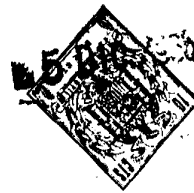


34166



PATENTE DE INVENCION

Case 6068.37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

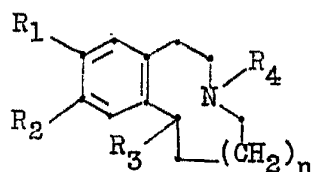
sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA
BENZAZONINA".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con un nuevo procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos.

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I,





en la que cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

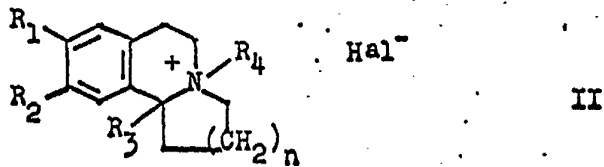
R_3 significa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo o bencilo,

R_4 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

n significa 1 o 2,

y sus sales de adición de ácido.

El procedimiento del invento para la producción de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido se caracteriza porque se trata un compuesto de fórmula general II,



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, y

Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, con un metal alcalino en amoníaco líquido, y luego se convierte resultante opcionalmente el compuesto de fórmula general I en sus sales de adición de ácido mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

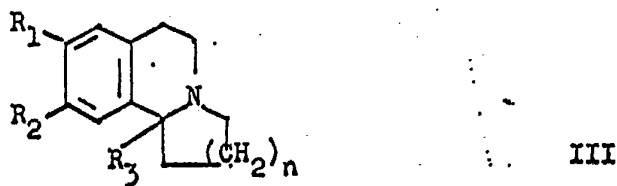
La reacción del invento se efectúa a una temperatura entre -70°C y el punto de ebullición de amoníaco líquido y tiene una duración de 1 a 18 horas. Pueden usarse como metales alcalinos para la reacción del invento sodio, potasio o litio.



Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se suspende un compuesto de fórmula general II en amoníaco líquido en un baño de hielo seco/acetona, se añade sodio a la suspensión, se completa la reacción agitando la mezcla de la
5 reacción durante aproximadamente una hora y seguidamente se deja evaporar hasta sequedad durante 17 horas. Se aísla el compuesto resultante de fórmula general I en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante extracción con un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un éter de
10 cadena abierta, y subsiguiente evaporación del disolvente, y se purifica opcionalmente mediante recristalización o formación de sales.

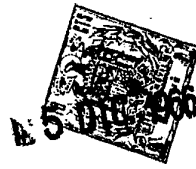
Los compuestos de fórmula general I pueden liberarse de sus sales en forma de por sí conocida. Los compuestos I pueden luego convertirse opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante
15 reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales no han sido descritos hasta ahora. Pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,

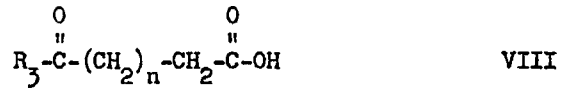


20 en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados,

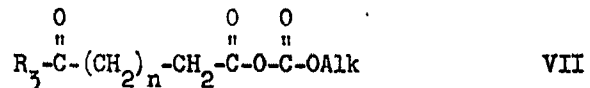
a la temperatura ambiente (20°C) en forma de por sí conocida, con un cloruro, bromuro o yoduro alquílico que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, en un éter cíclico o de cadena abierta, por ejemplo dioxano o éter dietílico, solo o mezclado con otro disolvente orgánico que sea
25 inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloruro metilénico y un alcohol inferior, tal como el metanol.



