

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	463.785	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	2-11-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
737,957	2-11-76	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co 7.D	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ACEPINA

71 SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana - Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

Dennis Michael Zimmerman, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

BAD ORIGINAL

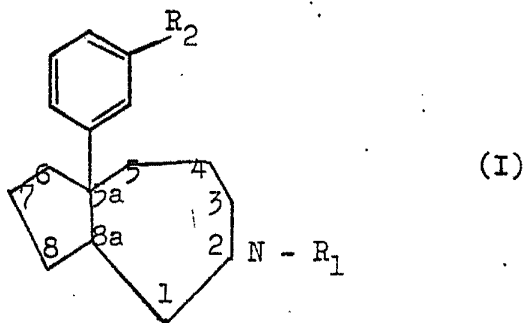
1           La morfina es el alcaloide natural que confiere  
al opio sus acciones analgésicas. Se ha conocido y usado  
durante siglos y todavía en la actualidad es la norma con-  
tra la cual se miden los nuevos analgésicos. Las modifica-  
5           ciones químicas extensas de la morfina han producido subs-  
tancias analgésicas de potencia y propiedades de adicción  
que difieren extensamente. La codeína, por ejemplo, es el  
éter de metilo de la morfina, y es un analgésico suave con  
sólo leve posibilidad de dependencia física. En contraste,  
10           el derivado de diacetilo de la morfina, la heroína, es un  
agonista poderoso con posibilidades de tendencia física ex-  
tremadamente alta. Además de la morfina y codeína, y muchos  
derivados semisintéticos de los alcaloides de opio natura-  
les, existen varias clases químicas de drogas, estructural-  
15           mente distintas, que exhiban propiedades farmacológicas  
relacionadas con aquellos de la morfina. Las drogas clíni-  
camente útiles se encuentran entre los morfínicos, benzo-  
morfínicos, metadonas, fenilpiperidinas y propionanilidas.

20           Recientemente, varias nuevas drogas que tienen  
propiedades agonistas y antagonistas analgésicas variadas  
con distintos grados de posibilidades de dependencia física  
se han sintetizado, y en algunos casos pueden considerarse  
como estructuras parciales de la morfina. Por ejemplo, cier-  
tas decahidroisoquinolinas que tienen un grupo hidroxifenilo  
25           fijado en la posición para de la junta del anillo con respec-  
to al átomo de nitrógeno de isoquinolina, pueden considerarse  
como una estructura parcial de la morfina. Estos compues-  
tos son la materia objeto de la Patente Belga Número  
802.557.

30           Esta invención proporciona un procedimiento para

1 preparar ciertas 2-substituido-5a-aril-decahidrociclopent  
[c]azepinas que pueden considerarse como relacionadas  
estructuralmente con ciertas estructuras parciales de la  
2 morfina, tales como los morfinaños, benzomorfanos, y deriva-  
5 dos de isoquinolina anteriormente mencionados. Los compues-  
tos de la fórmula (I) no se han descrito hasta ahora, así  
como no hay disponible ningún método para su preparación.  
Además, los compuestos de la fórmula (I) exhiben una varia-  
10 ción impredecible en las propiedades antagonistas y agonis-  
ta analgésicas, con posibilidad disminuida de dependencia  
física. Esta invención se relaciona con un procedimiento  
para preparar las cilopent[c]azepinas. Más particularmente  
esta invención proporciona un procedimiento para preparar  
las decahidrociclopent[c]azepinas de fórmula general

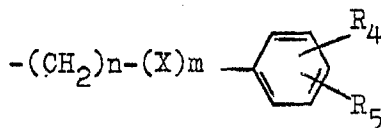
15



20

25

en donde:  $R_1$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_8$ ,  $CH_2R_3$ , o



30

1 en donde:

$R_3$  es alqueno de  $C_2$  a  $C_7$ , cicloalquilo de  $C_3$  a  $C_6$ , furilo, o tetrahidrofurilo;

5  $R_4$  y  $R_5$  independientemente son hidrógeno, alquilo de  $C_1$  a  $C_3$  o halógeno;

$n$  es 0, 1, 2 ó 3;

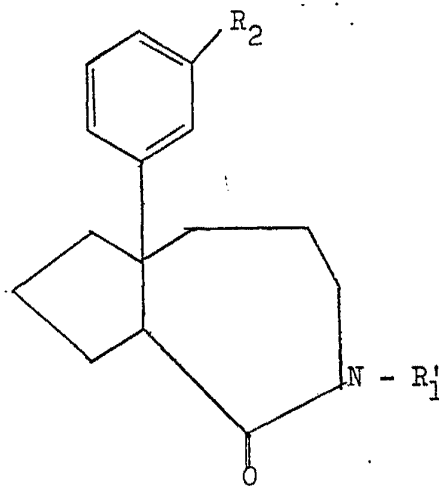
$m$  es 0 ó 1, excepto que cuando  $m$  es 0,  $n$  es otro que no sea 0;

10  $X$  es CO, CHOH, CH=CH, S, ó O, excepto que cuando  $n$  es 0,  $X$  es otro que no sea S ó O;

$R_2$  es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi de  $C_1$  a  $C_3$ ; y

las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de las mismas, que está caracterizado por reducir un compuesto de fórmula general

15

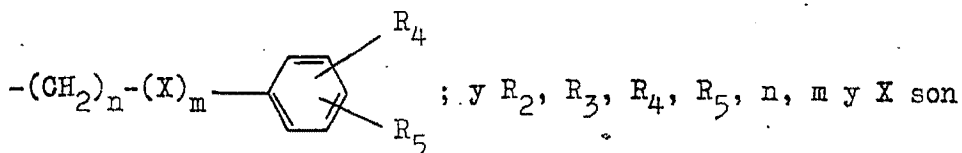


20

25

en donde  $R_1$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1$  a  $C_8$ ,  $CH_2R_3$ , o

30

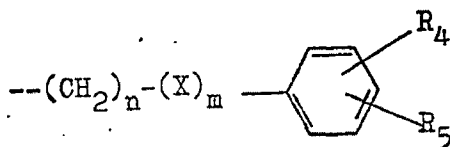


1 como se ha definido en lo que antecede, seguido por alquila-  
cion cuando  $R_1$  es hidrógeno para obtener los compuestos de  
la fórmula (I), en donde  $R_1$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_8$  o  $CH_2R_3$   
en donde  $R_3$  es alquenilo de  $C_2$  a  $C_7$ , y seguido opcionalmen-  
5 te mediante la deseterificación cuando  $R_2$  es alcoxi de  
 $C_1$  a  $C_3$ , a fin de obtener los compuestos de la fórmula (I)  
en donde  $R_2$  es hidroxí. Un grupo preferido de compuestos  
de la fórmula (I) son aquellos en donde  $R_2$  es alcoxi de  
 $C_1$  a  $C_3$  o hidroxí, y particularmente aquellos en donde  $R_2$   
10 es hidroxí. Los compuestos especialmente preferidos de la  
fórmula (I) son aquellos en donde  $R_1$  es alquilo, alquenilo  
o cicloalquilmetilo.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden denominar-  
se como 5-azoazulenos ó 7-azoazulenos, sin embargo, la no-  
menclaturade decahidrociclopent[ $\square$ c]azepina preferida se  
15 utilizará a través de esta especificación.

