

382848

DIRECCION TECNICA
 CLASIFICACION I.P.C.
 CLASE 604 A61
 SUBCLASE d k



Case 4-3135+E

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).

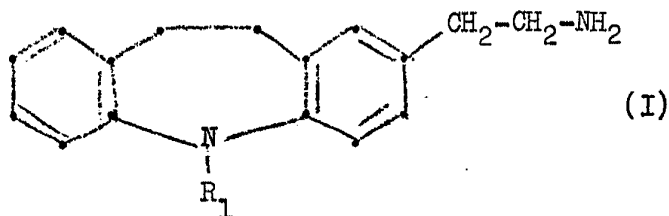
= . =

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 la preparación de estas nuevas materias, así como a los preparados farmacéuticos que contienen tales materias y su utilización.

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

10.



en la que

R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

15.

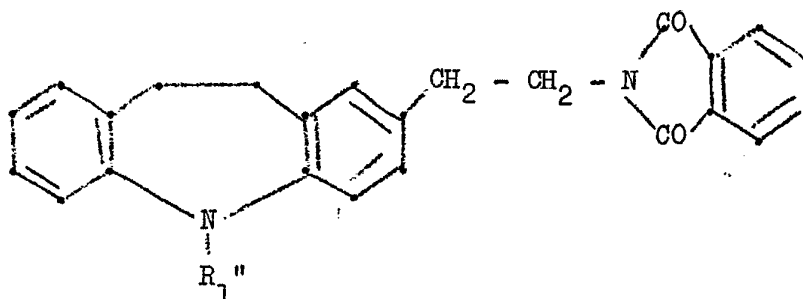


- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Actúan en especial antiinflamatoriamente, antiedematosamente, analgésicamente y antipiréticamente con índice terapéutico favorable y poseen en forma ventajosa solamente escasas acciones secundarias 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 hidrolizar una ftalimida N-substituida de la fórmula general II

5.



10.

en la que

R_1'' significa hidrógeno, el grupo metílico o bencílico,

15.

eventualmente tras reacción precedente con hidrazina, en medio ácido, eventualmente bajo desdoblamiento de un grupo bencílico existente como R_1'' , liberándose si se desea el compuesto de la fórmula general I y transformándose en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



Para la hidrólisis se utiliza un ácido, por ejemplo un ácido mineral diluido, y se calienta la mezcla reaccional. Se realiza una escisión hidrolítica cuidadosa al hervir por ejemplo un compuesto de la fórmula II primero durante algunas horas con hidrato de hidrazina en etanol, y luego al adicionar/^{ácido}clorhídrico diluido y al hervir todavía durante 10-30 minutos para la escisión del derivado de ftalazinona originado como producto intermedio.

10. Para 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-dehidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Estos tres compuestos se citan en la patente suiza 399.637 de J.R. Geigy A.G. La preparación del compuesto 5-metilico 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 oxocloruro de fósforo según Vilsmeier 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 reduce para formar el 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-metanoleno correspondiente, que en el tratamiento con
- 15.
- 20.
25. cloruro de tionilo en piridina o con ácido bromhídrico en



- cloroformo produce 2-clorometil- o bien 2-bromometil-5-
alquil- o -bencil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Me-
diante reacción de las mismas con cianuros alquílicos se
obtienen el 5-metil-, el 5-etil-, o bien el 5-bencil-10,11-
5. dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo. El 10,11-
dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-acetonitrilo se obtiene me-
diante hidrogenolisis del compuesto 5-bencílico corres-
pondiente.
10. Mediante hidrólisis de los nitrilos para formar
los ácidos carboxílicos correspondientes y reduciendo los
últimos con hidruros complejos, por ejemplo con hidruro de
litio y aluminio en tetrahidrofurano, se obtiene los alco-
holes que según métodos usuales se transforman en sus és-
teres aptos para reacción. Por ejemplo se hace reaccio-
15. nar los alcoholes con cloruro de tionilo de piridina para
formar los compuestos 2-cloroetilicos correspondientes
o se transforma con cloruro p-toluensulfónico en piridi-
na en sus ésteres de ácido p-toluensulfónico.
20. Las ftalimidias de la fórmula general II se
preparan al transformar un 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]
azepin-2-etanol arriba descrito substituido eventualmente
en posición 5 con un grupo metílico, etílico o bencílico
en sus ésteres aptos para reacción, por ejemplo en el
éster de ácido p-toluensulfónico o en los haluros subs-
25. tituidos correspondientes, y por último al hacer reac-
cionar con ftalimida potásica.



