

442283

PATENTE DE INVENCION

Case 4 - 10 147
=====

Int. Cl.² C07D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 8-ETIL-2-METIL-
1,2,3,8-TETRAHIDRO-DIBENZO[b,f]PIRROLO[3,4-d]AZEPINA

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La invención se refiere, como nuevo compues-
to diaza tetracíclico, a la 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahi-
dro-dibenzo[b,f]pirrolo[3,4-d]azepina (I) y a las sales
de la misma, así como a procedimientos para la obtención
de estos compuestos, además, a los preparados farmacéuti-

cos que contienen estos compuestos, y a su empleo, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos.

Las 2,8-dialquil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo**f**,
f/πirrolol**3,4-d**/azepinas son conocidas; véase, por ejemplo,
5 la publicación alemana DOS 1 959 400. En base de los resultados de ensayos standard farmacológicos, por ejemplo, reducción de la motilidad, potenciación del efecto de narcóticos, antagonismo a la amfetamina, efecto en el "Test de la Traction", antiemesis, antagonismo a la serotina, analgesia en el ensayo de extensión, disminución de la temperatura del cuerpo y efecto antihistamínico, muestran los compuestos descritos unos efectos neurolépticos destacadamente
10 típicos con elevado índice terapéutico y, por lo tanto, se pueden emplear para el tratamiento de estados de tensión y
15 de excitación.

Se ha descubierto ahora que el nuevo compuesto de la presente invención y sus sales presentan asimismo propiedades neurolépticas características. Así, en el ensayo de observación en ratones, ratas y gatos (en dosis de
20 aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg/kg i.p.) y en monos (en dosis de aproximadamente 1 hasta unos 10 mg/kg p.o.) muestran una amortiguación general de la actividad espontánea y ataxia, adelantándose sin embargo en los monos una clara estimulación antes de la sedación y manteniéndose la capacidad de reacción durante la fase de amortiguación.
25 En los ratones y en las ratas se aprecia, contrario a los neurolépticos clásicos, un erizado de los pelos, lo que se debe a una estimulación del sistema simpático. La actividad locomotora de los ratones se reduce con dosis de unos 1 a
30 10 mg/kg i.p., en el ensayo de la tracción se reduce la ca-

5 pacidad de los ratones a elevarse con dosis desde aproximadamente 1 hasta unos 10 mg/kg s.c. y el efecto de anestésico en los ratones se prolonga por los nuevos compuestos en dosis desde 1 a unos 10 mg s.c. La hiperactividad producida en los ratones por el tratamiento combinado con paragilina y reserpina se reduce en dosis desde unos 5 hasta unos 40 mg/kg.

10 Además, los nuevos compuestos antagonizan en dosis de unos 1 a 10 mg/kg i.p. o de unos 3 hasta unos 30 mg/kg p.o. las reacciones estereotípicas producidas en las ratas mediante la d,l -amfetamina, pero, sin embargo, contrario a los neurolepticos clásicos, tales como clozapina y cloropromazina, son inactivos (en dosis desde unos 2 hasta unos 10 mg/kg i.p.) contra el efecto mordedor provocado por clonidina en los ratones e inactivos (en dosis de hasta 15 50 mg/kg s.c.) contra los movimientos de relamido y de masticado típicos observados por la apomorfina en los hamster. Los nuevos compuestos son además eficaces contra la emesis provocada en el perro con apomorfina en dosis a partir de 20 0,5 mg/kg s.c. y provocan en las ratas, en dosis desde aproximadamente 1 hasta unos 30 mg/kg i.p. un bloqueo de la evitación aprendida contra los electroshocks; además, en dosis de unos 10 hasta unos 40 mg/kg reducen la temperatura corporal normal de las ratas.

25 En el ensayo de catalepsia según el método de Wirth et al., Arch. int. Pharmacodyn., tomo 115, página 1 (1958) presentan los nuevos compuestos un efecto totalmente nuevo en comparación con los neurolepticos arriba mencionados con estructura similar y en comparación con los neurolepticos clásicos, tales como cloropromacina y clozapina. 30

Así, no se puede alcanzar con ellos la catalepsia dependiente de la dosis provocada por los compuestos conocidos; con dosis incrementada por encima del margen de unos 15 hasta unos 40 mg/kg i.p. aumenta el efecto cataléptico al principio y alcanza en dosis de unos 20 hasta unos 30 mg/kg i.p. el efecto máximo que no se puede aumentar por encima del valor ED₅₀, y se reduce entonces de nuevo en una dosis superior a unos 30 mg/kg i.p. Esta curva de dosis-efecto que no tiene un curso normal indica que los nuevos compuestos influyen en el sistema nervioso central por dos mecanismos de efecto en sí antagónicos, esto es, por un efecto amortiguador y un efecto estimulante.

