la utilización de un hidróxido alcalino se libera el ácido

5. y se calienta hasta desdoblamiento de la dosis equimolar de anhídrido carbónico y eventualmente monóxido de carbono, y en caso deseado un ácido monocarboxílico libre obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica o bien de una sal obtenida de

10. un ácido monocarboxílico de la fórmula general I se libera este último.

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

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 28 de Febrero 1969
p.a.

P. P. JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