



ESPAÑA

20 NOV. 1978
 Concedido el Registro de acuerdo
 con los datos que figuran en el presente
 presente descripción y según el contenido
 tenido de la memoria adjunta.

ES

11	NUMERO
21	463.782
22	FECHA DE PRESENTACION
	2-11-77

A1

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	737.959		2-11-76		ESTADOS UNIDOS

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZAZEPINA

71 SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street-Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

Dennis Michael Zimmerman, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

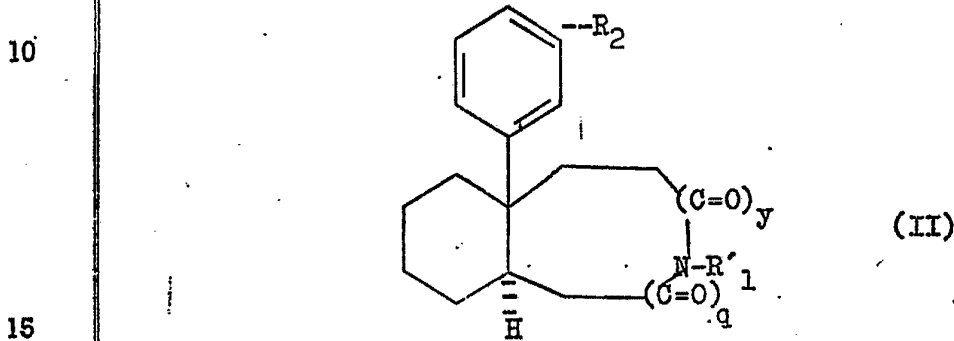
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 La morfina es el alcaloide natural que da al opio
su acción analgésica. Se ha conocido y utilizado por siglos
y aun en la actualidad es la norma contra la cual se miden
los nuevos analgésicos. Modificaciones químicas extensas de
5 la morfina han producido sustancias analgésicas de propie-
dades de adición y potencia ampliamente diferentes. La codeína,
por ejemplo, el éter metílico de la morfina es un anal-
gésico moderado con un riesgo de dependencia física única-
mente ligero. En contraste el derivado diacetílico de la
10 morfina, la heroína, es agonista, analgésico potente con un
riesgo de dependencia física extremadamente elevado. Además
de la morfina y la codeína, existen muchos otros derivados
y estructuras, semisintéticos o totalmente sintéticos, de
alcaloides del tipo del opio, que abarcan varias clases de
15 drogas químicas estructuralmente distintas que exhiben pro-
piedades farmacológicas relacionadas con aquellas de la mor-
fina. Las drogas clínicamente útiles de este tipo incluyen
los morfinaños, los benzomorfanos, las metadonas, las fenil-
piperidinas, y las propionalidas.

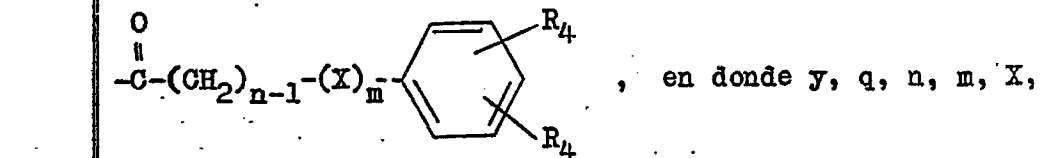
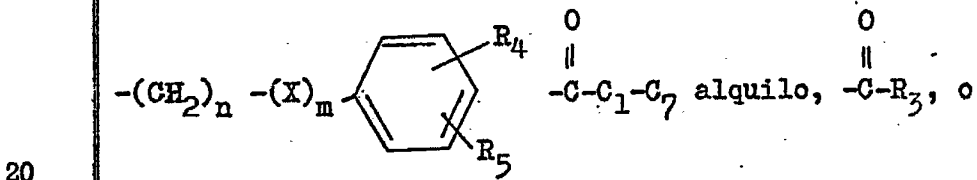
20 Recientemente se han sintetizado varias nuevas dro-
gas que tienen propiedades analgésicas tanto agonistas como
antagonistas con diversos grados de riesgos de dependencia
física. Estas nuevas drogas en algunos casos pueden verse
como estructuras parciales de la morfina. Por ejemplo, cier-
25 tas decahidroisoquinolinas que tienen un grupo hidroxifenilo
unido a la unión de anillo en para con respecto al átomo de
nitrógeno de isoquinolina, pueden verse como una estructura
parcial de la morfina. Tales compuestos son el tema de la
Patente Belga No. 802,577.

30 Esta invención proporciona un procedimiento para

1 R_3 es alqueno de C_2-C_7 , cicloalquilo de C_3-C_6 , furilo o tetrahidrofurilo; R_4 y R_5 independientemente son hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 o halógeno; X es CO, CHOH, CH=CH, S u O; n es 0, 1, 2, o 3; m es 0'01, con la condición de que cuando m es 0, n es diferente de 0, y cuando n es 0, X es diferente de S u O; R_2 es hidrógeno, hidroxí o alcoxi de C_1-C_3 ; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, que se caracteriza por reducir un compuesto de la fórmula general



en donde R'_1 es alquilo de C_1-C_8 , CH_2R_3



R_2, R_3, R_4 y R_5 son como se definió antes, opcionalmente seguido por deseterificación cuando R_2 es alcoxi de C_1-C_3 para obtener un compuesto de la fórmula (I), en donde R_2 es hidroxí.

30 Un grupo preferido de compuestos, comprendidos por la fórmula (I) son aquellos cuando R_1 es alquilo o CH_2R_3 ,

1 cuando R_3 es alqueno o cicloalquilo. Se prefieren también
aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde R_1 es alqui-
lo de C_1-C_8 y R_2 es hidroxilo o alcoxi de C_1-C_3 . Un grupo es-
pecialmente preferido de compuestos son aquellos de la fór-
5 mula (I) en donde R_1 es metilo y R_2 es metoxi o hidroxilo.

Los compuestos de la fórmula (I) se denominan como
derivados de benzazepina. Aquellos compuestos de la fórmula
(I), en donde Y es 1 y q es cero, se denominan como deriva-
dos de 1H-2-benzazepina, ya que el átomo de nitrógeno se lo-
caliza en la posición 2 del sistema de anillo bicíclico.

10 Aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde y es cero y
 q es 1, están referidos como 1H-3-benzazepinas, ya que el
átomo de nitrógeno se localiza en la posición 3 de la molé-
cula. La totalidad de los compuestos de la fórmula (I) es-
tán totalmente saturados en el sistema de anillo bicíclico,

15 y consecuentemente los compuestos se denominan como decahi-
drobenzazepinas, específicamente como 2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-2-benzazepinas y como 2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-3-benzazepinas. Todos los compuestos de la fór-
mula (I) son derivados de la decahidrobenzazepina que lleva

20 un sustituyente arilo en la posición 5a del sistema de anillo
bicíclico. Según se indicó en la fórmula (I), dicha por-
ción 5a-arilo es un grupo fenilo o un grupo fenilo que por
sí mismo está substituido en su posición 3. Un aspecto adi-
cional de los compuestos de la fórmula (I), es que dichas

25 decahidrobenzazepinas tienen dos átomos de carbono asimétri-
cos dentro del anillo del sistema bicíclico, a saber, el
átomo de carbono 5a y el átomo de carbono 9a. Ambos son cen-
tros asimétricos. Como consecuencia, tales compuestos pue-
den existir como cuatro estereoisómeros o como dos pares

30

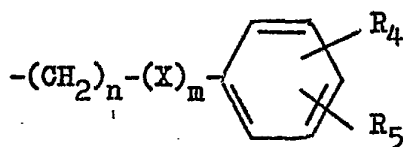
1 dl o racémicos. Esta invención proporciona las decahidro-
benzazepinas de la fórmula (I), en donde el grupo 5a-arilo
se orienta en el lado opuesto del plano de la molécula del
átomo del 9a-hidrógeno. Dichos compuestos están designados
5 como isómeros trans. Esta invención, consecuentemente com-
prende los isómeros trans ópticamente activos, individuales,
farmacológicamente activos, además de la mezcla racémica de
isómeros trans. Dicho par racémico de trans-decahidrobenza-
zepinas puede separarse en sus estereoisómeros componentes,
10 mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. En el
caso de que toda la actividad farmacológica útil resida en
una serie de isómero, el dl-racemato es aún útil porque con-
tiene como parte constituyente, el isómero farmacológicamen-
te activo.

15 Los compuestos de la fórmula (I) se denominan de
conformidad con los procedimientos normales, incluyendo la
designación de estereoquímica, los puntos de saturación y
de sustitución. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula
(I) en el cual q es cero e y es 1, R₁ es metilo y R₂ es me-
20 toxi, se denomina como trans-dl-2-metil-5a-(3-metoxifenil-
2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina.

