



CLASIFICACION  
CLASE C-07 A.61  
SUBCLASE D H

Case 4-3028

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

377280

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).

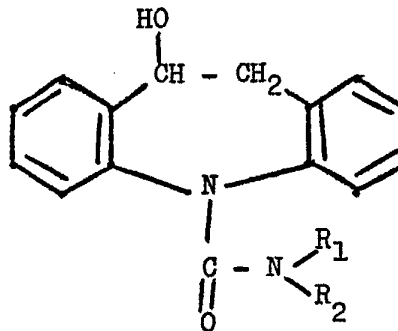
= . =

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,

5.



(I)

POOR  
QUALITY

377280



en la que

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

Como ahora se ha encontrado, este compuesto, a saber la 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-

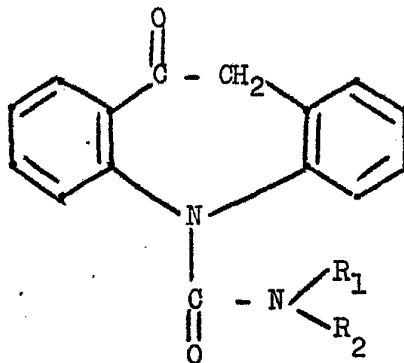
5. carboxamida, posee propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico especialmente elevado. Actúa, en la administración peroral o rectal, de amortiguador central, como puede demostrarse por ejemplo en ensayos de observación;

10. además actúa de anticonvulsivo y de relajador muscular central y contrarresta la reacción combativa del ratón. Estas cualidades de acción, que se demuestran mediante ensayos usuales elegidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int.

15. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittel-Forsch. 17, 561 (1967)], caracterizan al compuesto como apropiado para el tratamiento de trastornos psicossomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino y espasmo cerebral.

Se prepara un compuesto de la fórmula I según la invención, al reducir una cetona de la fórmula II,

20.



(II)

25.



377280

en la que

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

I.

Así, la 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]

5. azepin-5-carboxamida de la fórmula I se prepara al reducir la 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de la fórmula II.

10. La reducción de una cetona para formar el compuesto hidroxilado correspondiente de la fórmula general I se realiza con hidrógeno en presencia de un catalizador, en especial en presencia de cromito de cobre. La hidrogenación catalítica se realiza de preferencia en un disolvente. En calidad de disolvente son apropiados por ejemplo los líquidos etéreos, como dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol o éter dietílico de dietilenglicol.
15. La 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida necesaria como material de partida, se prepara por ejemplo partiendo de 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepina (véase J.R. Geigy A.G., patente belga nº 597.793) como sigue: el éter enólico citado se hace reaccionar con
20. fosgeno en tolueno para formar el cloruro 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carbonílico, que en etanol con amoníaco produce la 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida; este éter enólico se transforma mediante ebullición con ácido clorhídrico diluido en la cetona.

377280



377280

- 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.
5. 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
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.



377280

colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferente.

- 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 maiz 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. 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 triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos de parafina, los polietilenglicoles o los alcoholes 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 po-
- 20.
- 25.

377280



polietilenglicoles o los hidrocarburos de parafina.

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

5. a) 500,0 gramos de 10-hidroxi-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. 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 altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que puede estar provistas eventualmente con ranuras de partición para afinar la dosificación.
- 10.
- 15.
- b) Se prepara un granulado a partir de 1.000 gramos de 10-hidroxi-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 silícico 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
- 20.
25. - jarabe concentrado de 533,5 gramos de sacarosa cristalina,



377280

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-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[w,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 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.



377280

EJEMPLO

5. a) 30 gramos de 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida se hidrogenan en 250 cc de dioxano absoluto bajo adición de 5 gramos de catalizador de cromito de cobre con hidrógeno a 100-110° y 150 atmósferas en un autoclave, durante 6,5 horas hasta el paro de la fijación de hidrógeno. Tras finalizar la reacción se filtra del catalizador y el disolvente se destila bajo vacío de trompa de agua. El residuo cristaliza en etanol. Se obtiene 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de punto de fusión 195-196°; rendimiento 23 gramos, 76% del valor teórico.

10. El producto de partida, la 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, se prepara como sigue:

15. b) 223 gramos de 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepina (véase J.R. Geigy A.G., patente belga nº 597.793) se calienta 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 interior se eleva en el curso de 3 horas a 95° y a continuación se mantiene la mezcla reaccional durante 1 hora a esta temperatura. Luego se interrumpe la alimentación de fosgeno, se elimina la fuente de calor y se desplaza el exceso de fosgeno con nitrógeno seco. A continuación se succiona el producto reaccional precipitado, Lo filtrado se concentra bajo vacío de trompa de agua y el residuo cristaliza en etanol. Se obtiene otra dosis del pro-

20.

25.

377280



ducto 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.

5. c) 215 gramos del cloruro carbonílico preparado según b) se calientan a reflujo en 200 cc de etanol. En la solución hirviente se hace pasar durante 4 horas y bajo agitación amoniaco seco. A continuación se enfría la mezcla reaccional a temperatura ambiente y se vierte en 5000 cc de agua. Los cristales precipitados se succionan y se lavan con agua. El producto bruto húmedo recristaliza en etanol, después de lo cual se obtiene la 10-metoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de punto de fusión 181°; rendimiento 148 gramos, 73% del valor teórico.
- 10.
15. d) 65 gramos de la carboxamida obtenida según c) se hierven a reflujo durante 2 horas con 650 cc de ácido clorhídrico 2-n. Tras el enfriado se succiona el producto reaccional. Tras recristalizar en etanol se obtiene 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.
- 20.

2490972

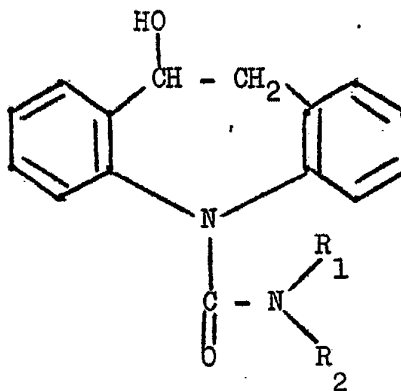
377280



NOTA

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 4844/69 del 31.3.69.

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



(I)

10.

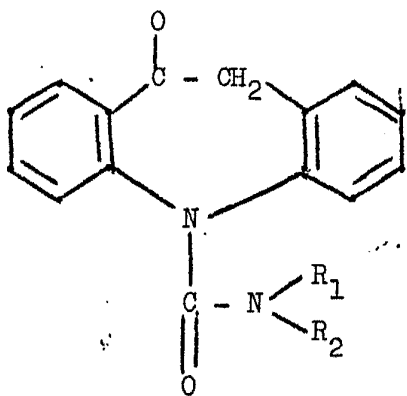
15.

en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan hidrógeno, caracterizado porque se reduce una cetona de la fórmula II,



377280



(II)

5.

en la que

10. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

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 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Marzo de 1970

p.a.

J. JAIME IGLESIAS  
D. D.  
D. D. JOSÉ RODRIGUEZ