Este componente de efecto estimulante y anti-depresivo se puede demostrar asimismo a base de ensayos standard, diferenciándose los nuevos compuestos, con respecto a las propiedades neurolépticas asimismo existentes, en algunas disposiciones de ensayo de los compuestos antidepresivos conocidos. En los ensayos relativos a la interacción con compuestos amortiguadores del sistema nervioso central evitan los nuevos compuestos en las ratas, en dosis de unos 5 hasta unos 25 mg/kg i.p. la ptosis provocada por la reserpina, así como la catalepsia. Contrario a los compuestos de efecto antidepresivo conocidos, tales como por ejemplo, imipramina, que solo evita profilácticamente la catalepsia inducida por reserpina, con los nuevos compuestos se puede antagonizar ésta también con una administración ulterior, lo que indica un efecto estimulante directo, que posiblemente no dependa de la presencia de aminas acumuladas. Los nuevos compuestos antagonizan en dosis de unos 5 hasta unos 40 mg/kg i.p. asimismo la catalepsia provocada en las ratas

por tetrabenazina y perfenazina, sin que, sin embargo, en el ensayo con tetrabenazina, contrario a la imipramina, la hipoactividad de los animales de ensayo pase a hiperactividad. En el ensayo de perfenazina es el efecto anticataléptico menos destacado que con los antagonistas usuales para este ensayo, escopolamina y amfetamina, pero sin embargo es dependiente de la dosis y hace suponer un efecto adrenergico-estimulante.

En el ensayo de interacción con amfetamina en la rata se puede hallar en la rata en dosis de unos 0,25 hasta unos 0,75 mg/kg i.p. un aumento solamente reducido, independiente de la dosis, de la actividad por los nuevos compuestos; con una dosis superior a unos 0,5 mg/kg i.p. no se logra ningún efecto adicional. En los ratones no se puede producir en dosis de unos 3 hasta unos 30 mg/kg i.p. ninguna protección contra la toxicidad inducida por fisostigmina con los nuevos compuestos, por el contrario, los temores iniciados con tremorina en los ratones se pueden evitar con dosis de unos 1 hasta unos 30 mg/kg i.p. y también los suprimir los efectos hipotérmicos provocados con este compuesto. El hecho de que los efectos en los ensayos de fisostigmina y tremorina no vayan paralelos indica que en éste último está implicado un mecanismo que se diferencia del anticolinérgico.

En los ratones con reacciones convulsivas evitan los nuevos compuestos en dosis de unos 1 hasta unos 20 mg/kg p.o. tales reacciones, así como también en dosis de unos 5 hasta unos 40 mg/kg i.p. el "Muricide Behavior" en las ratas, sin embargo, y esto, contrario a la imipramina, solo en un margen de dosificación que ya produce una clara

amortiguación.

En base del electroencefalograma de la corteza en los gatos muestran los nuevos compuestos un fuerte efecto sedante central; por el contrario se observa asimismo que en el transcurso del experimento y con dosis incrementadas se presentan contracciones tónicas de la membrana nictitante, lo que posiblemente indique una espimulación alfaadrenergica periférica.

En base de los resultados arriba descritos sobre las comprobaciones neurofarmacológicas muestran los nuevos compuestos fuertes propiedades amortiguadoras del sistema nervioso central, es decir, neurolépticas, que sin embargo van acopladas sorprendentemente con una estimulación del sistema nervioso central, lo que se aprecia por ejemplo, en el erizado del pelo, en el exoftalmo y en la contracción de la membrana nictitante, además, en la evitación de la ptosis y catalepsia provocada con reserpina, lo que generalmente solo se observa con los compuestos del tipo de la imipramina. Un espectro de eficacia así no se ha podido hallar hasta ahora en los compuestos con propiedades típicamente neurolépticas.

