

382847



Case 4-3135⁺D

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

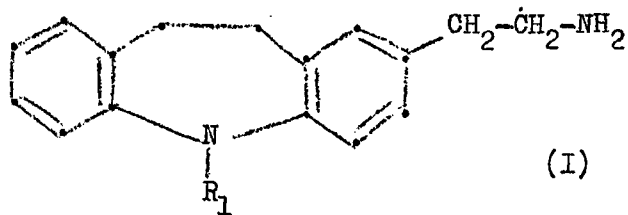
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE LA 5H-DIBENZ[b,f]AZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina con propiedades valiosas farmacológicamente, a sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, al procedimiento para el preparación de estas nuevas materias.

Se ha encontrado sorprendentemente, que los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina que corresponden a la fórmula general I,



en la que

R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico

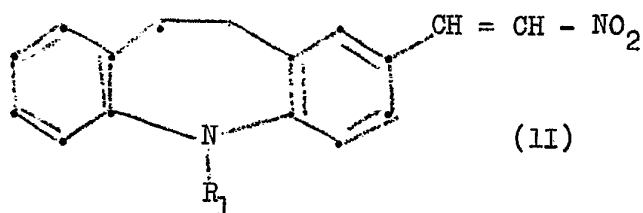


- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Actúan en especial antiinflamatoriamente, antiedematosamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen en forma ventajosa solamente escasas acciones secundarias gastro-intestinales. La actividad antiinflamatoria y analgésica de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos se comprueba en ensayos standard diferentes. La actividad antiinflamatoria se demuestra por ejemplo en la acción amortiguadora de la hinchazón de las sustancias de prueba tras administración oral o parentérica en el edema de Bolus alba en la pata de ratas, que corresponde al método descrito por G. Wilhelmi, Jap.J. Pharmacol, 15, 187 (1965). Como método para mostrar la actividad analgésica se cita el "ensayo de escritura" descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957). En este ensayo se determina la dosis necesaria de las sustancias de ensayo para impedir el síndrome provocado en ratones por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona, cuya administración de sustancias de ensayo puede efectuarse oral o parentéricamente. Las nuevas materias según la invención pueden administrarse oral, rectal o parentéricamente, en especial intramuscular, para la terapia de enfermedades reumáticas, artríticas, y otras inflamatorias.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se preparan compuestos de la fórmula general I al reducir un compuesto de la fórmula general II,

5.



10. en la que

R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

y en caso deseado el compuesto de la fórmula general I obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15.

La reducción de los compuestos de la fórmula general II se efectúa por ejemplo mediante hidruros complejos, como hidruro de litio y aluminio o diborano, o mediante hidrogenación catalítica (Houben. Weyl tomo 11/I, páginas 392-393), por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio-carbono, en una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico.

20.



- La preparación de las materias de partida necesarias para el procedimiento de acuerdo con la invención se parte por ejemplo de 5-metil-, 5-etil- o 5-bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Estos tres compuestos se citan en la
5. patente suiza 399.637 de J.R. Geigy A.G. La preparación del compuesto 5-metílico se describe en Chem.Ber. 93, 392-397 (1960), los otros dos compuestos pueden prepararse análogamente. Los compuestos citados se condensan primeramente con dimetilformamida y oxiclóruo de fósforo según Vilsmeier
10. para formar los 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído 5-substituidos correspondientes [véase para ello B.A. Porai-Koshits, I.Ya. Kvitko y O.V. Favorskii, Zh.Organ. Khim. 1 (8), 1516-1517 (1965), CA 64, 698 d] y por último se transforma con nitrometano en el 2-(2-nitrovinil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído substituido en posición 5, y se escinde hidrogenolíticamente un grupo bencílico eventualmente existente en posición 5 o se escinde con hidrácido.
- 15.

- Las materias de partida de la fórmula general II
20. se obtienen al hacer reaccionar un 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehído eventualmente substituido en posición 5 con hidrógeno, un grupo metílico o etílico con nitrometano, por ejemplo mediante ebullición ácido acético glacial en presencia de acetato amónico o acetato sódico.
- 25.



Si se desea, los derivados básicos de la 5H-dibenz [b,f]azepina de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación 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, como acetona, dioxano, metanol o etanol, o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo, y la sal precipitada se separa inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico a metanol o acetona, o de agua a disolventes miscibles con agua, como acetona o dioxano.

Una parte de la sal se aísla como hidrato o bien se transforma en presencia de humedad de aire en hidratos. Los hidratos son por su parte bien cristalizables, no higroscópicos y, por ejemplo, bien solubles en agua.

Para la utilización como materias activas para medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, si se desea, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente de preferencia en soluciones, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones o no muestran acción o bien muestran acción farmacológica apropiadamente deseada en las dosificaciones que entran en consideración. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden



utilizar, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido embónico o el ácido 1,5-naftalindisulfónico.

