



Case 4-2955 C

373930

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>607</u> <u>AG1</u>
SUBCLASE <u>d</u> <u>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 AZEPINA", a favor de la firma J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

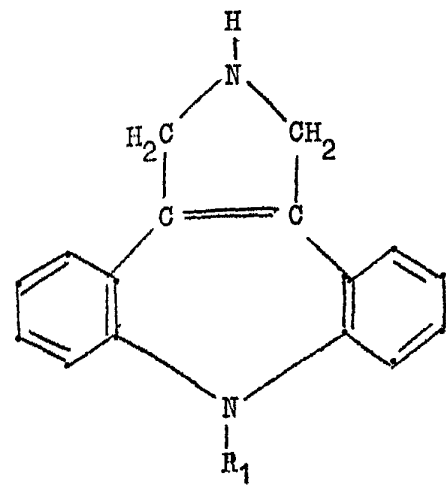
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.

10.



(I)

373930



en la que

R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico, etílico o propílico

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

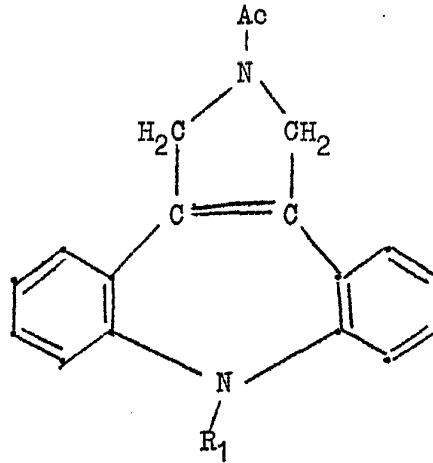
Como ahora se ha encontrado, tales compuestos poseen, así como las sales de adición de tales compuestos, propiedades farmacológicas interesantes y un índice terapéutico elevado. Actúan en la administración parentérica, peroral y rectal de amortiguadores centrales, por ejemplo, disminuyen la motilidad, potencian la acción de narcóticos, antagonizan la acción de la anfetamina, actúan en "el ensayo de la tracción", actúan antieméticamente, son antagonistas 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. 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.

Los compuestos de la fórmula general I se preparan al hidrolizar un compuesto de la fórmula general II,

373930



5.



10.

en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I y

Ac significa el radical acílico de un ácido orgánico,

y un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma

15.

eventualmente en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20.

En las materias de partida de la fórmula general II, Ac es en especial el radical acílico del ácido cianico, del ácido clorofórmico, de un semiéster de ácido carbónico o de ácido tiocarbónico, de un ácido alcancarboxílico inferior o de un ácido arencarboxílico. Como ejemplos para radicales

acílicos Ac se citan el grupo ciano, clorocarbonílico, metoxicarbonílico, etoxicarbonílico, tercibutoxicarbonílico, fenoxicarbonílico, benciloxicarbonílico, metoxitiocarbonílico,

25.

metiltio-tiocarbonílico, acetílico y benzóílico.

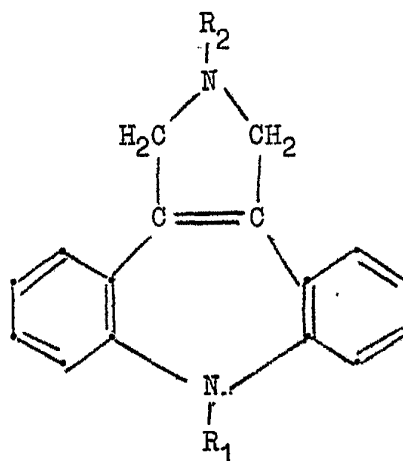
La hidrólisis de los compuestos de la fórmula general

373930



II se efectúa por ejemplo mediante varias horas de calentamiento de tales compuestos en una solución de hidróxido alcalino o acuoso-alcanólica, por ejemplo mediante ebullición en una mezcla de hidróxido potásico o sódico con etanol o metanol y un poco de agua. En lugar de alcoholes inferiores puede utilizarse asimismo otros disolventes conteniendo grupos hidroxílicos, como etilenglicol o sus éteres monoalquílicos inferiores. Además se pueden hidrolizar asimismo compuestos de la fórmula general II, en los que Ac está materializado por CN, el radical acílico del ácido cianico, asimismo mediante calentamiento con un ácido mineral en un medio orgánico-acuoso o acuoso, por ejemplo mediante varias horas de ebullición en una mezcla de ácido fosfórico al 85% y ácido fórmico o mediante calentamiento durante varias horas en ácido bromhídrico al 48% a unos 60-70°.