En ensayos bioquímicos muestran los nuevos compuestos de la presente invención una influencia sobre el metabolismo de catecolamina que se parece a aquel de los compuestos de efecto neurolépticos en que también ellos originan, en el ensayo descrito por Costa y Neff, Handbook of Neurochemistry, tomo 4, pág. 45-90 (1970; Plenum Press, New York y London) un aumento de la transformación de dopamina debido al bloqueo de los receptores de dopamina. Mientras sin embargo los neurolépticos con perfil de eficacia clásico

5 aumentan éste en el sistema nigrostriatal y en el sistema mesolímbico en igual medida, muestran los nuevos compuestos en un margen de dosificación desde unos 10 hasta unos 30 mg/kg p.o. un efecto considerablemente mas fuerte sobre la transformación de dopamina en el sistema mesolímbico. Este hallazgo señala una proporción mas favorable entre el efecto antipsicótico y los indeseados efectos secundarios extrapiramidales. Además, los nuevos compuestos aumentan, también contrario a los neurolépticos con espectro de eficacia clásico, en diluciones molares de unos 10^{-7} hasta unos 10^{-5} la liberación de noradrenalina de las terminaciones de los nervios en la corteza cerebral de las ratas según el sistema de ensayo descrito por Farnebo, Acta Physiol. Scand., Suppl. tomo 371, pág. 19 - 27 (1971) debido a que bloquean los alfa-receptores praesinápticos. Este efecto indica además del componente de eficacia neuroléptico también un componente de efecto estimulante o antidepresivo.

15 Los nuevos compuestos y sus sales se pueden emplear, por lo tanto, como neurolépticos con componente estimulante y antidepresivo, es decir, como antipsicótico propiamente dicho, con reducidos efectos secundarios, tales como fenómenos extrapiramidales, y toxicidad relativamente reducida, por ejemplo, para el tratamiento de disonancias o depresiones psicogenas y endogenas, así como de esquizofrenia.

20 Las sales de los nuevos compuestos son sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido no tóxicas, de aplicación farmacéutica, tales como con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, o con ácidos

25

30

orgánicos, tales como ácidos sulfónicos o carboxílicos orgánicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico. ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico o ácido embónico.

Los nuevos compuestos se pueden obtener en forma en si conocida.

Así se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar 5-etil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[*b,f*]azepina (II) con metilamina (III) y, si se desea, el compuesto libre obtenido se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

Generalmente se efectua la reacción de arriba en presencia de un compuesto básico para ligar el ácido bromhídrico que se forma, trabajándose ventajosamente en presencia de un exceso de metilamina. En caso dado se puede emplear para esta finalidad otro compuesto básico, tal como un compuesto inorgánico u orgánico, por ejemplo, un carbonato, hidrogenocarbonato o hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, tal como una amina secundaria o terciaria, por ejemplo, piridina.

La reacción se efectua ventajosamente en presencia de un disolvente, tal como de un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, de un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno, de un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo, de un alcohol inferior, tal como metanol ó etanol, de un líquido eteroso, tal como dietiléter o dioxano, o de una alcanona inferior, tal como acetona,

metiletilcetona o dietilcetona, si es necesario a temperatura mas baja o mas elevada, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

5 La 5-etil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[b,f]-
azepina empleada como producto de partida se puede obtener, por ejemplo, como sigue: Se parte de 5-etil-5,11-dihidro-10H-dibenz[b,f]azepin-10-ona que con amida de sodio se transforma en el derivado 11-sódico. Este se metila con yoduro metílico a la 5-etil-5,11-dihidro-11-metil-10H-dibenz[b,f]azepin-10-ona. El producto de metilación suministra según Grignard, por ejemplo, con yoduro de magnesio metílico, el 5-etil-10,11-dihidro-10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepin-10-ol que, con ayuda de un ácido, por ejemplo, ácido polifosfórico, se deshidrata a la 5-etil-10,11-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepina. Finalmente se bromizan los dos grupos metilo del producto de reacción, por ejemplo, por tratamiento con N-bromo-succinimida.

20 Los nuevos compuestos se pueden obtener asimismo haciendo reaccionar 2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrolo[3,4-d]azepina (IV) o un derivado reactivo de la misma con un éster reactivo de etanol (V), y, si se desea, se realizan las etapas de procedimiento adicionales.