- 5.
10. Los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, se administran, como se citó anteriormente, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias para mamíferos oscila entre 1 y 30 mg/kg del peso del cuerpo. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen en cantidad de materia activa de preferencia 10-250 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente.
- 15.

20. En las formas unitarias de dosis para la administración peroral se encuentra el contenido en materia activa de preferencia entre 10% y 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de pa-
- 25.



- tata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de lamina-
ria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelati-
nas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato
magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas
5. o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo
con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener
por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de tita-
nio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de di-
solventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recu-
brimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para
10. 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 primeras
15. contienen la materia activa de preferencia como granulado
en mezcla con 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 se di-
suelve o suspende la materia activa, de preferencia en lí-
20. quidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en don-
de se puede adicionar asimismo estabilizadores.

- Como formas unitarias de dosis para la administra-
ción rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supo-
sitorios, que constan de una combinación de una materia activa
25. con una masa de base para supositorios a base de triglicéridos



naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores, apropiados y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

5. Las soluciones de ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular y además intravenosa contienen por ejemplo un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión acuosa, elaborada con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como eventualmente estabilizadores o una solución acuosa, de preferencia de 0,5 a 10% de una sal de adición de ácido acuosoluble, tolerable farmacéuticamente, de un compuesto de la fórmula general I.
- 10.

15. Como otras formas de aplicaciones parentérica pueden entrar en consideración por ejemplo lociones, tinturas y ungüentos para la aplicación percutanea, elaborados con los agentes auxiliares usuales.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de formas de aplicación diferentes:

20. a) 500 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina, se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz.



Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de dióxido de silíceo altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg

5. de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

b) 25 gramos de materia activa, por ejemplo hemifumarato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de etilcelulosa y 6 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph.Helv.V). El granulado se seca durante aproximadamente 14 horas y luego se golpea por un tamiz III-IIIa.

10. Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan 185 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

25. c) 50 gramos de hemifumarato de 2-(2-aminoetil)-



10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina y 1950 gramos de masa de base para supositorios finamente triturada (por ejemplo manteca de cacao) se mezclan a fondo y luego se funden.

5. De la masa fundida homogéneamente obtenida mediante agitación se cuelean 1.000 supositorios de 2 gramos. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.

10. d) 2,5 gramos de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina y 0,10 gramos de ácido ascórbico se disuelven en agua destilada y se deslíe a 100 cc. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, cada una por ejemplo con 1 cc de capacidad, que corresponde a un contenido de 25 mg de materia activa. Las ampollas llenadas se esterilizan como es usual en caliente.

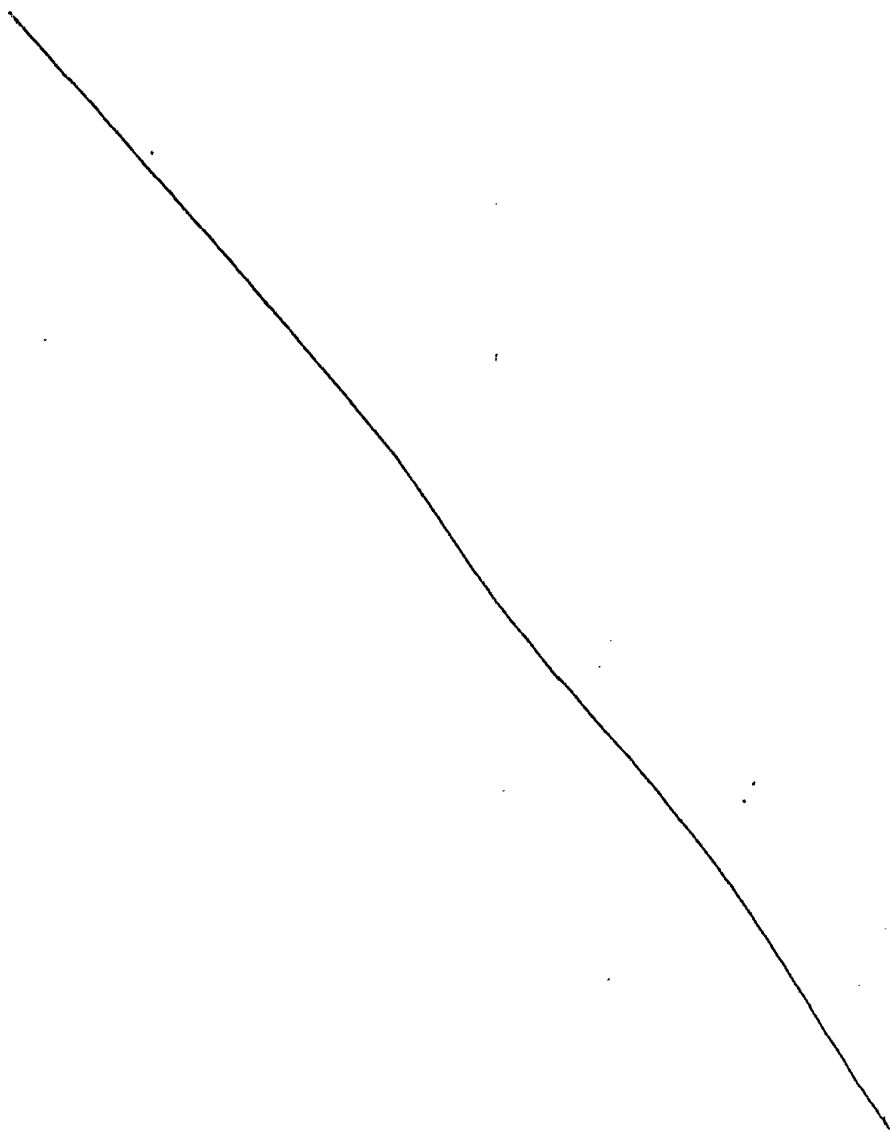
15. e) 2 gramos de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina y 4,4 gramos de glicerina se disuelven en agua destilada para formar 200 cc y con la solución se llenan ampollas de 2 cc cada una con 20 mg de contenido de materia activa cada una.

