



ESPAÑA

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

- 5 JUL. 1977

11	NUMERO	464044	10	A1
21	FECHA DE PRESENTACION	11-11-77		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
742.965	17-11-76	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS TRISUSTITUIDOS DE 1-FENIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-3-BENZAZEPINA".		
71 SOLICITANTE (S)		(WEINSTOCK CASE 22A-SPAIN)
SMITHKLINE CORPORATION		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América.		
72 INVENTOR (ES)		
JOSEPH WEINSTOCK		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 67.221)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

lfg

POOR
QUALITY

1 Esta invención ofrece un nuevo grupo de compuestos
que son 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinas que
tienen por lo menos tres substituyentes en el anillo bencé
nico del núcleo, uno de los cuales es un halógeno o un gru
5 po que contiene halógeno como substituyente en la posición
6. Estos compuestos tienen utilidad como compuestos medi-
cinalmente activos, especialmente como agentes diuréticos
y/o cardiovasculares debido a su actividad dopaminérgica
periférica. Demuestran también actividad en pruebas en ani
males que se sabe que se conocen para producir actividad
10 anti-Parkinsonismo por medio de actividad en los recepto-
res centrales de dopamina. En términos generales, por lo
tanto, tienen una actividad dopaminérgica periférica o
central potente.

15 Las estructuras de los compuestos de esta invención
se identifican específicamente por tener un substituyente
de halógeno, es decir, un substituyente de cloro, bromo,
yodo o fluor, o que contiene halógeno tal como un grupo
trifluorometilo o trifluoroetilo en la posición 6 en el sis
tema de 1-feniltetrahidro-3-benzazepina. Son ilustraciones
20 de este nuevo grupo de compuestos aquellos representados
por las siguientes fórmulas estructurales:

-

-

-

-

-

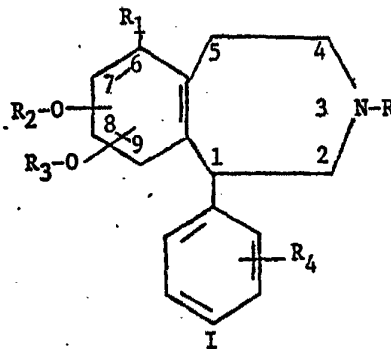
-

-

25

30

1



5

10

en donde R es hidrógeno, bencilo, alcanoílo inferior de 1 a 5 átomos de carbono tales como formilo, acetilo o trifluoroacetilo, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxietilo, alquenilo inferior de 3 a 5 átomos de carbono, propargilo, fenetilo, furoílo, tienilo, furilmetilo, tienilmetilo, benzoílo o fenacilo, los grupos fenilo, furilo o tenoílo de los mismos pueden estar opcionalmente substituidos por substituyentes comunes tales como metilo, metoxi, hidroxilo, acetoxi, halógeno, trifluorometilo y otros conocidos en la técnica.

20

R_1 es halógeno o trifluorometilo; R_2 y R_3 son, cada uno, hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, alcanoílo inferior de 2 a 5 átomos de carbono o, cuando se toman en conjunto, metileno o etileno; y R_4 es H o de 1 a 3 substituyentes fenilo comunes tales como trifluorometilo, halógeno tales como F, Cl o Br, metilo, metoxi, acetoxi o hidroxilo similarmente a aquellos definidos para R anteriormente.

25

02117 30

R_2O y R_3O son preferiblemente radicales hidroxilo en

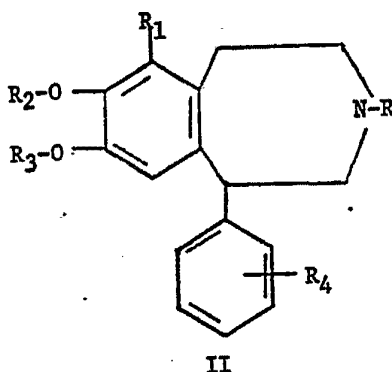
1 Las posiciones 7, 8 para actividad biológica máxima.