25 Según se utiliza a través de toda la presente es-
pecificación y en las cláusulas anexas, el término " alqui-
lo de C₁-C₈ ", como se define en la fórmula (I) por R₁, se
refiere a cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas,
tales como metilo, etilo, n-propilo, n-pentilo, isopropilo,
n-butilo, 1-metilbutilo, 2-etilpentilo, n-hexilo, 3-etilhe-
xilo, 1,1-dimetilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,2,3-trimetil-
butilo, 1-etilhexilo, n-octilo, isooctilo, y grupos relacio-
30 nados. R₁ está también definido como CH₂R₃, en donde R₃ es

1 alqueno de C₂-C₇ cicloalquilo de C₃-C₆, furilo o tetrahi-
drofurilo. Ejemplos de dichos grupos R₁ incluyen de esta
manera 2-propenilo, o alilo, 3-butenilo, 2-metil-2-pentenilo;
2,2-dimetil-3-hexenilo, 3-etil-2-pentenilo, 3-metil-4-
5 heptenilo, 4-etil-2-hexenilo, 5-heptenilo, 2-metil-4-hepteni-
lo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo,
ciclohexilmetilo, 2-furilmetilo, 2-tetrahidrofurilmetilo y
3-tetrahidrofurilmetilo. R₁ está también definido como un
grupo de fórmula

10



15

en la cual n es 0, 1, 2 o 3; m es 0 o 1; X es CO, CHOH,
CH=CH S u O, con la condición de que cuando m es 0, n es
diferente de 0, y cuando n es 0, X es diferente de S y O; y
R₄ y R₅ independientemente son hidrógeno, alquilo de C₁-C₃
o halógeno. El término halógeno, según se utiliza en la
presente incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos
alquilo de C₁-C₃ incluyen metilo, etilo, n-propilo e iso-
propilo. Incluyen ejemplos representativos de R₁, definidos
20 por la fórmula parcial anterior bencilo, 2-feniletilo, 2-
(3,4-diclorofenil)etilo, 3-(2-metil-5-etilfenil)propilo,
benzoilmetilo, 2-(4-fluorofenilcarbonil)-etilo, fenoximeti-
lo, 2-(3-cloro-4-etilfenoxi)etilo, feniltiometilo, 2-(4,5-
25 dimetilfenil)-2-hidroxietilo, 2-(2,6-diyodofeniltio)etilo,
3-(3-bromofeniltio)propilo, 3-fenil-2-propenilo, y grupos
relacionados.

25

30

Las decahidrobenzazepinas de la fórmula (I) son sin-
tetizadas utilizando una ruta sintética un poco larga, em-
pezando con las 2-arilciclohexanonas fácilmente disponibles,

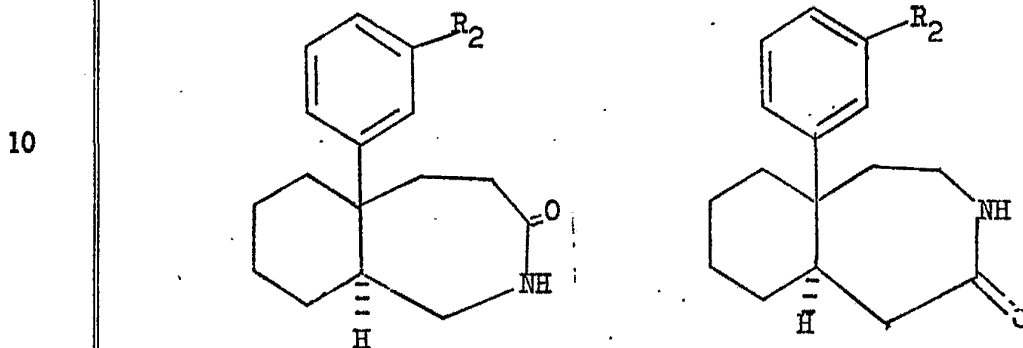
1
tales como la 2-fenilciclohexanona, la 2-(3-metoxifenil)ciclohexanona, y la 2-(3-etoxifenil)ciclohexanona. En este
procedimiento sintético, se convierte primero una 2-aryl-
ciclohexano a una 10-aryl- $\Delta^{1(9)}$ -2-octalona mediante la con-
5 densación de Michael con 1-(N,N-dietilamino)-3-butanona en
presencia de un agente de condensación tal como hidruro de
sodio. Tal condensación se reportó primero por Boekelheide,
J. Am. Chem. Soc., 69, 798 (1947), quien reportó la síntesis
de 10-fenil- $\Delta^{1(9)}$ -2-octalona. La reducción del doble enla-
ce en $\Delta^{1(9)}$ de dichas 10-aryl- $\Delta^{1(9)}$ -2-octalonas propor-
10 ciona exclusivamente una 4a-aryl-2-decalona de la configura-
ción trans. Por ejemplo, la reducción de 10 fenil- $\Delta^{1(9)}$ -2-
octalona mediante reacción con litio en amoníaco líquido,
produce exclusivamente trans-dl-4a-fenil-2-decalona. Dicha
reacción puede adicionalmente efectuar una reducción menor
15 del grupo carbonilo de decalona para producir cantidades me-
nores del trans-dl-4a-aryl-2-decalol correspondiente. El
producto de la reducción del derivado de octalona anterior-
mente mencionado, incluyendo tanto la decalona como el deca-
20 lol, puede someterse a oxidación utilizando el reactivo de
Jones (esto es, óxido crómico en ácido sulfúrico concentra-
do), produciendo uniformemente por lo tanto un producto uni-
tario, a saber una trans-dl-4a-aryl-2-decalona. Los deriva-
dos de decalona comúnmente preparados de conformidad con es-
te procedimiento incluyen trans-dl-4a-(3-metoxifenil)-2-deca-
25 lona, trans-dl-4a-(3-etoxifenil)-2-decalona y trans-dl-4a-
(3-isopropoxifenil)-2-decalona.

Las trans-dl-4a-aryl-2-decalonas así prepara-
das se convierten después a la oxima correspondiente median-
30 te reacción con hidroxilamina, bajo condiciones de reacción,
normales. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un de-

1 derivado de decalona tal como trans-dl-4a-(3-etoxifenil)-2-
decalona con una cantidad equimolar o un exceso de hidroxila-
2 mina, generalmente como la sal clorhidrato, en presencia
de una base tal como bicarbonato de sodio o piridina, y en
5 un disolvente tal como metanol, etanol, agua o dioxano. La
reacción generalmente se lleva a cabo a una temperatura de
aproximadamente 50 a 150°C. y usualmente se completa en el
transcurso de 4 a 8 horas. El producto de oxima de decalona,
10 esto es, la oxima de trans-dl-4a-aril-2-decalona, se
aisla fácilmente mediante extracción en un disolvente tal
como éter dietílico, y evaporación del disolvente de dicho
extracto. Normalmente no se requiere una purificación
ulterior de dicha oxima.

15 Las oximas de trans-dl-4a-aril-2-decalona así formadas se someten después a condiciones de transposición de Beckmann normales, efectuando por lo tanto una expansión de anillo para formar un sistema de anillo 5,7-bicíclico. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un derivado de decalona tal como la oxima de trans-dl-4a-fenil-2-decalona con un
20 ácido, por ejemplo ácido polifosfórico, a una temperatura de aproximadamente 100 a 150°C. durante un período de tiempo de aproximadamente 0.5 a 2 horas, efectuando de esta manera la expansión de anillo en la posición de la oxima. Como se esperaría, ya que la oxima existe en ambas configuraciones estéricas posibles, dicha expansión de anillo sigue
25 dos trayectorias, porque la expansión puede tener lugar mediante disociación del enlace de decalona en C₁-C₂ o alternativamente la disociación del enlace de la decalona en
C₂-C₃. El producto de dicha reacción de expansión de anillo
30 es de esta manera, una mezcla de derivados de trans-dl-

1 -4a-aril-2-benzazepina y derivados de 3-benzazepina. Dichos
derivados de benzazepina son amidas cíclicas porque las 2-
benzazepinas tienen un grupo carbonilo en la posición C-3,
5 mientras que las 3-benzazepinas tienen un grupo carbonilo
en la posición C-2. Dicha mezcla de derivados de benzazepina
puede ilustrarse mediante las siguientes fórmulas generali-
zadas:



15 en donde R₂ tiene el significado definido con anterioridad,
pero es preferiblemente hidrógeno o alcoxi de C₁-C₃, parti-
cularmente metoxi, por las razones discutidas en la presen-
te a continuación. Dichas amidas cíclicas se denominan con-
secuentemente trans-dl-5a-fenil-(o fenilo sustituido)-3-
20 oxo-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepinas y
trans-dl-5a-fenil-(o fenilo sustituido)-2-oxo-2,3,4,5,5a,6,
7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepinas.

