

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

|       |                          |         |
|-------|--------------------------|---------|
| 19 ES | 11 NUMERO                | 10 A1   |
|       | 21                       |         |
|       | 22 FECHA DE PRESENTACION |         |
|       |                          | 8-11-79 |

PATENTE DE INVENCION

Concedida al Registro de acuerdo con el artículo 17 de la Ley de Patentes de 1960 y con el contenido de la memoria adjunta.

|                 |                         |         |
|-----------------|-------------------------|---------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA                | 33 PAIS |
| 31 NUMERO       |                         |         |
| 11588/78        | 10 de Noviembre de 1978 | Suiza   |

|                        |                                |                                      |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|                        | C07D 223/26 // A61K 31/55      |                                      |

|   |
|---|
| 54 TITULO DE LA INVENCION   |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA 10-CIANO-5H-DIBENZ[B,F]AZEPIN-5-CARBOXAMIDA |

|                    |
|--------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) |
| CIBA GEIGY AG.     |

|   |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE                 |
| Klybeckstrasse 141, 4002, Basilea, Suiza. |

|                                    |
|------------------------------------|
| 72 INVENTOR (ES)                   |
| Hans Blattner.; Dr. Angelo Storni. |

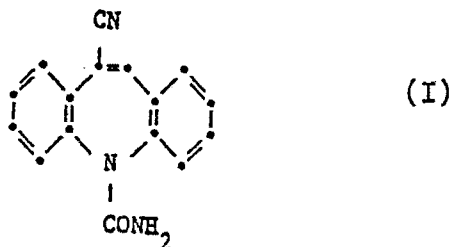
|                 |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|                 |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 74 REPRESENTANTE                    |
| Don José Miguel Gomez-Acebo y Pombo |

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una 5H-dibenz[b,f]azepina sustituida.

La nueva 5H-dibenz[b,f]azepina sustituida, obtenida según el presente procedimiento, corresponde a la fórmula I

5



10

En nuevo compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas, especialmente una alta eficacia anticonvulsiva. Esta calidad de efecto se demuestra en procedimientos de ensayos standard para los anticonvulsivos, especialmente en el antagonismo de estriquinina y en el antagonismo de picrotoxina en el ratón que el margen de dosificación de unos 30 hasta unos 100 mg/kg per os, o bien unos 60 hasta unos 100 mg/kg per os. Estos ensayos se realizaron como sigue:

15

20

Antagonismo contra convulsiones inducidas por picrotoxina:

Mediante inyecciones intraperitoneales de 7,5 mg/kg de picrotoxina se producen convulsiones crónicas en los ratones. Se registra el efecto protector de la sustancia de ensayo administrada una hora antes por vía oral. Por dosis se emplean 10 animales de ensayo; un grupo sirve como control. El ED<sub>50</sub>, es decir, la dosis bajo la cual se protegen un 50% de los animales, se determinan gráficamente.

25

Antagonismo contra las convulsiones mortales inducidas por estrinina

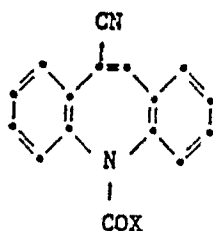
5 Mediante inyección intraperitoneal de 2,5 mg/kg de  
nitrato de estrinina se producen convulsiones mortales en los  
ratones. Una hora antes se administra por vía oral la sustan-  
cia de ensayo. Por dosis se emplean 10 animales de ensayo;  
un grupo sirve como control. Se determina gráficamente el ED<sub>50</sub>,  
es decir, la dosis bajo la cual sobreviven como mínimo 10 minu-  
10 tos un 50 % de los animales.

Igualmente eficaz es el compuesto de fórmula I en el  
ensayo de electroschock en el ratón y en la rata bajo adminis-  
tración oral de dosis de 6-30 mg/kg. Además, el compuesto de  
fórmula I se caracteriza por reducida toxicidad, asimismo son  
15 reducidos los efectos secundarios en comparación con la efica-  
cia anticonvulsiva fuerte, tal como sedación e hipotonía mus-  
cular.