25 Un derivado reactivo del producto de partida IV es, en primer lugar, un derivado de metal, especialmente un derivado de metal alcalino, tal como un derivado de sodio o de potasio del mismo. Un éster reactivo de etanol (V) es, por ejemplo, un éster reactivo con un ácido inorgánico fuerte, tal como un haluro etílico, por ejemplo, cloruro, bromuro ó yoduro etílico, además, el correspondiente sulfato dietílico, ó un éster correspondiente con un ácido

30

5 sulfónico o carboxílico orgánico fuerte, tal como un alcan-
no inferior-sulfonato de etilo, por ejemplo, metanosulfonato
de etilo, ó un arilsulfonato de etilo, por ejemplo, 4-me-
tilfenilsulfonato de etilo. La reacción se efectua, en caso
de emplearse el producto de partida IV libre, en caso dado
en presencia de un agente de condensación básico, tal como
un compuesto básico inorgánico, por ejemplo, de un carbona-
to de metal alcalino o de metal alcalino-terreo, o de un
compuesto básico orgánico. Un derivado metálico del produc-
to de partida IV se puede formar también in situ, por ejem-
plo, en presencia de un compuesto inorgánico básico forma-
dor de un derivado, por ejemplo, de un hidruro o amida de
metal alcalino.

15 La reacción de arriba se efectúa generalmen-
te en presencia de un disolvente o diluyente inerta adecua-
do, o de una mezcla correspondiente, si es necesario, a tem-
peratura mas baja o mas elevada, por ejemplo, en una zona
desde unos -10°C hasta unos $+100^{\circ}\text{C}$, en un recipiente cerra-
do y/o en una atmósfera de gas inerte.

20 El producto de partida se puede obtener, por
ejemplo, acilando la 10,11-dimetil-5H-dibenz[*b,f*]azepina
(véase la patente USA nº 3.130.191) con un haluro acílico,
tal como cloruro acético, alla 5-acil-10,11-dimetil-5H-
dibenz[*b,f*]azepina, el producto de reacción se bromiza con
25 N-bromo-succinimida, la 5-acil-10,11-bis-bromometil-5H-di-
benz[*b,f*]azepina obtenida se hace reaccionar con metilamina
y en el compuesto 8-acílico obtenido se disocia el resto
acílico por hidrólisis.

30 Restos acilo hidrolizables son, por ejemplo,
alcanoilo inferior, tal como acetilo, arilcarbonilo, tal

como benzoilo, ó el resto acilo de un ácido carbónico mono-
esterificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejem-
plo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, además, fenoxicarbo-
nilo. La hidrólisis se puede realizar con ayuda de un hidró-
5 xido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido potásico o
sódico, preferentemente a la temperatura de ebullición, bien
en un disolvente orgánico conteniendo grupos hidroxilo, de
punto de fusión mas alto, tal como, por ejemplo, etilengli-
col ó dietilenglicol, ó en un monoalquiléter inferior de un
10 glicol de estos ó, especialmente, en un alcohol inferior,
por ejemplo, metanol o etanol. Además, la hidrólisis se
puede realizar, por ejemplo, también en medio ácido, por
ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico etanólico o con
ayuda de hidrógeno bromado en agua o ácido acético glacial.

15 Además, los nuevos compuestos se pueden obte-
ner si en la 8-acetil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,
f]pirrolo[3,4-β]azepina (VI) el grupo acetilo se reduce
al grupo etilo y, si se desea, se realizan las etapas del
procedimiento adicionales.

20 La reducción se efectua preferentemente me-
diante tratamiento con un agente de reducción de hidruro
adecuado, entrando como tal en consideración, en primer lu-
gar, diborano, además, también un hidruro de metal alcalino-
aluminio, tal como hidruro de litio-aluminio. Aquí se puede
25 desarrollar el diborano preferentemente, por ejemplo, por
reacción de eterato de trifluoruro de boro con hidruro de
sodio-boro en un aparato independiente e introduciendole en
la mezcla de reacción, ó formarle in situ. Los agentes de
reducción mencionados se emplean generalmente en presencia
30 de un liquido eteroso, tal como tetrahidrofurano, dioxano,

etilenglicoldimetiléter ó dietilenglicoldimetiléter. La temperatura de reacción se encuentra preferentemente entre temperatura ambiente y unos 100°C; en caso necesario se puede trabajar en una atmósfera de gas inerte.

5 El producto de partida VI se puede obtener, por ejemplo, acilando la 10,11-dimetil-5H-dibenz**[b,f]**azepina (véase patente USA nº 3.130.191) con cloruro acetílico alla 5-acetil-10,11-dimetil-5H-dibenz**[b,f]**azepina, bromizando el producto de reacción con N-bromo-succinimida y haciendo reaccionar la 5-acetil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz**[b,f]**azepina así obtenible con metilamina.