25 La mezcla de derivados de benzazepina así formada,
preferiblemente no se separa en este momento sino que en
lugar de ésto se transforma después a derivados en la posi-
ción de nitrógeno de la amida. Por ejemplo, dicha mezcla
de 3-oxo-2-benzazepinas y 2-oxo-3-benzazepinas puede alqui-
larse mediante reacción con un agente de alquilación en pre-
30 sencia de una base para proporcionar los derivados corres-

1 pondientes de 3-oxo-2-benzazepina 2-substituida y 2-oxo-3-
benzazepina 3-substituida, como una mezcla. Los agentes de
alquilación comúnmente utilizados son aquellos que tienen
la fórmula R_1 "-B en donde R_1 " es un subgrupo del R_1 defi-
5 nido con anterioridad, e incluye alquilo de C_1-C_8 , CH_2R_3 ,
en donde R_3 es alqueno de C_2-C_7 , cicloalquilo de C_3-C_5 ,
furilo y tetrahidrofurilo, así como también grupos aralqui-
lo tales como bencilo, 2-feniletilo y 3-(3,4-diclorofenil)
propilo. B está definido como cualquiera de un número de
10 buen grupo saliente, tales como halógeno, por ejemplo cloro,
bromo o yodo, así como también para-toluensulfonilo (tosi-
lo), para-bromotoluensulfonilo, metansulfonilo, acilo y ami-
no cuaternizado. Los agentes de alquilación preferidos son
aquellos que tienen la fórmula R_1 "-B, en donde B es halóge-
15 no, especialmente cloro o bromo y tosilo. Adicionalmente se
prefiere que los agentes de alquilación utilizados incluyan
aquellos compuestos en los cuales R_1 " es alquilo inferior
o alqueno inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, n-
butilo, isopentilo, alilo, 3-butenilo o 2-metil-3-penteni-
20 lo, así como también grupos cicloalquilmetilo, tales como
ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo. Un
agente de alquilación adicionalmente preferido es aquel en
el cual R_1 " es bencilo, 2-feniletilo, o 3-fenilpropilo. Los
agentes de alquilación más preferidos utilizados para alqui-
25 lar la mezcla anteriormente mencionada de derivados de oxo-
benzazepina, son aquellos compuestos en donde R_1 " es metilo
o bencilo, ya que tales grupos pueden separarse fácilmente
en una última etapa para proporcionar las decahidrobenzaze-
pinas de la fórmula (I) que están substituidas en la posi-
30 ción del nitrógeno; esto es, compuestos que tienen la fórmu-

1 la anterior, en donde R_1 es hidrógeno, los cuales compues-
tos son útiles como intermediarios, como se establecerá en
la presente a continuación.

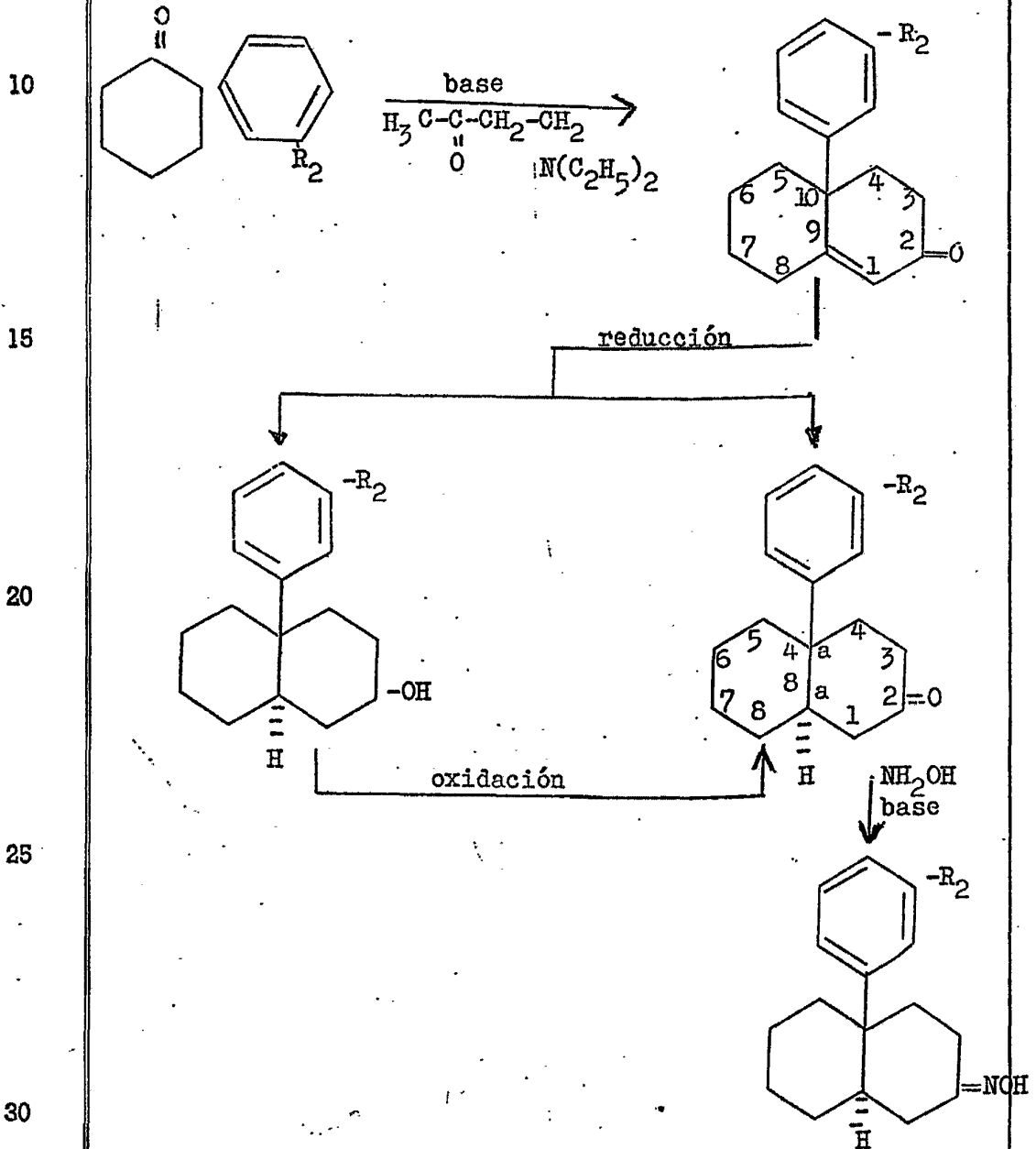
5 La alquilación de la mezcla anteriormente anotada
de derivados de 3-oxo-2-benzazepina y 2-oxo-3-benzazepina,
se lleva a cabo formando primero una sal de metal alcalino
con los átomos de nitrógeno de la amida cíclica, y haciendo
reaccionar después dicha sal de metal alcalino con un agen-
te de alquilación. Más particularmente, las amidas cíclicas
10 se hacen reaccionar con una base tal como amida de litio,
amida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de sodio,
ciclopropilamida de litio o ciclohexilamida de potasio. Di-
cha reacción generalmente se lleva a cabo en un disolvente
tal como tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico
15 o disolventes relacionados, y normalmente se realiza a una
temperatura de aproximadamente 50 a 200°C. La sal de metal
alcalino de amida cíclica así formada generalmente no se
aisla sino que simplemente se hace reaccionar con un agente
de alquilación. Como un ejemplo, una mezcla de amidas cícli-
cas tales como trans-dl-5a-(3-etoxifenil)-3-oxo-2,3,4,5,5a,
20 6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina y trans-dl-5a-(3-eto-
xifenil)-2-oxo-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzaze-
pina, se hace reaccionar con aproximadamente una cantidad
equimolar o más de una base tal como amida de sodio en un
25 disolvente tal como tolueno, y a una temperatura de aproxi-
madamente 100°C. durante de aproximadamente 3 a 6 horas.
La mezcla de reacción se enfría entonces, y se agrega un
agente de alquilación, por ejemplo yoduro de n-butilo, y la
mezcla se calienta nuevamente a una temperatura de aproxima-
30 damente 50 a 150°C. durante de aproximadamente 6 a 12 horas.

1 El producto, como se esperaría, es una mezcla de amidas cí-
clicas N-alkiladas correspondientes, por ejemplo trans-dl-
5a-(e-etoxifenil)-2-(n-butil)-3-oxo-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
5 (nbutil)-2-oxo-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzaze-
pina. Dicha mezcla se recupera fácilmente de la mezcla de
reacción orgánica, lavando simplemente cualquier base en
exceso, por ejemplo, lavando la mezcla de reacción con agua,
y evaporando después el disolvente de la capa orgánica puri-
10 ficada. La mezcla así formada preferiblemente no se separa,
sino que en lugar de esto se reduce para formar una mezcla
de compuestos de 2- y 3-benzazepina provistos por la fórmu-
la (I).