De este compuesto de fórmula I se puede emplear por  
lo tanto para el tratamiento de la epilepsia. Además, el nuevo  
20 compuesto puede servir como producto de partida o producto  
intermedio para la obtención de otros compuestos, especialmen-  
te de eficacia terapéutica.

El compuesto se obtiene según métodos en sí conoci-  
dos.

25 Así, un compuesto de fórmula



(II)

30

donde X significa halógeno con un número atómico de como mínimo 17, se hace reaccionar con amoniaco o medios cededores de amoniaco.

5 Halógeno es, por lo tanto, yodo o bromo, pero especialmente cloro.

10 La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo, en un alcanol inferior, tal como etanol, isopropanol o butanol, en un líquido eteroso, tal como tetrahidrofurano o dioxano, o en un hidrocarburo, tal como benceno o tolueno, a temperatura ambiente o, preferentemente, bajo calor, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. El amoniaco necesario se introduce como gas al principio o durante toda la duración de la reacción, o al emplear un disolvente miscible con agua, también como solución acuosa concentrada. También se puede emplear amoniaco líquido y realizar la reacción, en caso necesario, en un recipiente cerrado. Como medio cededor de amoniaco es especialmente adecuada la hexametilentetramina.

15 20 Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de la ciano 5H-dibenz[b,f]azepina formada, en caso dado bajo disociación del resto 5-acilo, con un dihaluro del ácido carbónico, por ejemplo, fosgeno.

25 30 El nuevo compuesto de fórmula I puede emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia activa, en caso dado junto con un excipiente orgánico o inorgánico, sólido o líquido, farmacéuticamente utilizable, que sea adecuado para la administración enteral, por ejemplo, oral, o parenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contienen la sustancia activa junto con un diluyente,

lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y/o lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol, Las tabletas pueden  
5 contener asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio- aluminio, féculas, tales como fécula de maíz, de trigo, de arro o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, carboxilmetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, se desea, disgregantes, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico  
10 o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o medios de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Además, el nuevo compuesto de fórmula I se puede emplear en forma de preparados administración parenteral o de soluciones de infusión. Tales soluciones son, preferente-  
15 mente, soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, pudiéndose preparar éstas, por ejemplo, en los preparados liofilizados que contengan la sustancia activa solo o junto con un material excipiente, por ejemplo, manita, antes de su empleo. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener  
20 sustancias auxiliares, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, de humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, tales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente activas, se  
25 obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, de granulación, de grageado, de disolución o de liofilización, y contienen desde aproximadamente un 0,1% hasta 100%, especialmente desde 1% hasta aproximadamente un 50%, los liofilizados hasta un 100% de sus-  
30 tancia activa.

La invención se refiere asimismo al empleo del compuesto de fórmula I, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos. La dosificación puede depender de distintos factores, tales como forma de aplicación, especie, edad y/o estado individual. Las dosis a administrar diariamente se encuentran en la aplicación oral entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg y, para los seres de sangre caliente con un peso de unos 70 kg preferentemente entre unos 100 mg y unos 800 mg.

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1: 21,8 g (0,1 moles) de 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepina se introducen bajo agitación en una solución de 19,8 g de fcs-geno (0,2 moles) en 700 cc de tolueno absoluto. La mezcla se agita durante 30 horas a una temperatura interior de 50-53°. Seguidamente se evapora totalmente la mezcla de reacción en el evaporador rotativo, quedando como residuo el cloruro 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carbonílico en bruto, que funde a 148-153°.

