

Case 4-2955⁺ A

373928



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A 61 C 07</u>
SUBCLASE <u>k d</u>

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

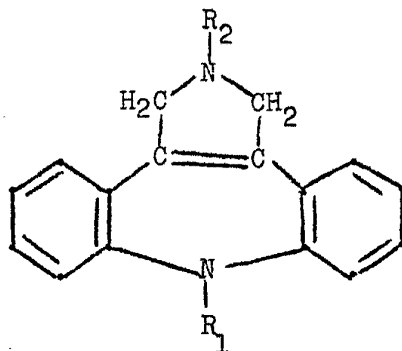
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azepina de la fórmula general I

5.



(I)

10.

en la que

R₁ significa el grupo metílico, etílico o propílico

373928



R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior no ramificado con 1-4 átomos de carbono, un grupo isopropílico y el grupo alílico,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

5.

Como ahora se ha encontrado, tales compuestos poseen, en especial los compuestos, cuyo radical R_2 significa un grupo alquílico inferior, así como las sales de adición de tales compuestos, propiedades farmacológicas interesantes y un índice terapéutico elevado. Actúan en la administración

10.

parentérica, peroral y rectal de amortiguadores centrales, por ejemplo, disminuyen la motilidad, potencian la acción de narcóticos, antagonizan la acción de la amfetamina actúan en "el ensayo de la tracción", actúan antieméticamente, son antagónicos a la serotonina en la pata de rata, actúan analgésicamente en el ensayo de dilatación y reducen la temperatura del cuerpo. Además, muestran acción antihistamínica.

15.

Estas cualidades de acción, que están comprendidas mediante ensayos normalizados escogidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int.Pharmacodyn. 120, 450 (1959), W. Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967) y W. Theobald y R. Domenjoz, Arzneimittelforsch. 8, 18 (1958)], caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de estados de tensión y excitación.

20.

25.

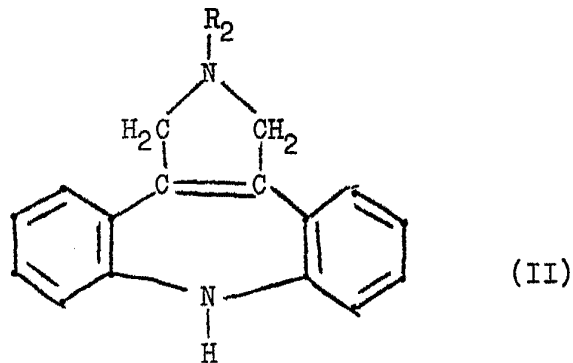
En los compuestos de la fórmula general I R_2 es por ejemplo como grupo alquílico: el grupo metílico, etílico, propílico o butílico.



373928

Según la invención se preparan compuestos de la fórmula general I, al alquilar compuesto de la fórmula general II

5.



10. en la que

R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, de preferencia en presencia de disolventes y agentes de condensación básicos con ayuda de éster de alcoholes de la fórmula general III, aptos para reacción,

15.



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente con ácidos inorgánicos u orgánicos en sus sales de adición.

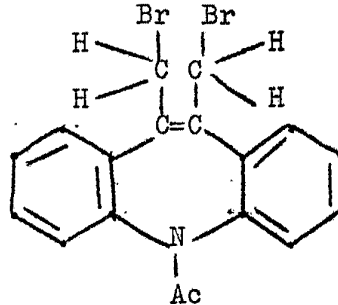
20.

Las materias de partida de la fórmula general II se preparan al hacer reaccionar el compuesto 5-acil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[b,f]azepinico de la fórmula general IV

373928



5.

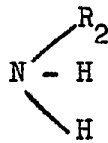


(IV)

en la que

Ac significa el radical de un ácido orgánico,
con una amina de la fórmula general V

10.