Más particularmente, la mezcla de derivados de 3-
15 oxo-2-benzazepina 2-substituida y derivados de 2-oxo-3-ben-
zazepina 3-substituida, se reducen, en los grupos 3-oxo y
2-oxo respectivamente, mediante reacción con un agente de
reducción tal como, preferiblemente, hidruro de litio alumi-
nio, o mediante hidrogenación catalítica. En términos gene-
20 rales, la reducción se lleva a cabo haciendo reaccionar can-
tidades aproximadamente equimolares o un exceso de la mezcla
de amidas cíclicas N-substituidas, y el agente de reducción
en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico
o dioxano. La reacción normalmente se lleva a cabo a aproxi-
25 madamente de 50 a 150°C., y usualmente se completa en el
transcurso de aproximadamente 2 a 10 horas. El producto se
aisla destruyendo primero cualquier agente reductor resi-
dual, por ejemplo agregando un éster tal como acetato de eti-
lo a la mezcla de reacción, coagulando cualquier sal inorgá-
30 nica, separando la capa orgánica, y después separando el di-

1 solvente de reacción mediante evaporación. El producto es
una mezcla de compuestos provisto por la fórmula (I), a sa-
ber una mezcla de trans-dl-5a-fenil (o fenilo substituida)
-2-substituida-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benza-
5 zepina y el derivado de 1H-3-benzazepina 3-substituida co-
rrespondiente.

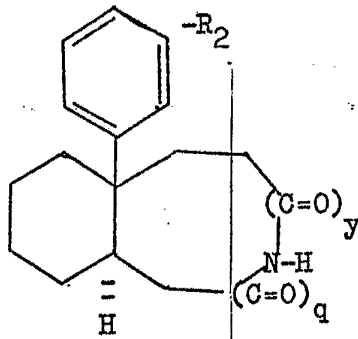
El siguiente esquema de reacción ilustra la secuen-
cia del proceso mencionado con anterioridad.



1

transposición de Bechmann

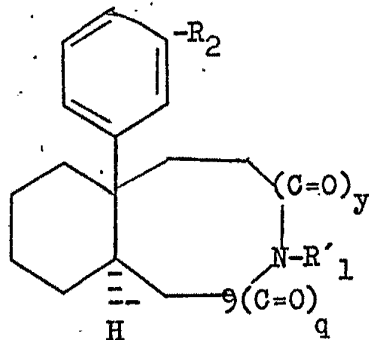
5



alquilación o
acilación

10

15

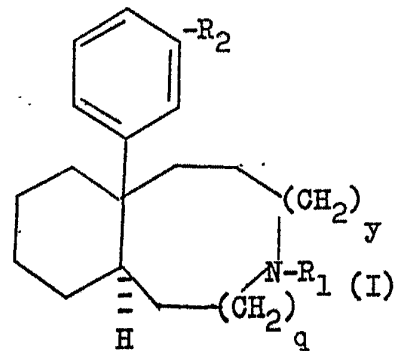


(II)

20

reducción

25



desesterificación opcional
cuando R₂ es alcoxi de
C₁-C₃

30

(I) en donde R₂ es OH

1 La separación de la mezcla de derivados de 2-benzazepina y 3-benzazepina formada como se describió en la presente con anterioridad, proporciona los compuestos de benzazepina en forma pura, preferiblemente se lleva a cabo
5 después. Dicha separación de los derivados de 2 y 3-benzazepina respectivos, puede lograrse utilizando procedimientos normales tales como cromatografía sólido líquido, cristalización fraccionada, o preferiblemente convirtiendo la mezcla a una sal de adición de ácido y permitiendo que cristalice selectivamente uno de los isómeros de benzazepina.
10 Por ejemplo, puede convertirse una mezcla de derivados de benzazepina tal como trans-dl-5a-fenil-2-etil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina y trans-dl-5a-fenil-3-etil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina a sus sales de adición de ácido respectivas, por ejemplo sus sales clorhidrato, mediante reacción con un ácido (en este caso ácido clorhídrico anhidro) en un disolvente tal como éter dietílico. La sal que se forma generalmente es substancialmente insoluble en el disolvente de éter dietílico, y se
15 recupera fácilmente mediante filtración simple para proporcionar una mezcla de derivados de 2- y 3-benzazepina como sus sales de adición de ácido. La mezcla se disuelve entonces en un disolvente adecuado tal como etanol, isopropanol o acetona. La sal de únicamente una de las dos benzazepinas presentes generalmente cristaliza en la solución preferiblemente en la sal de la otra benzazepina. Por ejemplo, cuando cristaliza en etanol, el clorhidrato de trans-dl-5a-fenil-2-etil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina normalmente cristaliza y puede recogerse mediante filtración,
20 dejando de esta manera el clorhidrato de trans-dl-5a-fenil-
25
30

1 3-etil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina
substancialmente puro, disuelto en el filtrado. Este compues
to del segundo isómero puede recuperarse evaporando simple
mente el disolvente del filtrado. En cualquier caso, si se
5 desea, la sal separada puede tratarse con una base tal como
hidróxido de sodio acuoso a fin de proporcionar el derivado
de benzazepina separado, purificado, en la forma de la base
libre. Se reconocerá, por supuesto, que dichos derivados de
benzazepina de base libre pueden convertirse fácilmente a
10 cualquier otra sal de adición de ácido farmacéuticamente
aceptable mediante reacción con cualquier ácido orgánico inor
gánico adecuado, como se elaborará en la presente a conti
nuación.

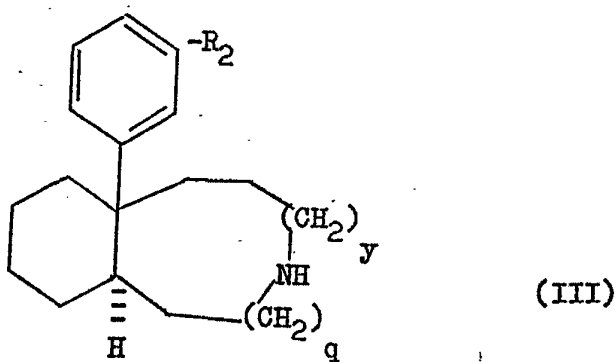
15 Debe reconocerse que las amidas cíclicas anterior
mente descritas, esto es, la mezcla de 3-oxo-1H-2-benzaze
pinas y 2-oxo-1H-3-benzazepinas puede reducirse antes de la
derivación del átomo de nitrógeno a manera de proporcionar
una mezcla de aminas cíclicas, la cual mezcla puede después
derivarse y separarse, según se desee. Dicho procedimiento
20 es un método alternativo útil para preparar los compuestos
de la fórmula (I); sin embargo, el método de preparación
preferido es aquel que se describió en la presente con ante
rioridad, a saber la derivación inicial de la mezcla de ami
das cíclicas, seguida por reducción y separación subsecuente
25 a los isómeros componentes respectivos. Se prefiere además,
según se sugirió en la presente con anterioridad, que la
mezcla de amidas cíclicas se alquile ya sea con un agente
de metilación tal como yoduro de metilo, o un agente de ben
cilación tal como yoduro de bencilo o bromuro de bencilo,
30 dicha derivación proporciona, después de la reducción de los

1 grupos carbonilo o de la amida, y separación de los isóme-
ros componentes respectivos, los derivados 2-metil o bencil
-1H-2-benzazepina y los derivados 3-metil- o bencil-1H-3-
5 te como drogas analgésicas sino adicionalmente son útiles
como intermediarios, ya que los compuestos N-metílicos se
desmetilan fácilmente y los derivados N-bencilicos se des-
bencilan fácilmente. Por ejemplo, un compuesto tal como la
10 trans-dl-5a-(3-isopropoxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,
9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina, pueden desmetilarse median-
te reacción primero con un alquilo inferior o un halogeno-
formiato de arilo tal como cloroformiato de etilo o cloro-
formiato de fenilo para formar el carbamato correspondiente,
e hidrolizando después de dicho carbamato mediante reacción
15 con una base acuosa tal como hidróxido de sodio, formando
de esta manera el derivado de benzazepina N-insubstituida,
por ejemplo la trans-dl-5a-(3-isopropoxifenil)-2,3,4,5,5a,
6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina. Dichas reacciones de
N-desmetilación son familiares para aquellos expertos en la
20 técnica, y se elaboran mediante el procedimiento descrito
por Abdel-Monen y otros, en J. Med. Chem. 15, 208, (1972).

Similarmente, los derivados de 2-bencil-1H-2-ben-
zazepina y los derivados de 3-bencil-1H-3-benzazepina, se
desbencilan fácilmente mediante los procedimientos estable-
25 cidos. Por ejemplo, dicha desbencilación puede lograrse me-
diante hidrogenación catalítica, utilizando catalizadores
comunes tales como paladio suspendido en carbón al 5%. Por
ejemplo, puede hacerse reaccionar la trans-dl-5a-fenil-3-
bencil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina con
30 hidrógeno en presencia de paladio suspendido sobre carbón,

1 en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo para pro-
ducir, después de aislamiento, el derivado de benzazepina
N-insustituida correspondiente, a saber la trans-dl-5a-fe-
nil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina. Se
5 describen reacciones de N-desbencilación generales por
Hartung y Siminoff en Org. Reactions, 7, 277 (1953), y por
Leonard y Fiji en J. Am. Chem. Soc., 85, 3719 (1963).

