

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 124 612**

51 Int. Cl.:

7 \$+8 '&&' #B(..... Gpeé ééFD

7 \$+8 ('\$%#& Gpeé ééFD

5 *%? ' ' %#) Gpeé ééFD

ÔÉÏ ÖÁGG-#E€ Ápeé ééFD

ÔÉÏ ÖÁGF-#E€ Ápeé ééFD

12

PATENTE EUROPEA LIMITADA EN ESPAÑA

B5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.1996 E 96110490 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.01.1997 EP 0751129**

54 Título: **Dihidrodibenzo(b,f)azepinas, substituidas, método para su preparación, su utilización en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central y composiciones farmacéuticas que las contienen**

30 Prioridad:

30.06.1995 PT 10173295

Fecha de resolución de limitación de la patente:

&' .\$%&\$%

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la patente europea limitada en España:

28.01.2019

73 Titular/es:

**BIAL- PORTELA & CA. S.A. (100.0%)
Avenida da Siderurgia Nacional
4745-455 Coronado (São Romão e São Mamede),
Trofa, PT**

72 Inventor/es:

**Benes, Jan y
Vieira Araujo Soares da Silva, Patricio Manuel**

74 Agente/Representante:

Arias Sanz, Juan

ES 2 124 612 B5

DESCRIPCIÓN

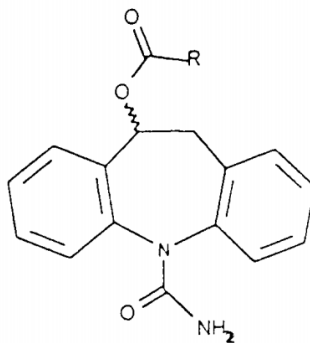
Dihidrodibenzo(b,f)azepinas, substituidas, método para su preparación, su utilización en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central y composiciones farmacéuticas que las contienen.

La presente invención se refiere a dihidrodibenzo[b,f]azepinas substituidas, al método para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que las contienen. Los compuestos poseen propiedades farmacéuticas valiosas para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central y del periférico.

Los compuestos que contienen el sistema cíclico de dibenzo[b,f]azepina son bien conocidos y algunos de ellos se han utilizado ampliamente en el tratamiento de diversos estados patológicos en humanos. Por ejemplo, la dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (carbamazepina) ha llegado a consolidarse como un agente eficaz en el tratamiento de la epilepsia, de la neuralgia trigeminal y de los trastornos afectivos. Sin embargo, su administración a humanos se complica debido a su potente inducción de los enzimas oxidativos hepáticos, por sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central y por sus frecuentes y serias reacciones idiosincráticas. Un análogo de la carbamazepina, la 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (oxcarbazepina, ver por ejemplo la patente alemana 2.011.087) evita el problema de la inducción de los enzimas microsomales hepáticos en virtud de su diferente perfil metabólico, mientras permanecen los problemas con otros mencionados anteriormente. Se comprobó que la oxcarbazepina se metaboliza en los mamíferos a 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, la cual presenta una actividad antiepiléptica comparable con la del fármaco del que procede. El uso de dicho metabolito como fármaco antiepiléptico ya ha sido descrito (ver por ejemplo la patente belga 747.086), pero en la práctica no se utiliza, debido a que su administración preferida por vía oral se ve impedida por su baja biodisponibilidad y su corta vida media.

Se encontró también (H. Schuetz *et al.*, *Xenobiotica* 1986, Vol. 16, página 769) que dicho metabolito, que es quiral en la naturaleza, no se forma de un modo totalmente estereoselectivo en el hombre, y que los compuestos S(+)- y R(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida se forman en proporciones de aproximadamente un 80 a un 20%, respectivamente. Las proporciones exactas de dichos enantiómeros son además dependientes del paciente. Posteriormente se metabolizan en proporciones diferentes y forman diferentes enantiómeros y numerosos diastereoisómeros de metabolitos y conjugados, con posiblemente un comportamiento farmacodinámico y farmacocinético ampliamente diferente, así como también sus efectos secundarios.