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

5. 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 se-
10. para 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
15. 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 me-
20. dicamentos 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 forma-
25. ción 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.

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.

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-
quidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en don-
de se puede adicionar asimismo estabilizadores.
20.

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

- 5.
- b) 25 gramos de materia activa, por ejemplo hemifu-
marato de 2-(2-aminoetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina
10. se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gra-
mos 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 aproxima-
damente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un
15. tamiz III (Ph.Helv.V). El granulado se seca durante aproxi-
madamente 14 horas y luego se golpea por un tamiz III-IIIa.
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 ja-
rabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma ará-
biga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silí-
cico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos
20. 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. De la masa fundida homogéneamente obtenida mediante agitación se cuelean 1.000 supositorios de 2 gramos. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.

5.

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.

10.

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.

15.

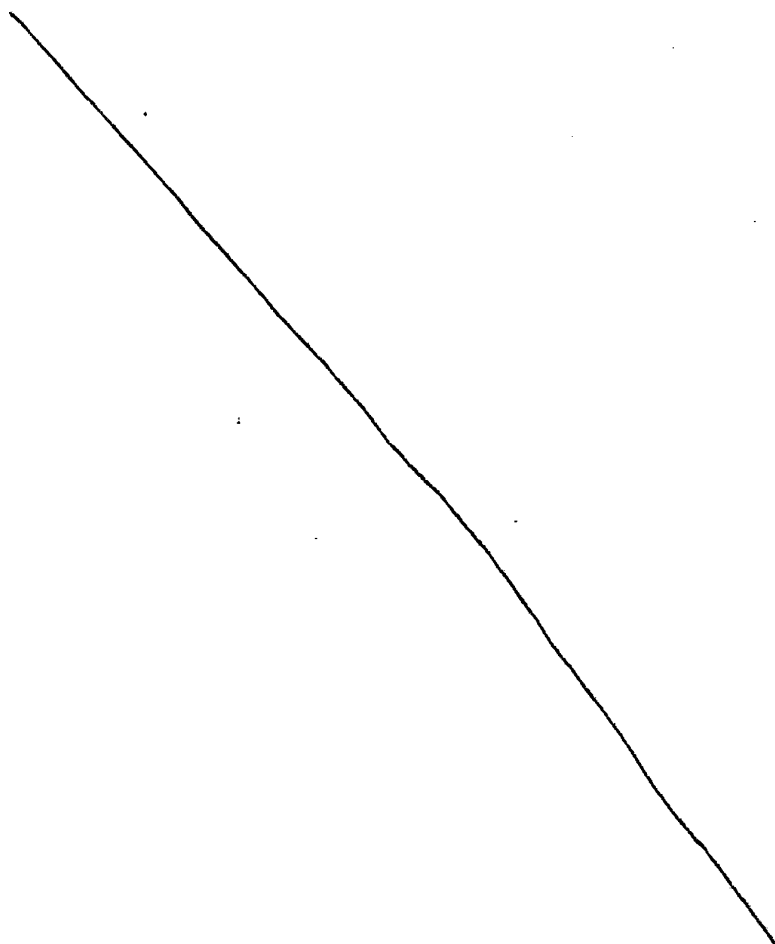
En lugar de la materia activa citada en a) a e) se pueden utilizar por ejemplo asimismo dosis iguales de clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina o de clorhidrato de 10,11-dihidro-5-metil-2-[2-(metilamino)-etil]-5H-dibenz[b,f]azepina.