Un grupo subgenérico de compuestos dentro del grupo genérico ilustrativo anterior es el de aquellos de la fórmula I en donde:

R es hidrógeno o metilo

5 R_2 y R_3 son iguales y son hidrógeno, metilo o acetilo, R_2 y R_3 estando en las posiciones 7 y 8 respectivamente; y R_4 es hidrógeno, acetoxi o hidroxilo, preferiblemente en la posición para.

10 Los compuestos individuales notorios son aquellos de la fórmula II



20 en donde R es hidrógeno o metilo; R_1 es Cl o Br; R_2 y R_3 son iguales y son hidrógeno o acetilo; y R_4 es hidrógeno o p-hidroxilo o acetoxi.

Los compuestos particularmente activos son aquellos de la fórmula II en donde:

- 25
- (1) R_1 es cloro, R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno;
 - (2) R_1 es cloro, R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno y R es metilo que es un agente dopaminérgico central muy potente que indica, por ejemplo, actividad anti-Parkinsonismo;
- 30

1 (3) R_1 es cloro, R , R_2 y R_3 son hidrógeno y R_4 es p-hidroxi que muestra actividad dopaminérgica periférica potente y específica, indicando actividad cardiovascular; y

5 (4) R_1 es cloro, R es hidrógeno y R_2 , R_3 y R_4 son acetoxi, R_4 estando en posición para.

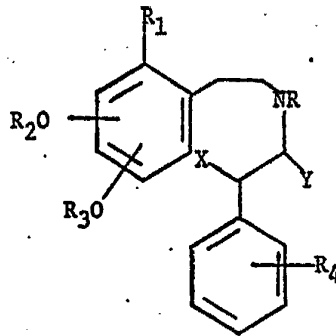
Los compuestos de esta invención pueden tener también un cuarto sustituyente bencénico tal como en la posición 9, pero estos no son de ventaja particular adicional desde el punto de vista de su utilidad biológica. Los compuestos en los cuales R_2 y R_3 forman una cadena alquilénica tal como los compuestos que contienen metilendioxi en las posiciones 7, 8, son de interés primario como intermediarios, como lo son los derivados N-acílicos. Las metilendioxi-3-benzazepinas en otra serie, son reportadas en la patente de E.U.A. No. 3,795,683.

Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables que tienen la utilidad de las bases libres de la fórmula I, preparadas por métodos bien conocidos en la técnica, se forman con ácidos tanto inorgánicos como orgánicos, por ejemplo, ácidos maléico, fumárico, benzóico, ascórbico, pamóico, succínico, bis-metilensalicílico, metanulfónico, etandisulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzóico, glutámico, bencensulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico. Similarmente, las sales cuaternarias incluyen aquellas preparadas de halogenuros orgánicos tales como yoduro de metilo, cloruro de bencilo y similares.

1 Algunas 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepi-
nas han sido descritas en las patentes de E.U.A., 3,393,192
y 4,011,319; Patente Británica 1,118,688; y patente Suiza
555,831, incluyendo los métodos generales de preparación.
Sin embargo, estas referencias no describen compuestos ben-
5 zo-tri-substituidos, ni compuestos 6-substituidos de nin-
gún tipo y ni ventajas con respecto a la sustitución 6-ha-
lógeno en las estructuras. Los compuestos 8,9-di-substitui-
dos son relativamente menos activos biológicamente que los
compuestos 7,8-di-substituidos que son un grupo subgenéri-
10 co importante de esta invención como se describió anterior-
mente.

 Será obvio para todo experto en la técnica que los
compuestos de la fórmula I pueden presentarse como diaste-
reoisómeros que pueden resolverse en los isómeros ópticos
15 d, l. La resolución de los isómeros ópticos puede lograrse
convenientemente por cristalización fraccionada de sus sa-
les con ácidos ópticamente activos de solventes apropiados.
A menos que se especifique otra cosa en la presente o en
las reivindicaciones, se pretende incluir todos los isóme-
20 ros, ya sea separados o mezclas de los mismos. Cuando los
isómeros están separados, la actividad farmacológica desea-
da predominará usualmente en uno de los isómeros.

