

377 279



Case 4-3001

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C 07 1961
SUBCLASE	D K

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

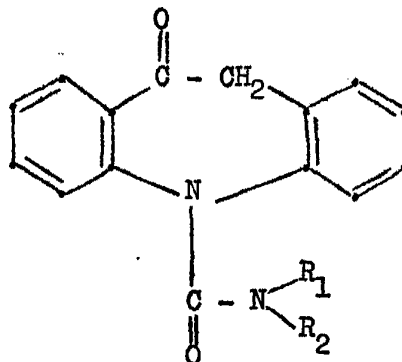
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de azepina, un procedimiento para su preparación, medicamentos, que contienen el nuevo compuesto y su utilización.

Hasta ahora no era aún conocido un derivado de azepina de la fórmula I,



(I)

10.

POOR  
QUALITY

377279

= 2 =

377279

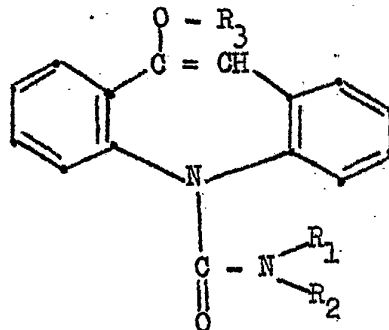


en la que

$R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno.

Como ahora se ha encontrado, este nuevo compuesto, a saber la 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, posee propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico particularmente elevado. En la administración peroral o rectal actúa de amortiguador central, que por ejemplo puede demostrarse en ensayo de observación; además actúa de anticonvulsivo y de relajador muscular central, y contrarresta la reacción combativa del ratón. Estas cualidades de acción, que se determinan mediante ensayos usuales elegidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) y W. Theobald et. al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)], caracterizan al compuesto como apropiado para el tratamiento de trastornos psicósomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino y espasmo general.

Un compuesto de la fórmula I, se prepara según la invención, al hidrolizar un compuesto de la fórmula II



(II)

en la que

377 279

= 3 =



$R_1$  y  $R_2$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I y

$R_3$  significa el grupo metílico.

- La 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-
5. -carboxamida de la fórmula I se prepara al hidrolizar 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida. La hidrólisis se realiza de preferencia en un ácido mineral diluido, por ejemplo en ácido clorhídrico o ácido sulfúrico diluido. Sin embargo puede realizarse en una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, por ejemplo metanol, etanol o dioxano, en presencia de un intercambiador iónico ácido. Tales intercambiadores iónicos son por ejemplo Amberlit<sup>(R)</sup> I R-100 (marca de la firma Röhm und Haas) o Dowex<sup>(R)</sup> (marca de la firma Dow Chemical).
- 10.
15. La nueva materia activa se administra, como se citó anteriormente, peroral o rectalmente. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de la materia activa oscilan entre 2,8 mg/kg y 8,5 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas o supositorios, contienen de preferencia 30-200 mg de una materia activa según la invención.
- 20.
25. Las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen en calidad de materia activa de preferencia entre 10 y 90% de un compuesto de la fórmula I. Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; 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 para formar tabletas o núcleos de gragea. Los núcleos de gragea 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 o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferente.
- 5.
- 10.

- Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como 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 maíz y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y 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 en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden adicionarse asimismo estabilizadores.
- 15.
- 20.

- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios. Como masa de base para supositorios son apropiados por ejemplo los
- 25.

377 279

= 5 =



5. triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos de parafina, los polietilenglicoles o los alcanoles superiores. Además también son apropiadas las cápsulas rectales de gelatina, que constan de una combinación de la materia activa y una masa de base. En calidad de masa de base son apropiados por ejemplo los triglicéridos líquidos, los polietilenglicoles o los hidrocarburos de parafina.

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

10.

a) 500,0 gramos de 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida 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. 15. 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 sicílico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 20. tabletas de 150 mg. de peso y 50 mg. de contenido de materia activa cada una, que puede estar provista eventualmente con ranuras de partición para afinar la dosificación.

b) Se prepara un granulado a partir de 1.000 gramos de 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, 379,0 gramos de lactosa y la solución acuosa de 6,0 gramos de gelatina, que tras el secado se mezcla con 10,0 gramos de anhídrido sicílico coloidal, 40,0 gramos de talco, 60,0 gramos de almidón de patata y 5,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea. Estas se recubren a continuación con un 25. jarabe concentrado de 533,5 gramos de sacarosa cristalina, 30.



