

389882

P.- 47.335

Case 1/364

389882

14 ABR



Memoria descriptiva

CION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07 1161
SUBCLASE	D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

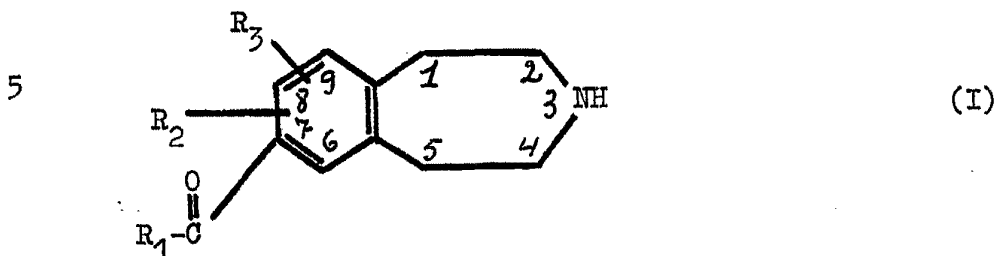
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-ACIL-1,2,4,5-TETRAHIDRO-(3H)-3-BENZAZEPINAS"

(Clase Internacional C07d)

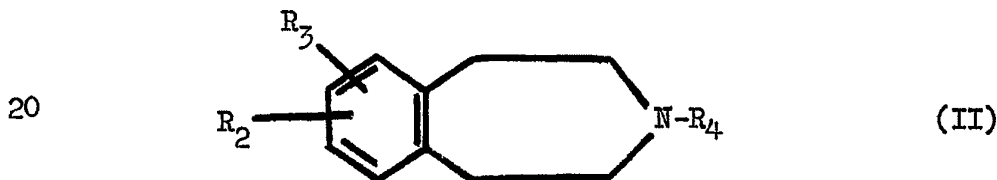
Convenio: República Federal Alemana 4 de Abril de 1970, Nº P 20 16 136.8

El invento concierne a nuevas 7-acil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepinas de la fórmula general



10 en que R_1 significa un radical alcohilo con 1 hasta 6 átomos de carbono o el grupo trifluorometilo; y R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o el grupo metilo, así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15 Las benzazepinas de acuerdo con el invento pueden ser preparadas por ejemplo por reacción de un compuesto de la fórmula general



25 en que R_4 significa hidrógeno o un grupo protector susceptible de ser separado por hidrólisis o por hidrogenólisis, con un compuesto de la fórmula general



en que Y representa un átomo de halógeno o el radical

30 $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{R}_1 - \text{CO}$, bajo las condiciones de una reacción de Friedel-23.3.71.

389 882



-Crafts.

5 En este caso, los dos compuestos II y III son añadidos sucesivamente a una mezcla consistente en un catalizador, por ejemplo cloruro de aluminio, con un disolvente apropiado, tal como cloruro de etileno o nitrobenzeno. Si R_4 significa un grupo protector, éste después de terminada la reacción es separado de manera usual por hidrólisis o por hidrogenólisis. Si R_4 representa hidrógeno, en calidad de sustancia de partida de la fórmula general II se emplea convenientemente una sal de la 1,2, 10 4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina; en general, se prefieren las sales de ácido halohídrico de éste compuesto.

15 La 1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina utilizada como sustancia de partida es conocida en la bibliografía; puede obtenerse por ejemplo por ciclización hidrogenante de orto-feniléndiacetonitrilo de acuerdo con las indicaciones de P. Ruggli y otros, Helv. 1935, volumen 18, página 1388.

20 La preparación de los compuestos de partida en los que R_4 significa un grupo protector puede tener lugar, por ejemplo, por reacción de la 1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina con un halogenuro de ácido, un anhídrido de ácido o un halogenuro de bencilo.

25 Los productos finales son utilizados preferiblemente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos fosfóricos, o también ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, 30 ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido

12.3.71.



succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido salicílico, ácido metánsulfónico, ácido toluensulfónico, ácido ciclohexilsulfámico o ácido pamoico.

5 De acuerdo con el procedimiento arriba explicado con más detalle se pueden obtener, por ejemplo, los siguientes productos finales, eventualmente en forma de sus sales:

- 7-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 10 7-propionil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 7-butilil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 7-pentanoil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 7-hexanoil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 7-heptanoil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 15 7-trifluoroacetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 7-isobutilil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina;
- 7-acetil-6,9-dimetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepi-
na;
- 7-propionil-8-metil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina.

20 Los nuevos productos finales constituyen eficaces agentes moderadores del apetito, que superan en un múltiplo a las sustancias hasta ahora conocidas con el mismo sentido de efecto en cuanto al efecto amortiguador del hambre; otra ventaja más es la falta del efecto

25 estimulador central indeseable en muchos casos, propio de la mayor parte de los agentes moderadores del apetito.

Las correspondientes investigaciones se llevaron a cabo con ayuda de métodos normalizados. Así, por ejemplo, la inhibición de la ingestión de pienso o alimento (DE_{50} en mg/kg) fue determinada en ratas después

30
12.3.71.