 Los compuestos de la fórmula I en los cuales R es
hidrógeno se preparan generalmente de intermediarios de la
25 siguiente fórmula:



III

en donde X es hidroxilo o su equivalente funcional, Y es H_2 o $=O$, R es hidrógeno o un sustituyente químicamente inerte como se definió anteriormente, R_1 es halógeno o trifluorometilo; R_2 y R_3 son alquilo inferior o en conjunto son metileno o etileno; y R_4 es hidrógeno o uno o más sustituyentes químicamente inertes del grupo anteriormente descrito, por medio de una ciclización intramolecular efectuada por reacción con un agente ciclizador tal como un ácido fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido sulfúrico en ácido trifluoroacético, ácido polifosfórico, éster polifosfórico, ácido metansulfónico en cloruro de metileno, o ácido bromhídrico o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro, cloruro de aluminio o cloruro estánico, que generan el ion carbonio deseado del sustituyente X. El término "químicamente inerte" significa que bajo las condiciones de la reacción de ciclización, el sustituyente no es alterado a menos, por supuesto, que el operador así lo desee. Por ejemplo, realizando la ciclización en ácido bromhídrico al 48% cuando R_2 o R_3 son metilo o R_4 es metoxi, se des

1 doblan las ligaduras etéreas para dar los compuestos hidroxi cíclicos deseados.

Los compuestos alcoxi substituidos mixtos se preparan seleccionando el material de partida de fenetilamina apropiado. Para obtener los productos de benzazepina en los cuales R_2 y R_3 son hidrógeno, la ciclización de los correspondientes intermediarios metoxi substituidos puede realizarse con ácido bromhídrico al 48% a la temperatura de reflujo, durante 2 a 4 horas, con lo cual, según se estableció, ocurre desmetilación simultánea de los grupos metoxi.

Las fenetilaminas (IV) que se usan como materiales de partida para este método son ya sea conocidas o se preparan por métodos descritos en la patente de E.U.A. No. 3,211,792, Chem. Abst. 80,95398, patente de E.U.A., 3,869,474, patente de E.U.A., 3,804,839 o en los ejemplos ilustrativos aquí descritos.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I, especialmente cuando R es hidrógeno, pueden prepararse de intermediarios de 1-fenil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina que se obtienen por calentamiento de una fenilalquilamina apropiada con un éster de ácido mandélico para dar la amida de la fórmula III, en donde Y es =O. El último se cicliza después según se describió anteriormente, para formar los intermediarios de 2-oxobenzazepina que se reducen químicamente por agentes reductores de amida normales, por ejemplo con borano, diborano, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio y ácido propiónico, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de sodio y bis-(2-metoxietoxi)aluminio, a los productos de 1-fenil-3-benzazepina.

1 Los compuestos en los cuales R_1 es bromo y R_2 , R_3 ,
 R_4 y R contienen sólo grupos químicamente inertes, pueden
prepararse sorprendentemente por bromación directa en la
posición 6 de sus estructuras químicas, con rendimientos
excelentes. Esta reacción se realiza muy convenientemente
5 usando aproximadamente dos equivalentes molares de bromo
en un solvente adecuado, tal como ácido acético, aproxima-
damente a la temperatura ambiente. El rendimiento del pro-
ducto en el cual R_1 es bromo, R_2 -O- y R_3 -O- son 7,8-dimetoxi
y R y R_1 son hidrógeno, es de 70 a 85%. El producto se se-
10 para de la mezcla de bromación como un complejo con una
mol de bromo. El bromo del complejo se elimina fácilmente
por tratamiento con metanol/acetona.