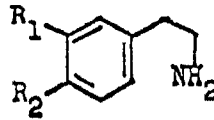
Los compuestos de fórmula general III son conocidos o pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general VIII,



en la que R_3 y n tienen los significados arriba indicados, con un éster alquílico inferior del ácido clorofórmico en forma de por sí conocida en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una amina terciaria tal como la amina trietilica, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como el cloroformo, a una temperatura entre 0° y $15^\circ C$, y se hace reaccionar directamente el compuesto resultante de fórmula general VII,

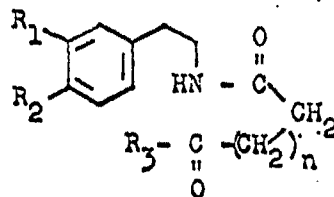


en la que R_3 y n tienen los significados arriba indicados, y Alk significa un radical alquilo inferior, bajo las mismas condiciones de reacción (el mismo medio de reacción y la misma temperatura de reacción usada para la reacción del compuesto VIII con un éster alquílico del ácido clorofórmico) con un compuesto de fórmula general VI,



VI

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, para dar un compuesto de fórmula general V,

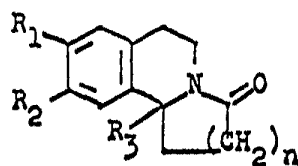


V



en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados.

Seguidamente se cicliza el compuesto resultante de fórmula general V, ya sea en solución metanólica conteniendo 0.5 a 5 % de cloruro de hidrógeno, a una temperatura entre la temperatura ambiente (20°C) y el punto de ebullición o mediante calentamiento hasta 60-120°C en ácido polifosfórico o mediante calentamiento hasta ebullición en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tolueno, en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido paratoluenosulfónico, para dar un compuesto de fórmula general IV,



IV

en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados.

Los compuestos de fórmula general IV se convierten en los compuestos de fórmula general III mediante reducción con hidruro de litio-aluminio, en un éter cíclico o de cadena abierta, por ejemplo éter dietílico, éter dibutílico, tetrahydrofurano o dioxano.

Los compuestos I son bases cristalinas o aceitosas a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados pueden convertirse en sus sales de adición de ácido cristalinas, preferentemente con ácidos fisiológicamente tolerados. Los siguientes son ejemplos de ácidos fisiológicamente tolerados que pueden usarse para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I:



ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, metanosulfónico, succínico, cítrico, acético, maleico, fumárico y bencenosulfónico.

5 Los compuestos I y sus sales de adición de ácido se caracterizan por un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central y su espectro de actividad permite deducir que tiene un efecto antideprimente. Los compuestos I y sus sales además tienen un efecto de reducción de la presión sanguínea y un efecto de inhibición de las inflamaciones. Los compuestos I, en los que n significa 1, y sus sales además tienen un efecto bradicárdico y reprimen el
10 apetito.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 20 a 150 mg cuando n significa 1, y de 20 a 100 mg cuando n significa 2.

15 Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean
20 inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
25 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.



Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Cada uno de los compuestos farmacológicamente efectivos
5 arriba indicados pueden ser usado, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:
1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato de magnesio, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno,
10 por ejemplo lactosa, hasta completar 100 %.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las
15 temperaturas están indicadas en grados Centígrado.



EJEMPLO 1: 3-metil-7-fenil-9,10-dimetoxi-1H-
2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina.

a) N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-1]-3-benzoil-propionamida.

Se añade por gotas a 0° a 5° mientras se agita en el trans-
 5 curso de una hora una solución de 10.8 g (0.1 molécula -gramo) de éster
 etílico del ácido clorofórmico en 25 cc de cloroformo a una solución de
 17.8 g (0.1 molécula-gramo) de ácido 3-benzoil-propiónico y 10.1 g
 (0.1 molécula-gramo) de amina trietilica en 175 cc de cloroformo y
 seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante otras 3 horas.
 10 Seguidamente se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de
 15 minutos una solución de 18.1 g (0.1 molécula-gramo) de amina
 β-(3,4-dimetoxifenil)-etilica en 100 cc de cloroformo, y se agita la
 mezcla de la reacción durante otras 17 horas. Seguidamente se extrae la
 mezcla de la reacción con ácido clorhídrico diluido, se lava con
 15 solución diluida acuosa de carbonato sódico, se seca sobre sulfato
 sódico y se concentra en un vacío. Se recristaliza el residuo de
 benceno/pentano (1:3) y la N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-1]-3-benzoil-
 propionamida resultante tiene un P.F. de 94-95°.

b) 8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-
 20 hexahidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-ona.