389882

3 AB



de aplicación subcutánea de la correspondiente sustancia activa en diferentes dosificaciones. Para comprobar la estimulación motora, se determinó la DE_{5000} (en mg/kg) también en ratas en la jaula de vibraciones después de aplicación subcutánea. En este caso se mostró que en los compuestos de acuerdo con el invento, el número de 5000 contactos, expresado por la DE_{5000} , no se alcanzó en el espacio de 6 horas con una dosificación hasta de 40 mg/kg y por lo tanto no se podía determinar con exactitud la DE_{5000} ; por el contrario, la DE_{50} de las nuevas sustancias activas ya se alcanza con una dosis 8 hasta 18 veces menor que en el caso de los agentes moderadores del apetito conocidos.

Para la administración al hombre, la dosis individual asciende a 5-100 mg, preferiblemente a 5-50 mg. Para la administración en la terapia, se mezclan preferiblemente sales por adición de ácido de los nuevos compuestos apropiadas con materiales de carga o excipientes, agentes extendedores, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, espesantes o diluyentes, disolventes o agentes favorecedores de la disolución farmacéuticos usuales, o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, que permiten una administración preferiblemente oral. Como formas de preparados farmacéuticos entran en consideración, por ejemplo, tabletas, grageas, píldoras, y cápsulas, pudiéndose agregar, además de las nuevas sustancias activas, también agentes de conservación o de estabilización, o también otros agentes terapéuticos, por ejemplo laxantes.

30
12.3.71.

Los siguientes ejemplos sirven para expli-



car el invento con más detalle.

Ejemplo 1

22 g de clorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-
 (3H)-3-benzazepina son incorporados bajo enfriamiento en
 una mezcla de 40 g de cloruro de aluminio en 110 ml de
 cloruro de etileno absoluto. Luego se añaden bajo agita-
 ción 10,5 ml de cloruro de propionilo y se pone en ebu-
 llición bajo reflujo durante 15 minutos. Después de la
 descomposición con agua helada se libera la base con le-
 jía de sosa a partir de la fase acuosa, se recoge en éter
 y se destila. La 7-propionil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-
 benzazepina (p. de eb. 0,01 115-117°C) se obtiene con un
 rendimiento de 80% y puede ser transformada en el clorhi-
 drato de p. de f. 204-205°C (en isopropanól).

Análogamente, se prepararon los siguientes
 compuestos:

7-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina; p. de
 eb. 0,01 112-115°C; p. de f. del clorhidrato : 201-202°C.

7-butilil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina; p. de
 eb. 0,03 123-125°C;

7-heptanoil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina; p. de
 eb. 0,01 = 146-149°C; p. de f. del clorhidrato 174-176°C.

Ejemplo 2

6,7 g de 3-cloroacetil-1,2,4,5-tetrahidro-
 (3H)-3-benzazepina (p. de f. 72°C) son añadidos a 10°C a
 una mezcla de 10 g de cloruro de aluminio en 50 ml de clo-
 ruro de etileno. Bajo agitación, se añaden gota a gota 3
 g de cloruro de propionilo y se pone en ebullición bajo
 reflujo durante 12 minutos. La 7-propionil-3-cloroacetil-
 1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina aislada con un ren-

30
 12.3.71.

389 882

6 SEP



5 dimiento de 75% muestra un punto de fusión de 124-125°C (en isopropanol). Para la separación del grupo protector se mantienen a 65-70°C durante 1 hora 6 g de este compuesto con 1,8 g de tiourea en 100 ml de agua, después de la concentración del residuo se mezcla con 30 ml de agua y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se pone en ebullición bajo reflujo durante 90 minutos. La 7-propionil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina formada es aislada en forma de base (p. de eb. 0,03 118-120°C).

10 Ejemplo 3

15 27,4 g de clorhidrato de 3-bencil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina son incorporados en una mezcla de 34,5 g de cloruro de aluminio en 100 ml de cloruro de etileno, y son mezclados con 7,1 ml de cloruro de aceto-
20 tilo. Se pone en ebullición bajo reflujo durante 15 minutos y se separa en forma de base la 7-acetil-3-bencil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina formada. El residuo es acidificado con ácido clorhídrico y es hidrogenado en una mezcla de 2 partes de metanol y 1 parte de agua con
25 paladio/carbón en calidad de catalizador a 60°C y 5 atmósferas manométricas hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. La 7-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina formada tiene el p. de eb. 0,01 112 -
115°C.

25 Ejemplo 4

30 A una mezcla de 14,9 g de cloruro de aluminio y 100 ml de cloruro de metileno se añaden, a 0°C, 10 g de 3-cloroacetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina y luego, bajo agitación a -40°C, 6 g de cloruro de trifluoroacetilo. Se deja subir lentamente la temperatura

389882

6 SEP.



de modo que la mezcla de reacción haya alcanzado la temperatura ambiente después de 5 horas. Después de 2 días ésta es tratada, y se obtiene con un rendimiento de 58% la 7-trifluoroacetil-3-cloroacetil-1,2,4,5-tetrahidro-
5 (3H)-3-benzazepina de punto de fusión 87-90°C (en ciclohexano). El grupo protector es separado como en el Ejemplo 2 y la 7-trifluoroacetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina formada es aislada en forma de base (p. de f. -- 116-121°C). El clorhidrato (p. de f. 225-227°C) cristaliza con 1 mol de agua.