El compuesto que contiene 6-bromo puede servir op-
cionalmente como un intermediario en un número de formas
15 tales como, para preparar los congéneres 6-clorado o 6-yo-
dado como se describe en los ejemplos. El compuesto 6-bro-
mado es también útil para preparar intermediarios de 6-li-
tío o de Grignard. Estos pueden hacerse reaccionar con un
número de reactivos convencionales para introducir substi-
20 tuyentes en 6 tales como con yodo, agentes halogenantes,
es decir, hexacloroetano, cloro, N-clorosuccinimida y otros,
para introducir sustituyentes halogenados. En efecto, es-
te es un intercambio de halógeno-halógeno a través de un
sustituyente metálico. Las sales de litio son parte de es-
25 ta invención.

Para preparar los compuestos de la fórmula I en los
cuales R es hidroxietilo, alquilo inferior o alquenilo, las
correspondientes benzazepinas en las cuales R es hidróge-
30 no, se alquilan por métodos normales con óxido de etileno,

1 un halogenuro de alquilo inferior reactivo tal como el bro
muro o el cloruro o un halogenuro de alquilo reactivo tal
como bromuro o cloruro de alilo. Ventajosamente, para obte
ner los productos en los cuales R₂ y/o R₃ son hidrógeno,
la reacción con el agente alquilante se realiza sobre las
5 correspondientes benzazepinas metoxi-substituidas en un
solvente inerte tal como metanol o acetona, preferiblemen
te a la temperatura de reflujo y en presencia de un agente
de condensación básico, tal como hidróxido o carbonato de
potasio. El tratamiento del producto resultante con, por
10 ejemplo, tribromuro de boro, ácido bromhídrico, tricloru
ro de boro u otros agentes de desdoblamiento de éter, da
las benzazepinas hidroxí-substituidas activas.

Los compuestos de la fórmula I en los cuales R es
metilo, se preparan convenientemente de benzazepinas meto
15 xi-substituidas en donde R es hidrógeno, por reacción con
ácido fórmico/formaldehído. El tratamiento del producto re
sultante con tribromuro de boro da las correspondientes
benzazepinas hidroxí-substituidas.

Para preparar los compuestos de la fórmula I en
20 los cuales R₁ o R₂ es alcanóilo, la correspondiente 3-ben
cildihidroxí-3-benzazepina (obtenida mediante N-alquila
ción de la hidroxibenzazepina con bromuro de bencilo en
presencia de carbonato de potasio) se trata con el anhi
drido o cloruro de ácido alcanóico apropiado, por ejemplo
25 anhídrido acético, y la benzazepina alcanóiloxi-substitui
da resultante se hidrogena después en presencia de paladio
sobre carbono para separar el grupo bencilo protector. Los
derivados dialcanóiloxi tales como los compuestos 7,8-dia
30 cetoxi importantes, pueden también prepararse por O-acila

1 ción directa del bromhidrato de 7-halógeno-7,8-dihidroxi-
-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en ácido tri
fluoroacético, a temperatura ambiente, con el anhídrido o
el halogenuro. Los congéneres N o 3-alcanoílicos inferio-
res en la serie dihidroxílica se preparan convenientemen-
5 te por N-acilación del derivado metilendioxi seguido por
desdoblamiento del grupo protector. También, la N-alcanoi-
lación directa de los compuestos dihidroxílicos es posible
bajo condiciones controladas y cantidades de reactivos co-
mo las conocidas en la técnica. Según se indica en los
10 ejemplos ilustrativos, cualquier O-acilación puede necesi-
tar un tratamiento de hidrólisis moderada.

Los intermediarios de la fórmula III anterior se
preparan convenientemente calentando cantidades equimola-
res de un óxido de etileno con una 3,4-dialcoxifenetilami-
15 na que es o bien conocida, o bien se prepara por métodos
conocidos en la técnica, cada una apropiadamente substitui-
da, ya sea sola o en un solvente orgánico inerte tal como
tetrahidrofurano. Preferiblemente, el calentamiento se
efectúa sobre un baño de vapor o a la temperatura de re-
20 flujo durante 12 a 24 horas. El óxido de estireno requeri-
do se prepara convenientemente por reacción del derivado
imídico del hidruro de sodio y yoduro de trimetilsulfonio
con el benzaldehído apropiadamente substituido.