Se disuelven 28 g de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-1]-3-
 benzoil-propionamida en una mezcla de 585 cc de metanol y 15 cc de
 ácido clorhídrico concentrado y se calienta la solución hasta
 ebullición al reflujo durante 12 horas. Seguidamente se alcaliniza la
 25 mezcla de la reacción mediante la adición de una solución acuosa de
 bicarbonato sódico y se extrae con éter. Se seca la solución de éter
 sobre sulfato sódico y seguidamente se evapora hasta sequedad en un
 vacío. Después de recristalizar el residuo cristalino de metanol se
 30 obtiene 8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrol[2,1-a]-
 isoquinolin-3-ona con un P.F. de 146-147°.



c) 8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolina.

Se calienta hasta ebullición al reflujo una solución de 4.5 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de éter dietílico y se
5 añade por gotas a la misma una solución de 12 g de 8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolin-3-ona en 150 cc de tetrahidrofurano, después de lo cual se calienta hasta ebullición al reflujo durante otras 6 horas. Seguidamente se añaden 20 cc de acetato etílico y luego 25 cc de agua. Se filtra la mezcla de la reacción y se
10 concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío. Después de re-cristalizar el residuo de benceno/pentano (1:5) se obtiene 8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolina con un P.F. de 95-96°.

d) Yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolinio.

Se disuelven 10 g de 8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolina en una mezcla de 13 cc de metanol, 90 cc de éter dietílico y 20 cc de yoduro metílico. Seguidamente se mantiene la solución a 8° durante 17 horas. Se separan los
20 cristales resultantes por filtración y se recristaliza de metanol. El yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolinio tiene un P.F. de 260-262°.

e) 3-metil-7-fenil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina.

25 Se suspenden 8 g de yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-10b-fenil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolinio en 400 cc de amoníaco líquido (en un baño de hielo seco/acetona) y se añaden a la suspensión resultante 2.4 g de sodio mientras se agita. Después de agitar durante otra hora se evapora la mezcla de la reacción hasta



sequedad dejándola reposar a 20° durante 17 horas. Luego se extrae el residuo sucesivamente con metanol, agua y éter dietílico. Se lava el extracto de éter con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. La 3-metil-7-fenil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina se obtiene en forma de aceite.

Clorhidrato: Para convertir en el clorhidrato se disuelve 3-metil-7-fenil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina en 100 cc de éter dietílico y se pasa un exceso de cloruro de hidrógeno a través de la solución. Después de recrystalizar de metanol/acetona (1:4) el clorhidrato de 3-metil-7-fenil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina resultante tiene un P.F. de 235-238°.

EJEMPLO 2: 2-metil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina.

a) Yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolinio.

Se disuelven 18 g de 8,9-dimetoxi-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolina en una mezcla de 20 cc de metanol, 80 cc de éter dietílico y 40 cc de yoduro metílico. Se deja reposar la solución resultante a 8° durante 17 horas. Se separan los cristales resultantes por filtración y se recrystalizan de metanol. El yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolinio resultante tiene un P.F. de 215-218°.

b) 3-metil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina.

Se suspenden 15 g de yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolinio en 600 cc de amoníaco líquido (en un baño de hielo seco/acetona) y se añaden 4.5 g de sodio a la suspensión resultante mientras se agita. Seguidamente se agita durante otra hora y luego se evapora la mezcla de la reacción



hasta sequedad dejándola reposar a 20° durante 17 horas. Se añaden al residuo sucesivamente metanol, agua y éter dietílico. Se lava la fase de éter resultante con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Después de recristalizar el aceite resultante de benceno/pentano (1:3) la 3-metil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina pura tiene un P.F. de 87-88°.

EJEMPLO 3: 3-metil-7-bencil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina.

a) 8,9-dimetoxi-10b-bencil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirroló[2,1-a]isoquinolina.