Aún cuando los compuestos de la fórmula (I) están  
substituidos en el átomo de nitrógeno, (es decir, los com-  
puestos de la fórmula (I) para el término  $R_1$ ) que es la  
20 posición 2 de acuerdo con el sistema de numeración anterior-  
mente descrito, la decahidrociclopent[ $\square$ c]azepinas no subs-  
tituidas, (los compuestos de la fórmula (II) en donde  $R_1$  es  
hidrógeno), son de importancia específica como intermedios  
puesto que pueden convertirse fácilmente en las decahidro-  
25 ciclopent[ $\square$ c]azepinas 2-substituidas de la fórmula (I)  
que son analgésicos útiles y antagonistas analgésicos. Es-  
tas decahidrociclopent[ $\square$ c]azepinas 2-substituidas farmaco-  
lógicamente útiles de la fórmula (I) son aquellas en donde  
 $R_1$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_8$  tales como metilo, etilo, n-propilo,  
30 n-pentilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilbutilo, 2-etilpenti-

1 lo, n-hexilo, 3-etilhexilo, 1, 2-dimetilpentilo, 1,2,3-tri-  
metilbutilo, 1-etilhexilo, n-octilo, isooctilo, y los grupos  
relacionados,  $R_1$  tambien se define como  $CH_2R_3$ , en donde  $R_3$   
es alqueno de  $C_2$  a  $C_7$ , cicloalquilo de  $C_3$  a  $C_6$ , furilo, o  
5 tetrahidrofurilo. Los ejemplos de estos grupos  $R_1$  incluyen  
2-propenilo o alilo, 3-butenilo, 2-metil-2-pentenilo, 2,2-  
dimetil-3-hexenilo, 3-etil-2-pentenilo, 3-metil-4-heptenilo  
4-etil-2-hexenilo, 5-heptenilo, 2-metil-4-heptenilo, ciclo-  
propilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohe-  
10 xilmetilo, 2-furilmetilo, 2-tetrahidrofurilmetilo, y 3-tetra-  
hidrofurilmetilo.  $R_1$  se define tambien como el grupo de la  
fórmula



15 en donde n es 0, 1, 2 ó 3; m es 0 ó 1, excepto cuando m es  
0, n es otro que no sea 0; X es CO, CHOH, CH=CH, S ó O,  
excepto que cuando n es 0, X es otro que no sea S ó O; y  $R_4$   
y  $R_5$  independientemente son hidrógeno, alquilo de  $C_1$  a  $C_3$ ,  
o halogeno. El termino halógeno tal y como se usa en la  
20 presente, incluye fluor, bromo, cloro y yodo. Los grupos  
alquilo de  $C_1$  a  $C_3$  incluyen metilo, etilo, n-propilo e iso-  
propilo. Los ejemplos representativos de  $R_1$  definido median-  
te la fórmula parcial anteriormente citada incluye un fenil-  
metilo, 2-feniletilo, 2-(3,4-diclorofenil)etilo, 3-(2-metil-  
25 5-etilfenil)propilo, benzoilmetilo, 2-(4-fluofenil-carbonil)  
etilo, fenoximetilo, 2-(3-cloro-4-etilfenoxi)-etilo, fenil-  
tíometilo, 2-(4,5-dimetilfenil)-2-hidroxietilo, 2-(2,6-di-  
yodofeniltio)etilo, 3-(3-bromofeniltio)propilo, y grupos re-  
lacionados.

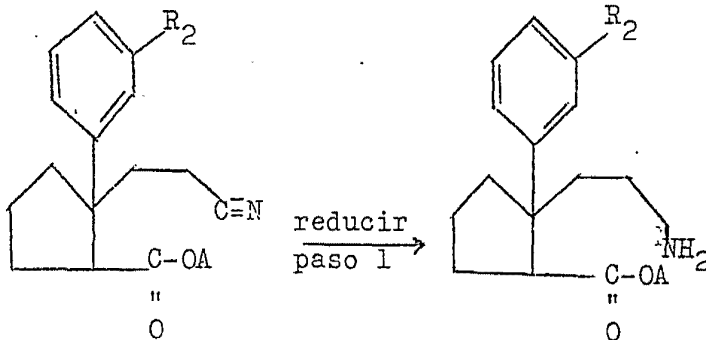
30

1                    Como se ha manifestado anteriormente, la Patente  
Belga Número 802.557 da a conocer ciertas 4a-aril-decahidro-  
isoquinolinas que son útiles como analgésicos y antagonis-  
tas de narcóticos. Estos compuestos se preparan ciclizando  
5 un 1-ciano-6-aril-6-alcoxi-carbonilmetil-ciclohex-1-ene  
mediante reacción con ácido para proporcionar 1,3-dioxo-4a-  
aril-octahidroisoquinolina, que luego se reduce en la deca-  
hidroisoquinolina correspondiente. Los compuestos de la  
fórmula (I) se preparan utilizando pasos de reacción seme-  
jantes que se aplican a los nuevos intermedios. Por ejemplo,  
10 un 1-alcoxicarbonil-2--aril-2-(2-cianoetil)ciclopentano se  
reducen en un 1-alcoxicarbonil-2- aril -2-(2-aminopropil)ci-  
clopentano que luego se cicliza en una 1-oxo-5a-aril-deca-  
hidrociclopent[ $\square$ c]azepina. La reducción del grupo 1-oxo-  
15 del compuesto mencionado en último término proporciona lue-  
go un compuesto de la fórmula (I). La preparación de los  
compuestos de la fórmula (I), sin embargo, requiere como  
intermedios los compuestos no conocidos hasta ahora, y que  
no se obtienen mediante un procedimiento conocido. La dis-  
20 cusión de la preparación de los compuestos de la fórmula  
(I) incluirá además una discusión de la preparación de los  
intermedios que se requieren de esta manera.

                  Por lo general, las decahidrociclopent[ $\square$ c]azepi-  
nas de la fórmula (I) se preparan reduciendo un 1-alcoxi-  
25 carbonil-2-aril-2-(2-cianoetil)ciclopentano en 1-alcoxicar-  
bonil-2-aril-2-(2-aminopropil)ciclopentano correspondiente.  
El grupo amino del residuo de 2-(2-aminopropilo)de estos de-  
rivados de ciclopentano ataca fácilmente el grupo carbonilo  
del residuo de 1-alcoxicarbonilo para expulsar un mol de un  
30 alcohol de alquilo inferior y de esta manera formar una

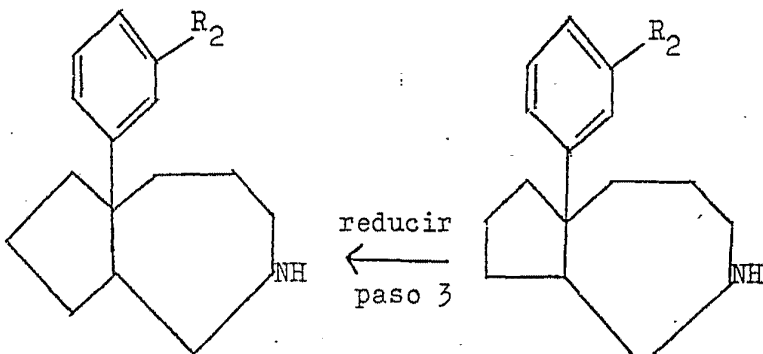
1

5



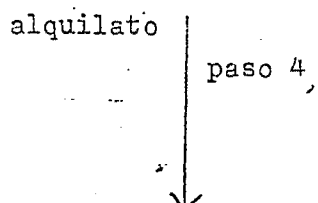
10

ciclizar ↓ paso 2

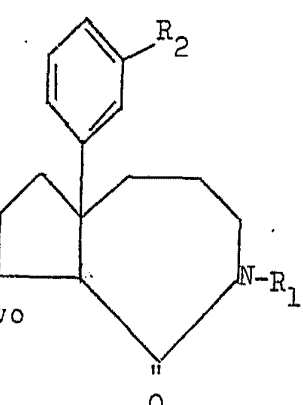


15

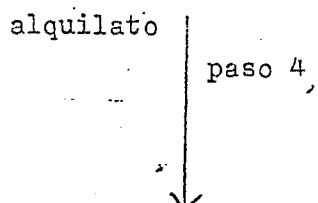
reducir ← paso 3



alquilato ↓ paso 3 alternativo

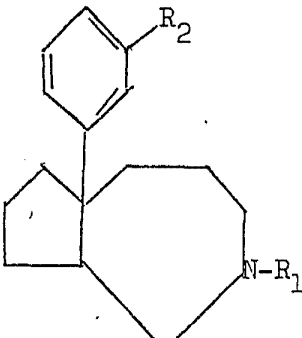


20



25

reducir ← paso 4 alternativo



30

1 en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, y A es alquilo inferior, tal como metilo y etilo.