Los compuestos dopaminérgicos activos de esta in-
25 vención usados en la presente estimulan los receptores pe-
riféricos de dopamina, por ejemplo, incrementan el flujo
sanguíneo renal y tienen como resultado final una activi-
dad hipotensora. Esta actividad vasodilatadora renal de
30 los compuestos de benzazepina de la fórmula I se mide en

1 un perro anestesiado. En este procedimiento farmacológico,
se administra un compuesto de prueba a regímenes de infu-
sión progresivamente crecientes (triple) que empiezan en
0,1 mcg/kg/minuto hasta 810 mcg/kg/minuto durante 5 minu-
5 tos cada uno a perros normotensivos anestesiados y se mi-
den los siguientes parámetros: flujo sanguíneo en la arte-
ria renal, flujo sanguíneo en la arteria iliaca, presión
sanguínea arterial y velocidad del corazón. Los resultados
se reportan como un porcentaje de cambio, incremento o dis-
minución, en el momento de la respuesta máxima (de los con-
10 troles previos a la droga), y para un efecto significativo,
el flujo sanguíneo renal (incremento) y la resistencia vas-
cular renal (disminución) debe ser aproximadamente 10% o
más. El efecto sobre la resistencia vascular renal puede
ser calculado de cualquier cambio en el flujo sanguíneo
15 renal y en la presión sanguínea arterial. Para confirmar
el mecanismo de acción, los compuestos vasodilatadores re-
nales, activos, representantes, se comprueban para el blo-
queo por bulbo-capnina que se conoce como un bloqueador es-
pecífico de los receptores de dopamina renal. Los compues-
20 tos representativos ventajosos de la fórmula I, 7,8-dihí-
droxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina substi-
tuida en la posición 6 por cloro o bromo, probados por in-
fusión intravenosa como se describió anteriormente, produ-
cen una DE₁₅ de 3.5 y 22 (9) mcg/kg respectivamente con
25 poco efecto directo sobre la presión sanguínea sistémica
en los animales normotensos. Por lo tanto, la DE₁₅ es la
dosis acumulativa por infusión que produce una disminución
de 15% en la resistencia vascular renal

$$(R = \frac{\text{B.P. en mm hg}}{\text{B.F. ml/min.}})$$

Como un vasodilatador renal en el perro anestesiado, este compuesto 6-clorado fue diez veces más eficaz que su congé-
nere 6-desclorado. Otro compuesto muy activo, 6-cloro-7,8-
-dihidroxi-1-p-hidroxifenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benza-
zepina dió una disminución de 26% en la resistencia renal
y un incremento 29% en el flujo sanguíneo renal a una do-
sis acumulativa de 30 mcg/kg.

Los compuestos de esta invención causan también
inesperadamente una separación de los efectos laterales
en perros, tales como aquellos causados por reacciones pre-
soras debido a la norepinefrina comparada con la dosis car-
diovascular DE_{15} como se describió anteriormente. Aquí,
los compuestos 7,8-dihidroxílicos 6-clorado y 6-bromado tie-
nen una relación de separación de 1233 y más de 1388, res-
pectivamente, en comparación con su congénere deshalogena-
do (47).

