

344265

Case 897

344265

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO  
DE 1-FENIL-2,3,4,5,-TETRAHIDRO-1H,3-BENZAZEPINA", a favor  
de la firma suiza SCHERICO LIMITED, residente en LUCERNA  
(Suiza), Winkelriedstrasse, 56.



344265

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con derivados de 1-fenil-2, 3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, con procedimientos para prepararlos, y con composiciones farmacéuticas en las cuales están presentes.

5. Los compuestos de la presente invención son derivados de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina que llevan alquilo, hidroxialquilo que contiene 2 o más átomos de carbono, alquenilo o bencilo fijado al átomo de nitrógeno en la posición 3, y que tienen opcionalmente un sustituyente alquilo en una u otra o ambas de las posiciones 1 y 4, y sus sales de adición de ácido y de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables.

15. Los compuestos, bajo la forma de la base libre o de sus sales de adición de ácido y cuaternarias, manifiestan efectos antibacterianos, efecto sobre el sistema nervioso central en el sentido de que ejercen efectos antidepresores y analgésicos, y también son activos en el sistema cardiovascular en el sentido de que ejercen un efecto hipotensivo, y por lo tanto se los indica como agentes terapéuticos útiles.

20.

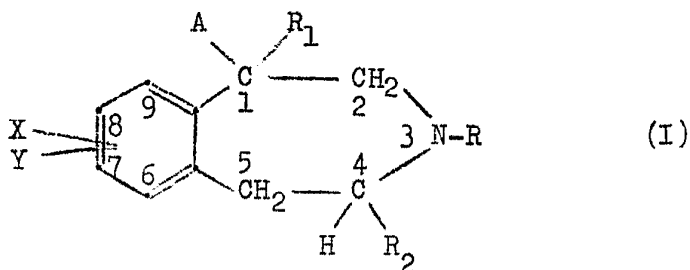
Dentro de la clase amplia de compuestos de 1-fenil-



# 344265

2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina provistos por la presente invención, se prefiere los de la fórmula general:

5.



10.

y sus sales de adición de ácido y de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, en que cada una de las X e Y representa individualmente hidrógeno, alquilo, alcoxilo o halógeno, o consideradas conjuntamente alquilendioxilo, A representa fenilo o fenilo sustituido, R representa alquilo,

15.

hidroxialquilo que contiene 2 o más átomos de carbono, alqueno o bencilo, y cada una de las  $R_1$  y  $R_2$  representa hidrógeno o alquilo.

20.

Ventajosamente, la fracción molecular hidrocarburo en un sustituyente alquilo, hidroxialquilo, alqueno o alcoxilo, contiene no más de 6 átomos de carbono, y en un sustituyente alquilendioxilo no más de 3 átomos de carbono, y a estos sustituyentes se los denomina aquí sustituyentes alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno inferior,

25.

alcoxilo inferior y alqueno inferior dioxilo, respectivamente. El término "alquilo", etc., tal como se le utiliza



aquí y en las reivindicaciones que se acompaña, incluye cicloalquilo, etc.

- Los sustituyentes alquilo inferior incluyen radicales hidrocarburo monovalente tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, n-butilo e iso-butilo. El metilo es el sustituyente alquilo inferior preferido; los sustituyentes hidroxialquilo inferior que tienen 2 a 6 átomos de carbono incluyen hidroxipropilo, hidroxibutilo, pero especialmente hidroxietilo; los sustituyentes alqueno inferior incluyen radicales hidrocarburo monovalente de cadena recta y ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace, e incluyen radicales tales como alilo, butenilo y pentenilo; el alcoxilo inferior incluye cualquier radical que tiene hasta 6 átomos de carbono fijados a la porción restante de la molécula de benzazepina a través de oxígeno, e incluye radicales tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo; el alquilendioxilo es de preferencia metilendioxilo, etilendioxilo o propilendioxilo; y el fenilo incluye fenilo y fenilo sustituido, incluyendo radicales fenilo halo (especialmente cloro), alcoxilo inferior (especialmente metoxilo) y alquilo inferior (especialmente metilo) sustituido, estando de preferencia dichos sustituyentes situados en la posición para, aunque pueden estar también situados en las posiciones orto y meta de la fracción molecular fenilo.



344265

- Las sales de adición de ácido, que a veces aumentan la solubilidad y se prestan mejor en sí mismas para la formulación de las bases libres, incluyen por ejemplo las preparadas con ácido clorhídrico, fosfórico, sulfúrico, maleico, cítrico, salicílico, succínico y tartárico o sus derivados reactivos. Las sales de amonio cuaternario incluyen por ejemplo las preparadas con haluros orgánicos, tales como ioduro de metilo, ioduro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de bencilo y bromuro de alilo.
- 5.
10. Entre los compuestos de la Fórmula I comprendidos en la presente invención y que son obtenidos mediante un procedimiento de acuerdo con la presente invención, se incluyen: 1-fenil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-alil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3 $\beta$ -hidroxi-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina e ioduro de 1-fenil-3,3-dimetil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepinio.
- 15.
20. Se puede producir los compuestos de la presente invención como mezclas racémicas de sus isómeros dextrorrotatorios y levorrotatorios, cuya separación puede efectuarse mediante las técnicas conocidas usuales, por ejemplo cristalización fraccionada de sales de ácido ópticamente activos. Además, cuando la posición 4 es asimétrica, se puede obtener directamente productos ópticamente activos mediante la elección apropiada del material de partida ópti-
- 25.



344265

camente activo.

- El procedimiento previsto por la presente invención para producir los nuevos derivados de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-benzazepina involucra, como etapa esencial, la condensación intramolecular de un compuesto que tiene los elementos estructurales esenciales como así también los sustituyentes esenciales, por ejemplo un grupo fenilo fijado al átomo de carbono, que después de la reacción ocupará la posición 1 en el núcleo de benzazepina del producto deseado, pero en que el anillo de azepina se interrumpe en un punto solamente, y que contiene un grupo reactivo fijado a uno o más de los átomos adyacentes a la interrupción o rotura, con lo cual el compuesto se cicliza para formar el anillo de azepina.
- 5.
- 10.

- Bajo la expresión "elementos estructurales esenciales" debe entenderse aquí que el compuesto contiene la cantidad necesaria de átomos de carbono y nitrógeno apropiadamente dispuestos, para la formación, por ciclización, del núcleo de benzazepina.
- 15.

- Bajo la expresión "sustituyentes esenciales" debe entenderse aquí aquellos sustituyentes característicos del producto deseado que, por necesidad o por elección, deberán estar presentes en el compuesto antes de la formación del núcleo de benzazepina. El grupo fenilo fijado al átomo de carbono en la posición 1 es un caso de sustituyente esencial.
- 20.
- 25.



344265

El sustituyente de nitrógeno R no es un sustituyente esencial ya que puede introducirse antes o después de la ciclación que forma el núcleo de benzazepina.

- Bajo la expresión "grupo reactivo" debe entenderse
5. aquí un grupo fijado a un átomo adyacente a la interrupción del anillo de azepina que, ya sea por sí mismo, o cuando está activado por un sustituyente =O fijado a un átomo de carbono adyacente, reaccionará, si fuera necesario en presencia de un catalizador o iniciador para la reacción y bajo condiciones
  10. apropiadas de temperatura y presión, con un átomo de hidrógeno o un grupo reactivo fijado a un átomo de carbono también adyacente a la interrupción en el anillo de azepina, de modo de causar la formación de un enlace directo entre los dos átomos adyacentes a la interrupción en el anillo de azepina
  15. que queda así constituido.