La reducción del grupo ciano de 1-alcoxicarbonil-2-aril-2-(2-cianoetil)ciclopentano, paso 1 en el esquema de reacción anterior, puede lograrse mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como níquel de Raney. Esta reacción de hidrogenación por lo general se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como metanol o etanol, y bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a una presión de aproximadamente 6,87 x 10<sup>6</sup> dinas/centímetro cuadrado a aproximadamente 68,7 x 10<sup>6</sup> dinas/centímetro cuadrado. La reacción se lleva a cabo mejor a una temperatura de aproximadamente 50° a 200°C., y por lo general se completa esencialmente dentro de seis a veinticuatro horas. El producto, un 1-alcoxicarbonil-2-aril-2-(2-aminopropil)ciclopentano, se aísla fácilmente mediante filtración de la mezcla de reacción para eliminar el catalizador de hidrogenación, y evaporando luego el disolvente de reacción del producto filtrado. El derivado de aminopropilciclopentano formado de esta manera, puede además purificarse si se desea; sin embargo, se prefiere disolver simplemente este derivado de ciclopentano en un disolvente apropiado y calentar la solución a fin de condensar el grupo amino con el grupo alcoxicarbonilo a fin de efectuar la ciclización para proporcionar una amida bicclicca, específicamente una 1-oxo-5al-aril-decahidrociclopent[c]azepina. La ciclización por lo general se lleva a cabo disolviendo simplemente el 1-alcoxicarbonil-2-aril-2-(2-aminopropil)ciclopentano en un disolvente tal como xileno, o dioxano o dimetilformamida, y calentar la solución a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente 80° a

1 aproximadamente 200°C. durante un período de tiempo de 24  
a 120 horas. Por ejemplo un derivado de aminopropilciclopentano tal como 1-etoxicarbonil-2-fenil-2-(2-aminopropil)ciclopentano puede disolverse en un disolvente tal como dioxano y calentarse a temperatura de aproximadamente 130°C.  
5 durante aproximadamente 72 horas para efectuar la ciclización a fin de proporcionar la 1-oxo-5a-fenil-decahidrociclopent  
[c]-azepina. La decahidrociclopent[c]azepina formada de esta manera se aísla fácilmente eliminando el disolvente de  
10 reacción, por ejemplo mediante evaporación bajo presión reducida, y la purificación adicional puede lograrse si se desea, mediante procedimientos rutinarios tales como cristalización o cromatografía. Las decahidrociclopent[c]azepinas típicas formadas de esta manera incluyen:

15 1-oxo-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]-azepina;

1-oxo-5a-(3-etoxifenil)-decahidrociclopent- [c]  
azepina; y

20 1-oxo-5a-(3-isopropoxifenil)-decahidrociclopent-  
[c] azepina.

Las 1-oxo-5a-aril-decahidrociclopent [c] azepinas formadas de esta manera puede alquilarse (paso 3 alternativo en la gráfica de reacción anterior) en la posición 2 para proporcionar una 1-oxo-(2-alkil-5a-aril-decahidrociclopent [c] azepina, cuyo compuesto luego puede reducirse en el grupo 1-oxo-(paso 4 alternativo) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I). De preferencia, la 1-oxo-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina, puede reducirse primero en el grupo 1-oxo (paso 3) para proporcionar una 5a-aril-decahi

1 drociclopent [c] azepina, que luego puede alquilarse (paso  
4) en la posición 2 para proporcionar la 2-substituida-5a-  
2 aril-decahidrociclopent [c] azepina correspondiente que  
se propone mediante la fórmula (I). Por ejemplo, la reac-  
5 cion de una 1-oxo-5a-aril--decahidrociclopent [c] azepina  
con un agente reductor tal como hidruro de aluminio de  
litio o hidruro de bis (2-metoxi - etoxi) aluminio de sodio  
que efectúa la reducción del grupo 1-oxo para propor-  
10 cionar la 5a-aril-decahidrociclopent [c] azepina correspon-  
diente. Estas reacciones de reducción normalmente se lo-  
gran haciendo reaccionar cantidades de aproximadamente  
equimolares de 1-oxo-decahidrociclopent [c] azepina y un  
agente reductor en un disolvente tal como benceno o éter de  
diétilo a una temperatura de aproximadamente 20° a 80°C.  
15 La reducción del grupo 1-oxo- típicamente se completa esen-  
cialmente dentro de diez a veinte horas, y el producto, una  
2-no substituida-5a-aril-decahidrociclopent [c] azepina, se  
aisla fácilmente añadiendo simplemente la mezcla de reacción  
a una base acuosa tal como hidróxido de potasio acuoso, y  
20 extrayendo luego el producto de la misma en un disolvente  
apropiado inmiscible en agua tal como benceno, éter de dié-  
tilo, diclorometano o disolventes relacionados. La evapora-  
ción de disolvente del extracto luego deja la 5a-aril-deca-  
hidrociclopent [c] azepina, que por lo general puede puri-  
25 ficarse adicionalmente si se desea mediante destilación o  
cromatografía. Estas 5a-aril-decahidrociclopent [c] azepi-  
nas son de importancia específica como intermedias, puesto  
que pueden alquilarse fácilmente en la posición 2, conducién-  
do de esta manera a los compuestos de la fórmula (I). Las  
30 5a-aril-decahidrociclopent [c] azepinas típicas preparadas

1 de manera rutinaria tal y como se ha descrito en lo que antecede, incluyen:

5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina;

5a-(3-metoxifenil)decahidrociclopent[c]azepina;

5 5a-(3-etoxifenil)decahidrociclopent[c]azepina; y

5a-(3-proposifenil)decahidrociclopent[c]azepina.

Por lo general, la reducción anteriormente mencionada de una 1-oxo-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina mediante la reacción con un agente reductor tal como hidruro de aluminio y de litio o hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio proporciona predominantemente la 5-aril-decahidrociclopent[c]azepina correspondiente en donde el grupo 5a-arilo se orienta en el lado de la molécula opuesto al átomo de 8a-hidrógeno. Esta orientación de 5a-arilo y los

10

átomos 8a-hidrógeno se dice que son de configuración trans. En contraste, cuando una 1-oxo-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepinas se alquila primero en la posición 2, por ejemplo mediante reacción con yoduro de metilo y una base tal como amida de sodio, seguido por reducción del grupo

15

20 1-xo, la 2-sustituida-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina correspondiente es predominantemente el isómero cis, en donde el grupo 5a-arilo y el átomo de 8a-hidrógeno se orientan en el mismo lado del plano del sistema de anillos de decahidrociclopent[c]azepina. Puede observarse, sin embargo, que la reacción de una trans-2-no sustituida-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina con exactamente un

25

equivalente de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio y un agente de alquilación tal como yoduro de metilo, efectúa sólo la alquilación en la posición 2 y no la epimerización del átomo de 8a-hidrógeno proporcionando de esta

30

1 manera, la trans-2-alquilada-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina correspondiente.

5 La alquilación ya sea de una 5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina o un 1-oxo-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina se logra haciendo reaccionar el compuesto con un agente de alquilación tal como haluro de alquilo, tosila-  
to de alquilo o azida de alquilo, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, amida de sodio, o bicarbonato de sodio, y en un disolvente tal como acetona o dimetil-  
10 formamida. Los agentes de alquilación típicos incluyen haluros de alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub> tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de 3-metilpentilo, cloruro de 2-etilhexilo y yoduro de n-octilo. Se incluyen también los haluros de alqueno tales como bromuro de alilo, cloruro de 3-butenilo, yoduro de 5-hexenilo, bromuro de 2-etil-4-hexenilo, y bromuro de 2,3-dimetil-3-pentenilo; y los haluros de cicloalquilmétilo tales como cloruro de ciclopropil-  
15 metilo, yoduro de ciclobutilmetilo, bromuro de ciclohexilmetilo, así como otros haluros de alquilo relacionados tales como cloruro de benzoilmetilo, bromuro de fenoxietilo, yoduro de feniltiopropilo, y yoduro de 3-(3,4-diclorobenzoil)-propilo. La 5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina, o el derivado del 1-oxo y el agente de alquilación normalmente se incorporan en cantidades aproximadamente equimolares y la base que se utiliza por lo general se incorpora en una cantidad equimolar o en un exceso, si se desea. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura dentro de la esca-  
20 la de aproximadamente 0° a aproximadamente 180°C., y se completa esencialmente dentro de un período de aproximadamente 2 a 10 horas. El producto luego puede aislarse dilu-  
30

1 yendo con agua la mezcla de reacción y luego extrayendo  
el producto de la misma en un disolvente inmiscible en agua  
tal como eter de dietilo. La evaporación del disolvente de  
estos extractos proporciona el producto, a saber, una 2-  
5 substituido-5a-aril-decahidrociclopent[ $\square$ c]azepina, o el de-  
rivado de 1-oxo correspondiente que puede purificarse adi-  
cionalmente, si se desea, mediante cristalización, destila-  
ción, cromatografía, o técnicas de purificación semejantes.  
Alternativamente, la decahidrociclopentazepina puede con-  
10 vertirse en una sal de adición de ácido mediante reacción  
con un ácido orgánico tal como ácido succinico o maléico.  
Estas sales de adición de ácido de 2-substituida-5a-aril-  
decahidrociclopent[ $\square$ c]azepina característicamente son  
sólidos altamente cristalinos que pueden purificarse fácil-  
15 mente mediante recristalización. Si se desea, esta sal puri-  
ficada puede tratarse con una base tal como hidróxido de  
sodio para efectuar la conversión en la decahidrociclopent-  
[ $\square$ c]azepina como la base libre en un estado más purificado.