Los derivados de benzazepina N-insustituida de la
fórmula (I), en donde R₁ es hidrógeno, y que se preparan ya
10 sea mediante N-desmetilación o N-desbencilación del derivado
de benzazepina N-sustituido correspondiente, o alternativa-
mente mediante reducción simple del precursor de amida cíclica,
son compuestos extremadamente importantes ya que sirven
como intermediarios que conducen a compuestos farmacológica-
15 mente activos de la fórmula (I). Estos derivados de benzaze-
pina N-insustituida son de la siguiente fórmula general:



20 en donde los diversos símbolos son como se definió antes.
25 Se presenta la siguiente lista de derivados de benzazepina
N-insustituida para ilustrar consecuentemente un número de
compuestos intermediarios útiles.

Trans-dl-5a-fenil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-
1H-2-benzazepina;

30 trans-dl-5a-fenil-2, 3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-
1H-3-benzazepina;

1 trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-2-benzazepina;

trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-3-benzazepina;

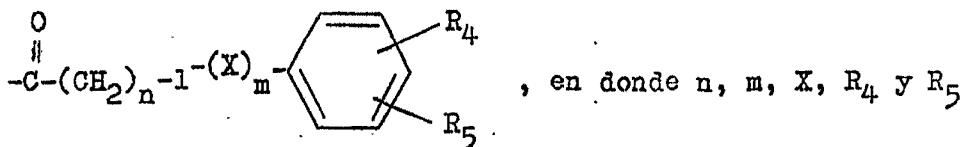
5 trans-dl-5a-(3-etoxifenil)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-2-benzazepina; y compuestos relacionados.

Con los derivados de benzazepina N-insubstituida así formados, la preparación de los otros compuestos de la fórmula (I) es relativamente simple. La alquilación o acilación normal de dichos derivados de benzazepina N-insubstituida proporcionan, ya sea, directamente, o en el caso de derivados de N-acilo después de modificación ulterior, los compuestos de la fórmula (I). Por ejemplo, puede alquilarse un derivado de benzazepina tal como trans-dl-5a-(3-n-propoxifenil)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina esencialmente con cualquier agente de alquilación de la fórmula R_1 " -B, en donde R_1 " y B tienen los significados definidos con anterioridad. Dicha alquilación involucra la reacción del derivado de benzazepina mencionado con anterioridad, con bromuro de alilo, en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio y un disolvente tal como acetona o dimetilformamida, para proporcionar después de aislamiento y purificación normales, el derivado de N-alilbenzazepina correspondiente, por ejemplo la trans-dl-5a-(3-n-propoxifenil)-2-alil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina.

Los derivados de benzazepina N-insubstituida de la fórmula (II), pueden alternativamente acilarse en la posición N para proporcionar los derivados de benzazepina N-acilada correspondientes. La reducción del grupo acilcarbonilo de dichos derivados proporciona las drogas o medicamentos

1 farmacológicamente útiles de la fórmula (I).

Las benzazepinas N-aciladas tienen la fórmula generalizada (I) en donde R_1 es $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_1-\text{C}_7$ alquilo, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}_3$, en donde R_3 tiene el significado definido con anterioridad, y



son como se definió antes. Dichas benzazepinas N-aciladas se preparan haciendo reaccionar una benzazepina N-insubstituida con un agente de acilación. Incluyen agentes de acilación típicos halogenuros de ácido tales como cloruros de ácido y bromuros de ácido, así como también anhídridos de ácido, incluyendo anhídridos de ácido mixto. Los agentes de acilación comúnmente utilizados, incluyen cloruro de acetilo, bromuro de pentanoilo, cloruro de benzoilo, cloruro de fenilacetilo, cloruro de fenoxiacetilo, cloruro de ciclopropilcarbonilo, anhídrido acético, anhídrido fórmico acético, cloruro de 3-metilfeniltioacetilo, y bromuro de 3-benzoilpropionilo. La reacción de acilación típicamente se lleva a cabo mezclando cantidades aproximadamente equimolares del derivado de benzazepina N-insubstituida y el agente de acilación en un disolvente tal como acetona, benceno o acetato de etilo, y en presencia de una base tal como carbonato de potasio o piridina, para actuar como un eliminador de ácido.

10
15
20
25
30

El producto acilado, una trans-dl-5a-aril-2-acilada-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina o una trans-dl-5a-aril-3-acilada-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina, después de purificación y aislamiento normales, si se requieren, se somete después a reducción, por ejemplo mediante reacción con hidruro de litio aluminio, convirtiendo por

1 lo tanto el derivado de benzazepina N-acilado al derivado
de benzazepina N-alquilado contemplado por la fórmula (I).
Por ejemplo, puede reducirse un compuesto tal como trans-
dl-5a-fenil-3- $\sqrt{3}$ -(3,5-dibromofeniltio)propanoil 7-2,3,4,5,
5 6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina mediante reacción con
hidruro de litio aluminio, para proporcionar la trans-dl-5a-
fenil-3- $\sqrt{3}$ -(3,5-dibromofeniltio)propil 7-2,3,4,5,5a,6,7,8,
9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina, un medicamento farmacoló-
gico valioso.

10 Debe notarse que un número de derivados de benzaze-
pina de la fórmula (I), además de ser medicamentos útiles,
son también útiles como intermediarios y se convierten fá-
cilmente a otros derivados de benzazepina de la fórmula (I).
Por ejemplo, aquellos derivados de benzazepina que tienen
15 un grupo 5a-fenilo que está substituido en la posición 3 me-
diante un grupo metoxi, se desmetila fácilmente para propor-
cionar el derivado de benzazepina hidroxifenilo substituido
correspondiente. Dicha desmetilación puede lograrse por ejem-
plo mediante reacción del derivado de 5a-(3-metoxifenil)
20 benzazepina con ácido bromhídrico acuoso al 48 por ciento
en ácido acético. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar la
trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-3-(5-hexenil)-2,13,4,5,5a,6,
7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina con ácido bromhídrico
al 48 por ciento en exceso, en ácido acético, para propor-
25 cionar, después de la purificación y aislamiento normales,
si se requieren, la trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-3-(5-hexe-
nil)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina.

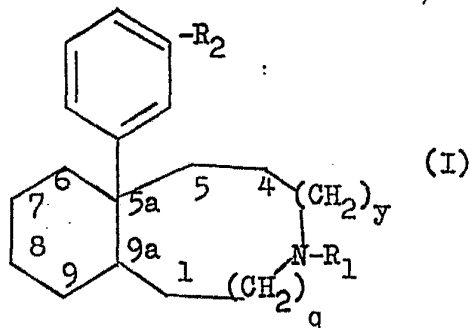
Además de los derivados de benzazepina como la base
libre, se incluyen también de la fórmula (I), sus sales de
30 adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

1 Dichas sales se prefieren a menudo ya que ordinariamente
existen como sólidos fácilmente purificables, altamente cris-
talinos. Dichas sales también se formulan fácilmente para
administración conveniente, como se describirá en la presen-
5 te a continuación. Las sales de adición de ácido farmacéuti-
camente aceptables, no tóxicas, de los derivados de benza-
zepina se preparan mediante reacción de dichos derivados de
benzazepina con una cantidad equimolar o un exceso de cual-
quiera de un número de ácidos orgánicos o inorgánicos comu-
10 nes. Los ácidos inorgánicos rutinariamente utilizados para
formar dichas sales, incluyen los halogenohidratos tales
como los del ácido clorhídrico, el bromhídrico y el yodhi-
drico, así como también del fosfórico, el nítrico, el sul-
fúrico, el perclórico, el bórico y ácidos relacionados. Los
15 ácidos orgánicos preferidos comúnmente utilizados, incluyen
los ácidos acético, propiónico, maléico, succínico, palmí-
tico, esteárico, benzoico, adípico, pícrico, para-toluensul-
fónico y ácidos orgánicos relacionados. Un método típico
para preparar una sal de adición de ácido no tóxica, farma-
20 céuticamente aceptable, comprende disolver un derivado de
benzazepina tal como trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-2-ciclo-
hexil-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepi-
na, como la base libre, en un disolvente orgánico tal como
acetona y éter dietílico y agregando después un ácido ade-
25 cuado por ejemplo ácido bromhídrico gaseoso, formando por
lo tanto la sal correspondiente que normalmente es insolu-
ble en dichos disolventes orgánicos, y de esta manera cris-
taliza en la solución, y se recupera fácilmente mediante fil-
tración. Dichas sales son después purificadas adicionalmen-
30 te mediante recristalización en disolventes tales como eta-

1 nol o una mezcla de etanol y agua. Las sales de adición de
 ácido abarcadas por la fórmula (I) son sistemáticamente de-
 nominadas de conformidad con el sistema de la IUPAC, elimi-
 nando la "a" de la benzazepina y agregando "io" antecedido
 5 por el nombre de la sal formada por el ácido. Por ejemplo,
 una sal de ácido yodhídrico típica se denomina como yoduro
 de trans-dl-5a-fenil-2-metil-2,3,4,5a,5-6,7,8,9,9a-decahi-
 dro-1H-2-benzazepinio.