El objetivo de la invención es alcanzar una mejora en algunas de las características mencionadas anteriormente y se refiere a nuevos compuestos de fórmula general I, incluyendo todos los posibles estereoisómeros



I

en la que:

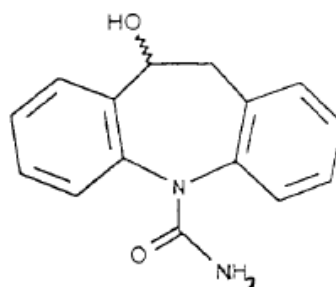
R es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilo, fenilo o fenilo substituido o piridilo; el término alquilo significa cadena carbonada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo alicíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; el término aralquilo significa grupos arilo-alquilo, en los que arilo representa un grupo fenilo no substituido o un grupo fenilo substituido por alcoxilo, halógeno o nitro; y el término fenilo substituido representa un fenilo substituido por alcoxilo, halógeno, nitro o 2-acetoxilo.

donde el compuesto de fórmula I es:

- (1) 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (2) 10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (3) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (4) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (5) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

- (6) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (7) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (8) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (9) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 5 (10) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (11) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (12) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (13) 10-butiloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10 (14) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (15) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (16) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (17) 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (18) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (19) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 15 (20) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (21) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (22) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (23) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (24) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 20 (25) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (26) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (27) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (28) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (29) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 25 (30) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

Otro aspecto de la invención comprende el método para la preparación de los compuestos de fórmula I, en la que R es tal como se define en la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

con un compuesto de fórmula general III



en la que:

R es como se definió anteriormente para la fórmula general I;

- 40 A es hidroxilo, halógeno o un grupo -O-CO-R o un grupo -O-CO-OR', en el que R' es alquilo inferior (C₁-C₄), en presencia de agentes de condensación que incluyen diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol y cloroformiato de etilo o de isobutilo y/o en presencia de bases orgánicas o inorgánicas tales como piridina, trietilamina, quinolina, imidazol o carbonatos de alquilo, en solventes inertes tales como hidrocarburos (por ejemplo, hexano, ciclohexano), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), alcanos clorados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano) o
 45 solventes dipolares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida) o la reacción puede llevarse a cabo en una mezcla de solventes mencionados anteriormente o en ausencia de cualquier solvente, donde el compuesto de fórmula I es un compuesto (1) a (31).

- La reacción de acilación descrita anteriormente puede llevarse a cabo a diversas temperaturas y presiones, por
 50 ejemplo entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción y a presión atmosférica o a alta presión. El compuesto de fórmula II es conocido (ver por ejemplo la patente alemana 2.011.045), y los compuestos de fórmula III son bien conocidos también y pueden obtenerse por métodos conocidos para expertos en la materia, incluyendo

por ejemplo, los métodos descritos en el libro "*Comprehensive Organic Transformations*" de Richard C. Larock, VCH Publishers, 1989, páginas 966 a 972.

5 En el procedimiento descrito anteriormente, en algunas ocasiones es necesario proteger ciertos grupos funcionales durante las reacciones. Los grupos protectores convencionales tales como benciloxicarbonilo- o *terc*-butiloxicarbonilo-son asequibles y pueden eliminarse después de la acilación mediante procedimientos estándares.

Otro aspecto todavía de la invención comprende un método para obtener una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de fórmula I poseen propiedades farmacéuticas valiosas para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y del periférico, a saber, en el tratamiento de la epilepsia, de la neuralgia trigeminal, de los trastornos cerebrales afectivos y de las alteraciones nerviosas funcionales en enfermedades degenerativas y post-isquémicas.

15 La epilepsia es una de las más comunes aflicciones del hombre, con una frecuencia de aproximadamente 1%. Desde los tiempos de Hughlings Jakson hace más de 100 años, los ataques epilépticos se han conocido por representar "descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales del tejido nervioso". Los ataques epilépticos se dividen fundamentalmente en dos grupos: parcial y generalizado. Los ataques parciales son aquellos en los que la descarga comienza localmente, y a menudo permanece localizada. Los ataques generalizados involucran a la totalidad del cerebro, incluyendo el sistema reticular, produciendo de este modo una actividad eléctrica anormal a través de ambos hemisferios y una pérdida inmediata de la conciencia. Los ataques parciales se dividen en: (a) *ataques parciales simples*, (b) *ataques parciales complejos* y (c) *ataques parciales generalizados secundariamente*. Los ataques generalizados incluyen: (1) ataques tónico-clónicos (gran mal), (2) ausencia de ataques (pequeño mal), (3) ataques mioclónicos, (4) ataques atónicos, (5) ataques clónicos y (6) ataques tónicos. La epilepsia a diferencia de los ataques, es un trastorno crónico caracterizado por ataques recurrentes (Gastaut, H.: Dictionary of epilepsy. World Health Organization, Geneve, 1973).