- El derivado de 1H,3-benzazepina resultante de la ciclización esencial puede ser sometido a una o más etapas adicionales de reacción de acuerdo con lo necesario o requerido para producir un compuesto deseado de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahi
20. dro-1H,3-benzazepina. Por consiguiente, se le puede someter por ejemplo a uno o más de las siguientes etapas:

- (i) conversión, mediante cualquier procedimiento conocido de reducción, de un grupo oxo, por ejemplo un
25. grupo 2-oxo, a un grupo metileno;

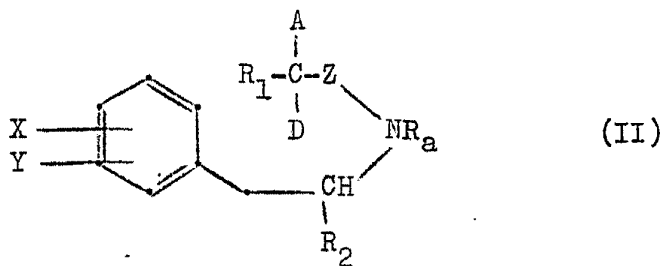
344265



- (ii) N-alquilación con la introducción de un alquilo, hidroxialquilo que contiene 2 o más átomos de carbono, alqueniilo o bencilo en la posición 3;
- 5. (iii) introducción de uno o más sustituyentes en un anillo de benceno;
- (iv) transformación del compuesto bajo la forma de la base libre a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por reacción con un ácido
- 10. farmacéuticamente aceptable o un derivado reactivo del mismo; y
- (v) transformación del compuesto, bajo la forma de la base libre, a una sal de amonio cuaternario mediante
- 15. reacción con un agente cuaternizante.

Un procedimiento conveniente para producir los compuestos preferidos (I) de la presente invención involucra, como compuesto de partida, un derivado fenetilaminometil bencilo o fenetilcarbamil bencilo de la fórmula:

20.



25.



344265

- donde X, Y, A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que para los compuestos de la Fórmula I, R<sub>a</sub> es el grupo R definido en la fórmula I, o un átomo de hidrógeno, D es un grupo reactivo y Z es un grupo metileno cuando se emplea un derivado fenetilaminometilado, y un grupo oxo cuando se emplea un derivado fenetilcarbamilado. Se somete el compuesto II a condensación intramolecular, cuando el grupo reactivo D reacciona con un átomo de hidrógeno fijado a un átomo de carbono adyacente en el anillo de benceno, con lo cual el compuesto se cicliza formando así un enlace carbono-carbono y constituyendo el anillo de azepina, seguido, cuando R<sub>a</sub> representa un átomo de hidrógeno, por N-alquilación para introducir el grupo R.
- 5.
- 10.
15. Se puede efectuar la ciclización mediante uno de una variedad de métodos. Por ejemplo, según resulta a menudo conveniente, cuando el grupo reactivo D es un grupo hidroxilo, se cicliza el compuesto de alcohol fenetilamino metil bencílico o de alcohol fenetilcarbamil bencílico, mediante deshidratación utilizando cualquier procedimiento conocido, o mediante una reacción del tipo Friedel-Craft intramolecular utilizando catalizadores tales como cloruro de aluminio. El grupo reactivo no necesita ser hidróxido; por ejemplo, puede ser halógeno, particularmente cloro o bromo, o un grupo -O-tosilo o un grupo O-mesilo, o algún otro éster
- 20.
25. de ácido sulfónico, todos los cuales sufren reacciones de ciclización con o sin catalizadores tales como cloruro de

344265



aluminio. En efecto, se puede utilizar cualquier grupo éster orgánico o inorgánico reactivo.

- Se obtiene típicamente los alcoholes fenetilamino metil bencílicos intermediarios mediante el calentamiento de cantidades equimolares de un óxido de estireno con un compuesto fenetilamina. De preferencia, se efectúa el calentamiento sobre baño de vapor, pero la reacción puede tener lugar dentro de la gama de temperaturas que se extiende desde justamente por encima de la temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C. Se aísla entonces los intermediarios carbinol, así obtenidos, mediante las técnicas usuales tales como por ejemplo destilación y cristalización. En aquellos casos en los cuales se desea tener un sustituyente alquilo inferior, por ejemplo metilo, en la posición 1 de la benzazepina (es decir cuando  $R_1$  en la Fórmula I representa metilo), se emplea por lo general un óxido de  $\alpha$ -metil estireno. En aquellos casos en los cuales se desea tener un sustituyente alquilo inferior, por ejemplo metilo, en la posición 4 de la benzazepina (por ejemplo cuando  $R_2$  en la Fórmula I representa metilo), se puede emplear una fenalquilamina de cadena ramificada, tal como anfetamina. En aquellos casos en que se desea tener sustituyentes X y/o Y en la fracción molecular bencenoide del núcleo de benzazepina, se puede emplear las fenalquilaminas apropiadamente X,Y-sustituidas. Se comprenderá que se puede formar directamente las benzazepinas 3-sustituidas, empleando las fenilalquilaminas apropiadamente
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

344265

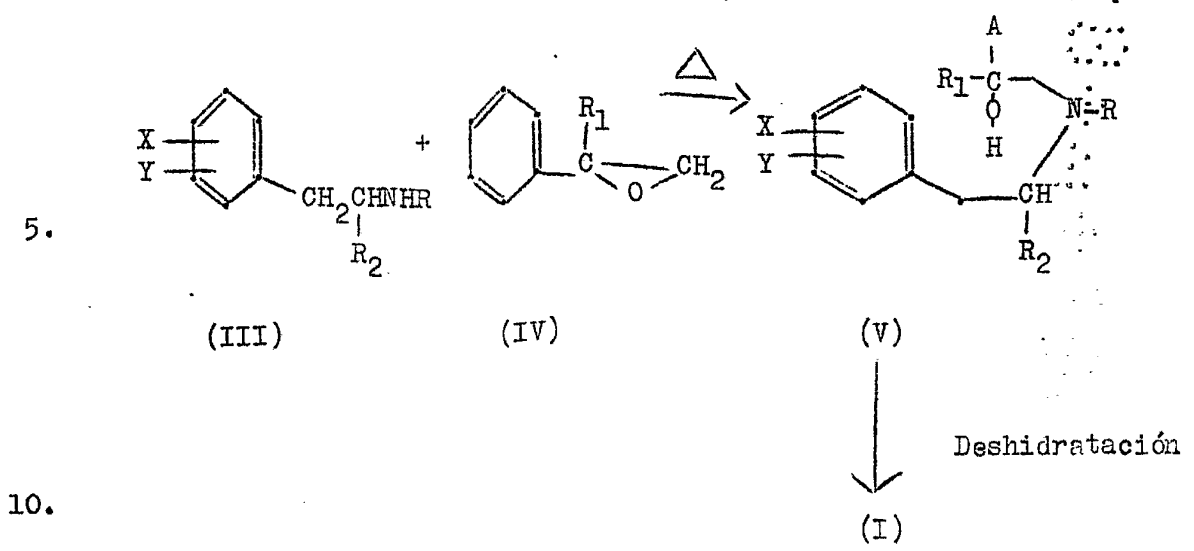


- N-sustituidas, aunque en la práctica se prefiere no emplear estas fenalquilaminas sustituidas si no más bien N-alquilar la benzazepina cíclica correspondiente, falto del sustituyente R en el átomo de nitrógeno (es decir un compuesto de fórmula I, excepto que R representa hidrógeno). En los siguientes esquemas reaccionales, las materias de partida se indican, como teniendo ya el sustituyente R, pero debe comprenderse que es igualmente posible y a menudo preferible, ciclar un compuesto falto del sustituyente R, que luego se introduce por alquilación.
- 5.
- 10.

