



Case 4-2774<sup>+</sup> D

364637

SUBSISTENTE TECNICA  
 REGISTRATION I.P.E.  
 CLASE C  
 SUFICENTE D 07

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).

= . =

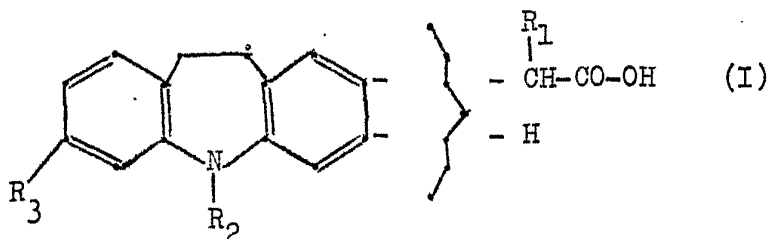
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-  
 miento 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 utili-  
 zación.

5.

Los compuestos de la fórmula general I,

POOR  
QUALITY



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

20. gastrointestinales. La actividad analgésica y antiflogística 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.

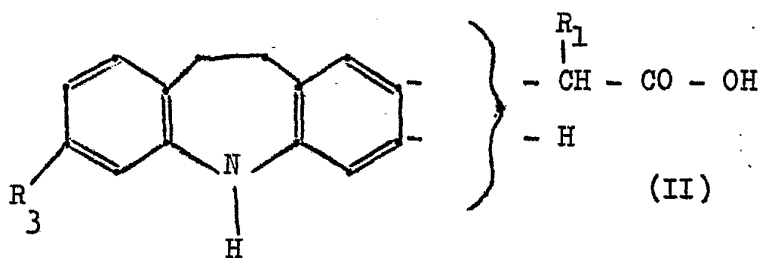
En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes abajo citadas, un grupo alquílico inferior  $R_1$  es por ejemplo el grupo metílico, etílico, o n-propílico.  $R_2$  es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, n-butílico o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

25.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se preparan compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_2$  es diferente de hidrógeno al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general I,

5.



en la que

10.  $R_1$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con un éster apto para reacción de un alcohol inferior y en caso deseado un ácido carboxílico obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base

15. inorgánica u orgánica. Por ejemplo se calienta un compuesto de la fórmula general II en un disolvente orgánico, como por ejemplo cloroformo, benceno, tolueno o metanol, en caso necesario en recipiente cerrado, con un haluro alquílico inferior, como yoduro o cloruro metílico o etílico.

20.



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.

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, 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.

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



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 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 en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; 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 disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

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 arábiga, 0,150 gramos de colorante, 2,000 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25,000
- 15.
- 20.
- 25.
- gramos de talco y 53,350 gramos de azúcar y se secan. Las



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 apropiadas con polietilenglicoles.
- 10.

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 de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes apropiados y sustancias tampón.

- 15.

Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la realización del procedimiento según la invención, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

- 20.



EJEMPLO 1

Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

5. 7,0 gramos de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se calientan en tubo cerrado durante 24 horas a 100° con 14 cc de yoduro metílico y 70 cc de cloroformo. La solución reaccional parda decolora con solución de tiosulfato sódico y se concentra. Tras recristalizar en ciclohexano funde el ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético obtenido a 140-141°.

10. EJEMPLO 2

Acido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

15. 14,0 gramos de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se calientan en tubo cerrado a 100° durante 24 horas con 70 cc de metanol y 28 cc de yoduro metílico. La solución parda se concentra y el residuo se disuelve en cloruro metilénico. La solución decolora con solución de tiosulfato sódico y luego se extrae con solución de carbonato sódico 2-n. Al acidular la fase alcalina, acuosa con ácido clorhídrico 2-n precipita el ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.
20. La fase orgánica se evapora y el éster metílico del ácido 5-metil-10,11-



- dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético obtenido como residuo hierve durante 15 minutos con 200 cc de etanol y 40 cc de lejía de sosa 2-n. Tras el evaporado de la solución y el acidulado del residuo se obtiene la dosis principal de
5. ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético; punto de fusión 140-141°, tras recristalización en ciclohexano.