25 Existen dos vías a través de las que los fármacos pueden eliminar o atenuar los ataques: (a) a través de los efectos sobre las neuronas alteradas en el foco del ataque para prevenir o reducir su descarga excesiva, y (b) a través de efectos que reduzcan la propagación de la excitación desde el foco del ataque y eviten la interrupción de la función de los agregados normales de las neuronas. La mayoría, si no todos, de los fármacos antiepilepticos disponibles, actúan por lo menos a través del segundo mecanismo, ya que todos modifican la capacidad del cerebro de responder a diversos estímulos que evocan el ataque. Los fármacos convulsivos, tal como el pentilenotetrazol (metrazol) se utilizan a menudo, especialmente en los ensayos de agentes anticonvulsivos, y los ataques causados por estimulación eléctrica del cerebro completo se utilizan para el mismo propósito. Se ha encontrado empíricamente que la actividad inhibitoria de los ataques inducidos con metrazol, y la de alcanzar el umbral de producción de los ataques inducidos eléctricamente, es un índice bastante bueno de eficacia contra la ausencia de ataques. Por otro lado, la actividad en reducir la duración y propagación de las convulsiones inducidas eléctricamente correlaciona con la eficacia en el control de otros tipos de epilepsia, tales como los ataques tónico-clónicos.

30 Se estudió el efecto anticonvulsivo de los compuestos de fórmula I en un modelo de convulsiones inducidas eléctricamente, el ensayo de electroshock máximo (MES), y en un modelo de convulsiones inducidas químicamente, el ensayo de metrazol. El ensayo de MES permite la evaluación de la capacidad de los fármacos de prevenir la extensión tónica inducida eléctricamente del miembro posterior en ratas, la eficacia del cual se considera que sirve para pronosticar la eficacia anticonvulsiva contra ataques tónico-clónicos generalizados en el hombre (gran mal). El ensayo de metrazol predice la capacidad de los agentes antiepilepticos potenciales para prevenir los ataques clónicos y para ser eficaces contra la ausencia de ataques (pequeño mal).

Materiales y métodos

50 Se utilizaron ratas Wistar macho obtenidas del criadero de animales del Instituto Gulbenkian de Ciência (Oeiras, Portugal) y de 180 a 280 g de peso. Se mantuvieron dos animales por jaula bajo condiciones medioambientales controladas (12 h de ciclo luz/oscuridad y temperatura ambiental de 24°C). Se les permitió comida y agua corriente *ad libitum* y todos los experimentos se llevaron a cabo durante las horas de luz diurna.

55 1- Ensayo de MES

La estimulación MES se aplicó durante 0,2 s, utilizando una unidad 7801 Ugo Basile ECT, con una frecuencia de 100 Hz, una amplitud de pulso de 0,6 ms y una corriente de 150 mA a través de electrodos corneales bipolares. Se aplicó una gota del electrolito/anestésico, cloruro de oxibuprocaina, en los ojos de todos los animales inmediatamente antes de disponer los electrodos corneales. Se utilizó como punto final la eliminación del componente extensor tónico de la pata trasera. Dichas condiciones experimentales produjeron convulsiones tónico-clónicas en el 97% de los animales ensayados y sólo se utilizaron ratas que mostraban convulsiones tónico-clónicas típicas. Todas las ratas se sometieron a un máximo de 3 sesiones de MES: la primera sesión de MES se llevó a cabo para examinar a los animales y seleccionar aquellas ratas que presentaban un comportamiento convulsivo típico. Al día siguiente, a las ratas se les administraron los compuestos a ensayar o el vehículo, y se sometieron a una segunda sesión de MES 2 ó 4 horas después de la administración de los fármacos de ensayo. La tercera sesión de MES se llevó a cabo a las 6, 8 ó 12

horas después de la administración de los fármacos de ensayo. El intervalo de tiempo entre cada sesión de MES fue de por lo menos 4 horas (las ratas ensayadas a las 2 horas se volvieron a ensayar a las 6 horas y las ratas ensayadas a las 4 horas se volvieron a ensayar a las 8 horas). La evaluación del perfil anticonvulsivo de los fármacos de ensayo se basó en la duración de la fase tónica (en segundos), siendo cada rata su propio control (control interno) como se obtuvo en la primera sesión de MES. Se estudió también un grupo de control externo; en dicho caso particular, a las ratas se les administró el vehículo y se sometieron a un procedimiento de tres sesiones de MES, como se describió anteriormente. Todos los fármacos utilizados se suspendieron en 0,5% de carboximetilcelulosa (4 ml/Kg) y se administraron a través del tubo del estómago.