- Se transforman los alcoholes fenetilaminometil bencílicos mencionados más arriba a las benzazepinas deseadas (I) mediante una ciclización intramolecular, que se puede efectuar deshidratando los intermediarios alcohol fenetilaminometil bencílicos (V) mediante procedimientos conocidos. Estos procedimientos conocidos pueden involucrar el tratamiento del alcohol (V) con reactivos tales como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, cloruro de cinc y otros agentes deshidratantes de acción similar. De preferencia, se calienta los carbinoles intermediarios (V) con ácido polifosfórico dentro de una gama de temperatura de aproximadamente 80 a 160° C con lo cual se produce deshidratación con una concomitante ciclización, donde se prefiere, al usar ácido sulfúrico, efectuar la deshidratación aproximadamente entre -5 y 20°C. A continuación se ilustra esquemáticamente las reacciones descritas más arriba:
- 15.
- 20.
- 25.



344265



donde X, Y, A, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados mencionados más arriba.

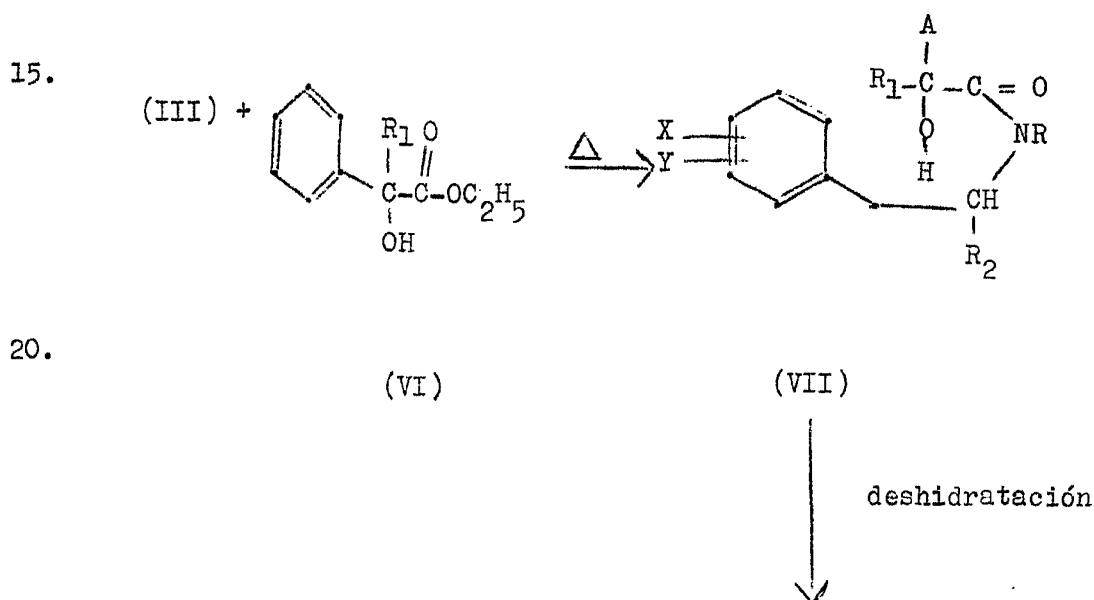
15.                      Se puede preparar también las 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-benzazepinas deseadas (I) a partir de intermedios 1-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzazepina a los cuales se puede preparar condensando conjuntamente la fenilquilamina apropiada (III) con un éster de ácido mandélico (VI), por ejemplo mandelato de etilo, para obtener el alcohol carbamílico apropiado (VII). De preferencia se efectúa la condensación por calentamiento de los compuestos de partida conjuntamente sobre baño de aceite aproximadamente entre 150 y 190°C durante 2 a 6 hr, aunque se puede emplear temperaturas comprendidas dentro de la gama de aproximadamente
- 20.
- 25.



# 344265

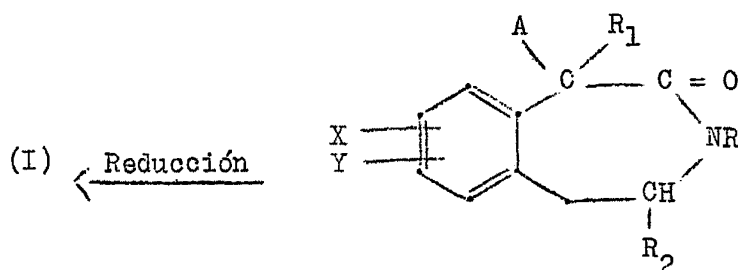
- 150 a 200°C. Se deshidrata entonces los alcoholes carbamílicos (VII), de preferencia por reacción con un agente deshidratante ácido, como los descritos más arriba para la deshidratación del carbinol (V), de modo de efectuar una ciclización intramolecular para formar intermediarios 2-oxo-benzazepina (VIII).
- 5.

- Para obtener el compuesto 1H,3-benzazepina (I), se debe reducir el intermediario 2-oxo-benzazepina. Se puede utilizar cualquier procedimiento de reducción en general conocido, por ejemplo por reacción con hidruro de litio/en dioxaluminio. A continuación se ilustra esquemáticamente estas reacciones:
- 10.





344|265

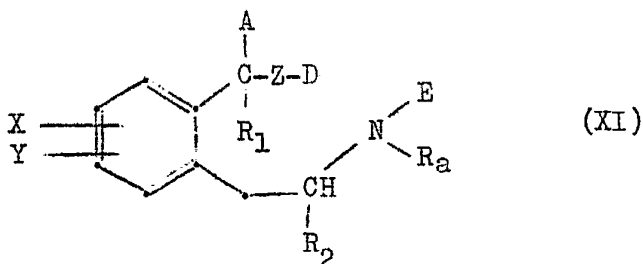


5.

(VIII)

10. Otro procedimiento conveniente para producir los compuestos preferidos de la fórmula I, involucra como compuesto de partida un derivado fenetilamino de la fórmula:

15.



20.

donde X, Y, A, D, Z, Ra, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados indicados más arriba, y E representa hidrógeno o un grupo reactivo.

25.

Se somete el compuesto XI a condensación intramolecular, con lo cual el grupo reactivo D reacciona con el átomo de hidrógeno o el grupo reactivo fijado al átomo de nitrógeno, de modo que el compuesto se cicliciza formando así



344265

- un enlace de carbono-nitrógeno y constituyendo el anillo de azepina. Típicamente, el grupo reactivo D en el compuesto de partida es un grupo hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo o aralcoxilo, o algún otro grupo capaz de formar un ión de carbono y E es hidrógeno. De preferencia, el compuesto de partida de la fórmula XI es un compuesto en el cual Z es oxo, D es hidroxilo o alquilo xilo y E es hidrógeno o acilo, es decir un derivado ácido fenilacético (o un éster del mismo) de un compuesto de fenetilamino. En este caso, se puede efectuar la ciclización mediante deshidratación usando cualquier procedimiento conocido.