10 Los nuevos compuestos se pueden obtener así mismo metilando 8-etil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo**[b,f]**pirrolo**[3,4-d]**azepina (VII) o un derivado reaccionable del mismo en la posición 2 y, si se desea, efectuando las etapas del procedimiento adicionales.

15 La metilación del átomo de nitrógeno representador de la posición 2 se efectúa preferentemente mediante tratamiento del producto de partida VII con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, ácido fórmico. Además, se puede hacer reaccionar el producto de partida VII o un derivado reactivo del mismo con un éster reactivo de metanol, empleando como derivado reactivo del compuesto VII, en primer lugar, un derivado de metal, especialmente un derivado de metal alcalino, tal como un derivado de sodio o de potasio, del mismo, y como éster reactivo del metanol un éster correspondiente con un ácido inorgánico fuerte, tal como un haluro metílico, por ejemplo, cloruro, bromuro o ioduro metílico, además, sulfato dimetílico, ó un éster correspondiente con un ácido sulfónico o carboxílico or-

20

25

30

gánico fuerte, tal como un alcano inferior-sulfonato de metilo, por ejemplo, metanosulfonato de metilo, ó un arilsulfonato de metilo, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonato de metilo. La reacción se realiza, en caso de emplear el producto de partida VII libre, en presencia de un agente de condensación básico, tal como un compuesto básico inorgánico, por ejemplo, de un carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, hidrogenocarbonato o -hidróxido, ó de un compuesto básico orgánico. Un derivado de metal del producto de partida VII se puede formar también in situ, por ejemplo, en presencia de un compuesto inorgánico básico formador de derivado, por ejemplo de un hidruro de metal alcalino o amida de metal alcalino.

La reacción de arriba se efectua generalmente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado ó de una mezcla correspondiente, si es necesario, a temperatura más baja o temperatura más elevada, por ejemplo, en una zona de temperaturas desde unos -10°C hasta unos $+100^{\circ}\text{C}$, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

El producto de partida VII se puede obtener por tratamiento de 2-alil-8-etil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[\bar{b},f]pirrolo[$\bar{3},4-d$]azepina con un halogenoformiato de alquilo inferior, por ejemplo, cloroformiato de etilo, bajo eliminación simultánea del haluro alílico por destilación y disociación del grupo alcoxi inferior-carbonilo de la 8-etil-2-alcoxi inferior-carbonil-dibenzo[\bar{b},f]pirrolo[$\bar{3},4-d$]azepina así obtenible, por ejemplo, por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino, además, por tratamiento de 5-etil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenz[\bar{b},f]azepina con amoníaco o, preferentemente, un derivado adecuado del mismo,

por ejemplo, hexametilentetramina.

Los nuevos compuestos se pueden obtener, además, transformando en una 8-etil-2-Ac-dibenzo[b,f]pirrolo[3,4-d]azepina (VIII), donde Ac significa el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico ó del ácido fórmico, Ac por reducción en el grupo metilo y, si se desea, se realizan las etapas del procedimiento adicionales.

El resto acilo de un semiéster del ácido carbónico es en primer lugar un grupo alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, mientras formilo representa el resto acílico del ácido fórmico. La reducción se efectúa preferentemente por tratamiento con un agente de reducción de hidruro adecuado, entrando en consideración como tales, en primer lugar, diborano, además también un hidruro de metal alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio-aluminio. Aquí se puede desarrollar el diborano preferentemente, por ejemplo, por reacción de eterato de trifluoruro de boro con hidruro de sodio-boro en un aparato independiente e introduciéndole en la mezcla de reacción o formando in situ. Los agentes de reducción mencionados se emplean generalmente en presencia de un líquido eteroso, tal como tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter ó dietilenglicoldimetiléter. La temperatura de reacción se encuentra preferentemente entre la temperatura ambiente y unos 100°C; en caso necesario se puede trabajar en una atmósfera de gas inerte.

El producto de partida VIII se puede obtener, por ejemplo, por tratamiento de 2-alil-8-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrolo[3,4-d]azepina con un resto de halogenoformiato de alquilo inferior, por ejemplo, cloroform-

miato de etilo, bajo eliminación simultanea del haluro alí-
lico por destilación bajo introducción de un grupo alcoxi
inferior-carbonilo, o por tratamiento de 8-etil-1,2,3,8-
5 tetrahidro-dibenzo[b,f]pirrolo[3,4-d]azepina con una mezcla
de ácido fórmico y anhídrido de ácido acético bajo introduc-
ción del grupo formilo.