20.

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) N-[2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-etil]-ftalimida.

5. Una solución de 2,72 gramos de 2-(2-cloroetil)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, y 1,85 gramos de ftalimida potásica en 100 cc de dimetilformamida se calienta durante 15 horas bajo agitación y a 100°. Se destila ampliamente la dimetilformamida bajo 11 Torr y a 60° y el residuo se disuelve en 100 cc de cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se lava con 30 cc de lejía de sosa 2-n, luego con 30 cc de ácido clorhídrico 2-n y 30 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. Se obtiene 2,5 gramos de N-[2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-etil]-ftalimida bruta, que tras recristalización en éter-éter de petróleo funde a 122-125°.

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

20. 1,6 gramos de N-[2-(5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-il)-etil]-ftalimida y 0,26 gramos de hidrato de hidrazina se calientan hasta ebullición bajo reflujo durante 6 horas en 15 cc de etanol. Luego se adiciona 40 cc de ácido clorhídrico al 20%, se hierve todavía durante 15 minutos bajo reflujo, se deja enfriar y se regula alcalina



- mente con lejía de sosa concentrada. El aceite precipitado se extrae con éter. Se separa la solución etérica y se extrae con ácido clorhídrico 2-n y agua. El extracto de ácido clorhídrico se regula alcalinamente con lejía de sosa
5. 2-n, el aceite precipitado se extrae con éter, la solución etérica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo (0,7 gramos) se disuelve en 40 cc de éter y se adiciona ácido clorhídrico etérico, con lo que precipita cristales blancos. Estos se filtran y recristalizan tres veces en metanol-éter. El clorhidrato de 2-(2-amino
10. etil)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenz[b,f]azepina funde a 209-211°.

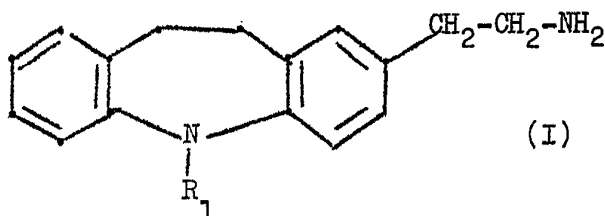
- Análogamente al Ejemplo 1 a) y b) se prepara, partiendo de 2-(2-cloroetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepi
15. na, el clorhidrato de 2-(2-amino-etil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina de punto de fusión 231-232°.



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,



en la que

15.

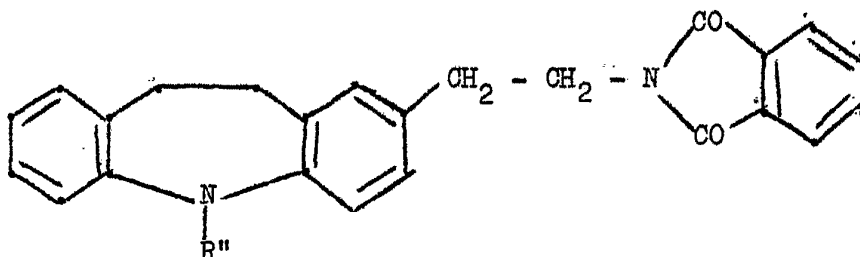
R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

y sus sales de adición con ácido inorgánicos y orgánicos,



caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

5.



en la que

R_1'' significa hidrógeno, el grupo metílico, etílico o bencílico

10. eventualmente tras reacción precedente con hidrazina, se hidroliza en medio ácido, el compuesto de la fórmula general I se libera eventualmente y se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

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

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 19 de Agosto de 1970

p.a.

JAIKE ISERN

P. P.

firmado: ROQUE SANZ HERRERO