20. En lugar de la materia activa citada en a) a e) se pueden utilizar por ejemplo asimismo dosis iguales de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina o de clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina.

El ejemplo siguiente aclara en detalle la prepa-



ración de los nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina que corresponde a la fórmula general I, sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.





EJEMPLO 1

a) 2-(2-nitrovinil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina.

5. 2,37 gramos de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-carboxaldehido, 8,8 cc de nitrometano, 0,97 gramos de acetato amonico y 10 cc de benceno se hierven a reflujo conjuntamente durante 2,5 horas, con lo que se separa el agua precipitada con un separador de agua. Luego se deja reposar la solución roja durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se deslíe con 30 cc de benceno. La solución bencénica se lava dos veces con 10 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se deslíe con éter, con lo que precipita en forma cristalina la 2-(2-nitrovinil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Punto de fusión 175-180°.

b) Clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina

-
20. Una solución de 2,5 gramos de 2-(2-nitrovinil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina en 50 cc de tetrahidrofurano exento de agua se adiciona a gotas bajo agitación y a 0-5° a una suspensión de 2,5 gramos de hidruro de litio y aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano exento de agua. A continuación, la mezcla se hierve a reflujo durante



- 3 horas y se enfría a 0-5°. Bajo buena agitación y refrigeración con hielo se adiciona a gotas 2,5 cc de agua, 2,5 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 7,5 cc de agua. Luego se filtra y se lava con 30 cc de tetrahidrofurano. Lo filtrado se concentra bajo 11 Torr y a 50°. El residuo oleoso se disuelve en éter. La solución de éter se lava con agua, luego 3 veces con solución de ácido clorhídrico 2-n y una vez más con agua. Los extractos acuoso-ácidos reunidos se regulan alcalinamente con lejía de sosa 2-n. El aceite precipitado se disuelve en éter. La solución etérica se concentra bajo 11 Torr y a 40°C. El residuo se disuelve en 15 cc de metanol. La solución metanólica se trata con la dosis calculada de ácido clorhídrico 1-n y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo recristaliza dos veces en metanol-éter. El clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina funde a 209-211°.
- 5.
- 10.
- 15.

= . =



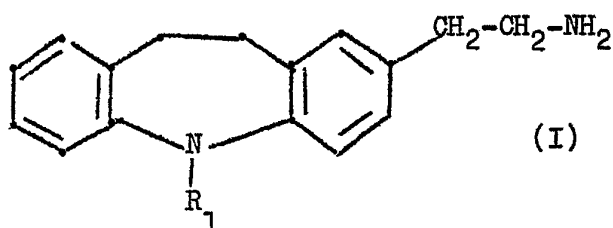


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suíza número del 29.7.70

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

10.



en la que

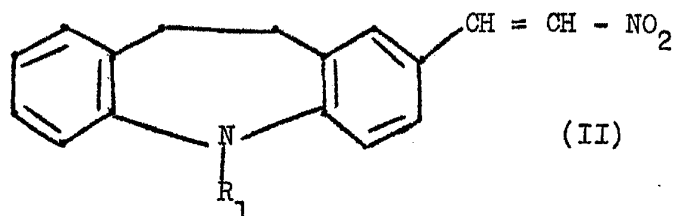
15.

R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

y sus sales de adición con ácido inorgánicos y orgánicos,



caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general II



5.

en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula

I,

10. y el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos de la 5H-dibenz[b,f]azepina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Agosto de 1970

p.a.

JAME ISERN

P. D.

FERRERO - LUIS DANÉ HERRERO