- Se puede obtener los compuestos de partida de la fórmula XI, cuando se encuentran bajo la forma de un derivado ácido fenilacético de un compuesto de fenetilamino, condensando conjuntamente, en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico o polifosfórico, un derivado N-fenilcarbamilo XII en que  $R_3$  representa un grupo alquilo, con un éster de un ácido mandélico, por ejemplo mandelato de etilo XIII, para obtener el derivado orto-(éster etílico de ácido fenilacético)-fenetilamino XIV. De preferencia se efectúa la condensación sobre baño de vapor, aunque la reacción puede tener lugar dentro de la gama de temperatura que se extiende desde justamente por encima de la temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C. Se calienta entonces el compuesto XIV, por ejemplo sobre baño de vapor, en presen-

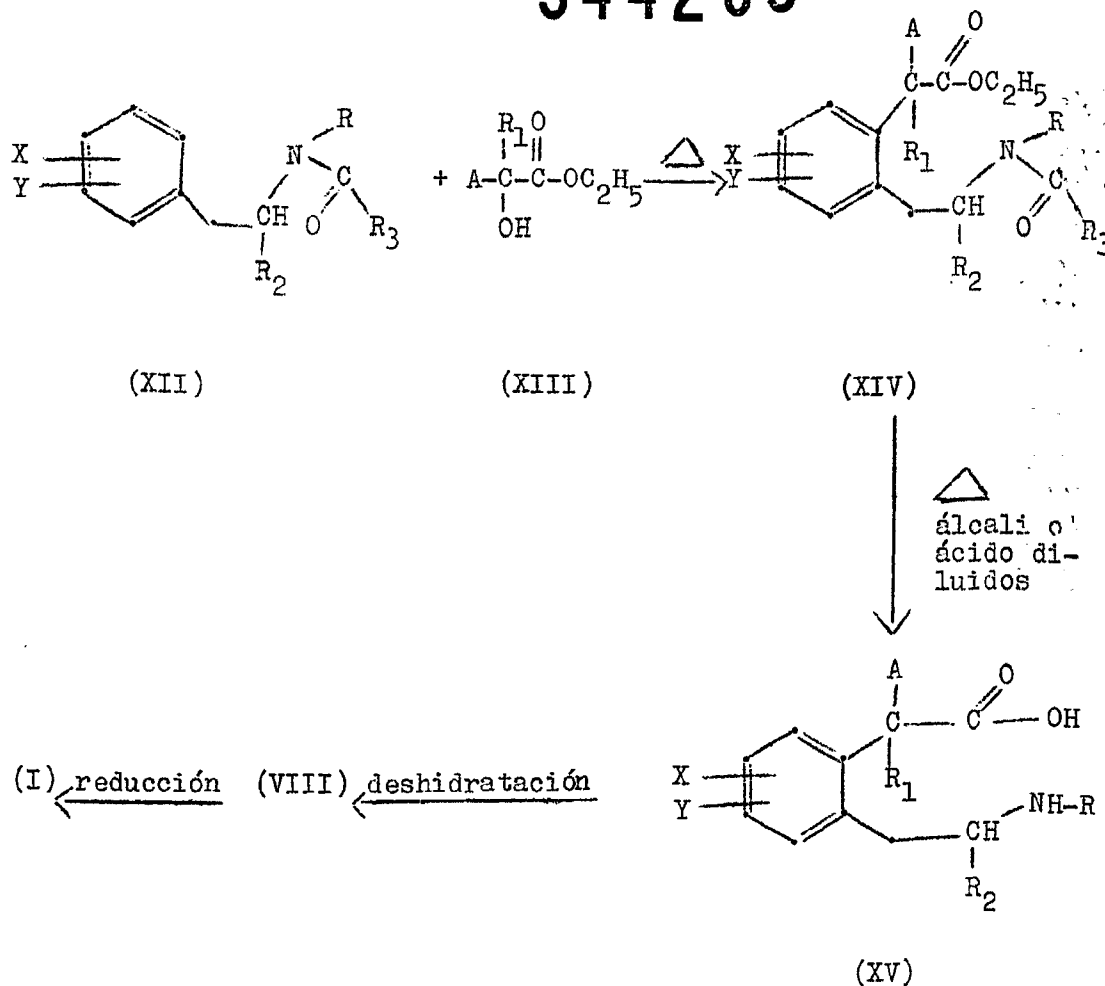


344265

- cia de ácido o álcali, por ejemplo bicarbonato de sodio diluido, con lo cual se hidroliza el grupo éster y se produce una fisión entre el átomo de nitrógeno y el grupo acilo con eliminación del grupo acilo. Se deshidrata entonces el compuesto resultante XV, que es un derivado ácido fenilacético de un derivado de fenetilcarbamilo, por ejemplo mediante reacción con un agente deshidratante ácido o simplemente por calentamiento bajo presión reducida, de manera de producir una ciclización intramolecular con la formación de un intermediario 2-oxo-benzazepina VIII. Bajo condiciones apropiadas, se puede transformar directamente el compuesto XIV, mediante condensación intramolecular, al intermediario 2-oxo-benzazepina VIII. Para obtener el derivado 1H,3-benzazepina deseado I se debe reducir el intermediario 2-oxo-benzazepina. Se puede utilizar cualquier procedimiento de reducción en general conocido, por ejemplo reacción con hidruro de litio aluminio en dioxano. A continuación se ilustra esquemáticamente estas reacciones:
- 5.
  - 10.
  - 15.



344265

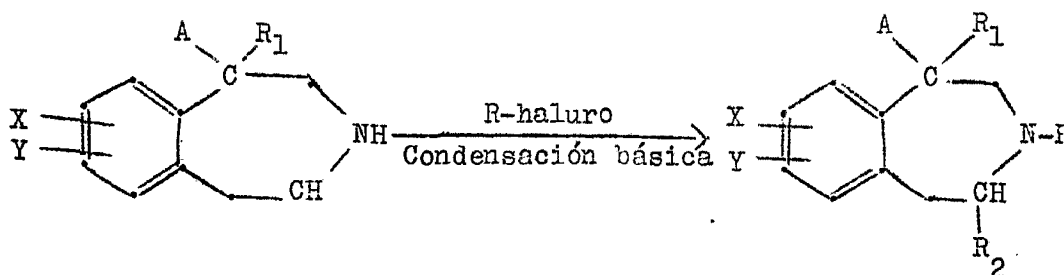


En aquellos casos en los cuales las 1H,3-benzazepina resultante de los procesos precedentes tiene hidrógeno en su posición 3 (es decir un compuesto de la Fórmula I excepto que R represente hidrógeno), se puede N-alquilar estas benzazepinas de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

5.



344265



donde R representa alquilo, hidroxialquilo que tiene 2 o más átomos de carbono, alqueniilo (ventajosamente la fracción molecular hidrocarburo es inferior en cada caso), o bencilo, y X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y A están de acuerdo con lo definido más arriba.

5. Esta reacción constituye la condensación de un haluro orgánico (de preferencia bromuro o cloruro) y típicamente se la efectúa en un solvente inerte tal como acetona, de preferencia a la temperatura de reflujo y en presencia de un agente básico de condensación tal como carbonato de potasio anhidro.
10. Ejemplos de haluros orgánicos de esta clase aquí utilizados son el bromuro de alilo, bromuro de bencilo y bromuro de metilo.

15. La N-alkilación de las benzazepinas que se forman a través de un intermediario 2-oxo-1H,3-benzazepina, puede efectuarse antes o después de la reducción necesaria del grupo 2-oxo.

20. Los compuestos de 1H,3-benzazepina, obtenidos mediante uno u otro esquema de reacción, pueden ser transfor-

344265



mados, si así fuera conveniente, a una sal de adición de ácido o de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptable, mediante una reacción apropiada.

- Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, tanto en su aspecto de producto como en su aspecto de procedimiento. Los ejemplos 1 a 5, 9 y 10 ilustran la preparación de benzazepinas N-insustituídas y el ejemplo 11 ilustra la resolución de una benzazepina N-insustituída, todas las cuales pueden luego N-alquilarse de acuerdo con los métodos de los ejemplos 6 y 7 para producir un compuesto de la fórmula I.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 1

15. 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina  
A) N-[(β-hidroxi-β-fenil)-etil]-2-fenil-etilamina

20. Durante 12 hr se calienta sobre baño de vapor una mezcla bien agitada que contiene 82 g de óxido de estireno y 7 g de fenetilamina. Se destila (bajo presión reducida) el producto resultante de manera de obtener el producto viscoso al cual se recristaliza en éter de petróleo.