Además de la actividad vasodilatadora renal a tra-
vés de un efecto dopaminérgico, ciertos compuestos de ben-
zazepina de la fórmula I producen actividad diurética dé-
bil. Dicha actividad diurética es medida en el procedimien-
to en la rata cargada con salina normal. Se administra un
compuesto de prueba i.p. a dosis de 10 a 40 mg/kg y los
parámetros medidos son el volumen de orina (por hora du-
rante 3 horas) más las concentraciones del ion sodio y el
ion potasio. También, pueden usarse pruebas diuréticas con-
vencionales en el perro. La 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina probada en el perro
con fosfato-manitol produce un incremento significativo en

1 el flujo de plasma renal y natriuresis a una dosis tan ba-
ja como 5 y 10 microgramos $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. i.v. Se obtuvieron
resultados similares a dosis orales de 10 mg/kg (solamente
flujo sanguíneo renal). El congénere 6-cloro-7,8-diaceto-
xílico tiene mejor actividad después de absorción oral que
5 su compuesto de origen 7,8-dihidroxílico.

Los compuestos de benzazepina de la fórmula I tie-
nen también actividad anti-Parkinsonismo debido a la acti-
vidad dopaminérgica central como se demuestra por el em-
pleo de un procedimiento de prueba farmacológico normal,
10 modificado en animales, reportado por Ungerstedt y otros,
en Brain Research 24, (Investigación Cerebral) 1970, 485-
-493. Este procedimiento está basado en una rotación indu-
cida por droga, de ratas que tienen lesiones unilaterales
extensas de la substantia nigra. Brevemente, la prueba com-
15 prende el registro cuantitativo del comportamiento rotacio-
nal en ratas en las cuales se han producido lesiones por
6-hidroxidopamina del sistema de dopamina nigrostriatal.
Una lesión cerebral unilateral en la substantia nigra iz-
quierda hace que el receptor de dopamina en la cauda iz-
20 quierda se haga hipersensible después de la degeneración
resultante de los cuerpos celulares nigrales. Estas lesio-
nes destruyen la fuente de la dopamina neurotransmisora
en la cauda pero dejan los cuerpos celulares caudales y
sus receptores de dopamina intactos. La activación de es-
25 tos receptores por drogas que producen rotación contrala-
teral, con respecto al lado lesionado del cerebro, se usan
como una medida de la actividad dopaminérgica central de
la droga.

30

Los compuestos que se sabe que son clínicamente

1 efectivos para controlar el parkinsonismo, tales como por ejemplo, L-dopa y apomorfinas, son también efectivos en este modelo de régimen de giro. Estos compuestos activan directamente los receptores de dopamina y causan rotación contralateral de la rata lesionada.

5 La actividad rotacional es definida como la habilidad de un compuesto para producir 500 rotaciones contralaterales durante un período de 2 horas después de la administración, usualmente intraperitonealmente. La dosis que corresponde a 500 rotaciones contralaterales por 2 horas, se obtiene y se le asigna el valor de DR₅₀₀.

10 Una vez más, cuando los compuestos ventajosos de fórmula I, 7-cloro- o 7-bromo-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinas se prueban como se describió anteriormente en ratas, producen una DE₅₀₀, i.p. de 15 0.3 y 0.27 mg/kg respectivamente. Como tales, ambas son aproximadamente cuatro veces más activas que su congénere deshalogenado en esta prueba. Además, los compuestos no inducen emesis o comportamiento estereotipado a dosis que son efectivas en un modelo rotatorio de rata.

20 El mismo compuesto 6-bromado mostró mayor flujo de plasma renal (FPR) en la prueba de claro renal en la rata que el congénere desbromado. A 15 µg/kg/min, el FPR se incrementó 60% sobre el control con un incremento de 85% en el volumen de orina. El compuesto 6-clorado incrementa también el volumen 80%, el FPR 48% y la excreción de ion de 25 sodio. Por lo tanto, estos compuestos demuestran propiedades diuréticas más fuertes que su congénere 6-hidrogenado.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención que tienen actividad dopaminérgica, se preparan en formas

1 de dosis unitaria convencionales, incorporando un compues-
to de la fórmula I, un isómero o una sal ácida de adición
farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo far-
macéutico no tóxico, de conformidad con los procedimientos
5 aceptados, en una cantidad no tóxica suficiente para produ-
cir la actividad farmacodinámica deseada en un individuo,
animal o ser humano. Preferiblemente, los compuestos con-
tendrán al ingrediente activo en una cantidad activa pero
no tóxica, seleccionada de aproximadamente 15 mg a aproxi-
madamente 1000 mg de ingrediente activo por unidad de do-
10 sis, pero esta cantidad depende de la actividad biológica
específica deseada y de las condiciones del paciente. En
términos generales, son necesarias dosis inferiores para
estimular los receptores centrales de dopamina que los re-
ceptores periféricos.