En un esfuerzo para ilustrar más completamente el
 10 alcance de la fórmula (I), se presenta la siguiente tabla
 que enlista los compuestos representativos, preparados me-
 diante los procedimientos descritos con anterioridad, y que
 tiene la siguiente fórmula generalizada:

15

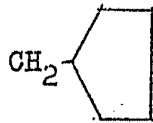
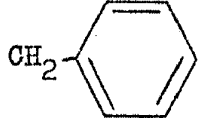
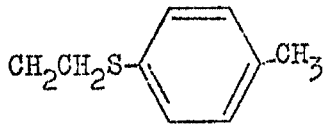

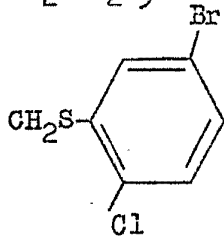
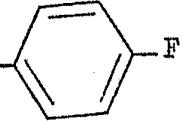

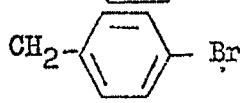


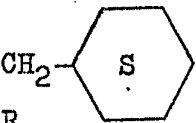
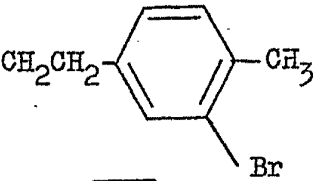
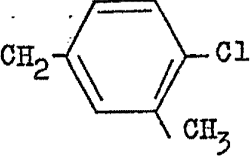
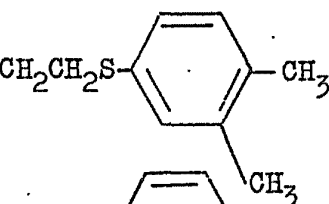
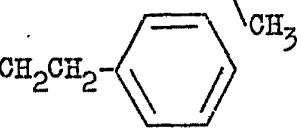
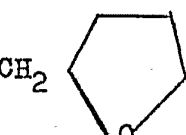
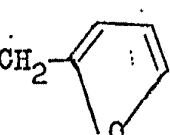
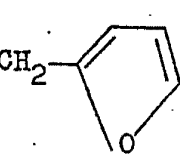
20

25

30

<u>q</u>	<u>y</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
1	0	CH ₃	H
1	0	CH ₂ CH ₃	OCH ₃
1	0	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃
0	1	CH ₂	H
0	1	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	OH
0	1	CH ₂ CH=CH ₂	OCH ₃
0	1	CH ₂ C(=CHCH ₃) CH ₃	OCH ₂ CH ₃

1	1	0		OH
5	1	0		OCH ₂ CH ₃
	0	1		OCH ₃
	1	0	CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₃	H
10	<u>q</u>	<u>y</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	1	0	CH ₂ 	OCH ₃
	1	0	CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₃
	1	0	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH=CH ₂	OCH ₂ CH ₃
15	0	1		H
	0	1	CH ₂ CH(CH ₃)—CH(CH ₃)—CH ₂ CH ₃	OH
20	1	0	CH ₂ CH(CH ₃)—CH=C(CH ₃)—CH ₃	H
	1	0	CH ₃	OCH ₃
25	1	0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S 	H
	1	0	CH ₂ 	OCH ₃
30	0	1	CH ₂ 	OCH ₃

1	0	1	CH_2 - 	H
	<u>q</u>	<u>y</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
5	0	1	CH_2CH_2 - 	OH
	0	1	CH_2 - 	OCH_2CH_3
10	1	0	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ - 	OCH_3
	1	0	CH_2CH_2 - 	H
15	0	1	CH_2 - 	H
20	1	0	CH_2 - 	OCH_3
	1	0	CH_2 - 	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

25

Incluyen compuestos adicionales comprendidos por la fórmula (I):

acetato de trans-dl-5a-fenil-2-etil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepinio;

30

fosfato de trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-3-isobutil-

1 2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepinio;
bromuro de trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-3-ciclopropil-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepinio;
succinato de trans-dl-5a-fenil-2-(2-benzoiletil)-
5 2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepinio;
tartrato de trans-dl-5a-fenil-2-(3-hidroxi-3-fenil)propil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepinio,
y sales similares.

10 Se proporcionan los siguientes ejemplos detallados en vía de ilustración de la preparación de los materiales de partida y de los compuestos de la fórmula (I), pero de ninguna manera deben considerarse como limitaciones.

MATERIALES DE PARTIDA

Ejemplo A

15 Siguiendo el procedimiento de Gray y Djerassi, J. Org. Chem., 35, 758, (1970), se agregaron 154.1 g. de 2-(3-metoxifenil) ciclohexanona en forma de gotas, a una mezcla de 73.5 g. de hidruro de sodio en 400 ml. de benceno (se preparó hidruro de sodio lavando una solución al 50 por
20 ciento de hidruro de sodio en aceite mineral con dos porciones de 100 ml. de benceno anhidro). Se mantuvo una atmósfera de nitrógeno sobre la mezcla de reacción, la cual se agitó y se calentó a reflujo durante 40 horas. Después mientras que estaba aún a temperatura de reflujo, se agregaron a la
25 mezcla de reacción en forma de gotas, 145.6 g. de l-dietilamino-3-butanona en 50 ml. de benceno anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas adicionales, después se enfrió, después de lo cual se agregaron lentamente 100 ml. de agua. La mezcla de reacción se diluyó después tanto con
30 agua como con benceno. La capa de benceno se separó y se lavó

1 con agua hasta que los lavados con agua fueron neutros al
tornasol. La capa de benceno se secó y el benceno se separó
de la misma mediante evaporación. El residuo resultante
se sometió a destilación a vacío utilizando una columna
5 Vigreux. Se recogieron fracciones que hierven en el margen
de 165-230°C. a .5 mm. de Hg. y se redestilaron. La 10-(3-
metoxifenil)- $\Delta^{1(9)}$ -2-octalona, formada en la reacción anterior,
destiló en el margen de 170-6°C. a 0.1 mm. de Hg.
(rendimiento 62 g.). Análisis; Calculado: C, 79.65; H, 7.86;
10 Encontrado C, 79.42; H, 8.06.

Ejemplo B

Se equipó un matraz de tres bocas de 5 litros, con
agitador, embudo de adición y tubo de entrada y se enfrió
en un baño de hielo seco-acetona. Se condensaron 1600 ml.
15 de amoníaco anhidro en el matraz, al cual se agregaron
15.67 g. de litio durante un período de media hora. Se agregó
una solución de 30.7 g. de 10-(3-metoxifenil)- $\Delta^{1(9)}$ -2-
octalona en un litro de éter, a la solución de litio en
amoníaco líquido mientras se enfriaba con un baño de hielo
20 seco-acetona. La solución se agitó dos horas a la misma temperatura.
Se agregaron entonces 250 ml. de metanol en forma
de gotas. Después del término de la adición del metanol, la
mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente,
en donde se volatilizó el amoníaco. Se agregó 1 litro de
25 agua. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente
con ácido clorhídrico acuoso 1 normal y agua. La capa orgánica
se secó y el disolvente se separó de la misma mediante
filtración. El residuo, que contiene la mezcla de trans-dl-
4a-(3-metoxifenil)-2-decalona y el alcohol secundario correspondiente,
30 se disolvió en 2 litros de acetona. Se agregaron

1 en forma de gotas con agitación, 38 ml. de reactivo de
Jones (preparado mediante la disolución de 13.36 g. de
trióxido de cromo en 11.5 ml. de ácido sulfúrico acuoso 18
5 molar, y después se diluyó la solución resultante a 50 ml.
con agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos
y medio y después se vertió en una solución acuosa, satura-
da, de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó y los
disolventes orgánicos se evaporaron de la misma, a vacío.
10 El residuo, que comprende trans-dl-4a-(3-metoxifenil)-2-de-
calona, se disolvió en tres litros de éter, y la solución
etérea se lavó dos veces con agua y después se secó. La se-
paración del éter mediante evaporación, produjo un residuo
de la decalona, que se purificó mediante destilación. Se
recogieron y se redestilaron fracciones que hierven en el
15 margen de 164-184°C. a 0.05 mm. de Hg. que pesan 30 g. Se
recogió la fracción que hierve en el margen de 155-169°C. a
una presión de 0.1 mm. de Hg., que pesa 21 g. El producto
pareció que era mejor que la trans-dl-4a-(3-metoxifenil)-2-
decalona de 90% de pureza. Análisis calculado C, 79.03; H,
20 8.58; Encontrado C, 78.91; H, 8.50. Peso molecular de espec-
trografo de masas: calculado 258, encontrado 258.36.