Se añaden 31.2 g de bromuro de 8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirroló[2,1-a]isoquinolinio a una solución (2000 cc) de un compuesto de Grignard preparado de 48 g de magnesio y 342 g de bromuro bencílico, en éter, y seguidamente se calienta hasta ebullición al reflujó durante 24 horas. Luego se vierte la mezcla de la reacción en una solución acuosa de hidróxido amónico al 5 % que contiene hielo, se separa la capa de éter y se extrae la fase acuosa 3 veces con éter. Se combinan las fases de éter, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación.

Bimaleato: Para producir el bimaleato se disuelve la 8,9-dimetoxi-10b-bencil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirroló[2,1-a]isoquinolina arriba obtenida en etanol y se añade una solución de 11 g de ácido maleico en 50 cc de etanol. El bimaleato de 8,9-dimetoxi-10b-bencil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirroló[2,1-a]isoquinolina, que tiene un P.F. de 159-161°, precipita de esta solución mediante la adición de éter.



- b) Yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-10b-bencil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolinio.

Se disuelven 8 g de 8,9-dimetoxi-10b-bencil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolina en una mezcla de 60 cc de éter dietílico y 20 cc de yoduro metílico y se mantiene la solución resultante a 8° durante 17 horas. Se separan los cristales resultantes por filtración y se recristalizan de metanol. El yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-10b-bencil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolinio resultante tiene un P.F. de 205-208°.

- 10 c) 3-metil-7-bencil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina.

Se suspenden 9 g de yoduro de 4-metil-8,9-dimetoxi-10b-bencil-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-pirrololo[2,1-a]isoquinolinio en 400 cc de amoníaco líquido (en un baño de hielo seco/acetona) y se añaden 2.5 g de sodio a la suspensión resultante mientras se agita. Seguidamente se agita durante otra hora y seguidamente se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad dejándola reposar a 20° durante 17 horas. Se extrae el residuo sucesivamente con metanol, agua y éter dietílico. Se lava el extracto de éter con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se recristaliza el aceite resultante de metanol. Después de recristalizar una vez más de metanol la 3-metil-7-bencil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina tiene un P.F. de 94-96°.

EJEMPLO 4: 3-metil-8-fenil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina.

- 25 a) N-(2-feniletíl)-4-benzoil-butiramida.

Se añade por gotas a 0-5° mientras se agita en el transcurso de una hora una solución de 32.7 g (0.3 moléculas-gramo) de éster etílico del ácido clorofórmico en 80 cc de cloroformo a una



solución de 57.6 g (0.3 moléculas-gramo) de ácido γ -benzoil-butírico y 30.1 g (0.3 moléculas-gramo) de amina trietilica en 500 cc de cloroformo. Se agita la mezcla de la reacción durante otras 3 horas, seguidamente se añade por gotas en el transcurso de 15 minutos una
5 solución de 36.3 g (0.3 moléculas-gramo) de amina 2-feniletílica en 150 cc de cloroformo y luego se agita durante otras 17 horas. Después de extraer con ácido clorhídrico diluído y de lavar con una solución diluída acuosa de carbonato sódico se seca la mezcla de la reacción sobre sulfato sódico y se separa el disolvente en un vacío. Después de
10 recrystalizar el residuo de benceno/pentano (1:3) la N-(2-feniletíl)-4-benzoil-butiramida resultante tiene un P.F. de 95-96°.

b) 11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicin-4-ona.

Se disuelven 5 g de N-(2-feniletíl)-4-benzoil-butiramida en 50 g de ácido polifosfórico y se calienta la solución hasta 100° durante
15 16 horas. Se obtiene una mezcla de reacción de color pardo oscuro, a la cual se añaden 300 cc de agua y 300 cc de cloroformo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa de carbonato sódico 1 N, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en 1000 cc de una mezcla de benceno/
20 cloroformo (1:1), se filtra la solución resultante a través de una columna de óxido de aluminio y se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío. Después de recrystalizar el aceite obtenido como residuo de benceno/pentano (1:1) la 11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicin-4-ona resultante tiene un P.F. de
25 126-128°.

c) 11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicina.