Las materias de partida de la fórmula general II se preparan por su parte a partir del compuesto de la fórmula general III



(III)

373930



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y

R_2 significa un grupo alquílico inferior, el grupo alílico o bencílico,

5.

al hacer actuar sobre los compuestos citados, un haluro acílico orgánico, por ejemplo un halocianógeno, en especial bromocianógeno, además fosgeno, un éster alquílico de ácido cloroformico, el éster fenílico o el éster bencílico de ácido

10.

cloroformico, el cloruro o bromuro de un ácido alcánico inferior o del ácido benzoico, en especial cloruro acetílico, bromuro acetílico o cloruro benzoílico, a temperatura ambiente o temperatura elevada, con lo cual según la reacción de

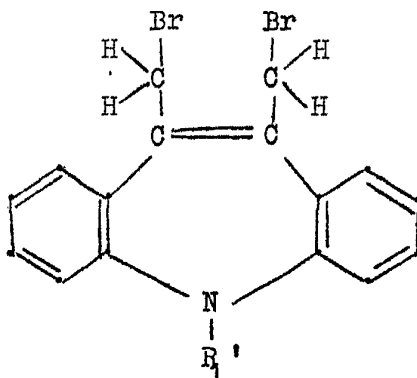
15.

Braun se produce la acilación deseada bajo liberación del haluro alquílico, alílico o bien bencílico correspondiente del grupo R_2 . La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo cloroformo o benceno, o eventualmente asimismo en un exceso en un haluro acílico apropiado como medio reaccional.

20.

Las materias de partida de la fórmula general III se preparan por otra parte al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general IV,

25.



(IV)

373930



en la que

R_1' tiene la significación de R_1 con excepción de hidrógeno o un valor, que puede substituirse mediante hidrógeno,

5. con una amina de la fórmula general V,



10. en la que

R_2 significa un grupo alquílico inferior, alílico o bencílico.

Los compuestos bis-bromometílicos de la fórmula general IV se hacen reaccionar con las bases libres de la fórmula general V en presencia de un disolvente. Disolventes apropiados son aquellos que son inertes bajo las condiciones reaccionales, por ejemplo hidrocarburos, como benceno o tolueno, hidrocarburos halogenados, como cloroformo, alcoholes inferiores, como metanol o etanol. líquidos etéreos; como éter o dioxano, así como alcoholes inferiores, como acetona, metiletilcetona o dietilcetona.

En la reacción según la invención de un equivalente molar de compuestos bis-bromometílicos con un equivalente molar de bases libres se desdoblan dos equivalentes molares

373930



de ácido bromhídrico, que se enlazan en la base en exceso de la fórmula general V.

- Una materia de partida de la fórmula general IV, la 5-metil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[b,f]azepina se obtiene por ejemplo como sigue: se parte de 5-metil-5,11-dihidro-10H-dibenz[b,f]azepin-10-ona, que se transforma con amida sódica en el derivado 11-sódico. El derivado sódico se metila con yoduro metílico para formar 5,11-dimetil-5,11-dihidro-10H-dibenz[b,f]azepin-10-ona. El producto de metilación produce según Grignard con magnesio y yoduro metílico, el 5,10,11-trimetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]-azepin-10-ol, que se deshidrata con ayuda de ácido polifosfórico para formar la 5,10,11-trimetil-5H-dibenz[b,f]azepina. Por último el producto reaccional se bromo con N-bromo-succinimida.
15. 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. 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, de donde puede separarse mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol. acetona, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 20.
- 25.

373930



- 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 betahidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, 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.

- 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 tolerables farmacéuticamente.