El compuesto libre obtenido se puede transfor-
mar en sus sales de adición de ácido en forma en si conoci-
da, tal como por reacción, por ejemplo, de una solución del
10 mismo en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados,
con un ácido, tal como uno de los ácidos arriba mencionados
o con una solución del mismo, ó con un intercambiador de
aniones adecuado.

Las sales obtenidas se pueden transformar en
15 forma en si conocida en el compuesto libre, por ejemplo, me-
diante tratamiento con una base, tal como un hidróxido
metálico, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico
o hidróxido cálcico, un carbonato metálico, por ejemplo, car-
bonato o hidrógenocarbonato sódico, potásico o cálcico, ó
20 amoníaco, así como con un intercambiador de aniones adecua-
do.

Las sales obtenidas se pueden transformar en
forma en si conocida en otras sales, por ejemplo, por tra-
tamiento con un intercambiador de aniones, o por tratamien-
25 to de una sal de un ácido inorgánico con una sal metálica
adecuada, tal como una sal de sodio, bario o plata, de un
ácido en un disolvente adecuado donde la sal inorgánica que
se forma sea insoluble y con ello se separa de la mezcla de
reacción.

30 Debido a la estrecha relación entre el nuevo

compuesto en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre o sus sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes o bien el compuesto libre.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o donde un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado del mismo, tal como, por ejemplo, de una sal.

10 La presente invención se refiere asimismo a los preparados farmacéuticos que contienen los compuestos I ó las sales farmacéuticamente aplicables del mismo. En los preparados farmacéuticos según la presente invención se trata de aquellos para la aplicación enteral, tal como oral ó rectal, así como parenteral, que contienen la sustancia activa farmacológica sola o junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. La dosificación de la sustancia activa depende de las especies, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

15 Los nuevos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 % preferentemente desde un 20 hasta un 90 % de la sustancia activa. Los preparados farmacéuticos según la presente invención en forma de unidad dosificable son, por ejemplo, grageas, tabletas, cápsulas, supositorios ó ampollas.

20 Los preparados farmacéuticos de la presente invención se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, me

diante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización. Así se pueden obtener preparados farmacéuticos para la aplicación oral combinando la sustancia activa con excipientes sólidos, granulando una mezcla obtenida y elaborando la mezcla o bien granulado, si se desea o si es necesario, después de la adición de agentes auxiliares adecuados, a tabletas o núcleos de grageas.

Excipientes adecuados son especialmente los materiales de carga, tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita o sorbita, los preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico, además, aglutinantes, tales como engrudo de fécula empleando, por ejemplo, fécula de maíz, de trigo, de arroz o de patata, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa hidroxipropilmetilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, agentes de disgregación, tales como las féculas arriba mencionadas, además, fécula carboximetilica, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico. Agentes auxiliares son, en primer lugar, reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido estearínico ó las sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes al jugo gástrico, empleándose entre otros, soluciones concentradas de azúcar que, en caso dado contienen goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, ó, para la ob-

tención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetilica o ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica. A las tabletas o a los revestimientos de las
5 grageas se le pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para la identificación o para la caracterización de distintas dosis de sustancia activa.

Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son las cápsulas de gelatina dura, así como blanda cerradas de gelatina y de un plastificante, tal como glicerina
10 y sorbitol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes, tales como féculas y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores.
15 En las cápsulas bajas estará la sustancia activa preferentemente disuelta en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, o bien suspendida, pudiendo en caso dado contener asimismo estabilizadores.
20

Como preparados farmacéuticos de aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, supositorios que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica de supositorios. Como masa básica para
25 supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafinados, polietilenglicoles o alcoholes superiores. Además, se pueden emplear también cápsulas rectales de gelatina que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica;
30 como masa básica entran en consideración, por ejemplo,

triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

5 Para la administración parenteral son adecuadas, en primer lugar, las soluciones acuosas de la sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además, suspensiones de la sustancia activa, tales como las correspondientes suspensiones oléginosas inyectables, empleándose disolventes o vehículos lipofílicos adecuados, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, 10 ó ésteres de ácido graso sintético, por ejemplo, oleato etílico o triglicéridos, o suspensiones acuosas inyectables que contengan sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbita y/o dextrano y, en caso dado, también estabilizadores.