Los compuestos que se proporcionan mediante la  
20 fórmula (I) que tienen un grupo hidroxilo en la posición  
3 del substituyente 5a-arilo; es decir, la 5a-(3-hidroxi-  
fenil)-decahidrociclopent[ $\square$ c]azepinas, se derivan de la  
5a-(3-metixofenil)decahidrociclopent[ $\square$ c]azepinas corres-  
pondientes mediante reacciones de deseterificación normales  
25 utilizando reactivos tales como ácido bromhídrico, en acido  
ácetico, hidrocioruro de piridina, tribromuro de boro, y  
otros reactivos semejantes. Por ejemplo la reacción de una  
decahidrociclopentazepina tal como la 2-(3-tetrahidrofuril-  
metil)5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[ $\square$ c]azepina con  
30 hidrocioruro de piridina a una temperatura de aproximada-

1 mente 50° a aproximadamente 200°C. durante de 12 a 24 horas,  
efectua la disociación del grupo metoxi del residuo de 5a-  
metoxifenilo para proporcionar un residuo de 5a-hidroxife-  
nilo, proporcionado de esta manera, por ejemplo, la 2-(3-  
5 tetrahidrofurilmetil)5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent-  
[c]azepina. Este producto se aísla de la mezcla de reac-  
ción diluyendo la solución con agua y haciendo la mezcla de  
reacción alcalina, por ejemplo añadiendo hidróxido de sodio  
o hidróxido de amonio, y extrayendo a continuación el pro-  
10 ducto de esta solución alcalina acuosa en un disolvente tal  
como éter de dietilo. La evaporación del disolvente del ex-  
tracto proporciona luego el compuesto deseado que por lo  
general no necesita purificación adicional.

15 Puede ser deseable, en cierto casos, convertir  
una 2-substituida-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina en  
el derivado de 2-no substituido correspondiente. Los grupos  
que pueden fijarse fácilmente en la posición 2 y que pueden  
eliminarse fácilmente incluyen los grupos metilo y bencilo.  
Por ejemplo una 2-metil-5a-aril-decahidrociclopent[c]aze-  
20 pina puede hacerse reaccionar con un haloformiato tal como  
cloroformiato de fenilo o cloroformiato de etilo para pro-  
porcionar el carbamato correspondiente que, cuando se tra-  
ta con una base acuosa tal como hidróxido de sodio acuoso  
o hidróxido de potasio acuoso, se convierte en el derivado  
25 de 2-no substituida-decahidrociclopent[c]azepina.

De manera semejante, la 2-bencil-5a-aril-decahidroci-  
clopent[c]azepinas pueden convertirse convenientemente,  
en el derivado 2-no substituido correspondiente mediante  
hidrogenación catalítica. Por ejemplo, la reacción de la 2-  
30 bencil-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina con gas de

1 hidrogeno, en presencia de un catalizador tal como paladio  
suspendido en carbono, en un disolvente tal como alcohol  
etílico efectúa la desbencilación para proporcionar, por  
ejemplo, la 5a-fenil-decahidrociclopent [c] azepina. .

5 Una vez que las 2-no substituídas-5a-aril-deca-  
hidrociclopent [c] azepina se preparan de acuerdo con los  
procedimientos anteriormente descritos, la alquilación de  
la posición 2- puede lograrse luego mediante procedimientos  
10 rutinarios tales como aquellos dados a conocer en lo que  
antecede para proporcionar los compuestos activos de la  
fórmula (I) o los intermedios que conducen a los compues-  
tos activos. Por ejemplo, la alquilación de la 5a-(3-  
metoxifenil)-decahidrociclopent [c] azepina mediante reac-  
ción con un agente de alquilación tal como cloruro de 3-fu-  
15 rilmetilo proporciona la 2-(3-furilmetil)-5a-(metoxi-fenil)-  
decahidrociclopent [c] azepina.

Como se ha señalado en lo que antecede las 5a-aril-  
decahidrociclopent [c] azepinas de la fórmula (I) existen  
como estereoisómeros puesto que en las posiciones 5a y 8a  
20 son centros asimétricos proporcionando de esta manera , los  
racematos dl-cis y dl-trans. No se requieren necesariamente  
que los racematos cis y trans se separen, puesto que ambos  
juegos son agentes analgésicos y útiles, Sin embargo, pue-  
den ser deseable obtener predominantemente una de dl-trans-  
25 decahidrociclopent [c] azepina, o alternativamente, el race-  
mato dl-cis, puesto que un juego de isómeros pueden tener  
una relación significativamente diferente de propiedades  
agonistas y antagonistas cuando se comparan con el juego  
de isómeros correspondiente. Como se ha manifestado ante-  
30 riormente, las decahidrociclopent [c] azepinas de la

1 fórmula (I) se preparan mediante ciclización de un 1-alco-  
xycarbonil-2-aril-2-(2-aminopropil)ciclopentano, seguido  
por reducción. Se cree que esta reacción de ciclización  
proporciona predominantemente el derivado de dl-5a,8a-trans-  
5 decahidrociclopent[c]azepina correspondiente. La reduc-  
ción de este derivado de configuración trans con un agente  
reductor, tal como hidruro de aluminio y de litio, propor-  
ciona la dl-trans-5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina  
correspondiente. La alquilación en presencia de una base  
10 tal como amida de sodio de este derivado de dl-trans antes  
de la reducción, efectúa la epimerización del átomo de 8a-  
hidrógeno junto con la alquilación en la posición 2 para  
proporcionar una dl-5a, 8a-cis-2-substituida-5a-aril-deca-  
hidrociclopent[c]azepina.

15 Cuando se forma una mezcla de cis y trans-decahi-  
drociclopent[c]azepinas y se desea separar esta mezcla en  
sus componentes, esta separación puede lograrse mediante  
cualesquiera de un número de métodos rutinarios incluyendo  
20 cromatografía y cristalización de las sales. Por ejemplo,  
una mezcla de dl-cis y dl-trans-5a-aril-decahidrociclopent-  
[c]azepina puede convertirse en la sal de hidrocioruro  
correspondiente y el isómero dl-cis puede cristalizarse por  
fraccionamiento de la mezcla dejando principalmente los isó-  
meros dl-trans. Los isómeros dl-trans pueden purificarse  
25 mediante conversión en la sal de picrato correspondiente  
mediante reacción con ácido pícrico y cristalización segui-  
do por reacción con una base para obtener la base libre  
de la dl-trans-5a-aril decahidrociclopent[c]azepina. Se  
propone que la referencia a un decahidrociclopent[c]aze-  
30 pina tal y como se usa a través de esta especificación

1 incluye las mezclas de los estereoisómeros así como los  
isómeros y racematos que tienen propiedades farmacológicas  
útiles.

5 Como se ha señalado, las decahidrociclopent[*c*]azepinas de la fórmula (I) son sustancias básicas capaces  
de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente acep-  
tables, no tóxicas mediante reacción con cualesquiera de un  
número de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que  
10 se usan comunmente para formar esta sales incluyen los áci-  
dos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido brom-  
hídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforico , ácido perclóri-  
co y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos que se usan de ma-  
nera rutinaria incluyen ácido acético, ácido propiónico,  
15 ácido maleico, ácido succínico, ácido palmítico, ácido es-  
teárico, ácido benzóico, ácido adípico como ácido pícrico  
y ácido para-toluensulfónico. Un método típico para prepa-  
rar las sales de adición de ácido farmacéuticamente acepta-  
bles no tóxicas de la fórmula (I) consiste en disolver la  
base libre de decahidrociclopent[*c*]azepina en un disol-  
20 vente orgánico tal com éter de dietilo y luego añadir a la  
solución un ácido tal como bromuro de hidrógeno gaseoso;  
por ejemplo, precipitando de esta manera, la sal de adición  
de ácido como un sólido. Estas sales pueden recogerse me-  
diante filtración y recristalizarse si se desea a partir de  
25 disolventes tales com éter de diisopropilo y alcohol iso-  
propílico.

