

370334

CAS 4-2674⁺ Add



SECCION TECNICA	
* INICACION I.P.C.	
Cl. C 07	A 61
Subclase D	K

C E R T I F I C A D O

D E

A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUMERO 350.574, por PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-3-BENZACEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

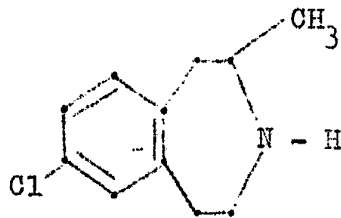
5. La presente invención se refiere a un nuevo derivado de tetrahidrobenzazepina, sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos, medicamentos, que contienen a éstos, y la utilización de estos medicamentos.

La 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina de la fórmula I

**POOR
QUALITY**



5.



(I)

así como sus sales de adición tolerables farmacéuticamente con ácidos inorgánicos u orgánicos, no se conocían hasta el presente.

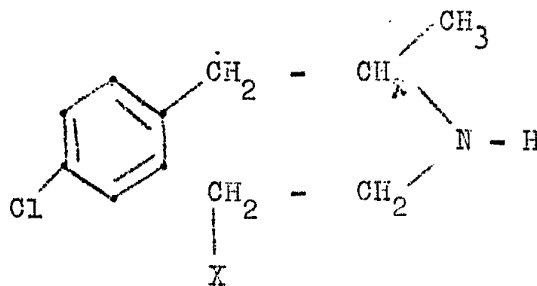
10.

Como ahora se ha encontrado, estos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente y muestran por ejemplo acción anorexígena.

15.

Para la preparación según la invención de 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,

20.



(II)

25.

en la que

X significa cloro, bromo o yodo,



o una sal de adición de tal compuesto con un ácido inorgánico, con un ácido Lewis a temperatura elevada y la 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazopina obtenida se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5.

X es de preferencia cloro o bromo.

La sales de adición de ácido inorgánicas del compuesto de la fórmula general II, que son apropiadas para la ciclización, son por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato, así como el fosfato y el sulfato. Son ventajosas el clorhidrato y el bromhidrato.

10.

Los ácidos Lewis, que pueden entrar en consideración para el procedimiento según la invención, son por ejemplo: cloruro de antimonio (V), cloruro de hierro (III), cloruro de telurio (II), cloruro de estaño (IV), cloruro de titanio (IV), cloruro de telurio (IV), cloruro de bismuto (III), cloruro de zinc y en especial cloruro de aluminio, así como los bromuros y yoduros correspondientes, además trifluoruro de boro o tricloruro de boro, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo o ácido polifosfórico. Los ácidos Lewis se adicionan en general en una dosis de 0,05-5 equivalentes de mol de preferencia 1-1,5 equivalentes de mol de la mezcla reaccional. Las temperaturas reaccionales con los ácidos Lewis se encuentran entre 100 y 300°, de preferencia entre 150 y 250°.

15.

20.

25.



El tiempo reaccional varía entre 5 y 50 horas y se encuentra de preferencia entre 10 y 20 horas. Para aislar la 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina formada, la mezcla reaccional se trata a continuación, con una base, de preferencia con una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido alcalino, como hidróxido sódico o potásico.

5.

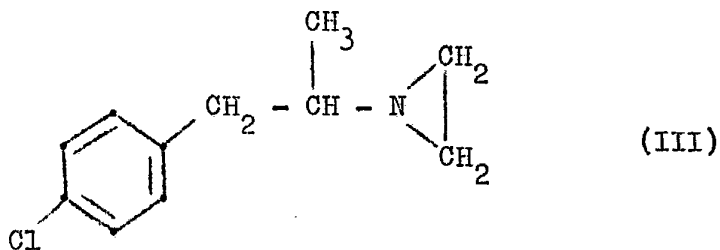
En general, la reacción de un compuesto de la fórmula general II con un ácido Lewis no requiere disolvente o diluyente. Sin embargo en caso deseado puede utilizarse como tal un hidrocarburo alifático, como heptano o ciclohexano, un hidrocarburo nitrogenado, como nitrometano, nitrociclohexano o nitrobencono, o un hidrocarburo halogenado, como tetracloruro de carbono, cloruro etilénico, cloruro metilénico, o-dicloro-benceno y además sulfuro de carbono.

10.

15.

Las sustancias de partida de la fórmula II se obtienen en forma conocida mediante adición de un hidrácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico para formar las aziridinas, derivadas de la fórmula III.

20.



25.