15 Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita; sin embargo estos no la limitan en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

20 Una solución de 300 g de 2-metil-1,2,3,8-tetrahidrodibenzo[*b,f*]pirrolo[*3,4-d*]azepina en 1250 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico y 1250 cc de tolueno absoluto se mezcla a 8-10° con una suspensión aproximadamente al 1:3 de 97 g de amida sódica (100 %) en tolueno y se agita 25 durante una hora a esta temperatura conduciéndose durante la alimentación y en la ulterior reacción una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción para expulsar el amoniaco. Después se gotea una solución de 196,5 g de ioduro etílico en 1200 cc de tolueno absoluto mantenien-

5 dose la temperatura en la zona entre unos 8 - 10°. Se deja seguir reaccionando durante unos 15 minutos bajo enfriamiento con hielo, se vierte entonces sobre una mezcla de 1000 g de hielo y 1000 cc de agua; las capas se separan, la fase orgánica se lava tres veces con agua y las soluciones de lavado acuosas se extraen con tolueno. Las soluciones orgánicas reunidas se secan sobre carbonato sódico y se filtra, y el filtrado, que contiene la 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetra-
10 hidro-dibenzo[*b,f*]pirrolo[*3,4-d*]diazepina, se diluye con 500 cc de acetona y 250 cc de etanol absoluto y se mezcla con 76 cc de ácido metanosulfónico puro. La mezcla se enfría a 0 - 5° y el precipitado cristalino amarillo limón se separa por filtración, se lava con acetona y se seca. La sal ácido metanosulfónica de la 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetra-
15 tetrahidro-dibenzo[*b,f*]pirrolo[*3,4-d*]azepina, así obtenible, funde después de recrystalizar en etanol absoluto y lavar con etanol absoluto y acetona, a 185 - 187°.

El filtrado que se obtiene después de recrystalizar y separar la sal ácido metanosulfónica de la 8-etil-
20 2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[*b,f*]pirrolo[*3,4-d*]azepina se extrae con 500 cc de una solución acuosa al 2 % de ácido metanosulfónico y con 500 cc de agua; los extractos acuosos se ponen básicos con una solución acuosa concentrada de amoníaco. El precipitado se separa por filtración, se
25 lava con agua y acetona enfriada con hielo y a 70° se seca bajo presión reducida. La 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[*b,f*]pirrolo[*3,4-d*]azepina así obtenible funde a 145-
147°. En forma análoga se puede obtener una cantidad ulterior del compuesto libre de la lejía madre de recrystalización de la sal de ácido metanosulfónico.
30

Ejemplo 2

Tabletas, conteniendo 0,025 g de metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]/pirrolo[3,4-d]azepina se pueden obtener como sigue:

5	<u>Composición:</u> (para 20.000 tabletas)	
	Metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[<u>b,f</u>]/pirrolo[<u>3,4-d</u>]azepina	500,00 g
	Lactosa	351,60 g
10	Fécula de patata	659,40 g
	Acido estaerínico	20,00 g
	Talco	400,00 g
	Estearato de magnesio	5,00 g
	Dióxido de silicio coloidal	64,00 g
15	Etanol	q.s.

Una mezcla del metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]/pirrolo[3,4-d]azepina, la lactosa y 339,40 g de fécula de patata se humedece con una solución del ácido estearínico en etanol y se impulsa a través de un tamiz y se seca. El granulado se mezcla con la restante fécula de patata, el talco, el estearato de magnesio y el dióxido de silicio coloidal y se prensa a tabletas con muestra de partición de un 0,1 g de peso.

Ejemplo 3

25 Capsulas, conteniendo 0,025 g de metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo[b,f]/pirrolo[3,4-d]azepina, se pueden obtener como sigue:

Composición: (para 5.000 cápsulas)

	Metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo /b,f/ -pirrolo /3,4-d/ azepina	125,00 g
5	Lactosa	1.240,00 g
	Gelatina	10,00 g
	Fécula de maiz	50,00 g
	Talco	75,00 g
	Agua	q.s.

10 Una mezcla del metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo**/b,f/**pirrolo**/3,4-d/**azepina y de la lactosa se humedece igualmente con una solución acuosa de la gelatina y se impulsa a través de un tamiz (véase Tamiz nº EII según Ph. Helv. V) y se seca. El granulado

15 se mezcla con fécula de maiz y el talco y en cada caso 0,3 g de la mezcla se llenan en cápsulas de gelatina dura del nº 1.