30 La siguiente lista de las 5a-aril-decahidrociclo-  
pent[*c*]azepinas es representativa de aquellas que se pre-  
paran de acuerdo con los procedimientos anteriormente des-  
critos, y que quedan abarcadas dentro de la fórmula (I).

1  
  
  
  
5  
  
  
  
10  
  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
  
30

2-metil-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina;  
hidroyoduro de 2-etil-5a-(3-etoxifenil)decahidrociclopent[c]azepina;

acetato de hidrógeno de 2-(3-metilhexil)-5a-(3-propoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina;

2-(3-bufenil)5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina.

hidrofosfato de 2-(2-metil-3-hexenil)-5a-(3-metoxifenil)decahidrociclopent[c]azepina;

2-ciclopropilmetil-5a-(3-etoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina;

2-ciclobutilformil-5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina;

2-(3-tetrahidrofurilmetil)-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina;

yoduro de 2-bencil-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina;

2-(4-isopropilbenzoilmetil)-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina;

tartrato de 2-(2,3-dibromofeniltiometil)-5a-(3-etoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina;

hidroclóruo de 2-(2-(2-bromo-4-etilfenil)etil)-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina;

2-(3-(3-etil-5-n-propilfenil)propil)-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina;

hidrosulfato de 2-fenilaximetil-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina;

2-(2-(3,4-dietilbenzoil)etil)-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina;

para-toluensulfonato de 2-fenilhidroximetil-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina;

1                   2-(3,5-di-n-propilbenzoil)metil-5a-(3-hidroxi-fenil)-  
decahidrociclopent[c]azepina;

                  2-feniltiometil-5a-(3-hidroxi-fenil)-decahidroci-  
clopent[c]azepina; y

5                   hidrocloruro de 2-(3,4-dietilfeniltiometil)-5a-  
(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina.

                  Como se ha manifestado anteriormente, las decahi-  
drociclopentazepinas de la fórmula (I) requieren para su  
preparación ciertos compuestos intermedios desconocidos  
10 hasta ahora, y no obtenibles mediante procedimientos ruti-  
narios. Por ejemplo, el 1-alcoxicarbonil-2-aril-2-(2-ciano-  
etil)ciclopentano anteriormente mencionado que se reduce  
luego se cicliza como se ha descrito anteriormente, se deri-  
va de un derivado de ciclohexanona específicamente una 2-  
15 aril-2-(2-cianoetil)-6-diazociclohexanona. Este derivado de  
diazociclohexanona se prepara a partir de 2-aril-2-(2-  
cianoetil)-6-formilciclohexanona, que a su vez se deriva de  
una 2-aril-2-(2-cianoetil)-ciclohexanona, que por si se  
prepara de una 2-arilciclohexanona comercialmente obtenible  
20 tal como 2-fenilciclohexanona, 2-(3-metoxifenil)ciclohe-  
xanona, y 2-(3-metoxifenil)ciclohexanona. Estas 2-arilciclo-  
hexanonas se cianoetilan mediante reacción con acrilonitri-  
lo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o  
ter-butoxido de potasio. Por ejemplo, el 2-(3-metoxifenil)  
25 ciclohexanona puede hacerse reaccionar con aproximadamente  
una cantidad equimolar de acrilonitrilo e hidruro de sodio  
en un disolvente tal como benceno para efectuar la alquilación  
en la posición 2 y proporcionar de esta manera la 2-(3-meto-  
30 xifenil)-2-(2-cianoetil)ciclohexanona. Estas 2-aril-2-(2-

1      cianoetil)ciclohexanonas luego se formulan en la posición  
6 para proporcionar las 2-aril-2-(2-cianoetil)-6-formilci-  
ciclohexanonas correspondientes. La reacción de formilación  
se lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado de ciclohe-  
5      xanona 6-no substituido con aproximadamente una cantidad  
equimolar de una base fuerte tal como sodio metálico y  
en presencia de una cantidad equimolar o un exceso de for-  
miatos de alquilo inferior tal como formiato de metilo o  
formiato de etilo. La reacción se lleva a cabo mejor en  
10     un disolvente tal como benceno o éter de dietilo, y normal-  
mente se completa dentro de un período de 24 a 72 horas. Co-  
mo un ejemplo, una 2-aril-2-(2-cianoetil)ciclohexanona tal  
como 2-(3-etoxifenil)-2-(2-cianoetil)ciclohexanona se hace  
reaccionar con sodio metálico y formiato de metilo en éter  
15     de dietilo para proporcionar la 2-(3-etoxifenil)-2-(2-cia-  
noetil)-6-formilciclohexanona.

La reacción de un derivado de ciclohexanona de  
formilo con la para-toluensulfonilazida efectua el despla-  
zamiento del grupo formilo mediante un residuo diazoico  
20     para proporcionar un derivado de diazociclohexanona. Por  
ejemplo, un derivado de ciclohexanona de formilo tal como  
2-fenil-2-(2-cianoetil)-6-formilciclohexanona puede ha-  
cerse reaccionar con aproximadamente una cantidad equimolar  
de para-toluensulfonilazida en presencia de dimetilamina  
25     o dietilamina, en un disolvente orgánico tal como éter de  
dietilo a fin de proporcionar, por ejemplo, la 2-fenil-2-  
(2-cianoetil)-6-diazociclohexanona.

Este derivado de diazociclohexanona luego se foto-  
liza en presencia de un alcohol de alquilo inferior, tal co-  
30     mo metanol o etanol para efectuar la expulsión de gas de

1       nitrógeno con la cntracción del anillo y la formación de  
éster de alquilo inferior simultánea. Esta fotólisis se logra  
agitando simplemente una solución del derivado de diazoci-  
ciclohexanona en un disolvente alcohólico tal como etanol bajo  
5       una fuente luminosa de aproximadamente 3000 unidades angstroms.  
Por ejemplo, una diazociclohexanona tal como 2-(3-propoxifenil)-2-(2-cianoetil)-6-diazociclohexanona puede  
disolverse en un disolvente tal como n-propanol y agitarse  
a temperatura de aproximadamente 25°C. bajo una lámpara de  
cuarzo a aproximadamente 3000 unidades angstroms para pro-  
10       porcionar, por ejemplo, 1-(propoxicarbonil)-2-(3-propoxi-  
fenil)-2-(2-cianoetil)ciclopentano. Estas 1-alcoxicarbonil-  
2-aril-2-(2-cianoetil)ciclopentanos luego se reducen y se  
ciclizan tal y como se ha descrito en lo que antecede a fin  
de proporcionar la 5a-aril-decahidrociclopent[c]azepinas  
15       de la fórmula (I).

Como se ha señalado anteriormente, la 5a-aril-deca-  
hidrociclopenttazepinas de la fórmula (I) son útiles en el  
tratamiento de dolor, y pueden usarse para efectuar analge-  
sia en un paciente que experimenta dolor y que necesita  
20       tratamiento. Los compuestos de la fórmula (I) tienen propie-  
dades mezcladas de un agonista analgésico y antagonista  
analgésico, y por lo tanto son capaces de producir analge-  
sia en los mamíferos aun cuando no exhiban una incidencia  
considerable de posibilidad de adicción. Esta capacidad de  
25       los compuestos dados a conocer en la presente para ocasio-  
nar efectos agonistas analgésicosasi como efectos antagonis-  
tas analgésicos en los mamíferos, es por lo tanto, la res-  
ponsable de la disminución en cualquiera de las propiedades  
de adicción de una droga específica ocasionadas por su ac-  
30       ción analgésica semejante a un narcótico. Los compuestos

1 son particularmente útiles para combatir los efectos secundarios indeseables de la droga tales como morfina.