- B) 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

25. A 100 ml de ácido sulfúrico concentrado (al cual se mantiene entre 0 y 5°C durante esta adición) se agrega, en

344265



- pequeñas porciones, 15 g de la N-[( $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -fenil)-etil]-2-feniletilamina de la Parte A de este ejemplo, y se agita la mezcla resultante durante 1 hr. Se vierte la mezcla resultante sobre hielo y agua, se hace fuertemente básica con
5. hidróxido de sodio, y se extrae el producto deseado en éter. Se seca el extracto etéreo sobre carbonato de potasio anhidro, se filtra y se destila el producto deseado. Se cristaliza en isopropanol la sal de clorhidrato higroscópica, preparada con cloruro de hidrógeno seco en éter.

10.

EJEMPLO 2

- Siguiendo el procedimiento descrito en la Parte A del ejemplo precedente, se hace reaccionar conjuntamente
15. homoveratril amina y óxido de estireno para obtener el amino alcohol apropiado (punto de fusión 95-98°C). Se cicliza entonces este alcohol mediante el procedimiento descrito en la Parte B del ejemplo de manera de obtener 1-fenil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina (punto de ebullición
20. 198-200°C/2 mm) a la cual se convierte a su sal de maleato ácido (punto de fusión 198-200°C), por reacción con ácido maleico.

EJEMPLO 3

25. 4-Metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina  
A) N-[( $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -fenil)-etil]-2-fenil-isopropilamina



344265

Durante 12 hr. se calienta sobre baño de vapor una mezcla bien agitada de 82 g de óxido de estireno y 100 g de d-anfetamina. Se destila (bajo presión reducida) la mezcla resultante de modo de obtener un producto viscoso (punto de ebullición 160-180°C/1 mm) al cual se cristaliza en éter de petróleo, punto de fusión 53-55°C,  $[\alpha]_D^{25} = +14,6^\circ$  (1% en etanol).

B) 4-Metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

10.

A 100 ml de ácido sulfúrico concentrado (al cual se mantiene a 0°C) se agrega lentamente y en pequeñas porciones 15 g de un polvo finamente molido del producto ópticamente activo de la Parte A. Se agita durante otra hora después de lo cual se vierte la mezcla sobre hielo y agua, se hace

15.

fuertemente básica la mezcla resultante mediante hidróxido de sodio, y se extrae en éter. Se seca el extracto etéreo sobre carbonato de potasio anhidro, se filtra y se destila de manera de obtener el producto deseado (punto de ebullición

20.

149-151°C/1 mm). Se cristaliza en isopropanol su sal de clorhidrato higroscópica preparada con cloruro de hidrógeno seco en éter, y tiene un punto de fusión de 206-207°C,  $[\alpha]_D^{25} = -42.0^\circ$  (1% en dimetilformamida).



344265

EJEMPLO 4

1-Metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

A) Alcohol~~X~~-metil-~~X~~-fenetilaminometil bencílico

Durante 6 hr se calienta sobre baño de vapor una  
5. mezcla bien agitada que contiene 60 g de óxido de -metil  
estireno y 66 g de fenetilamina, y se destila la mezcla de  
reacción resultante. El producto (punto de ebullición 150-  
168°C/1 mm), proporciona una sal de clorhidrato que tiene un  
10. punto de fusión de 142-145°C cuando se la recristaliza en  
acetonitrilo.

B) 1-Metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

Se condensa 28 g de alcohol -metil- -fenetilamino  
15. metil bencílico en 250 ml de ácido sulfúrico concentrado y se  
extrae el producto deseado en éter de acuerdo con el procedi-  
miento indicado en la Parte B del ejemplo 3. Se seca el extrac-  
to etéreo sobre carbonato de potasio anhidro y se destila el  
producto a 150-160°C/1 mm. Se recristaliza el producto de  
este ejemplo en hexano (punto de fusión 76-79°C). La sal de  
20. clorhidrato, preparada con cloruro de hidrógeno seco en éter,  
tiene un punto de fusión de 228-229°C.

De acuerdo con lo expuesto en los precedentes ejem-  
plos, resulta evidente que, utilizando los reactivos apropia-  
25. damente sustituidos, se puede preparar en una manera similar



344265

- una multitud de otras benzazepinas. Por lo tanto, cambiando los reactivos y siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos expuestos en los Ejemplos 1 a 4, se puede preparar por ejemplo 1-fenil-1,4-dimetil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4,7-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-4-metil-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, y 1-fenil-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina. Los materiales de partida fenetilamina necesarios, para la preparación de las precedentes benzazepinas, son ya sea conocidos de por sí o bien se los puede preparar mediante métodos evidentes para los que tienen una experiencia común en esta técnica.

15.

EJEMPLO 5

- Este ejemplo ilustra la preparación de un compuesto de benzazepinas utilizando un intermediario alcohol fenetil carbamil-bencílico, así como la preparación de este intermediario.

20.

1-Fenil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

A) N-( $\beta$ -metoxi-fenetil)-mandelamida

- Durante 3 hr se calienta en un baño de aceite a 180-190°C una solución bien agitada de 25 g de  $\beta$ -metoxifenil

25.



344265

metil amina y 30 g de mandelato de etilo. Se enfría la mezcla de reacción y se cristaliza el producto deseado en éter (punto de fusión 75-76°C).

5. B) 1-Fenil-2-oxo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

A 700 g de ácido polifosfórico se agrega lentamente, y en pequeñas porciones, 20 g de un polvo finamente molido de N-( $\beta$ -p-metoxifenetil)-mandelamida y se calienta lentamente la mezcla resultante a 100°C. Se continúa el calentamiento de la mezcla a 100°C durante 1 hr. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente, se vierte la mezcla enfriada sobre hielo y agua, y se la extrae en cloroformo. Se separa por evaporación (bajo presión reducida) el solvente cloroformo y se recristaliza 1-fenil-2-oxo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina en acetato de etilo (punto de fusión 169-171°C).

C) 1-Fenil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

A una suspensión bien agitada y a reflujo, de 5 g de hidruro de litio aluminio en 200 ml de dioxano, se agrega gota a gota una solución de 10 g de 1-fenil-2-oxo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina en 250 ml de dioxano y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3 hr. Se enfría la mezcla de reacción resultante y, mientras se mantiene la mezcla a 20°C, se agrega (gota a gota) 0,5 ml de



344265

- agua (4 veces), 0,5 ml de hidróxido de sodio al 15% (4 veces), y 13,5 ml de agua, y se agita la mezcla de reacción durante 1 hr. Se separa por filtración el precipitado del material inorgánico y se destila el filtrado resultante para separar los solventes. Se combina el residuo con 100 ml de ácido clorhídrico al 5% y 200 ml de éter, se agita la mezcla hasta que se disuelve el residuo, se separa el extracto acuoso, se basifica el extracto acuoso con hidróxido de sodio, y se extrae en éter. Se seca el extracto etéreo con carbonato de potasio anhidro. Se separa por evaporación el solvente y se convierte el producto deseado de este ejemplo a su sal de maleato ácido, agregando el producto a ácido maleico en acetato de etilo de manera de obtener maleato de 1-fenil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina (punto de fusión 196-197°C).
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6

1-Fenil-3-alil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

- Con vigorosa agitación se calienta durante 14 hr a la temperatura de reflujo una mezcla que contiene 6 g de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 2,4 g de bromuro de alilo, 25 g de carbonato de potasio anhidro y 250 ml de acetona anhidra. Se enfría la mezcla resultante, se la filtra y se separa por destilación el solvente acetona. Se disuelve el residuo con éter y agua, se separa la capa acuosa,
- 20.
- 25.



se seca y se filtra la capa etérea, y se evapora el solvente éter. Se recristaliza el producto deseado en hexano (punto de fusión 65-68°C). Se prepara clorhidrato de 1-fenil-3-alil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina (punto de fusión 203-205°C), tratando el producto de este ejemplo con cloruro de hidrógeno seco en éter.