Se añade una solución de 22 g de 11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicin-4-ona en 200 cc de tetrahidrofurano a una solución de 10 g de hidruro de litio-aluminio en 500 cc de éter



y se calienta al reflujo durante 24 horas. Seguidamente se añaden 50 cc de agua a la mezcla de la reacción, se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado mediante evaporación a presión reducida. Se disuelve el residuo en 300 cc de éter y se pasa gas de cloruro de hidrógeno a través de esta solución hasta que no siga formándose precipitación. Se recristaliza la precipitación de metanol/acetona (1:5). La 11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicina obtenida como clorhidrato tiene un P.F. de 258-260°.

5
10 d) Yoduro de 5-metil-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicinio.

Se deja reposar a la temperatura ambiente durante un día y medio una solución de 10 g de 11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicina en una mezcla de 40 cc de éter dietílico y 20 cc de yoduro metílico. Se separa el yoduro de 5-metil-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicinio, que precipita en forma cristalina, mediante filtración y se sigue trabajando sin purificación.

15 e) 3-metil-8-fenil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina.

Se suspenden 9 g de yoduro de 5-metil-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicinio en 500 cc de amoníaco líquido (en un baño de hielo seco/acetona) y se añaden 2.4 g de sodio a la suspensión resultante mientras se agita. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante otra hora y luego se evapora hasta sequedad dejándola reposar a 20° durante 17 horas. Se disuelve el residuo en 20 cc de metanol, se añade agua a la solución y se extrae la solución acuosa metanólica con éter dietílico. Se lava la solución de éter con agua, se seca sobre sulfato sódico y seguidamente se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene la 3-metil-8-fenil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina bruta en forma de aceite.



Clorhidrato: Para convertir en el clorhidrato se disuelve la 3-metil-8-fenil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina bruta en éter dietílico y se pasa a través de la solución un exceso de cloruro de hidrógeno. Después de recrystalizar de metanol/acetona (1:3) el
5 clorhidrato de 3-metil-8-fenil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina resultante tiene un P.F. de 106-108°.

EJEMPLO 5: 3-metil-8-fenil-10,11-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina.

a) N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-1]-4-benzoil-butiramida.

10 Se añade por gotas a 0-5° mientras se agita una solución de 21.6 g (0.2 moléculas-gramo) de éster etílico del ácido clorofórmico en 25 cc de cloroformo a una solución de 38.4 g (0.2 moléculas-gramo) de ácido γ -benzoil-butírico y 20.2 g (0.2 moléculas-gramo) de amina trietífica en 175 cc de cloroformo.
15 Se agita la mezcla de la reacción resultante durante otras 3 horas, seguidamente se añade por gotas en el transcurso de 15 minutos una solución de 36.2 g (0.2 moléculas-gramo) de amina β -(3,4-dimetoxifenil)-etilica en 150 cc de cloroformo y se agita durante otras 17 horas. Después de extraer con ácido clorhídrico diluído y de lavar
20 con una solución diluída acuosa de carbonato sódico se seca la mezcla de la reacción sobre sulfato sódico y se separa el disolvente en un vacío. Después de recrystalizar el residuo de benceno/pentano (1:4) la N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-1]-4-benzoil-butiramida tiene un P.F. de 98°.

25 b) 9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolincin-4-ona.

Se calienta hasta ebullición en un separador de agua durante 48 horas una solución de 40 g de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-



etil-1]-4-benzoil-butiramida y 10 g de ácido p-toluenosulfónico en 500 cc de tolueno. Seguidamente se enfría la mezcla de la reacción hasta la temperatura ambiente, se lava con una solución acuosa de carbonato sódico, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente.

5 Se recristaliza el residuo de benceno. La 9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicin-4-ona pura resultante tiene un P.F. de 160-162°.

c) 9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicina.

10 Se añade una solución de 26 g de 9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicin-4-ona en 200 cc de tetrahidrofurano a una solución de 15 g de hidruro de litio-aluminio en 500 cc de éter y se calienta la mezcla de la reacción resultante al reflujo durante 24 horas. Seguidamente se añaden 75 cc de agua a la
15 mezcla de la reacción y se filtra a través de Celite. Se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío y se recristaliza el residuo de benceno/pentano (1:3). La 9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicina pura resultante tiene un P.F. de 127-128°.