Ejemplo C

25 Se mezclaron los siguientes reactivos conjuntamen-
te, en un matraz de 3 bocas, de 500 ml. equipado con agita-
dor y condensador; 19.5 g. de trans-dl-4a-(3-metoxifenil)-2-
decalona, 19.9 g. de clorhidrato de hidroxilamina, 98 ml.
de piridina y 98 ml. de etanol anhidro. La mezcla de reac-
ción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas y
después se enfrió. Los constituyentes volátiles se separaron
30 mediante evaporación. El residuo, que comprende la oxima de

1 trans-dl-4a-(3-metoxifenil)-2-decalona se disolvió en una
mezcla de 1:1 de acetato de etilo y éter. La solución orgá-
nica resultante se lavó tres veces con porciones de 500 ml.
de agua y después se secó. La evaporación del disolvente
5 produjo 21 g. de oxima de trans-dl-4a-(3-metoxifenil)-2-de-
calona. p.f. 117-119.5°C. Análisis Calculado: C, 74.69; H,
8.48; N, 5.12; Encontrado: C, 74.87; H, 8.70; N, 5.11.

Ejemplo D

10 Se preparó una mezcla de reacción que contiene
21 g. de oxima de trans-dl-4a-(3-metoxifenil)-2-decalona y
665 g. de ácido polifosfórico. La mezcla se calentó a 128°C.
durante 30 minutos, mientras se agita vigorosamente. La mez-
cla de reacción se vertió entonces en dos litros de una mez-
cla de hielo-agua, también con agitación rápido. La mezcla
15 acuosa se extrajo con dos litros de una mezcla disolvente
de éter-acetato de etilo 1:1. La capa orgánica se separó,
se lavó tres veces con un litro de agua y se secó. La eva-
poración del disolvente produjo una mezcla de trans-dl-5a-
(3-metoxifenil)-3-oxo-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-
20 benzazepina y el derivado de 2-oxo-decahidro-1H-3-benzaze-
pina correspondiente, rendimiento = 13.5 g.

Ejemplo E

25 Se agregó en forma de gotas, una solución de 13.5
g. de la mezcla de oxo-decahidrobenzazepinas del ejemplo D,
en 70 ml. de tolueno, a una suspensión de 3 g. de sodamida
en 70 ml. de tolueno, en un matraz de tres bocas de 500 ml.
equipado con agitador, condensador, termómetro y tubo de
30 entrada. El tolueno se calentó a reflujo. El reflujo se con-
tinuó durante otras 4 horas después de lo cual, la mezcla
de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó des-

1 pués, en forma de gotas, una solución de 7.5 g. de yoduro
de metilo en 70 ml. de tolueno. Esta nueva mezcla de reac-
ción se puso a reflujo durante dos horas adicionales. Se
agregó entonces más tolueno, seguido por agua, en forma de
5 gotas. Se separó la capa orgánica, se lavó tres veces con
porciones de 500 ml. de agua y después se secó. La evapora-
ción de los disolventes produjo 15 g. de una mezcla de
trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2-metil-3-oxo-2,3,4,5,5a,6,7,
8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina y trans-dl-5a-(3-metoxife-
10 nil)-3-metil-2-oxo-2,2,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-
benzazepina formada en la alquilación anterior. La resonan-
cia magnética nuclear indicó que la mezcla de isómeros fue
una mezcla de aproximadamente 45-55 de los dos componentes
mencionados.

15

PRODUCTOS FINALES

Ejemplo 1

Se preparó una solución que contiene 1.2 g de la
mezcla de N-metil-oxo-decahidro-benzazepinas del ejemplo E,
en 25 ml. de tetrahidrofurano anhidro (THF). Esta solución
20 se agregó a una suspensión de 5 g. de hidruro de litio alu-
minio en 100 ml. de THF anhidro en un matraz de 3 bocas, de
250 ml equipado con agitador y condensador. Después de que
se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a
temperatura de reflujo durante aproximadamente 4 horas. Se
25 siguió el progreso de la reacción mediante cromatografía en
capa fina sobre sílice, utilizando un sistema disolvente de
90 por ciento de acetato de etilo - 10 por ciento de etanol.
Cuando la cromatografía en capa fina mostró que la reducción
era substancialmente completa, la mezcla de reacción se tra-
30 bajó de conformidad con los procedimientos normales, inclu-

1 yendo la adición de 20 ml. de acetato de etilo para descom-
poner el LiAlH_4 en exceso y suficiente cloruro de amonio
para precipitar las sales inorgánicas presentes. Las sales
precipitadas se separaron mediante filtración y la torta
5 del filtro se lavó concienzudamente. La capa orgánica y los
lavados se combinaron, y la solución orgánica combinada se
evaporó a sequedad a vacío. El residuo, que contiene una
mezcla de trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,
8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina y trans-dl-5a-(3-metoxife-
10 nil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina
formada en la reducción anterior, se disolvió en éter y la
capa etérea se lavó con agua. La capa etérea se separó y el
éter se separó por evaporación. El residuo se disolvió en-
tonces en ácido clorhídrico acuoso al 15% y la solución aci-
15 da se lavó con éter. La capa ácida se alcalinizó con hidró-
xido de amonio concentrado y la mezcla de N-metil-decahi-
drobenzazepinas, que es insoluble en la solución alcalina,
se separó y se extrajo en éter. Se separó la capa etérea,
se lavó con agua y se secó. La evaporación del éter a seque-
20 dad produjo aproximadamente 0.7 g. de la mezcla anterior de
N-metil-decahidro-benzazepinas.

Ejemplo 2

Una repetición del ejemplo 1, utilizando 12.5 g.
de la mezcla de amidas (ejemplo D) y 5.0 g. de hidruro de
25 litio aluminio, produjo 7.55 g. de la mezcla de amina. La
destilación a vacío de la mezcla produjo una fracción puri-
ficada que hierve en el rango de 164-72°C. a 0.12 mm. de Hg.
Análisis: Calculado: C, 79.07; H, 9.95; N, 5.12; Encontra-
do: C, 79.09; H, 9.66; N, 6.14.

Ejemplo 3

1 Se preparó una solución que contiene 9.25 g. de la
mezcla de trans-dl-N-metil-5a-(3-m-metoxifenil)-1H-decahí-
dro-2 y 3-benzazepinas en 1000 ml. de éter. La solución
etérea se saturó con ácido bromhídrico gaseoso, formando
5 de esta manera las sales bromhidrato. Precipitó una sal
bromhidrato insoluble y se separó mediante filtración. La
torta del filtro se lavó con éter y después se disolvió en
80 ml. de etanol anhidro. La sal bromhidrato de una N-metil-
decahidro-benzazepina isomérica (denominada por claridad
10 como isómero A) cristalizó y los cristales se separaron.
Después de una segunda recristalización en etanol anhidro,
la sal fundió a 229-231°C. Al isómero A se le designó ten-
tativamente la estructura del bromuro de trans-dl-5a-(3-
metoxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-
15 benzazepinio.

El filtrado, que contiene la sal bromhidrato del
isómero B, (que se le asignó tentativamente la estructura
de trans-5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-3-benzazepina) se evaporó a sequedad, y el
20 residuo se trató con un exceso de hidróxido de sodio acuo-
so al 10%. La base libre así formada, que es insoluble en
la solución acuoso-alcalina, se separó y se extrajo en éter.
La solución etérea se lavó con agua y se secó. La evapora-
ción de la solución etérea a sequedad, produjo 4.1 g. de
25 la base libre del isómero B, como un residuo. El residuo
se disolvió en 170 ml. de metanol anhidro, y se agregaron
3.4 g. de ácido pícrico. Precipitó la sal picrato del isó-
mero B, y se recogió mediante filtración, (rendimiento apro-
ximadamente 5 g.). La recristalización del picrato en eta-
30 nol anhidro produjo 4.0 g. de picrato de trans-dl-5a-(3-

1 metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepinio. p.f. 148-150°C.

La sal picrato del isómero B se disolvió en álcali acuoso, formando de esta manera el isómero B como la base libre. La base libre, que es insoluble en la solución acuosa alcalina, precipitó y se extrajo con éter. La solución etérea se lavó con agua y después se secó. Se agregó una solución ácido bromhídrico en éter, hasta que se obtuvo una reacción al rojo Congo. La sal bromhidrato insoluble así formada se separó mediante decantación y se lavó con éter. El residuo lavado se disolvió en aproximadamente 100 ml. de acetato de etilo al cual se agregó una pequeña cantidad de etanol anhidro. El bromhidrato del isómero B cristalizó en esta mezcla disolvente, y los cristales se separaron mediante filtración. Se obtuvo un rendimiento de aproximadamente 1.7 g. de bromuro de trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepinio que funde a 188-189°C.

Ejemplo 4

20 Se pusieron a reflujo durante 15 horas, 400 mg. de isómero A (obtenido de la sal bromhidrato del ejemplo 3, disolviendo la sal bromhidrato del isómero A en álcali acuoso y extrayendo la base libre insoluble en éter, evaporando después el éter, en una mezcla de 7 ml. de ácido bromhídrico acuoso al 48% en 7 ml. de ácido acético. La mezcla de reacción se dividió con agua y se agregó hielo, El pH de la solución se ajustó a 10.2 utilizando 50 por ciento de hidróxido de sodio acuoso. La base libre del compuesto 3-hidroxi derivado del isómero A (esto es, la trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahi-

25

30

1 dro-1H-2-benzazepina), que es insoluble en la capa acuoso
alcalino se separó y se extrajo en éter. La capa etérea se
separó, se lavó con agua y se secó. La evaporación del éter
5 a vacío produjo un aceite que comprende un compuesto puri-
ficado que cristalizó por la adición de una pequeña canti-
dad de acetato de etilo. Los cristales se separaron median-
te filtración, y se recrystalizaron en acetato de etilo pa-
ra producir aproximadamente .252 g. de trans-dl-5a-(3-hi-
droxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-
10 benzazepina. P.F. 138-140°C.