5 Las propiedades biológicas que poseen los compuestos de la fórmula (I) se han evaluado probando los compuestos en ensayos en animales normales que se usan rutinariamente para medir la acción analgésica atribuible a un cierto compuesto. Estos ensayos incluyen las pruebas de contorsión del ratón y el ensayo del tirón de la cola de la rata. Por ejemplo, el hidrobromuro de dl-trans-2-(2-feniletil)-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina demostró 10 una inhibición de contorsiones de 61 por ciento después de treinta minutos cuando se administró oralmente a razón de 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo a un ratón que padecía contorsiones inducidas por ácido acético. El racemato cis correspondiente demostró una inhibición en las 15 contorsiones del 69 por ciento en un ensayo semejante. Se probaron de manera semejante los racematos de dl-cis y del t-trans del hidrocioruro de 2-metil-5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina, ambos de los cuales produjeron una inhibición de 100 por ciento en las contorsiones en el 20 ratón a una dosis oral de 100 miligramos por kilogramo. Este regimen de inhibición se midió treinta minutos y de nuevo a 90 minutos después de administrarse la droga al animal de prueba.

25 La 5a-aril-decahidrociclopent[c]azepina de la fórmula (I) puede formularse para administración oral o parenteral conveniente a un mamífero que necesita tratamiento. Puede ser deseable utilizar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica de las decahidrociclopentazepinas cuando la dosificación va a administrarse 30 mediante la vía oral puesto que estas sales son altamente

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

solubles en medios acuosos y por lo tanto, se formulan fácilmente para administración oral conveniente. Uno o mas compuestos farmacológicamente activos de la fórmula (I) se formulan para usarse mezclándose con cualesquiera de un numero de diluyentes, excipientes, portadores y materiales semejantes, usados comunmente. Estos diluyentes y portadores incluyen almidón, sucrosa, lactosa, sulfato de calcio, benzoato de sodio, estearato de magnesio y semejantes. Los compuestos de la fórmula (I) pueden además combinarse con uno o mas agentes analgésicos conocidos, tales como propoxifeno, acetaminofeno, aspirina y semejantes. Las formulaciones contendrán típicamente una cantidad suficiente de un compuesto de la fórmula (I) de manera que la dosis diaria de este compuesto queda dentro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50,0 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo del animal. Estas formulaciones pueden moldearse en cápsulas o encapsularse dentro de cápsulas de gelatina o pueden prepararse suspensiones o soluciones mezclando un compuesto de la fórmula (I) con propilenglicol, aceites vegetales, una solución salina o semejantes. Una formulación típica incluirá por ejemplo, aproximadamente 100 miligramos de una decahidrociclopentazepina tal como fosfato de hidrógeno de 2-ciclobutilmetil-5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopentazepina mezclada con aproximadamente 200 miligramos de almidón, 20 miligramos de benzoato de etilo y 10 miligramos de hidrocioruro de propoxifeno. Esta mezcla se moldea en una pastilla que luego se administra oralmente a una paciente a razón de aproximadamente 1 a 3 pastillas por día o tal y como sea necesario.

Se proporcionan los siguientes ejemplos detallados

1 a modo de ilustración de los materiales de partida y los  
compuestos de la fórmula (I). Los ejemplos son únicamente  
ilustrativos y no tratan de ser limitativos en manera al-  
guna.

5 MATERIALES DE PARTIDA

Ejemplo A

10 Una solución de 270 gramos de 2-(3-metoxifenil)-  
2-(2-cianoetil)-ciclohexanona en 2180 mililitros de eter de  
diétilo que contiene 113 gramos de formiato de etilo y  
31,86 gramos de sodio metálico se agitó a temperatura de  
25°C. durante sesenta y seis horas. La mezcla de reacción  
15 luego se vació en 1000 mililitros de hielo-agua y la capa  
etérea se separó de la misma. La capa acuosa se acidificó  
hasta un pH de 6,5 mediante la adición de ácido clorhídrico  
de concentración 1N, y la capa acuosa acídica se extrajo con  
nuevo éter de diétilo. Los extractos etéreos se lavaron con  
agua y se secaron. La eliminación del disolvente mediante  
20 evaporación bajo presión reducida proporcionó 284 gramos  
de 2-(3-metoxifenil)-2-(2-cianoetil)-6-formilciclohexanona.

25 Se lleva el procedimiento dado a conocer en lo que  
antecede se preparó la 2-fenil-2-(2-cianoetil)-6-formilciclo-  
hexanona a partir de 2-fenil-2-(2-cianoetil)ciclohexanona  
y formiato de etilo.

EJEMPLO B

30 Una solución de 206,2 gramos de 2-(3-metoxifenil)-  
2-(2-cianoetil)-6-formilciclohexanona en 1000 mililitros  
de eter diétilo se agitó a temperatura de 25°C. mientras que

1 se añadía por gotas una solución de 183,2 gramos de dieti-  
lamina en 300 mililitros de éter de dietilo a través de un  
período de treinta minutos. La mezcla de reacción luego se  
enfrió a 5°C. en un baño de hielo y agua y se agitó mientras  
5 que se añadía, por gotas, una solución de 206,2 gramos de  
p-toluensulfonilazida en 200 mililitros de éter de dietilo  
a través de un período de treinta minutos. Después de la  
adición completa de la solución etérea de p-toluensulfoni-  
lazida a la mezcla de reacción, la mezcla se dejó calentar  
10 a temperatura de 25°C, y se agitó durante diez horas. La  
mezcla de reacción luego se lavó con agua y se secó y el  
disolvente se eliminó de la misma mediante evaporación ba-  
jo presión reducida a temperatura de aproximadamente 20°C.  
proporcionando de esta manera un aceite. El aceite se tri-  
15 turó con éter de dietilo y la porción que dejó de disolver-  
se en el éter de dietilo, se eliminó mediante filtración.  
El material precipitado se lavó varias veces con éter de  
dietilo nuevo y los extractos etéreos se combinaron y se  
concentraron hasta sequedad mediante evaporación bajo pre-  
20 sión reducida a temperatura de 20°C. para proporcionar 215  
gramos de 2-(3-metoxifenil)-2-(2-cianoetil)-6-diazociclo-  
hexanona.

De manera semejante se preparó una 2-fenil-2-(2-  
25 cianoetil-6-diazociclohexanona a partir de 2-fenil-2-(2-  
cianoetil)-6-formilciclohexanona.

#### EJEMPLO C

30 Una solución de 179 gramos de 2-(3-metoxifenil)-2-

1 (2-cianoetil)-6-diazociclohexanona en 100 mililitros de  
metanol anhídrido se agitó a temperatura de 25°C. mientras  
que se hacía burbujear gas de nitrógeno a través de la mez-  
5 cla de reacción y la mezcla de reacción se fotolizó con una  
lámpara de cuarzo a 3000 unidades angströms durante seten-  
ta y dos horas. El disolvente luego se eliminó de la mezcla  
de reacción mediante evaporación bajo presión reducida para  
proporcionar el producto como un aceite. El aceite se des-  
tiló para rendir 120 gramos de 1-metoxicarbonil-2-(3-metoxi-  
10 fenil)-2-(2-cianoetil)ciclopentano. Temperatura de Ebullición  
de 184° a 188°C a 0,5 torr.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{21}NO_3$

Teórico: C, 69,79; H, 7,69; N, 5,09

Encontrado: C, 69,43; H, 7,35; N, 5,46

15 Siguiendo el procedimiento del párrafo anterior,  
se fotolizó 2-fenil-2-(2-cianoetil)-6-diazociclohexanona  
para proporcionar la 1-metoxicarbonil-2-fenil-2-(2-ciano-  
etil)ciclopentano.

EJEMPLO D

20 Una solución de 57,4 gramos de 1-metoxicarbonil-2-  
(3-metoxifenil)-2-(2-cianoetil)ciclopentano en 280 mililitros  
de alcohol etílico que contiene 19,4 gramos de níquel de  
Raney y 78 mililitros de amoníaco líquido se agitó a tempe-  
25 ratura de 150°C. bajo una atmósfera de gas de hidrógeno de  
 $48,2 \times 10^6$  dinas por centímetro cuadrado durante diez horas.  
La mezcla de reacción luego se filtró y el producto filtra-  
do se concentró hasta sequedad mediante evaporación del di-  
solvente bajo presión reducida. El aceite residual formado  
30 de esta manera, se disolvió en 270 mililitros de xileno y

1 se calentó a temperatura de reflujo durante tres días. La  
eliminación del disolvente mediante evaporación bajo pre-  
sión reducida proporcionó el producto como un residuo sólido. El sólido formado de esta manera se recrystalizó de  
5 150 mililitros de éster de diisopropilo y 400 mililitros  
de alcohol isopropílico para proporcionar 25,0 gramos de la  
dl-trans-1-oxo-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina, predominantemente. Temperatura de fusión de 1912 a  
1930C.