(V)

en la que

15. R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

y los compuestos acílicos obtenidos se hidrolizan. Radicales acílicos hidrolizables son por ejemplo los grupos alcanoilicos inferiores, como el grupo acetílico, grupos



373928

- arilcarbonílicos, como el grupo benzoílico, radicales de derivados monofuncionales de los ácidos carbónicos, como por ejemplo el grupo metoxicarbonílico, etoxicarbonílico o fenoxicarbonílico. La hidrólisis puede realizarse
5. con ayuda de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo de hidróxido potásico o sódico, de preferencia a temperatura de ebullición o en un disolvente orgánico conteniendo grupos hidroxílicos, de alto punto de ebullición, como por ejemplo etilenglicol o dietilenglicol, o en un
10. éter monoalquílico inferior de uno de tales glicoles y en especial en un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol. Además, la hidrólisis puede efectuarse por ejemplo asimismo en medio ácido, por ejemplo en ácido clorhídrico alcohólico, o con ayuda de ácido bromhídrico en agua o
15. ácido acético glacial.

- El compuesto 5-acil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[b,f]azepínico de la fórmula general IV se obtiene por ejemplo en el caso del compuesto acetílico, cuando se acila la 10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina (véase
20. Geigy A.G., patente estadounidense nº 3.130.191) con cloruro acetílico para formar 5-acetil-10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina y el producto reaccional se bromo con N-bromo-succinimida. Otros derivados acílicos de la fórmula general IV pueden prepararse análogamente.

373928



Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación eventualmente y en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

5. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia se elige para la reacción disolventes orgánicos, en los que la sal que se origina es difícilmente soluble, en donde puede separarse mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol, acetona, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 10.

- Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de bases libres de sales de adición de ácidos tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables o no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuesto de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico,
- 15.
- 20.
- 25.

373928



el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

5. Las nuevas materias activas se administran, como ya se citó anteriormente, peroral, rectal o parentéricamente. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente oscilan entre 0,1 mg/kg y 10,5 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 5-200 mg de una materia activa según la invención o de una de sus sales tolerable farmacéuticamente.
10. Las formas unitarias de dosis para la utilización pororal contienen como materia activa de preferencia entre 1-90% de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales tolerable farmacéuticamente. Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con materias de vehículo sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como es-
- 15.
- 20.
- 25.

373928



- tearato magnésico o calcico, o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azucar concentradas, que pueden contener por ejemplo todavia goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
- 5.
10. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas partidas contienen la materia activa de preferencia como granulado, por ejemplo
15. en mezcla con materias de relleno, como almidón de maiz, y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, en eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa está disuelta o suspendida de preferencia
20. en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.
- Como formas unitarias de dosis para la utilización rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa o de una sal apropiada de la misma con una
- 25.



373928

masa de base de supositorios. Como masas de base de supositorios son apropiadas por ejemplo los triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores. Además son apropiadas

5. asimismo las cápsulas rectales de gelatina, que constan de una combinación de la materia activa o de una sal apropiada de la misma y de una masa de base. Como masas de base son apropiadas por ejemplo los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.

10. Las ampollas para la administración paréntérica, en especial intramuscular contienen en solución acuosa, de preferencia una sal acuosoluble de una materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizadores apropiados y sustancias

15. tampón.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas:

a) 250 gramos de clorhidrato de 2-etil-1,2,3,8-

20. tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina se mezclan con 175,80 gramos de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata,

25. 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se

373928



prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que eventualmente pueden estar provistas con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

5. b) Se prepara un granulado a partir de 250 gramos de clorhidrato de 2-etil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que tras el secado se mezcla con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábica, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 20 mg de materia activa cada una.
- 10.
- 15.

- c) para preparar 1.000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezclan 25 gramos de clorhidrato de 2-propil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina con 248,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv. V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maiz seco
- 20.
- 25.