Sustituyendo la 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina del precedente ejemplo por ejemplo por 1-fenil-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4,7-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-4-metil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, y 1-fenil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento indicado en el precedente ejemplo, se produce 1-fenil-3-alil-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-3-alil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-3-alil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4,7-trimetil-3-alil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-alil-4-metil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-3-alil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1-metil-3-alil-2,3,4,5-tetra

344265



hidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-alil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina o 1-fenil-3-alil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, respectivamente.

- En una manera similar, sustituyendo el bromuro de alilo del precedente ejemplo por otros haluros orgánicos tales como por ejemplo bromuro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo, bromuro de butilo, bromuro de metililo, bromuro de viniletilo y bromuro de bencilo, se produce 1-fenil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-butil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-3-viniletil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, y 1-fenil-3-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, respectivamente. En una manera similar, se puede hacer reaccionar los precedentes haluros orgánicos con 1-fenil-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4,7-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 1-fenil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina o 1-fenil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina (como casos de compuestos particula-
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.



344265

res de benzazepina), de acuerdo con el procedimiento indicado en este ejemplo para producir las correspondientes benzazepinas N-metil, N-etil, N-propil, N-butil, N-metilil, N-viniletil y N-bencil sustituidas.

5.

EJEMPLO 7

1-Fenil-3- $\beta$ -hidroxi-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

10. A una solución de 6 g de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina en 50 ml de etanol, se agrega 1 g de óxido de etileno y se mantiene la mezcla de reacción en un recipiente taponado, a la temperatura ambiente y durante varios días. Se destila la mezcla resultante y se cristaliza el residuo aceitoso en éter isopropílico (punto de fusión  
15. 95-97°C).

EJEMPLO 8

Ioduro de 1-fenil-3,3-dimetil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepinio

20.

Durante 18 hr se calienta a la temperatura de reflujo una mezcla que contiene 9 g de 7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, 15 ml de formaldehído al 37% y 23 ml de ácido fórmico al 90%. Se agrega una solución de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado en 10 ml de  
25. agua y se evapora la solución hasta sequedad bajo presión



344265

- reducida sobre baño de vapor. Se agrega una porción de agua de 25 ml al residuo y se evapora hasta sequedad. Se trata el residuo con éter y un exceso de solución de hidróxido de sodio, se separa la solución etérea, y se seca, filtra y evapora la solución etérea. En hexano (punto de fusión 82-84°C) se cristaliza el residuo de 7,8-dimetoxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina. A 5 g de 7,8-dimetoxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina en 5 ml de etanol se agrega 5 ml de ioduro de metilo y se deja reposar
5. la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 15 hr, después de lo cual cristaliza a partir de la mezcla de ioduro de 7,8-dimetoxi-3,3,-dimetil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepinio deseado (punto de fusión 246-249°C).
- 10.
15. EJEMPLO 9
- Bromhidrato de 1-fenil-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina
- Bajo atmósfera de nitrógeno se calienta a la temperatura de reflujo una mezcla que contiene 15 g de 1-fenil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina y 110 ml de ácido bromhídrico al 48% durante 2,5 hr. Por enfriamiento, cristaliza la sal de bromhidrato del compuesto deseado. Se filtra y se lava los cristales con alcohol de manera de obtener bromhidrato de 1-fenil-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina (punto de fusión 283-285°C).
- 20.
- 25.



344265

EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra la preparación de un compuesto de benzazepina de acuerdo con la presente invención, utilizando un derivado ácido fenilacético de un compuesto de fenetilamino como intermediario, como así también la preparación de dicho intermediario.

1-Fenil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

A) N-(3,4-dimetoxi-6-ácido fenilacético-éster etílico-fenetil)-acetamida

10.

Se calienta 750 g de ácido polifosfórico a una temperatura de 60 a 70°C y, mientras se continua la agitación del ácido, se agrega 18,1 g de N-(3,4-dimetoxi-fenetil)-acetamida. Se calienta la mezcla sobre baño de vapor hasta que queda homogénea, lo que requiere por lo general 10 a 15 min. Se agrega gota a gota 18 g de mandelato de etilo a través de un período de 5 a 10 min, y se continúa el calentamiento entre 90 y 95°C sobre baño de vapor durante 1 hr. Se vierte la mezcla resultante sobre 2,5 kg de hielo y agua, y se extrae en cloroformo el producto crudo que es la acetamida deseada.

15.

20.

B) 1-Fenil-7,8-dimetoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina

25.

Se combina los extractos obtenidos al seguir el pro-

344265



- cedimiento de la Parte A de este ejemplo, y luego se los lava con agua y con bicarbonato de sodio diluido. Se separa entonces el solvente sobre baño de vapor y se calienta el residuo bajo presión reducida sobre el baño de vapor hasta
5. peso constante. Se cristaliza entonces en etanol el producto que es 1-fenil-7,8-dimetoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina.
- C) 1-Fenil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina
10. Se agrega 3 g del compuesto obtenido de acuerdo con la Parte B de este ejemplo a una suspensión de 1 g de hidruro de litio aluminio en 500 ml de dioxano, y se somete a reflujo con agitación durante 10 hr. Se trata la solución enfriada consecutivamente y gota a gota, con 2,7 ml de agua, 2,7 ml
15. de hidróxido de sodio al 15% y 8,1 ml de agua, y se agita durante 1 hr a la temperatura ambiente. Se filtra el precipitado de sales inorgánicas, se lava con dioxano, y se concentra bajo presión reducida y sobre baño de vapor el filtrado y los lavados combinados. Se retoma el residuo en éter,
20. se le extrae con 50 ml de ácido clorhídrico al 5%, y se basifica el extracto ácido con hidróxido de sodio. Se extrae el aceite de éter, se le seca con carbonato de potasio anhidro, se le filtra y se evapora el solvente. Se purifica la 1-fenil-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina
25. cruda como su sal de maleato ácido.



344265

EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra la resolución de una mezcla racémica de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina.

En alcohol etílico al 90% se disuelve, mediante

5. calentamiento conjunto, 42 g de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina y 37 g de ácido fenil succínico (+). Se mantiene la solución a la temperatura ambiente durante varios días sin perturbarla. Se recupera por filtración los cristales resultantes, y se los lava entonces con una pequeña cantidad de alcohol frío antes de recrystalizarlos en
10. 150 ml de alcohol etílico al 90%. Se obtiene los cristales con un rendimiento de 15 g, y funden a 180-182°C con  $[\alpha]_D^{25} = +55,2^\circ$  (1% en dimetilformamida). Se recupera la base libre a partir de la sal con hidróxido de sodio acuoso y éter siguiendo procedimientos comunes, y se la recrystaliza entonces en hexano. Tiene un punto de fusión de 78-80°C con  $[\alpha]_D^{25} = -29,9^\circ$  (1% de dimetilformamida).
- 15.