10 Análisis claculado para  $C_{16}H_{21}NO_2$   
Teórico: C, 74,10; H, 8,16; N, 5,40.

Encontrado: C, 73,80; H, 7,94; N, 5,13

15 El 1-metoxicarbonil-2-fenil-2-(2-cianoetil)ciclo-  
pentano se redujo y se ciclizó de acuerdo con el procedi-  
miento del párrafo anterior para proporcionar predominate-  
mente la dl-trans-1-oxo-5a-fenil-decahidrociclopent[c]azepina.

#### 20 EJEMPLO E

Una solución de 5,0 gramos de dl-trans-1-oxo-5a-  
(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina en 40 milili-  
tros de tolueno anhidro se añadió en gotas a través de  
25 un periodo de treinta minutos a una solución agitada de 1,2  
gramos de amida de sodio en 40 mililitros de tolueno anhi-  
dro. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de re-  
flujo durante cuatro horas y luego se enfrió a temperatura  
de 250C. y se agitó mientras que se añadía en una porción  
30 una solución de 4 gramos de yoduro de metilo en 40 mililitros  
de tolueno. La mezcla de reacción luego se calentó hasta

1 reflujo y se agitó durante trece horas. Después de enfriar  
la mezcla de reacción de nuevo a temperatura de 25°C. se  
añadieron a gotas 100 mililitros de agua durante un período  
de 15 minutos. La capa acuosa luego se separó y la capa  
5 orgánica se lavó con agua, se secó y el disolvente se eli-  
minó mediante evaporación bajo presión reducida para pro-  
porcionar 5,3 gramos de dl-cis-1-oxo-2-metil-5a-(3-metoxi-  
fenil)-decahidrociclopent[c]azepina, predominantemente.  
El producto formado de esta manera se recrystalizó tres  
10 veces de alcohol diisopropílico para proporcionar la dl-cis-  
1-oxo-2-metil-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]-  
azepina pura. Temperatura de fusión de 103° a 104°C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{23}NO_2$

Teórico: C, 74,69; H, 8,48; N, 5,12.

15 Encontrado: C, 74,56; H, 8,25; N, 5,09

#### EJEMPLO F

Una solución de 5,0 gramos de dl-trans-1-oxo-5-  
20 (3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina en 15 milili-  
tros de hexametilfosfortriamida que contiene 10 mililitros  
de tetrahydrofurano se añadió en una porción a una solución  
de diisopropilamida de litio que se preparó haciendo reac-  
cionar 12,18 mililitros de n-butillitio con 1,95 gramos de  
25 diisopropilamina en 25 mililitros de tetrahydrofurano. La  
mezcla de reacción se agitó a temperatura de aproximadamen-  
te 10°C. durante treinta minutos. La mezcla de reacción lue-  
go se enfrió a temperatura de 0°C. y se agitó mientras  
que añadían a gotas 3,29 gramos de yoduro de metilo, a  
30 través de un período de treinta minutos. La mezcla de reac-

1 ción se agitó durante noventa minutos a temperatura de 52  
a 102C. y luego se calentó a temperatura de 252C y se agitó  
durante doce horas. La mezcla de reacción luego se añadió  
5 a 300 mililitros de una solución acuosa saturada de cloru-  
ro de sodio y el producto se extrajo de la misma en éter  
de dietilo. Los extractos etéreos se lavaron con agua, se  
secaron y el disolvente se eliminó mediante evaporación  
bajo presión reducida para proporcionar 5,25 gramos del  
producto como un aceite que se cristalizó lentamente. La  
10 recristalización del producto formado de esta manera, a  
partir de éter de diisopropilo y alcohol isopropílico pro-  
porcionó predominantemente la dl-trans-1-oxo-2-metil-5a-  
(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina. Temperatu-  
ra de fusión de 962 a 992C.

15 Análisis calculado para  $C_{17}H_{23}NO_2$   
Teórico: C, 74,60; H, 8,48; N, 5,12  
Encontrado: C, 74,45; H, 8,38; N, 5,04

EJEMPLO G

20 A una solución de 95 mililitros de una solución  
de benceno al setenta y cinco por ciento de hidruro de bis-  
(2-metoxietoxi)aluminio de sodio (Red-al<sup>R</sup>), se añadió a  
gotas durante un periodo de una hora, una solución de 27  
25 gramos de dl-trans-1-oxo-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclo-  
pent[c]azepina en 400 mililitros de benceno. La mezcla  
de reacción luego se calentó a temperatura de reflujo y se  
agitó durante 15 horas. Después de enfriar la mezcla de reac-  
ción a temperatura de 252C., la solución se vació en 1000  
30 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concen-

1 tración 1N. La mezcla alcalina acuosa se extrajo varias ve-  
ces con éter de dietilo, y los extractos etéreos se combi-  
naron, se lavaron con agua y se secaron. La eliminación del  
disolvente mediante evaporación bajo presión reducida pro-  
5 porcionò 21,5 gramos de la dl-trans-5a-(3-metoxifenil)-de-  
cahidrociclopent[c]azepina. Temperatura de Ebullición de  
154º a 157º C a 0,1 torr.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{23}NO$

Teórico: C, 78,32; H, 9,45; N, 5,71

10 Encontrado: C, 78,21; H, 9,27; N, 5,49

#### EJEMPLO H

15 Una solución de 11,4 gramos de dl-trans-1-cxo-(3-  
metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina en 75 mililitros  
de tetrahydrofurano se añadió a gotas durante un período  
de treinta minutos a una solución agitada de 2,2 gramos de  
hidruro de aluminio de litio en 150 mililitros de tetrahi-  
drofurano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se  
20 agitó durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura de 25º  
C. La mezcla de reacción luego se añadió a 30 mililitros de  
acetato de etilo y la solución se diluyó con 50 mililitros  
de una solución acuosa saturada de tartrato de amonio. La  
25 capa de tetrahydrofurano que contenía el producto se decan-  
tó, se diluyó con éter de dietilo, se lavó con agua y se  
secó. La eliminación del disolvente mediante evaporación  
bajo presión reducida proporcionó 8,9 gramos de la dl-trans-  
5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina como un  
aceite. El aceite formado de esta manera se destiló para  
30 proporcionar 3,7 gramos de la dl-trans-5a-(3-metoxifenil)-

1 decahidrociclopent[c]azepina. Temperatura de Ebullición de 154º a 157ºC, a 0,1 torr.

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO

Teórico: C, 78,32; H, 9,45; N, 5,71.

5 Encontrado: C, 78,18; H, 9,12; N, 5,37

EJEMPLO I

10 A una solución agitada de 14,4 gramos de 2-metil-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina en 200 mililitros de diclorometano se añadió a gotas durante un período de treinta minutos una solución agitada de 11,2 gramos de cloroformiato de fenilo. La mezcla de reacción luego se calentó a reflujo y se agitó durante cuatro horas. La  
15 mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura de 25ºC. y el disolvente se eliminó de la misma mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar la 2-fenoxicarbonil-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina, como un sólido. El sólido formado de esta manera se disolvió en  
20 600 mililitros de alcohol etílico que contenía 140 mililitros de una solución acuosa al 50 por ciento de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante sesenta horas. Después de enfriarse a temperatura de 25ºC. la mezcla de reacción se añadió a 500 mi-  
25 lilitros de agua y la solución acuosa se acidificó hasta un pH de 2 mediante la adición de ácido clorhídrico de concentración 12.N. La solución ácida acuosa se lavó con éter de dietilo para eliminar cualquier carbamato no reaccionado, y la solución ácida acuosa luego se hizo alcalina mediante la adición de una solución acuosa al 50 por ciento  
30

1 de hidróxido de sodio. La solución alcalina acuosa se ex-  
trajo con éter de dietilo nuevo. Los extractos etéros se  
combinaron, se lavaron con agua y se secaron. La eliminación  
del disolvente mediante evaporación bajo presión reducida  
5 proporcionó 7 gramos de 5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclo-  
pent[c]azepina. Temperatura de Ebullición de 136° a 140°C  
a 0,05 torr.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{21}NO$

Teórico: C, 78,32; H, 9,45; N, 5,71

10 Encontrado: C, 78,39; H, 9,26; N, 5,76

#### PRODUCTOS FINALES

##### EJEMPLO I

15

Siguiendo el procedimiento del ejemplo G, la dl-  
trans-1-oxo-2-metil-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclo-  
pent[c]azepina se hizo reaccionar con Red-al<sup>R</sup> en benceno pa-  
ra proporcionar la dl-trans-2-metil-5a-(3-metoxifenil)-de-  
cahidrociclo-pent[c]azepina. Temperatura de ebullición de  
20 130° C. a 140°C. a 0,05 torr.