El producto en bruto obtenido se disuelve bajo agitación a 70° en 600 cc de etanol absoluto. En esta solución se introduce durante 2 horas gas de amoníaco manteniéndose la solución de reacción siempre bajo reflujo. A continuación se evapora la mezcla de reacción en el evaporador rotativo, el residuo se lava con agua, después de secar se recristaliza la 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida en tolueno, p.f. 212-215°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

27,2 g (0,1 moles) de 10-bromo-5H-dibenz[b,f]azepina, 10,7 g (0,12 moles) de cianuro de cobre (I) y 50 cc de dimetilformamida se calientan bajo agitación a una temperatura del ba-

ño de 150° durante 1  $\frac{1}{2}$  horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 40° y se agita fuertemente durante 2 horas con 200 cc de una solución acuosa al 50% de etilendiamina y 200 cc de cloruro metilénico. Después se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae aún dos veces con 100 cc de cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo, la 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepina, se recristaliza en etanol y funde a 143-145°.

10 Ejemplo 2:

Tabletas conteniendo cada una 50 mg de 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, se pueden obtener como sigue:

15 Composición (10.000 Tabletas)

|  |         |
|--|---------|
| 10-ciano-5H-dibenz[ <u>b,f</u> ]azepin-5-carboxamida | 500,0 g |
| Lactosa  | 500,0 g |
| Fécula de patata                                     | 352,0 g |
| Gelatina   | 8,0 g   |
| 20 Talco   | 60,0 g  |
| Estearato de magnesio                                | 10,0 g  |
| Dióxido de silicio (altamente dispersado)            | 20,0 g  |
| Etanol   | q.s.    |

25 La 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida se mezcla con la lactosa y 292 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de la gelatina y se granula a través de un tamiz. Después se secar se mezcla el resto de la fécula de patata, el talco, el estearato de magnesio y el dióxido de silicio altamente disperso y la mezcla se prensa a tabletas de 145,0 mg de peso y 50,0 mg de contenido de sus-

30

tancia activa cada una que, en caso deseado, se pueden dotar de muescas de rotura para adatar mejor la dosificación.

Ejemplo 3:

5                   Tabletas de laca, conteniendo cada una 100 mg de 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, se pueden obtener como sigue:

Composición (para 1.000 Tabletas)

10

|   |          |
|---|----------|
| 10-ciano-5H-dibenz[ <u>b</u> , <u>f</u> ]azepin-5-carboxamida | 100,00 g |
| Lactosa   | 100,00 g |
| Fécula de maíz  | 70,00 g  |
| Talco   | 8,50 g   |
| 15    Estearato de calcio                                     | 1,50 g   |
| celulosa hidroxipropilmetilica                                | 2,36     |
| Goma laca   | 0,64 g   |
| Agua  | q.s.     |
| cloruro metilénico  | q.s.     |

20

La 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, la lactosa y 40 g de la fécula de maíz se mezclan y se humedecen con un engrudo preparado de 15 g de fécula de maíz y agua (bajo calentamiento) y se granula. El granulado se seca, se agrega el resto de la fécula de maíz, el talco y el estearato de calcio y se mezcla con el granulado. La mezcla se prensa a 25    tabletas (pesos: 280 mg) y éstas se laca con una solución de la celulosa hidroxipropilmetilica y la goma laca en cloruro metilénico; peso final de la tableta lacada: 283 mg.

25

30

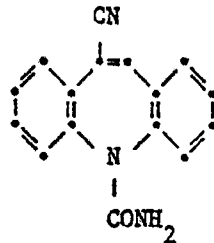
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse

constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de la 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de fórmula

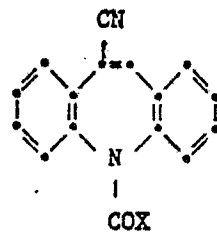
5



10

caracterizado porque un compuesto de fórmula

15



(II)

20

donde X significa halógeno con un número atómico de como mínimo 17, se hace reaccionar con amoniacco o medios cededores de amoniacco.

25

2.- Procedimiento para la obtención de la 10-ciano-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

29 DIC. 1970

CIBA GEIGY AG.-  
J. M. GOMEZ ACEBO Y PARRAS  
D. P. Firmado: J. Suarez Diaz