373930

- Las formas unitarias de dosis para la utilización peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1-90% de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Para su preparación
5. 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 estearato magnésico
10. o cálcico, o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca que está disuelta en disolventes
15. o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
- 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 en mezcla con materias de relleno, como almidón de maiz, y/o deslizantes,
20. como talco o estearato magnésico, en eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico.
- 25.

373930



En las cápsulas blandas, la materia activa está disuelta o suspendida de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.

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

20. Las ampollas para la administración parentérica, 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 tampón.

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

373930



5. a) 250 gramos de sustancia activa 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, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se 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.
- 10.
15. b) Se prepara un granulado a partir de 250 gramos de sustancia activa, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que tras el secado se mezcla con 56,6 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.
- 20.
25. c) Para preparar 1.000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezclan 25 gramos de sustancia activa con 248,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece

373930



- 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 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 sustancia activa 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 gramos de sustancia activa en un litro de agua se llenan 1.000 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.
20. EJEMPLO 1
- a) 22 gramos de 2-alil-8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina se disuelven en 250 cc de benceno absoluto y se calienta hasta ebullición bajo agitación. En el término de 30 minutos se adiciona a gotas una solución de

373930



- 9,5 gramos de éster etílico del ácido clorofórmico en 100 cc de benceno absoluto y se destila simultáneamente el cloruro alílico formado. Tras finalizar la adición a gotas se calienta todavía durante 1 hora a reflujo hasta ebullición,
5. luego se enfría a temperatura ambiente. La solución bencénica se lava con ácido clorhídrico 2n, luego con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío a un pequeño volumen, con lo cual se separa por cristalización la 2-carboetoxi-8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol
10. [3,4-d]azepina de punto de fusión 129-131°;
- b) 18 gramos de 2-carboetoxi-8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina se calienta hasta ebullición a reflujo durante 6 horas con una solución de 18 gramos de hidróxido potásico en 180 cc de etanol absoluto. Luego
15. el etanol se destila de la mezcla reaccional en el evaporador rotativo, el residuo se trata con 200 cc de agua y se agota con éter. La solución etérica se deslía con 100 cc de ácido clorhídrico 2n, con lo cual precipita el clorhidrato de 8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina.
20. Tras filtrado por succión y lavado con ácido clorhídrico 2n, el producto bruto se seca en cámara de vacío y a continuación recrystaliza en etanol, punto de fusión 274-278° (descomposición).