##### EJEMPLO 2

25

Una solución de 1,8 gramos de 5a-(3-metoxifenil)-  
decahidrociclo-pent[c]azepina y 0,84 gramos de bromuro de  
alilo en 20 mililitros de N,N-dimetilformamida que contiene  
0,84 gramos de bicarbonato de sodio, se calentó a temperatu-  
ra de reflujo y se agitó durante cuatro horas. La mezcla  
30 de reacción luego se enfrió a temperatura de 25°C. se vació

1 en 200 mililitros de agua, y el producto se extrajo de la  
misma en éter de dietilo. Los extractos etéreos se combi-  
naron, se lavaron con agua, y se secaron. Se añadió cloru-  
ro de hidrógeno gaseoso a la solución etérea y el producto  
5 se precipitó de la solución y se recogió mediante filtración.  
El material precipitado sólido formado de esta manera se re-  
cristalizó de 30 mililitros de éter de diisopropilo y 50  
mililitros de alcohol isopropílico, proporcionando 1,2 gra-  
mos del hidrocloreuro de 2-(2-propenil)-5a-(3-metoxifenil)-  
10 decahidrociclopent[c]azepina. Temperatura de fusión de  
144º a 146º C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{28}NOCl$

Teórico: C, 70,90; H, 8,77; N, 4,35

Encontrado: C, 70,77; H, 8,67; N, 4,30

### EJEMPLO 3

Una solución de 3,4 gramos de dl-cis-2-metil-5a-  
(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina en 23 milili-  
20 tros de ácido acético glacial que contiene 23 mililitros  
de ácido bromhídrico acuoso al cuarenta y ocho por ciento,  
se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante quin-  
ce horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 25º C  
y se añadieron 25 mililitros de agua. La mezcla acuosa se  
25 hizo alcalina hasta un pH de 9,2 mediante la adición de  
hidróxido de amonio. La solución alcalina acuosa se extrajo  
varias veces con éter de dietilo, y los extractos etéreos  
se combinaron, se lavaron con agua y se secaron. La elimi-  
nación del disolvente mediante evaporación bajo presión  
30 reducida proporcionó 2,6 gramos de la dl-cis-2-metil-5a-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina. El producto formado de esta manera se disolvió en 200 mililitros de éter de dietilo nuevo, se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la solución formando de esta manera la sal de hidrocioruro que se precipitó fuera de la solución. El producto precipitado se recogió mediante filtración y se recristalizó de 150 mililitros de éter de disopropilo y 275 mililitros de alcohol isopropílico para proporcionar 1,1 gramos del hidrocioruro de dl-cis-2-metil-5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina. Temperatura de fusión de 179,5° a 182°C.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{24}NOCl$

Teórico: C, 68,19; H, 8,58; N, 4,97

Encontrado: C, 67,91; H, 8,83; N, 4,99

#### EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento dado a conocer en el Ejemplo 3, la dl-trans-2-metil-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina se convirtió en el hidrocioruro de dl-trans-2-metil-5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent[c]azepina. Temperatura de Fusión de 160° a 162°C.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{24}NOCl$

Teórico: C, 68,19; H, 8,58; N, 4,97

Encontrado: C, 68,25; H, 8,38; N, 5,08

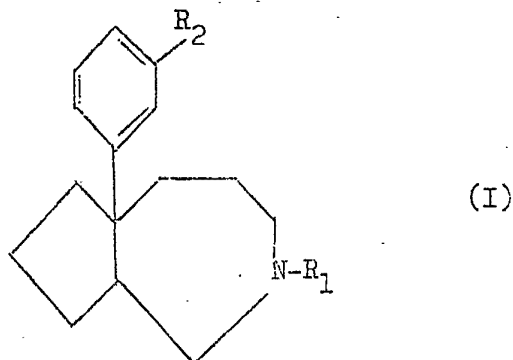
En resumen, la presente Patente de Invención que se solicita deberá recaer en las siguientes

---

---

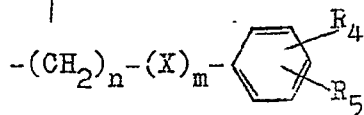
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar compuestos azepina de formula general:



10 en donde:

R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o



20 en donde:

R<sub>3</sub> es alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, furilo, o tetrahydrofurilo;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente son hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, o halógeno.

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0 ó 1, excepto que cuando m es 0, n es otro que no sea 0;

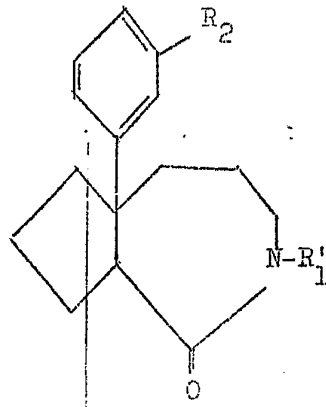
25 X es CO, CHOH, CH=CH, S, ó O, excepto que cuando n es 0, X es otro que no sea S ó O;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; y

30 las sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo que está caracterizado por reducir un compuesto de la fórmula general

1

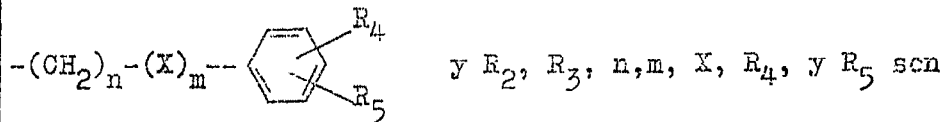
5



(II)

10

en donde,  $R_1'$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1$  a  $C_8$ ,  $CH_2R_3$  o



15

como se ha definido en lo que antecede, seguido por alqui-  
lación cuando  $R_1'$  es hidrógeno para obtener los compuestos

de la fórmula (I) en donde  $R_1$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_8$  o  $CH_2R_3$   
en donde  $R_3$  es alquenoilo de  $C_2$  a  $C_7$ , y seguido opcionalmen-  
te mediante la deseterificación cuando  $R_2$  es alcoxi de  $C_1$  a  
20  $C_3$  para obtener los compuestos de la fórmula (I) en donde  
 $R_2$  es hidroxí.

20

25

2. El procedimiento según la reivindicación 1, para  
preparar la dl-trans-2-metil-5a-(3-metoxifenil) decahidro-  
ciclopent [c] azepina que está caracterizado por reducir  
la dl-trans-1-oxo-2-metil-5a(3-metoxifenil)-decahidrociclo-  
pent [c] azepina con hidruro de bis(2-metoxietoxi)-alumi-  
nio de soido.

30

3. El procedimiento según la reivindicación 1, para  
preparar 2-(2-propenil)-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent  
[c] azepina que está caracterizado por reducir la 1-oxo-5a-

1 (3-metoxifenil)-decahidrociclopent [c]azepina con hidruro de aluminio de litio, seguido por alquilacion con bromuro de alilo.

5 4. El procedimiento según la reivindicación 1, para preparar la dl-cis-2-metil-5a-(3-hidroxifenil)-deca-hidrociclopent [c]azepina que está caracterizado por reducir la dl-cis-1-oxo-2-metil-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent [c]azepina con hidruro de aluminio de litio, seguido por deseterificación con ácido bromhídrico acuoso y ácido acético glacial.

10 5. El procedimiento según la reivindicación 1, para preparar dl-trans-2-metil-5a-(3-hidroxifenil)-decahidrociclopent [c]azepina que está caracterizado por reducir la dl-trans-1-oxo-5a-(3-metoxifenil)-decahidrociclopent [c]azepina con hidruro de bis (2-metoxietoxi) aluminio de sodio, seguido por alquilación de yoduro de metilo, seguido por deseterificación con ácido bromhídrico acuoso y ácido acético glacial.

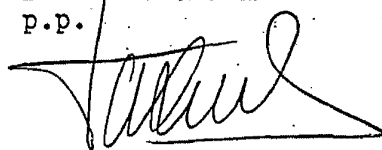
15 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:  
20 UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS AZEPINA.

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

Madrid, 2 de noviembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30