10 2- Ensayo de metrazol

La administración de los compuestos de fórmula I se llevó a cabo 2 horas antes de la administración de metrazol. El metrazol (75 mg/Kg) se administró por vía subcutánea en el dorso; se encontró que dicha dosis de metrazol producía convulsiones en el 95% de los animales. Los parámetros observados están relacionados con la duración de los ataques en un periodo de observación de 30 minutos posterior a la administración de metrazol. ED₅₀ (mg/Kg) es la dosis que produce un 50% de reducción de la duración del ataque.

Resultados

20 1- Ensayo de MES

A la dosis más alta ensayada (35 mg/Kg), los compuestos de fórmula I producen una protección completa contra el MES a las 2 horas después de la administración. A las 4 y 8 horas, la protección conferida por los compuestos de fórmula I fue similar a la producida por el compuesto de referencia, la carbamazepina. A la dosis más alta ensayada (35 mg/Kg), la carbamazepina produce una protección completa contra el MES a las 2 horas después de la administración; a las 4 y 8 horas después de la administración la protección conferida era todavía por encima del 80%. Los valores de ED₅₀ para la carbamazepina a las 2, 4 y 8 horas después de la administración fueron de 7,95, 15,80 y 2,70 mg/Kg, respectivamente. En contraste con la oxcarbazepina y de modo similar a la carbamazepina, se encontró que los compuestos de fórmula I eran más potentes después de 8 horas con un valor de ED₅₀ substancialmente inferior que el de la oxcarbazepina. Los valores de ED₅₀ para los compuestos de fórmula I a las 2, 4 y 8 horas después de la administración fueron de 17,97, 13,90 y 3,90 mg/Kg, respectivamente. La oxcarbazepina no tuvo un comportamiento tan potente como el de la carbamazepina y el de los compuestos de fórmula I. Los valores de ED₅₀ para la oxcarbazepina a las 2, 4 y 8 horas después de la administración fueron de 16,18, 16,28 y 13,24 mg/Kg, respectivamente.

35 2- Ensayo de metrazol

Los compuestos de fórmula I fueron eficaces en la protección de las ratas contra las convulsiones inducidas por metrazol. La dosis eficaz más alta de los compuestos de fórmula I fue de 30 mg/Kg y redujo el tiempo total del ataque en un 69%. El valor de ED₅₀ para los compuestos de fórmula I fue de 14,7 mg/Kg. La carbamazepina a 30 y 60 mg/Kg produjo un 41% y 44%, respectivamente, de decrecimiento en el tiempo total del ataque. La oxcarbazepina tuvo un comportamiento menos potente que la carbamazepina. A 30 y 60 mg/Kg de oxcarbazepina se observó un 3% y 32%, respectivamente, de decrecimiento en el tiempo total del ataque.

45 Conclusión

Los compuestos de fórmula I presentan una actividad antiepiléptica valiosa, como se examinó en los ensayos de MES y de metrazol y están dotados con una mayor o similar potencia anticonvulsiva que los compuestos de referencia, carbamazepina u oxcarbazepina.

50 La utilización de los compuestos de fórmula I puede demostrar su utilidad en el hombre para el tratamiento de otros trastornos del sistema nervioso central y del periférico, por ejemplo, para la neuralgia trigeminal, los desórdenes cerebrales afectivos y en las alteraciones funcionales nerviosas en las enfermedades degenerativas y postisquémicas.

55 Para la preparación de las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I, se mezclaron vehículos inertes farmacéuticamente aceptables con los compuestos activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes de sabor, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes o agentes desintegradores de comprimidos; puede ser también un material para encapsular.

60 Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación única, por ejemplo, preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas.

65

Las dosificaciones pueden ser variadas dependiendo del requerimiento del paciente, la severidad de la enfermedad y del compuesto particular que se emplee. Por conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular dependerá del experto en la materia médica.

5 La invención dada a conocer en la presente memoria se ejemplifica por los siguientes ejemplos de preparación, que no deben entenderse como limitativos del alcance de la invención. Rutas alternativas y estructuras análogas pueden ser evidentes para los expertos en la materia.