EJEMPLO 2

25. Análogamente al Ejemplo 2 a) y b) se prepara el pro-

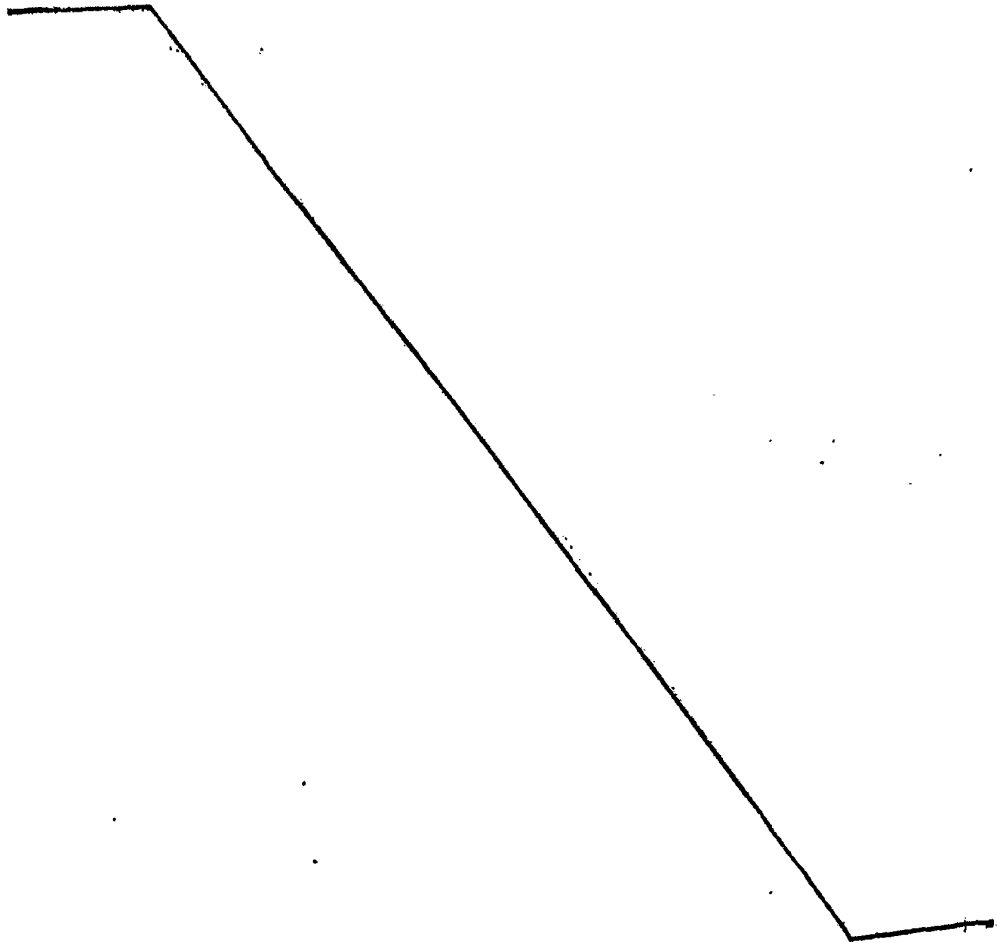
373930



ducto intermedio y producto final siguientes:

5. a) A partir de 13,8 gramos de 2-alil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina y 5,5 gramos de éster etílico de ácido clorofórmico, el producto intermedio 2-carboetoxi-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina (producto bruto); mediante saponificación subsiguiente, el producto final 1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrol[3,4-d]azepina de punto de fusión 222-224° (en benceno); clorhidrato, punto de fusión 261-265° descomposición (en etanol).

= . =



373930

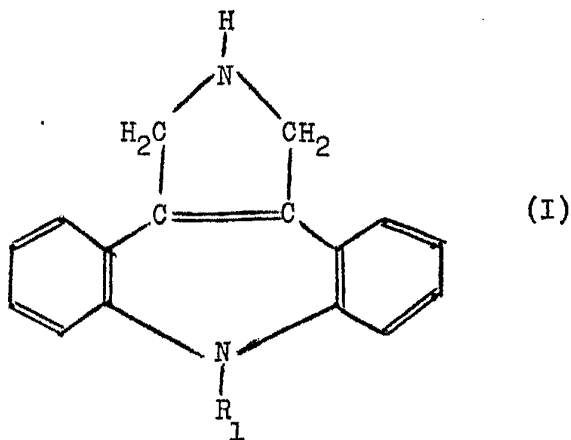


N O T A

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 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

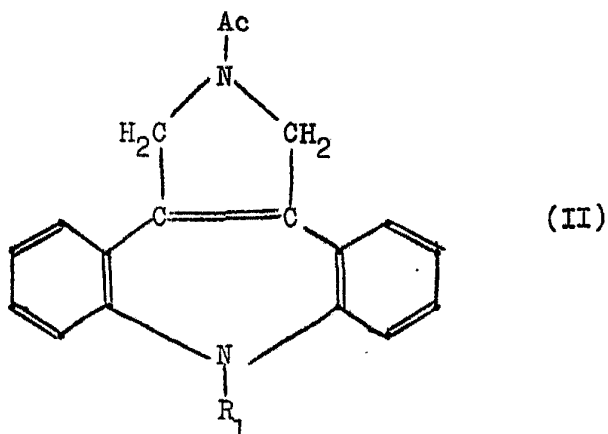
R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico, etílico o propílico,

373930



así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la fórmula general II,

5.



10.

en la que

15.

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y

Ac significa el radical acílico de un ácido orgánico,

20.

y los compuestos obtenidos de la fórmula general I se transforman eventualmente en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

373930



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de Noviembre de 1969

p.a.

Manuel Lozano

Madrid, 26 de Noviembre de 1969