Ejemplo 5

Análogamente al Ejemplo 1, partiendo de clorhidrato de 6,9-dimetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina, (p. de f. 207-208°C) se prepara la 7-acetil-6,9-
15 dimetil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina; p. de -- eb. 0,08 112-116°C; p. de f. 213-214°C (clorhidrato).

Ejemplo 6

Igual que en el Ejemplo 1, a partir del clorhidrato de 7-metil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina, (p. de f. 194-196°C) se prepara la 7-metil-8-propio-
20 nil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina (p. de eb. 0,01 125°C; p. de f. del clorhidrato 179-180°C).

Ejemplo 7

Igual que en el Ejemplo 2, utilizando cloruro de ácido isobutírico, se prepara 7-isobutiril-1,2,
25 4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepina; p. de eb. 0,01 - 125 - 127°C; p. de f. del clorhidrato 186-187°C.

389882



Ejemplo A:

Tabletas:

Composición de una tableta:

	Clorhidrato de 7-propionil-1,2,4,5-tetrahidro-	
5	-(3H)-3-benzazepina	10,0 mg
	Lactosa	257,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
	Fécula de maíz	27,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
10	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Ejemplo B:

Tabletas:

Composición de una tableta:

	Clorhidrato de 7-trifluoroacetil-1,2,4,5-te-	
15	trahidro-(3H)-3-benzazepina	10,0 mg
	Lactosa	257,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
	Fécula de maíz	27,0 mg
20	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Ejemplo C:

Grageas:

25 Composición de una gragea:

Núcleo:

12.3.71.

389882



	Clorhidrato de 7-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-	
	-(3H)-3-benzazepina	25,0 mg
	Lactosa	242,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
5	Fécula de maíz	27,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg
	<u>Envolvente:</u>	
10	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Goma arábiga	4,0 mg
	Azúcar	<u>71,0 mg</u>
15	En total	430,0 mg

Ejemplo DGrageas:

Composición de una gragea:

Núcleo:

20	Clorhidrato de 7-isobutiril-1,2,4,5-tetrahidro-	
	-(3H)-3-benzazepina	15,0 mg
	Lactosa	252,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
	Fécula de maíz	27,0 mg
25	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

12.3.71.

389882



Envolvente

	Polivinilpirrolidona	.2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
5	Goma arábica	4,0 mg
	Azúcar	<u>71,0 mg</u>
	En total	430,0 mg

10 La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en la República Federal Alemana, el 4 de Abril -
de 1970, bajo el Nº P 20 16 136.8, se acoge a los bene-
ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-
dad Industrial.

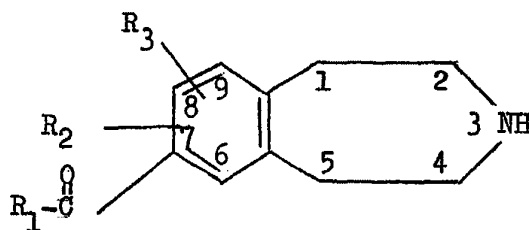
15

REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de com-
puestos de la fórmula general

25



30

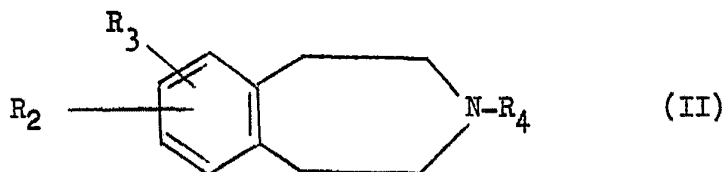
ME

12.3.71

6 SEP. 1971



en que R_1 significa un radical alcoholo con 1 hasta 6 átomos de carbono o el grupo trifluorometilo; y R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o el grupo metilo así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se acilan en posición 7 1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepinas de la fórmula general



en que R_2 y R_3 poseen los significados arriba citados y R_4 significa hidrógeno o un grupo protector susceptible de ser separado por hidrólisis o hidrogenólisis, con un compuesto de la fórmula general



en que Y representa un átomo de halógeno o el radical -

20 $R_1 - \overset{\text{O}}{\parallel} - \text{CO}$ bajo las condiciones de una reacción de Friedel-Crafts, eventualmente se separa por hidrólisis o hidrogenólisis al radical R_4 , caso de que éste posea un significado diferente de hidrógeno, y en caso deseado se transforma de manera usual al compuesto así obtenido en sales por adición de ácido.

25

2.- Procedimiento para la preparación de 7-acil-1,2,4,5-tetrahidro-(3H)-3-benzazepinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

ME

12.3.71

389882

6 SEP. 1977



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

Madrid,

6 SEP. 1977

P.A.

Alberto de Lizaso
For Poder

ME