La aziridina, derivada de la fórmula III puede obtenerse en analogía a un método descrito en la patente británica nº 692.368 y por H. Bestian, Ann. 566, 238-239, mediante adición de etilamina en p-cloro-beta-metil-estireno.

5.

Las sales de adición de ácido de la tetrahidrobenzazepina, derivado de la fórmula I, se preparan en forma usual, por ejemplo mediante dilución de dosis molares iguales de la base libre y del ácido en un disolvente polar apropiado por ejemplo en agua o un alcohol inferior y a continuación evaporación del disolvente, o mediante dilución de la base libre en un disolvente no polar proporcional, apropiado, por ejemplo en acetona, metiletilcetona, éter dietílico, benceno, tetracloruro de carbono y similares y adición del ácido o de la solución de ácido en un disolvente similar o el mismo, en el cual precipita la sal de adición de ácido y puede aislarse mediante filtración.

10.

15.

Para la utilización como medicamentos, puede utilizarse en lugar de la base libre, una sal de adición de ácido tolerable farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso, cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con la 7-cloro-2,3,4,5-

20.

25.



tetrahidro-1H-3-benzazepina pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

10. Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente oscilan entre 25 y 200 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 5-50 mg
15. de la materia activa según la invención o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente.

- Formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen como materia activa de preferencia entre
20. 1-90% de la 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o una sal tolerable farmacéuticamente de este compuesto. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como
25. almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina. Además



- polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de gragea.
5. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden
10. adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

- Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicetrina. Las cápsulas partidas contienen a
15. la materia activa de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como almidón de maíz, y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico
20. ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde asimismo pueden adicionarse estabilizadores.

- Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supo
- 25.



- sitorios, que constan de una combinación de la materia activa o de una de sus sales apropiadas con una base grasa, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o una de sus sales apropiadas con polietilenglicoles.
- 5.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal acuosoluble de la materia activa en una concentración de preferencia de 0,5-5%, eventualmente junto con estabilizadores apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.
- 10.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

- a) 250 gramos de clorhidrato de 2-metil-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se mezclan con 175,60 gramos de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrico silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa, cada una, que pueden estar provistas en caso deseado con hendiduras de partición para afinar la dosificación.
- 15.
- 20.
- 25.



- b) A partir de 250 gramos de clorhidrato de 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabo concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábica, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.
- 5.
- 10.

- El ejemplo siguiente aclara en detalle la preparación de la 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y de un producto intermedio hasta ahora no descrito. Sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 15.

EJEMPLO

- a) 30 gramos de clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2-(2-cloroetilamino)-propano se pulverizan finamente, se mezcla con 33,2 gramos de cloruro de aluminio y se calienta en baño de aceite bajo agitación cuidadosamente a 170-180° (temperatura de baño) y a continuación se mantiene durante
- 20.



= 10 =

- 12 horas a esta temperatura. Tras el enfriado a 100°, la masa fungicida se vierte sobre hielo. La solución originada se trata bajo agitación con 200 cc de solución acuosa al 30% de hidróxido sódico y se extrae tras dilución del precipitado con cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y concentra. El residuo se fracciona en vacío. La 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina obtenida hierve a unos 137°/14 Torr, $n_D^{20} = 1,5635$.
- 5.
10. El clorhidrato, recristalizado en acetonitrilo, funde a 216-218°.
- La sustancia de partida, el clorhidrato de 1-(p-clorifenil)-2-(2-cloroetilamino)-propano, se obtiene como sigue:
15. b) A una solución de 56,3 gramos de clorobenceno en 200 cc de sulfuro de carbono se adiciona 150 gramos de cloruro de aluminio. La mezcla se lleva hasta ebullición bajo reflujo y se adiciona 79 gramos de anhídrido de ácido propiónico, después de lo cual se hierve durante 1 hora
20. a reflujo. El sulfuro de carbono se destila, el residuo se vierte sobre 600 gramos de hielo y 300 gramos de ácido clorhídrico concentrado y el aceite que se separa se extrae con benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, solución de hidróxido sódico y de nuevo con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra
- 25.



y concentra. El residuo se destila y da p-cloropropiofenona de punto de ebullición 120^o/10 mm Hg.