20 d) Yoduro de 5-metil-9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicinio.

25 Se disuelven 8 g de 9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicina en una mezcla de 10 cc de metanol, 40 cc de éter dietílico, 8 cc de cloruro metilénico y 20 cc de yoduro metílico y se mantiene la solución resultante a la temperatura ambiente durante un día. El yoduro de 5-metil-9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicinio bruto que precipita en forma cristalina se sigue usando sin purificación.



e) 3-metil-8-fenil-10,11-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina.

Se suspenden 8 g de yoduro de 5-metil-9,10-dimetoxi-11b-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-benzo[a]quinolicinio en 400 cc de amoniaco liquido (en un baño de hielo seco/acetona) y se añaden 2.4 g de sodio a la suspensión resultante mientras se agita. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante otra hora y luego se concentra dejándola reposar a 20° durante 17 horas. Se extrae el residuo con metanol, con agua y con éter dietílico. Se lava el extracto de éter con agua, se seca sobre sulfato sódico y seguidamente se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene la 3-metil-8-fenil-10,11-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina en forma de aceite.

Clorhidrato: Para convertir en el clorhidrato se disuelve 3-metil-8-fenil-10,11-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina en éter dietílico y se pasa un exceso de cloruro de hidrógeno a través de la solución. Después de recristalizar de metanol/acetona (1:4) el clorhidrato de 3-metil-8-fenil-10,11-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-benzacecina resultante tiene un P.F. de 236-238°.

EJEMPLO 6: Descripción de una composición de tabletas.

20	Clorhidrato de 3-metil-7-fenil-9,10-dimetoxi-1H-2,3,4,5,6,7-hexahidro-3-benzazonina	70	g
	Tragacanto	2	g
	Lactosa	19.5	g
	Almidón de maíz	5	g
25	Talco	3	g
	Estearato de magnesio	0.5	g
	alcohol SD-30)		
) las cantidades necesarias		
	agua destilada)		

El peso de las tabletas producidas depende de la dosis de compuesto activo que se ha de administrar.



N O T A

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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con fecha y número siguientes: 6 de diciembre de 1965, nº 511.984 y 7 de diciembre de 1965, nº 512.207, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA BENZAZONINA"; caracterizándose por lo siguiente:

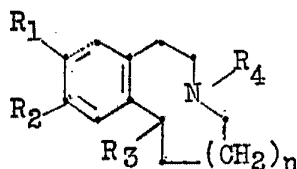
5.

10.

15.

20.

1.- Procedimiento para la producción de derivados de la benzazonina, de fórmula general I,



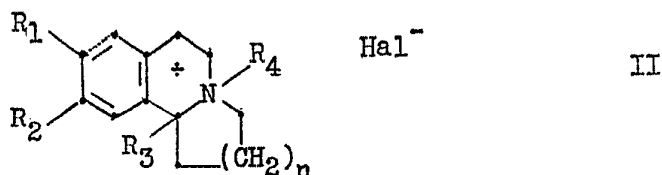
I

en la que cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_3 significa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo o bencilo, R_4 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

25.



n significa 1 o 2, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula general II,



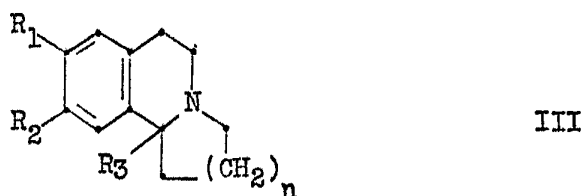
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, con un metal alcalino en amoníaco líquido.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción a una temperatura entre -70°C y el punto de ebullición de amoníaco líquido durante 1 a 18 horas.

10.

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se produce el compuesto II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,



en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un cloruro, bromuro o yoduro alquílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, en un éter cíclico o de cadena abierta.

15.

4.- Procedimiento para la producción de derivados de la benzazonina; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

20.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
SANDOZ, S. A.

5 DIC. 1966

J. GÓMEZ ACEDO Y MODEI
p. p. Firmados: F. Hernández Ruiz