- Se combina los licores madre alcohólicos obtenidos del lavado y de la recrystalización, se los concentra entonces bajo presión reducida, y se recupera la 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina libre siguiendo procedimientos comunes y utilizando hidróxido de sodio acuoso y éter. Se resuelve más todavía este compuesto parcialmente resuelto, utilizando ácido fenilsuccínico (-) en el procedimiento
20. precedente, de manera de obtener el isómero óptico con el
- 25.

344265



mismo punto de fusión y una rotación igual pero opuesta.

Se puede administrar los derivados de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina de la presente invención bajo la forma de composiciones farmacéuticas que contienen uno o más

5. de estos compuestos asociados con un vehículo farmacéuticamente aceptable compatible con los mismos, y estas composiciones están incluidas en el alcance de la presente invención.

Estas composiciones pueden contener también otros compuestos activos con los cuales son compatibles, incluyendo por ejemplo analgésicos, antidepresivos, antibióticos y enzimas proteolíticas, cuya naturaleza estará determinada por la condición a la cual se desea tratar.

10.

15. Las composiciones pueden afectar forma sólida, como ser por ejemplo tabletas, píldoras y cápsulas, o forma líquida para administración oral, como por ejemplo jarabes, elixires, emulsiones e inyectables estériles, o bajo la forma de una crema o loción.

20. Se puede preparar las composiciones farmacéuticas utilizando procedimientos en general conocidos para la preparación de composiciones farmacéuticas, todas las cuales involucran la asociación deliberada del derivado de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina con un vehículo farmacéuticamente aceptable que es compatible con el mismo. Los vehículos apropiados incluyen por ejemplo agua, gelatina, lactosa, un almidón
- 25.



344265

estearato de magnesio, talco, un aceite vegetal, alcohol bencílico, una goma, un glicol polialquilénico y jalea de petróleo.

Se dará los siguientes ejemplos a título ilustrativo

5. de unas pocas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, y del procedimiento mediante el cual se las puede obtener. En cada ejemplo, el compuesto de benzazepina activo es 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, aunque se la puede sustituir por otros compuestos comprendidos dentro de la presente invención.
- 10.

EJEMPLO A

La composición de este ejemplo afecta la forma de tabletas recubiertas entéricas.

15.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/núcleo)</u>
1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina	100,0
Acido cítrico	1,0
Lactosa, USP	33,5
20. Fosfato dicálcio	70,0
Surfactante no iónico (Pluronic F-68)	30,0
Lauril sulfato de sodio	15,0
Polivinil pirrolidona	15,0
Glicol polietilénico (Carbowax 1500)	4,5
25. Glicol polietilénico (Carbowax 6000)	45,0

344265



	Alcohol desnaturalizado, 50 ml/1000 núcleos	
	Almidón de maíz	30,0
	<u>Seco</u>	
	Lauril sulfato de sodio	3,0
5.	Estearato de magnesio	3,0
	Peso de la tableta	350,0

Procedimiento

10. Se mezcla la 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina con el ácido cítrico, lactosa, fosfato dicálcico, Pluronic y lauril sulfato de sodio. Se tamiza esta mezcla a través de un tamiz Nº 60 y se granula en húmedo con una solución alcohólica que consiste en polivinil pirrolidona, Carbowax 1500 y 5000. Se agrega más alcohol, si fuera necesario, para llevar los polvos a un estado de masa pastosa.
15. Se agrega almidón de maíz y se sigue mezclando hasta que se forma gránulos uniformes. Se hace pasar a través de un tamiz Nº 10, se dispone en una bandeja y se seca en horno a 100°C durante 12 a 14 hr. Se reduce la granulación secada a través
20. de un tamiz Nº 16 y se agrega el lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, se mezcla y se comprime en la forma deseada en una máquina formadora de tabletas.

Recubrimiento

25. Se trata estos núcleos con una laca y se los espol

344265



vorea con talco para impedir la adsorción de humedad. Se agrega subcapas de recubrimiento para redondear el núcleo. Se aplica una cantidad suficiente de capas de laca para hacer entérico al núcleo. Se aplica subcapas adicionales de recubrimiento y capas alisadoras para redondear y alisar completamente la tableta. Se aplica capas de color hasta obtener el tono deseado. Después de secar las tabletas así recubiertas se las pule para dar un lustre parejo a las tabletas.

- 5.
- 10.

EJEMPLO B

La composición de este ejemplo afecta la forma de cápsulas.

15.	<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg/cápsula)</u>
	l-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina	100,00
	Acido cítrico	1,00
	Surfactante no iónico (Pluronic, F-68)	40,00
	Lauril sulfato de sodio	20,00
20.	Lactosa	238,00
	Estearato de magnesio	<u>1,00</u>
		400,00

Procedimiento

- 25. Se mezcla conjuntamente la l-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, ácido cítrico, Pluronic, lauril sulfato

344265



de sodio y lactosa. Se hace pasar a través de un tamiz Nº 80. Se agrega estearato de magnesio, se mezcla y se encapsula en cápsulas de gelatina en dos piezas de tamaño apropiado.

EJEMPLO C

5.

La composición de este ejemplo afecta la forma de supositorios.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/2 g)</u>
10. 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina	100
Aceite de teobroma, calidad farmacéutica, c.s.p.	2 g

Procedimiento

15. Se prepara una lechada de la 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina con una porción del aceite de teobroma fundido y se hace pasar la lechada a través de un molino apropiado para coloides, hasta que está libre de contextura arenosa. Se agrega suficiente aceite de teobroma fundido para llevar la tanda al peso final. Se vierte la mezcla fundida, mientras se mantiene su uniformidad, en moldes apropiadamente preparados y se deja enfriar.
- 20.

En resumen, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:



344265

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento para la preparación de un derivado de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina que tiene alquilo, hidroxialquilo que contiene 2 o más átomos de carbono, alquenilo o bencilo fijado al átomo de nitrógeno en la posición 3, y que tiene independientemente hidrógeno o un sustituyente alquilo en las posiciones 1 y 4, y sus sales de adición de ácido y de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, caracterizado por el hecho de que un compuesto que tiene los elementos estructurales esenciales del producto de benzazepina, pero en el cual el anillo de azepina está interrumpido en un solo punto, conteniendo dicho compuesto un grupo reactivo fijado a uno o más de los átomos adyacentes a la interrupción, es sometido a condensación intramolecular de manera de ciclizar el compuesto para formar el anillo de azepina, y que, cuando así resulte apropiado, se somete el derivado de 1-fenil-1H,3-benzazepina resultante a una o más de las siguientes etapas de reacción:
5. (i) conversión, por reducción, de cualquier grupo oxo que pudiera estar presente a un grupo metileno; (ii) N-alquilación con la introducción de un alquilo, hidroxialquilo que contiene dos o más átomos de carbono, alquenilo o bencilo en la posición 3; (iii) introducción de uno o más sustituyentes en el anillo de benceno; (iv) transformación del compuesto,
- 10.
- 15.
- 20.



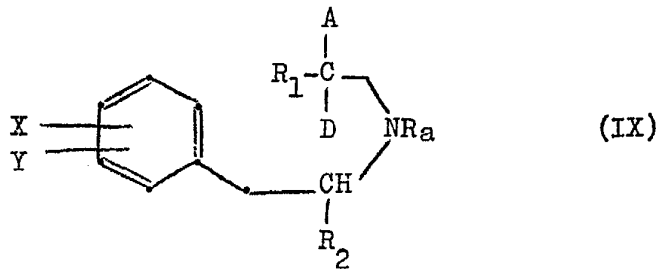
344265

bajo la forma de la base libre, a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable; (v) transformación del compuesto, bajo la forma de la base libre, a una sal amonio cuaternario; (vi) resolución de una mezcla racémica a los isómeros ópticos.