Ejemplo 4

20 Supositorios, conteniendo 0,025 g de metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo**/b,f/**pirrolo**/3,4-d/**azepina, se pueden obtener como sigue:

Composición:(para 10.000 supositorios)

25	Metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo /b,f/ pirrolo /3,4-d/ azepina	250,00 g
	Mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados C ₁₂ H ₂₄ O ₂ hasta C ₁₈ -H ₂₆ O ₂ (Adeps solidus)	16.750,00 g

Se prepara la masa básica de supositorios del metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo/b,f/pirrolo/3,4-d/azepina y la mezcla de los glicéridos y la mezcla se cuela a supositorios con un peso de 1,7 g.

5 Ejemplo 5

Ampollas, conteniendo 0,025 g de metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo/b,f/pirrolo/3,4-d/azepina se pueden preparar como sigue:

Composición: (para 1.000 ampollas)

10	Metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo/b,f/pirrolo/3,4-d/azepina	25,00 g
	Agua	q.s.

15 Una solución acuosa del metanosulfonato de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo/b,f/pirrolo/3,4-d/azepina se lleva con agua a un volumen de 1.000 cc, se esteriliza y cada vez 1 cc se llena en ampollas.

N O T A

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarle en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España:

25 PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 8-ETIL-2-METIL-1,2,3,8-

TETRAHIDRO-DIBENZO**[b,f]**PIRROLO**[3,4-d]**AZEPINA, caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo**[b,f]**pirrolo**[3,4-d]**azepina (I) ó las sales del mismo, caracterizado porque (a) 5-etil-10,11-bis-bromometil-5H-dibenzo**[b,f]**azepina (II) se hace reaccionar con metilamina (III), ó (b) 2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-dibenzo**[b,f]**pirrolo**[3,4-d]**azepina (IV) ó un derivado reactivo de la misma se hace reaccionar con un éster reactivo de etanol (V), ó (c) en la 8-acetil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro**[b,f]**pirrolo**[3,4-d]**azepina (VI) el grupo aceto-
lo se reduce al grupo etilo, ó (d) la 8-etil-1,2,3,8-tetra-
hidro-dibenzo**[b,f]**pirrolo**[3,4-d]**azepina (VII) se metiliza
en la posición 2, ó (e) en una 8-etil-2-Ac-dibenzo**[b,f]**pi-
rrolo**[3,4-d]**azepina (VIII) donde Ac significa el resto aci-
lo de un semiéster del ácido carbónico ó del ácido fórmico,
Ac se transforma por reducción en el grupo metilo, y, si se
desea, el compuesto libre obtenido se transforma en una sal,
ó una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la variante (a) se efectúa en presencia
de un compuesto básico.

3. Procedimiento según la reivindicación 2. ca-
racterizado porque se trabaja en presencia de un exceso de
metilamina.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

racterizado porque un derivado reactivo del producto de partida IV ó VII empleado en la variante (b) ó (D) es un derivado de metal correspondiente, especialmente un derivado de metal alcalino, tal como de sodio o de potasio.

5 5. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 4, caracterizado porque un éster reactivo de etanol empleado en la variante (b) es un éster correspondiente con un ácido inorgánico fuerte, tal como un haluro etílico ó sulfato dietílico, o un éster correspondiente con un ácido sulfónico o carboxílico orgánico fuerte, tal como un alcano inferior-sulfonato de etilo o un arilsulfonato de etilo.

10 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un agente de reducción de hidruro adecuado, por ejemplo, diborano, como agente de reducción en la variante (c).

15 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la variante (d) se metiliza mediante tratamiento con formaldehído en presencia de un agente de reducción, por ejemplo, ácido fórmico.

20 8. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 4, caracterizado porque un éster reactivo de metanol, empleado en la variante (d) es un éster correspondiente con un ácido inorgánico fuerte, tal como un haluro metílico o sulfato dimetílico, ó un éster correspondiente con un ácido sulfónico o carboxílico orgánico fuerte, tal como un alcano inferior-sulfonato de metilo ó un arilsulfonato de metilo.

25

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el producto de partida VIII en grupo Ac significa alcoxi inferior-carbonilo ó formilo.

5 10. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 9, caracterizado porque se emplea un agente de reducción de hidruro adecuado, por ejemplo, diborano, en la variante (e).

10 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan.

15 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado.

13. Procedimiento para la obtención de 8-etil-2-metil-1,2,3,8-tetrahidro-8ibenzo[b,f]pirrolo[3,4-d]azepina tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20 Esta memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 NOV. 1975

L. GOMEZ ACEBO Y CAJAL
P. de Firmados L. Gómez Fernández

CIBA-GEIGY AG.