10 Ejemplos

Ejemplo 1

10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

15 Se trató una suspensión de 2,54 g (10 mmol) de 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida en 50 mL de 1,2-dicloroetano con 1,23 g (15 mmol) de anhídrido mixto acético-fórmico y 1,36 g (20 mmol) de imidazol, la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas y a continuación se vertió sobre una mezcla en agitación de 100 mL de HCl acuoso 0,1 M y 50 g de hielo. La fase orgánica se separó y se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃, y a continuación con solución saturada de sal, y los componentes volátiles se eliminaron por evaporación a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con cloruro de metileno y a continuación con una mezcla al 1% de metanol-cloruro de metileno, para dar el producto deseado en forma de cristales blancos de punto de fusión 202-203°C.

Ejemplos 2-3

25 Por medio de la aplicación de la técnica descrita anteriormente y de procedimientos relacionados conocidos por expertos en la materia, y utilizando los anhídridos apropiados, se prepararon los compuestos 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida y 10-butililoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida.

30 Ejemplo 4

(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

35 Una solución de 9,42 g (0,12 mol) de cloruro de acetilo en 100 mL de diclorometano se adicionó, gota a gota, a una suspensión en agitación y fría de 25,4 g (0,1 mol) de (-)-10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida en 500 mL de diclorometano y 11,9 g (0,15 mol) de piridina. A continuación, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación y a reflujo durante dos horas, posteriormente se enfrió hasta 5°C y se extrajo a continuación con 500 mL cada vez de ácido sulfúrico acuoso 0,2 M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de sal. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró a través de una pequeña cantidad de gel de sílice y los componentes volátiles del filtrado se eliminaron por evaporación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de una mezcla de diclorometano y acetato de etilo para dar en compuesto deseado en forma de cristales blancos (punto de fusión 186 a 187°C), $[\alpha]_D^{20} = +21,51$ (c = 1, piridina).

Ejemplos 5-17

45 Por medio de la aplicación de la técnica descrita anteriormente y de procedimientos relacionados conocidos por expertos en la materia, pero utilizando halogenuros de ácido apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 50 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 55 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 60 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

Ejemplo 18

10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

65 A una suspensión mantenida en agitación de 0,254 g (1 mmol) de 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida y 0,130 g (1 mmol) de ácido nicotínico en 5 mL de tetrahidrofurano, se le adicionaron 0,230 g (1,1 mmol) de dicitlohexilcarbodiimida y 0,02 g (0,2 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, y la mezcla se mantuvo en agitación a 20°C

durante seis horas. La urea precipitada se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla al 0,5% de metanol-diclorometano. Se recogieron las fracciones cromatográficamente homogéneas, los solventes se eliminaron por destilación bajo presión reducida, y el residuo se cristalizó de acetonitrilo para dar el compuesto deseado (punto de fusión 196 a 198°C).

5 Ejemplos 19-23

Por medio de la aplicación de la técnica descrita anteriormente y de procedimientos relacionados conocidos por expertos en la materia, pero utilizando los ácidos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

10 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
10- ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
15 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

Ejemplo 24 (no de acuerdo con la invención)

10-(4-aminobutanoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

20 Una solución de cloroformiato de isobutilo (0,144 g, 1,05 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano se adicionó lentamente a una solución de 0,204 g (1 mmol) de ácido *N-terc*-butoxicarbonil-gamma-aminobutírico y 0,106 g (1,05 mmol) de trietilamina en 3 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 hora a -5°C, a continuación se filtró y el filtrado se adicionó lentamente a una suspensión de 0,254 g (1 mmol) de 10-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida en 5 mL de tetrahidrofurano y 0,09 g (1,1 mmol) de piridina. La mezcla
25 de reacción se mantuvo en agitación durante 4 horas a 25°C, a continuación se vertió sobre 50 mL de una solución fría de KHSO₄ al 5% y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución acuosa saturada de sal, se secó sobre sulfato de sodio y los componentes volátiles se eliminaron por destilación bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 0,5% de metanol en diclorometano. Se recogieron las fracciones homogéneas y el solvente se evaporó al vacío. El residuo constituido
30 por el derivado protegido se disolvió en 10 mL de diclorometano y 2 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con una solución saturada y fría de NaHCO₃ y una solución acuosa saturada de sal. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se evaporó hasta un pequeño volumen bajo presión reducida, y a continuación se diluyó con 5 mL de éter dietílico, y se adicionaron 2 mL de una solución al 2% de HCl en éter dietílico. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron
35 para dar el hidrocloreuro del compuesto deseado. La sal se resuspendió en 5 mL de solución acuosa de carbonato de sodio al 2% y se extrajo con 10 mL de diclorometano. El solvente orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido amorfo que se descompone sin fundir a aproximadamente 120°C.