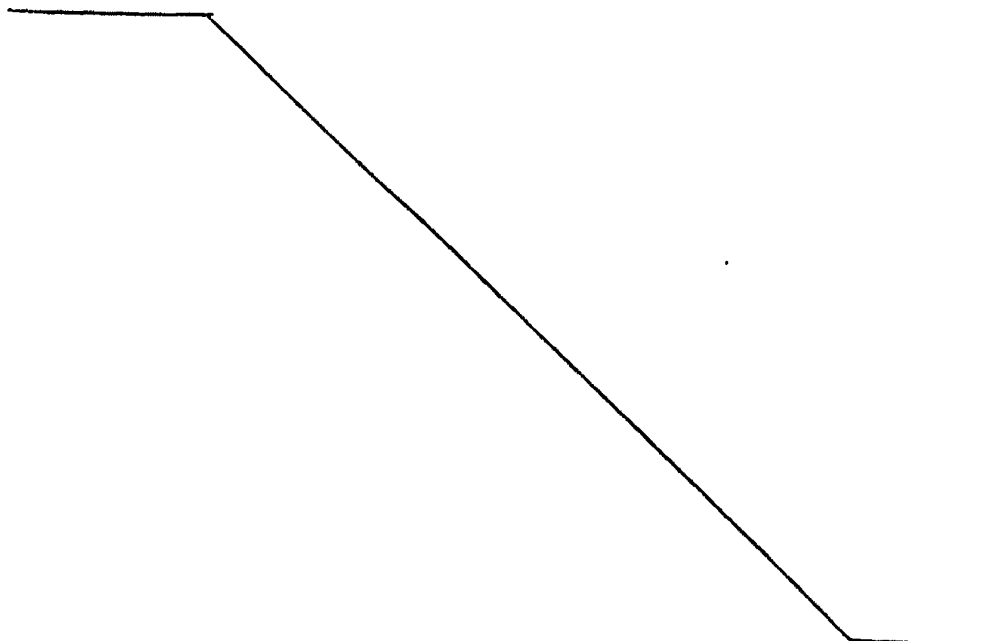
373928

y 15,0 gramos de talco y se llenan homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

5. d) Se elabora una masa de base para supositorios a partir de 2,5 gramos de clorhidrato de 2-propil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina y 167,5 gramos de Adeps solidus y con ellos se cuelean 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.

10. e) Con una solución de 25 fgramos de clorhidrato de 2-etil-8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[2,3-d]azepina en un litro de agua se llenan 1000 ampollas y se esterilizan. Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.

15. Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius



373928



EJEMPLO 1

- a) 7,8 gramos de 2-etil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo [b,f]pirrol[3,4-d]azepina se introducen agitando en 40 cc de dimetilformamida; a una temperatura de 25-35° se trata
5. esta suspensión con 0,8 gramos de hidruro sódico. A continuación, la mezcla reaccional se agita todavía durante 1 hora a 80°, se enfría a 20° y a esta temperatura se adiciona a gotas en el término de 30 minutos una solución de 5,1 gramos de yoduro propílico en 15 cc de benceno absoluto.
10. Luego, la mezcla reaccional se agita durante 18 horas entre 50 y 55°, a continuación se enfría a 20° y se trata con agua y éter. La fase orgánica se separa y se extrae con ácido clorhídrico 2n. Del extracto clorhídrico precipita con amoníaco concentrado la base libre y se fija con éter dietílico. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra totalmente en el evaporador rotativo. El residuo, que recristaliza en alcohol, produce la 2-etil-8-propil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina de punto de fusión
15. 105-107°. 2 gramos de la base obtenida se disuelven en 20 cc de acetona y se trata con una solución de 0,87 gramos de ácido oxálico en 5 cc de etanol absoluto, con lo cual se separa por cristalización el oxalato, punto de fusión (tras la recristalización en etanol absoluto) 192-194°.
- 20.