20,0 gramos de goma laca, 75,0 gramos de goma arábica, 250,0 gramos de talco, 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 240 mg cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.

5.

c) Para preparar 1000 cápsulas con 75 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 75,0 gramos de 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida con 198,0 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 maíz seco y 15,0 gramos de talco y se llena con él homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

10.

15.

d) Se elabora una masa de supositorios a partir de 10,0 gramos de 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida y 158,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios con 100 mg de contenido de materia activa cada uno.

20.

El ejemplo siguiente aclara la preparación del nuevo compuesto de la fórmula I y de las materias de partida hasta ahora no conocidas, pero sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

25.

EJEMPLO

a) 65 gramos de 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida se hierven a reflujo durante 2 horas con 650 cc de ácido clorhídrico 2-n. Tras el enfriado se succiona el producto reaccional. Tras cristalizar en etanol se obtiene

~~377~~ 279



la 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de punto de fusión 215-216°; rendimiento 49 gramos, 80% del valor teórico.

5.

El compuesto de partida, la 10 metoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, se prepara como sigue:

10.

b) 223 gramos de 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepina (véase J.R. Geigy A.G., patente belga nº 597.793) se calientan a 30° bajo agitación en 1500 cc de tolueno absoluto. En la mezcla reaccional se hace pasar luego una corriente vivaz de fosgeno. La temperatura interna se eleva en el transcurso de 3 horas a 95° y la mezcla reaccional se mantiene a continuación durante 1 hora a esta temperatura. Luego se interrumpe la alimentación de fosgeno, la fuente de calor se elimina y el exceso en fosgeno se expulsa con nitrógeno seco. A continuación se succiona el producto reaccional precipitado. Lo filtrado se concentra bajo vacío de trompa de agua y el residuo recristaliza en etanol. Se obtiene otra dosis del producto reaccional, que junto con la primera fracción recristaliza en etanol, después de lo cual el cloruro 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carbonílico funde a 138°, rendimiento 221 gramos, 77% del valor teórico.

15.

20.

c) 215 gramos del cloruro carbonílico preparado según b) se calientan a reflujo en 2000 cc de etanol. En esta solución hirviente se hace pasar durante 4 horas y bajo agitación amoníaco seco. A continuación, la mezcla reaccional se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 5.000 cc de agua. Los cristales precipitados se succionan y se lavan con agua. El producto húmedo recristaliza en etanol, después de lo cual se obtiene la 10-metoxi-5H-dibenz

25.

3-3-73

= 8 =

377279



[b,flazepin-5-carboxamida de punto de fusión 181º; rendimiento 148 gramos, 73% del valor teórico.

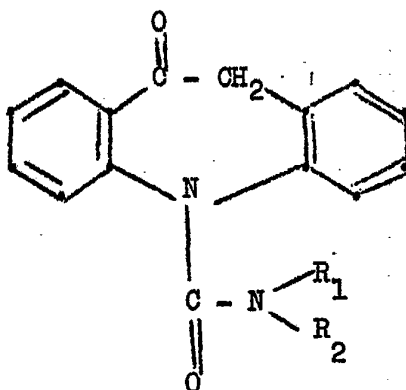
= . =

N O T A

5. 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 3583/69 del 10 de Marzo de 1969.

1. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de azepina, de la fórmula I

10.



(I)

15.

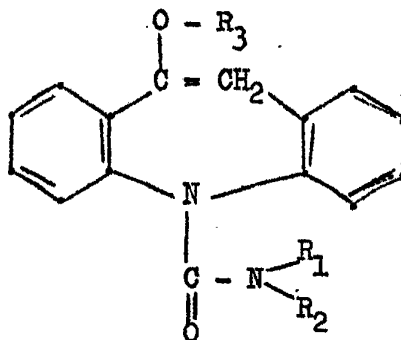
en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan hidrógeno,

caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la fórmula II,

20.

= 9 = 377 279



(II)

5.

en la que

10.

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tiene la significación indicada bajo la fórmula I y

R<sub>3</sub> significa un radical metílico.

2. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de azepina.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Marzo de 1970

P.A.

JAIME ISERN

P.P.

Firmado: JOSE F. NIETO