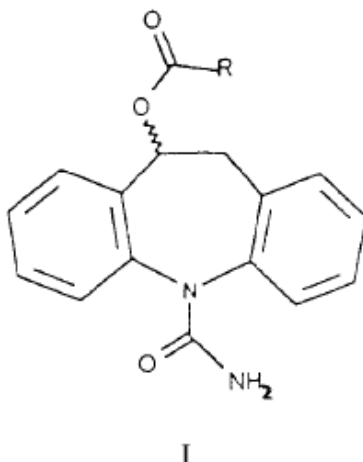
40 Ejemplo 25 (no de acuerdo con la invención)

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo anterior, pero empleando el ácido apropiado, se preparó la 10-(2-amino-3-metilbutanoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I, incluyendo todos los posibles estereoisómeros



5

en la que:

R es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilo, fenilo o fenilo sustituido o piridilo; el término alquilo significa cadena carbonada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo alicíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; el término aralquilo significa grupos arilo-alquilo, en los que arilo representa un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido por alcoxilo, halógeno o nitro; y el término fenilo sustituido representa un fenilo sustituido por alcoxilo, halógeno, nitro o 2-acetoxilo,

10

donde el compuesto de fórmula I es:

15

- (1) 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (2) 10- benzoiloxi -10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepina-5-carboxamida
- (3) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (4) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (5) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (6) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (7) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (8) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,f]azepina- 5-carboxamida
- (9) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f] azepina-5-carboxamida
- (10) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (11) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (12) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f] azepina-5-carboxamida
- (13) 10-butiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (14) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f] azepina-5-carboxamida
- (15) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (16) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo [b,f] azepina-5-carboxamida
- (17) 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f] azepina-5-carboxamida
- (18) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f] azepina-5-carboxamida
- (19) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (20) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (21) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (22) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (23) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina- 5-carboxamida
- (24) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (25) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,f]azepina-5-carboxamida
- (26) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (27) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (28) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (29) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (30) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida.

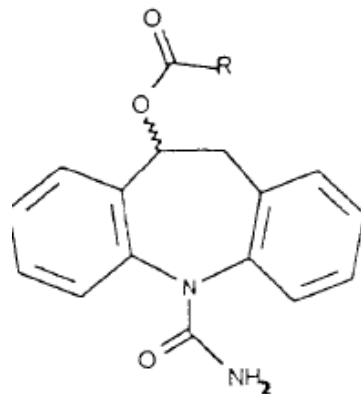
45

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

(1) 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida.

5

3. Procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula general I

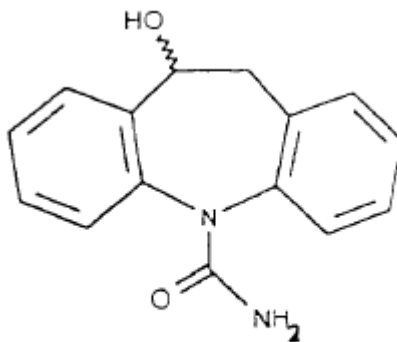


I

en la que:

10

R es tal como se ha definido en la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

con compuestos de fórmula general III

15



en la que:

20

R es como se definió anteriormente para la fórmula general I;

A es hidroxilo, halógeno o un grupo -O-CO-R o un grupo -O-CO-OR', en el que R' es alquilo inferior,

donde el compuesto de fórmula I es:

25

- (1) 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (2) 10- benzoiloxi -10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]-azepina-5-carboxamida
- (3) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (4) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (5) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (6) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (7) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
- (8) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,f]azepina- 5-carboxamida

30

- (9) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (10) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (11) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 5 (12) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (13) 10-butililoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (14) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (15) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (16) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenzo [b,f]azepina-5-carboxamida
 (17) 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 10 (18) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (19) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (20) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (21) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (22) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 15 (23) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (24) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (25) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,f]azepina-5-carboxamida
 (26) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (27) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 20 (28) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (29) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (30) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida
 (31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida.

- 25 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de agentes de condensación y/o de bases.
- 30 5. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para la preparación de una composición farmacéutica útil en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central y periférico, a saber, en el tratamiento de la epilepsia, de la neuralgia trigeminal, de los trastornos cerebrales afectivos y de las alteraciones funcionales nerviosas en enfermedades degenerativas y post-isquémicas.
- 35 6. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.