- c) A una mezcla de 8,9 gramos de hidruro de sodio y boro y dos píldoras de hidróxido potásico en 150 cc de metanol se adiciona bajo agitación a unos 15-20^o en el término de 30 minutos una solución de 57 gramos de p-cloropropiofenona., en 200 cc de metanol. La mezcla se agita durante 2 horas a 25-30^o, se conserva a temperatura ambiente durante la noche, luego se adiciona 125 cc de ácido clorhídrico 2-n. La mezcla ácida se concentra y el residuo se extrae con benceno. El extracto bencénico se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra. El residuo se destila y da 1-(p-clorofenil)-propanol de punto de ebullición 128-130^o/13 mm Hg, n_D^{20} 1,5368.
- 5.
- 10.
15. d) A 5 gramos de bisulfato sódico seco, calentado a 220-230^o se adiciona bajo un vacío de 100-110 mm Hg en el término de 3 horas, 54 gramos de 1-(p-clorofenil)-propanol. La mezcla reaccional se destila bajo una presión de aproximadamente 14 mm Hg y el destilado se extrae con éter dietílico. El extracto de éter se seca sobre sulfato magnésico y bicarbonato sódico, se filtra y concentra. El residuo se destila en vacío y da p-cloro-beta-metil-estireno de punto de ebullición 80-82^o/15 mm Hg, n_D^{20} 1,5660.
- 20.



5. c) A una solución de 50 gramos de etilnimina seca y aproximadamente 500 mg de sodio metálico se adiciona bajo agitación, a temperatura ambiente y en forma de gotas, 33 gramos de p-cloro-beta-metil-estireno. Cuando la temperatura después de aproximadamente 2 horas empieza a elevarse, se mantiene a aproximadamente 30° mediante refrigeración exterior. Cuando la reacción finaliza, se agita a unos 25° durante unos 30 minutos. El sodio no reaccionado se elimina mecánicamente y el exceso de etilnimina se elimina en vacío. El residuo se fracciona en vacío y da 10. 1-(p-clorofenil)-2-(1-aziridinil)-propano de punto de ebullición 120-121°/14 mm Hg, n_D^{20} 1,5272.

15. f) Una solución de 39,5 gramos de 1-(p-clorofenil)-2-(1-aziridinil)-propano en 100 cc de etanol se adiciona a 5° en el término de 15 minutos a 150 cc de una solución etanólica saturada de ácido clorhídrico. La mezcla reaccional se concentra hasta inicio de cristalización y se enfría. Los cristales se filtran y recristalizan en etanol. 20. El 1-(p-clorofenil)-2-(2-cloroetilamino)-propano obtenido tiene un punto de fusión de 189-191°.

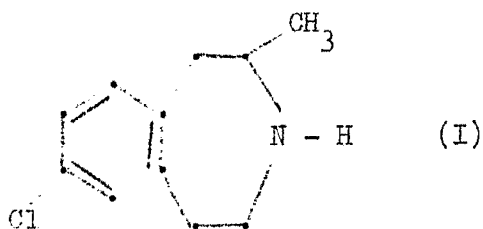


N O T A

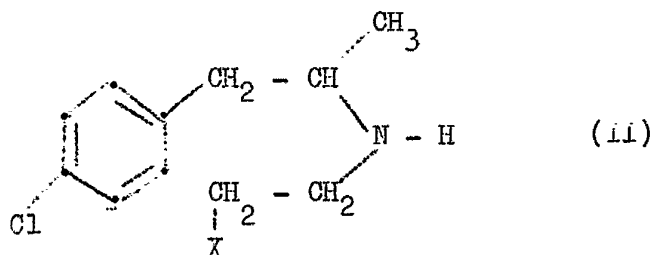
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 751.381 del 9 de Agosto de 1963.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 350.574 por "Procedimiento para la preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina", esencialmente un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de tetrahidroazepina de la fórmula I,

10.



15. así como de sus sales de adición de ácido tolerales farmacéuticamente con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizadas porque se hacer reaccionar a temperatura elevada con un ácido Lewis, un compuesto de la fórmula general II



en la que

X significa: cloro, bromo o yodo,

o una sal de adición de tal compuesto con un ácido inorgánico, y la 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina obtenida se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

10.

2. Mejoras, según la reivindicación 1,

caracterizadas por constituirse preparados terapéuticos para tratamiento de obesidad, con un contenido en 2-metil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina o una sal tolerable farmacéuticamente de este compuesto, en combinación con un vehículo inerte y eventualmente otras materias de relleno.

15.

3. Mejoras en el objeto de la patente principal

nº 350.574 por "Procedimiento para la preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina".

20.

Según se describe y reivindica en la presente



memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Agosto de 1969

p.a.

JAMIE ICHERN
P. P.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