373928



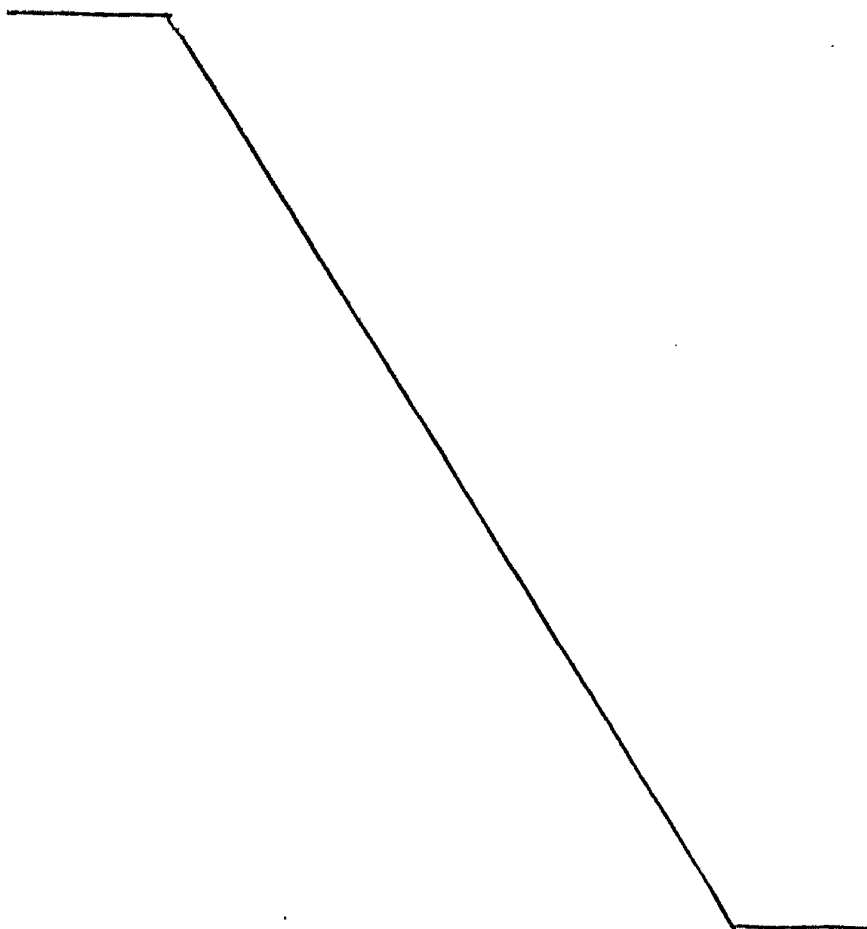
En forma análoga se obtienen:

b) la 2,8-dimetil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina, punto de fusión 120-121° (en etanol), el oxalato, punto de fusión 230-232°;

5. c) la 2-etil-8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina, oxalato, punto de fusión 208-210° (en metanol);

d) la 2-alil-8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina, punto de fusión 137-139° (en etanol absoluto), metansulfonato, punto de fusión 194-196°.

10.



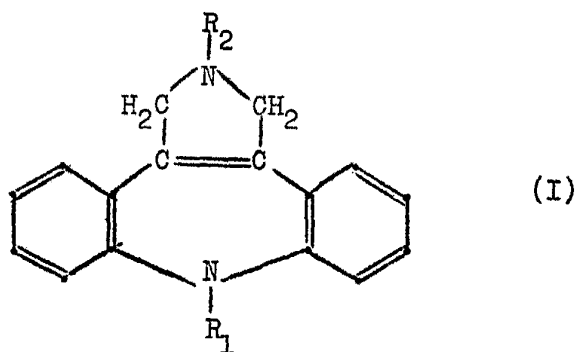


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes suizas núms. 16097/69 del 29.10.69

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azepina de la fórmula general I,

10.



15. en la que

R_1 significa el grupo metílico, etílico o propílico,
 R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior no ramificado con 1-4 átomos de carbono, un grupo isopropílico y el grupo arílico,

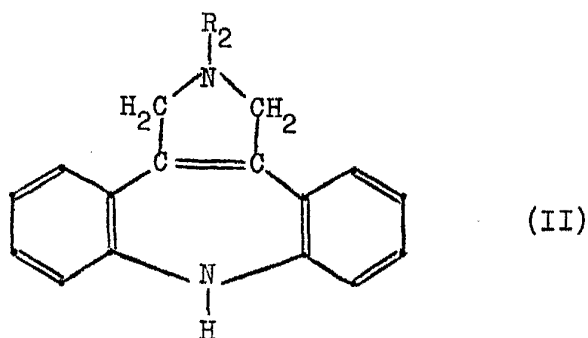
20. así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u



373928

orgánicos, caracterizado porque se alquila un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

de preferencia en presencia de disolventes y agentes de condensación básicos con ayuda de un éster apto para reacción

15.

de alcoholes de la fórmula general III,



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

20.

y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente con ácidos inorgánicos u orgánicos en sus sales de adición.



373928

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de azepina.

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

Madrid, a 26 de Noviembre de 1969

p.a.

JUAN E. BARRERA
F. P.
Firmado: ROQUE BARRERA BARRERA