5. 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto al cual se somete a condensación intramolecular es un derivado de fenetilaminometil bencilo que tiene un grupo reactivo fijado al átomo de carbono terminal.

10. 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el derivado de fenetilaminometil bencilo tiene la fórmula

15.



20.

donde X e Y representan individualmente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo o halógeno, o consideradas conjuntamente alquilendioxilo, A representa fenilo o fenilo sustituido, D es un grupo reactivo, Ra representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo que contiene 2 o más átomos de carbono, alquenilo o bencilo, y cada una de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa hidrógeno o alquilo.

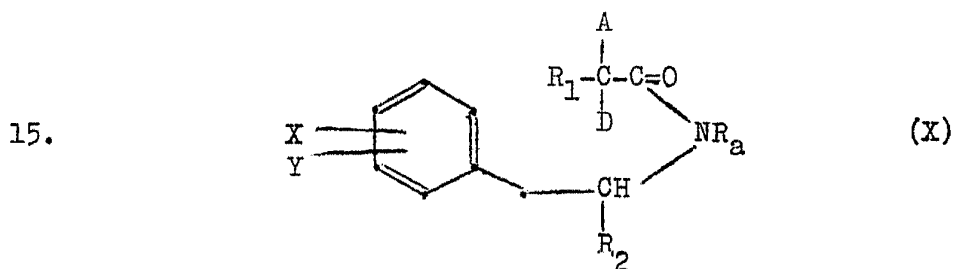
25.

344265



4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto al cual se somete a condensación intramolecular es un derivado de fenetilcarbamil bencilo que tiene un grupo reactivo fijado al átomo de carbono terminal, y se reduce a metileno el grupo oxo en el derivado de 1-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina así obtenido.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que el derivado de fenetilcarbamil bencilo tiene la fórmula



donde X, Y, A, D, Ra, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados mencionados en la reivindicación 3.

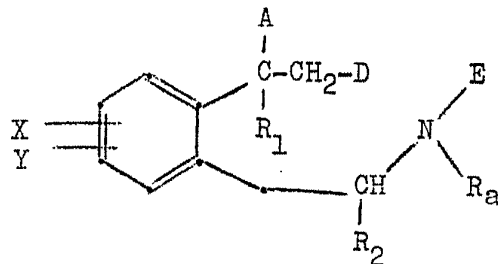
6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto al cual se somete a condensación intramolecular es un compuesto de orto-bencil-fenetilamina que contiene un grupo reactivo fijado ya sea al átomo de carbono terminal o al átomo de nitrógeno o a ambos.



344265

7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el compuesto tiene la fórmula:

5.



10. donde X, Y, A, D,  $R_a$ ,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los mismos significados indicados en la reivindicación 3, y E representa hidrógeno o un grupo reactivo,

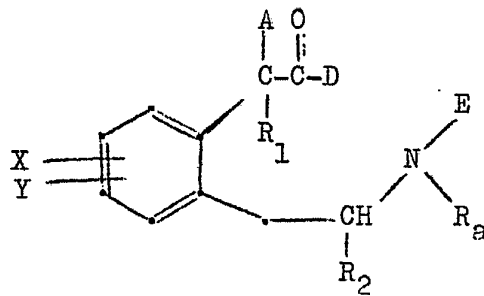
15. 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto al cual se somete a condensación intramolecular es un compuesto de orto-(ácido fenilacético)-fenetilamino bajo la forma del ácido libre o un derivado funcional del mismo, y se reduce a metileno el grupo oxo en el derivado de 1-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina así obtenido.

20.

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que el compuesto tiene la fórmula:



344265



(XVII)

5.

donde X, Y, A, D, Ra, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado indicado en la reivindicación 3, y E representa hidrógeno o un grupo reactivo.

10.

10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5, 7 y 9, caracterizado por el hecho de que un sustituyente alquilo, hidroxialquilo, alquenoilo o alcoxilo contienen no más de 6 átomos de carbono, y un sustituyente alquilendioxilo contiene no más de 3 átomos de carbono.

15.

20.

11.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el grupo reactivo es hidroxilo, y la condensación intramolecular con concomitante ciclización involucra deshidratación del compuesto de partida.

25.

12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que se efectúa la deshidratación por calentamiento del compuesto bajo presión reducida.



344265

- 13.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que se efectúa la deshidratación tratando el compuesto con un agente deshidratante ácido.
5. 14.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que se efectúa la deshidratación tratando el compuesto con ácido polifosfórico a una temperatura comprendida entre 80 y 160°C.
10. 15.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que se efectúa la deshidratación tratando el compuesto con ácido sulfúrico concentrado a una temperatura comprendida entre -5 y 20°C.
15. 16.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo cualquier N-alquilación condensando el compuesto de 1H,3-benzazepina, que tiene un átomo de hidrógeno fijado al átomo de nitrógeno en la posición 3, con un haluro orgánico y de preferencia un cloruro o bromuro.
20. 17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo la reacción en un solvente orgánico inerte a la temperatura de reflujo y en presencia de un agente básico de condensación tal como carbonato de potasio anhidro.
25. 18.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las



344265

- reivindicaciones 4, 5 y 8 a 17, caracterizado por el hecho de que la reducción del grupo oxo en el derivado de 1-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina, que se puede efectuar antes o después de cualquier N-alquilación, se
5. lleva a cabo utilizando hidruro de litio aluminio en un solvente tal como dioxano.
- 19.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3 y 11 a 17, caracterizado por el hecho de que se prepara el compuesto de alcohol fenetil aminometil bencílico condensando conjuntamente un compuesto de óxido de estireno con un compuesto de fenetilamina.
- 10.
- 20.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado por el hecho de que se prepara el
15. compuesto de alcohol fenetilaminometil bencílico condensando óxido de estireno con fenetilamina, homoveratril amina, d-anfetamina, o  $\beta$ -p-metoxifeniletíl amina.
- 21.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado por el hecho de que se prepara el
20. compuesto de alcohol fenetilaminometil bencílico condensando un -alquilo, de preferencia un óxido de -alquilo inferior estireno, con fenetilamina, homoveratril amina o d-anfetamina.
- 22.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
25. de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizado por el hecho de que se condensa conjuntamente los compuestos de partida en



344265

cantidades equimolares.

5. 23.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, caracterizado por el hecho de que se efectúa la condensación en una gama de temperatura que se extiende desde justamente por encima de la temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C.
10. 24.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 y 11 a 18, caracterizado por el hecho de que se prepara el compuesto de alcohol fenetilcarbamil bencílico condensando conjuntamente un éster de ácido mandélico con un compuesto de fenetilamina.
15. 25.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado por el hecho de que se prepara el alcohol fenetilcarbamil bencílico condensando mandelato de etilo con fenetilamina, homoveratril amina, d-anfetamina o  $\beta$ -p-metoxifeniletíl amina.
20. 26.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 24 ó 25, caracterizado por el hecho de que se efectúa la condensación en la gama de temperatura que se extiende de 150 a 200°C.
25. 27.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, caracterizado por el hecho de que se prepara el compuesto de orto-(ácido fenilacético)-fenetil amina condensando conjuntamente un derivado de N-fenetilcar



bamilo con un éster de ácido mandélico y tratando entonces el compuesto de orto-(éster de ácido fenilacético)-fenetilamina resultante de modo de eliminar la agrupación éster y el grupo acilo fijado al átomo de nitrógeno.

5. 28.- Un procedimiento para la preparación de un derivado de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H,3-benzazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 46 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a, 19 de Agosto de 1.967.

p. a.

P. P.

JOSÉ RODRÍGUEZ

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