Ejemplo 5

Se desmetiló medio gramo de bromuro de trans-dl-
5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-
1H-3-benzazepinio con HBr-ácido acético al 50 por ciento me-
15 diante el procedimiento del ejemplo 4, para producir trans-
dl-5a-(3-hidroxi-fenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-deca-
hidro-1H-3-benzazepina; rendimiento 240 mg. p.f. 168-171°C.
Análisis; Calculado. C, 78.72; H, 9.71; N, 5.40; Encontrado;
C, 78.94; H, 9.47; N, 5.12. El compuesto se purificó median-
20 te reacción con ácido maléico para formar maleato de trans-
dl-5a-(3-hidroxi-fenil)-3-metil-2,3,4,5a,5-6,7,8,9,9a-deca-
hidro-1H-3-benzazepinio.

Según se estableció previamente, los compuestos
de la fórmula (I) son agonistas analgésicos y son capaces
25 de producir una analgesia profunda similar a la del opio en
los mamíferos. Los compuestos demuestran su actividad ago-
nista analgésica en la prueba de contorsión del ratón y en
el ensayo del sacudimiento de la cola de la rata, siendo
ambas pruebas las normales para la acción analgésica. En el
30 ensayo de la contorsión del ratón, se obtuvieron las siguien

1 tes DE₅₀ (dosis que disminuye el número de observaciones
de contorsión en 50 por ciento, comparada con los contro-
les), para los compuestos de la fórmula (I), como sigue:
El compuesto del ejemplo 3 que se refirió como isómero A y
5 tentativamente se le asignó la estructura de bromuro de
trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-2-benzazepinio.

DE₅₀ = 20 mg/kg. subcutáneamente;
35 mg/kg. oralmente.

10 El compuesto del ejemplo 3 que se refirió como
isómero B y se le asignó tentativamente la estructura de
bromuro de trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,
7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepinio;

DE₅₀ = 20 mg/kg. subcutáneamente;
20 mg/kg. oralmente.

15 El compuesto del ejemplo 4 que se refirió como
isómero A, y se le asignó tentativamente la estructura de
trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-
decahidro-1H-2-benzazepina;

20 DE₅₀ = 10 mg/kg. subcutáneamente
35 mg/kg. oralmente

25 El compuesto del ejemplo 5 que se refirió como isó-
mero B, se le asignó tentativamente la estructura de trans-
dl-5a-(3-hidroxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-deca-
hidro-1H-3-benzazepina;

DE₅₀ = 5 mg./kg. subcutáneamente
20 mg./kg. oralmente.

30 En el ensayo del sacudimiento de la cola de la ra-
ta, los compuestos de la fórmula (I) demostraron actividad

1 analgésica, como sigue: el compuesto que se creyó era el
bromuro de trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,
6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepinio dió un tiempo de reac-
ción incrementado a un nivel de dosis de 20 mg/kg. subcutá-
5 neamente, y trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4,5,
5a,6,7,8,9,9a-1H-2-benzazepina a un nivel de dosis inferior
a 50 mg/kg. subcutáneamente.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden emplearse
para producir analgesia en mamíferos por administración ya
10 sea en la ruta parenteral u oral. Para la dosis oral, se
mezcla una cantidad adecuada de una sal farmacéuticamente
aceptable de una benzazepina farmacológicamente activa de
la fórmula (I), con almidón u otro excipiente adecuado, y
la mezcla se coloca en cápsulas telescópicas de gelatina que
15 contienen cada una, una dosis analgésica de ingrediente ac-
tivo. Similarmente, la sal puede mezclarse con almidón, un
aglutinante, o un lubricante, y la mezcla comprimirse en
tabletas que contienen cada una una dosis analgésica normal,
que varía típicamente de aproximadamente 0.5 a 5.0 mg/kg.
20 Las tabletas pueden mascarse si se van a utilizar dosis in-
feriores o divididas. Con la administración parenteral, se
prefieren las rutas intramusculares o subcutáneas. Para este
propósito, se emplean suspensiones o soluciones acuosas uti-
lizando una sal farmacéuticamente aceptable, no tóxica del
25 derivado de benzazepina de la fórmula (I) en una cantidad
suficiente para una dosis para ser humano, de aproximadamen-
te 0.1 a 2.0 mg./kg. En general, los modos de administra-
ción y las formas farmacéuticamente que se han encontrado
útiles en el pasado para la morfina, la codeína, el metador,
30 la meperidina y otros analgésicos similares al opio, pueden

1 ser adoptados por aquellos expertos en la técnica, para los
compuestos de la fórmula (I).

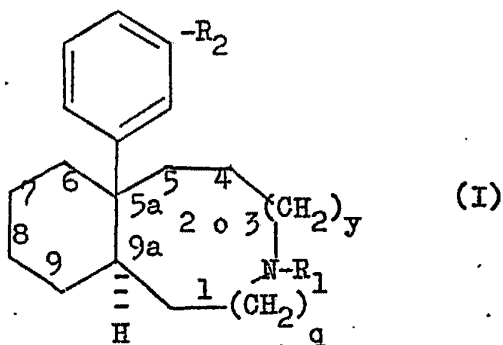
En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de deri-
vados de benzazepina de fórmula general:

10

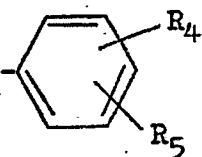


15

en donde:

uno de y o q es cero y el otro es 1;

20

R_1 es alquilo de C_1-C_8 , CH_2R_3 o $-(CH_2)_n$  $-(X)_m$

25

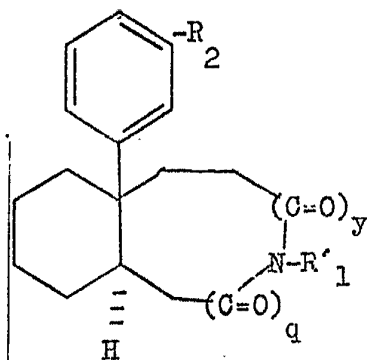
en donde R_3 es alqueno de C_2-C_7 , cicloalquilo de C_3-C_6 ,
furilo o tetrahydrofurilo; R_4 y R_5 independientemente son
hidrógeno; alquilo de C_1-C_3 o halógeno; X es CO, CHOH,
CH=CH, S u O; n es 0, 1, 2, o 3; m es 0 o 1, con la condi-
ción de que cuando m es 0, n es diferente de 0, y cuando n
es 0, X es diferente de S u O;

30

R_2 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de C_1-C_3 ; y
sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables, no tóxicas; que se caracteriza por someter a
reacción de reducción un compuesto de fórmula general:

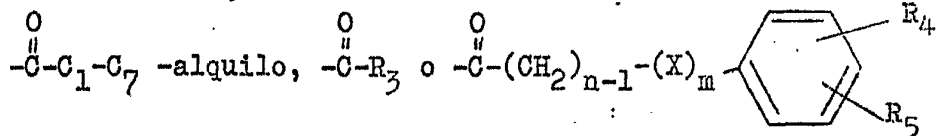
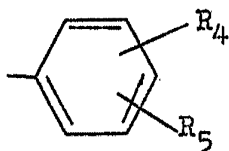
1

5



en donde R'1 es alquilo de C1-C8, CH2R3, -(CH2)n-(X)m

10



15

en donde y, q, n, m, X, R2, R3, R4 y R5 son como se definió antes, y opcionalmente, someter a reacción de deseterificación el compuesto obtenido, cuando R2 es alcoxi de C1-C3, para obtener un compuesto de la fórmula (I), en donde R2 es hidroxilo.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina, que se caracteriza por reducir trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2-metil-3-oxo-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina con hidruro de litio aluminio.

25

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina; que se caracteriza por reducir trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2-oxo-2,3,4,

30

1 5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina con hidruro de litio aluminio.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, para preparar trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-2-metil-2,3,4, 5 5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina, en que la etapa de deseterificación, se caracteriza por hacer reaccionar trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-2-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-2-benzazepina con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3, para preparar trans-dl-5a-(3-hidroxifenil)-3-metil-2,3,4, 10 5,5a,6,7,8,9,9a-decahidro-1H-3-benzazepina, en que la etapa de deseterificación, se caracteriza por hacer reaccionar trans-dl-5a-(3-metoxifenil)-3-metil-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a- 15 decahidro-1H-3-benzazepina con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BEN- 20 ZAZAPINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 2 de noviembre 1,977

BERNARDO UNGRIA

p.p.

30