EJEMPLO 3

Acido 7-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético.

10. 16,0 gramos de ácido 7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético se calientan a 100° en el tubo cerrado durante 24 horas con 70cc de metanol y 28 cc de yoduro metílico. La solución parda se concentra y el residuo se disuelve en cloruro metilénico. La solución decolora con
15. solución de tiosulfato sódico y luego se extrae con solución de carbonato sódico 2-n. Al acidular la fase alcalina, acuosa con ácido clorhídrico 2-n precipita el ácido 7-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético. La fase orgánica se evapora; el éster metílico del ácido 7-
20. cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético obtenido como residuo se libera de impurezas al introducirlo en una mezcla previamente agitada durante 1 hora a 40° de 80 cc de anhídrido acético y 40 cc de ácido fórmico y se



- agita durante 8 horas a 20-25°. Dos horas tras la adición de 100 cc de agua se extrae con acetato etílico, se lava con solución de carbonato sódico 2-n y se concentra. El residuo se cromatografía en 30 veces la dosis de gel silíceo.
5. Se eluye con benceno el éster metílico del ácido 7-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético y se hierve durante 15 minutos con 200 cc de etanol y 40 cc de lejía de sosa 2-n. Tras el evaporado de la solución y acidulado del residuo se obtiene la dosis principal de
10. ácido 7-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético, punto de fusión 156-158° (en éter/éter de petróleo).

#### EJEMPLO 4

15. Sal sódica del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

- Una solución de 13,4 gramos de ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-acético en 50 cc de lejía de sosa 1-n se evapora a 50° bajo 11 Torr hasta sequedad. El residuo, un aceite amarillo, cristaliza en acetato etílico. La sal sódica del ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético funde a 192-194°.
- 20.



EJEMPLO 5

Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene el ácido 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de fusión 121-123°, partiendo de 15 gramos de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

5.

Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene el ácido alfa,5-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de fusión 153-157°, partiendo de 14,5 gramos de ácido alfa-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

10.

Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene el ácido 5-metil-7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético, punto de fusión 175-187°, partiendo de 15,6 gramos de ácido 7-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acético.

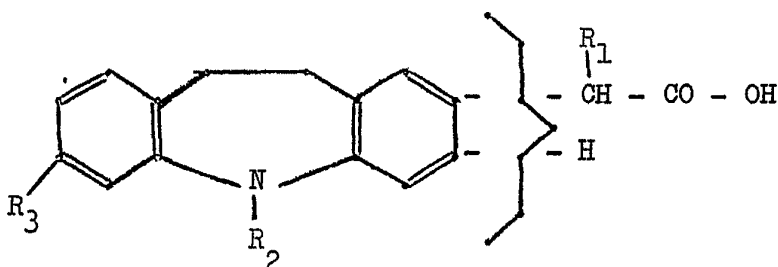


N O T A

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 3055/68 del 29.2.68.

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

10.



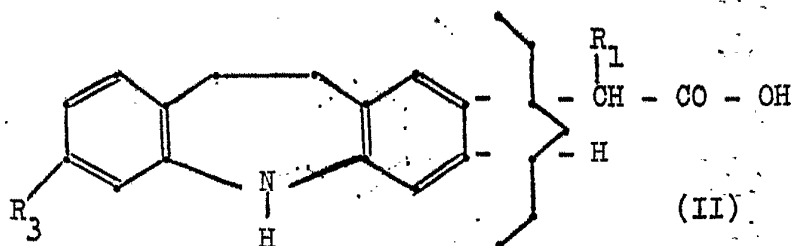
en la que

15. R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,  
R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo,  
R<sub>3</sub> 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

$R_1$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

se hace reaccionar con un éster apto para reacción de un alcohol inferior y en caso deseado un ácido carboxílico

15.

obtenido de la fórmula general I, se transforma en una sal o con una base inorgánica u orgánica.

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 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

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

JAIMÉ ISERN  
P. P.