15 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por
ejemplo, ya sea sólido o líquido. Son ilustraciones de
vehículos sólidos lactosa, terra alba, sacarosa, talco,
gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio,
ácido esteárico y similares. Son ilustraciones de vehícu-
20 los líquidos jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva,
agua y similares. Similarmente, el vehículo o diluyente
puede incluir cualquier material retardador bien conocido
en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o dies-
tearato de glicerilo solos o con una cera.

25 Puede emplearse una amplia variedad de formas far-
macéuticas. De tal manera, si se usa un vehículo sólido
para administración oral, la preparación puede tabletear-
se, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de
30 polvo o píldoras, o en la forma de un trocisco o pastilla.

1

La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero será preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación tendrá la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina suave, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

5

Las preparaciones farmacéuticas se hacen siguiendo las técnicas convencionales de la quimicafarmacéutica, que involucran mezclado, granulación y compresión cuando es necesario, o mezclando y disolviendo variadamente los ingredientes según sea apropiado para dar el producto final deseado.

10

15

El método para producir actividad dopaminérgica de conformidad con esta invención, comprende administrar internamente a un individuo necesitado de dicha actividad, un compuesto de la fórmula I o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado usualmente con un vehículo farmacéutico, en una cantidad no tóxica suficiente para producir dicha actividad como se describió anteriormente. La ruta de administración puede ser cualquier ruta que transporte efectivamente el compuesto activo a los receptores de dopamina que van a ser estimulados, tal como oral o parenteralmente, prefiriéndose la ruta oral. Ventajosamente, se administrarán dosis iguales varias veces, tal como dos o tres veces al día, el régimen de dosis diario seleccionándose de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2 g. Cuando el método anteriormente descrito se realiza, se produce actividad hipotensora, diurética o antiparkinsonismo con un mínimo de efectos laterales.

20

25

30

1 Los ejemplos siguientes se destinan únicamente a
ilustrar la preparación y uso de los compuestos de esta in-
vención. Las temperaturas están en grados centígrados.
Otras variaciones de estos ejemplos serán obvias para aque-
llos expertos en la técnica.

EJEMPLO 1

10 Una mezcla de 100 g (0.55 moles) de 3,4-dimetoxi-
feniletilemina y 66.2 g (0.55 moles) de óxido de estireno
en 200 ml de tetrahidrofurano, se llevó a reflujo durante
la noche. El solvente se separó al vacío. Se agregaron apro-
ximadamente 500 ml de cloruro de n-butilo al residuo, y la
mezcla se enfrió ligeramente. La filtración produjo N- γ -2-
15 -(3,4-dimetoxifenil)etil- γ -2-fenil-2-hidroxi-etilamina, p.
f. 92-93°.

20 Se disolvieron 71.5 g (0.238 moles) de la fenetil-
amina anteriormente preparada, en 400 ml de ácido acético,
y la solución se enfrió. A esta solución se le agregaron
16.9 g (0.238 moles) de cloro gaseoso durante un período
de 30 a 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua,
se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 40% y
se agregaron aproximadamente 250 ml de éter a la solución
agitada. El sólido resultante se filtró para dar N- γ -2-
25 -(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)etil- γ -2-fenil-2-hidroxi-etil-
amina, p.f. 110-113°.

30 A 100 ml de ácido sulfúrico concentrado, se le
agregaron 10 g (30 milimoles) de la fenetilamina anterior,
con agitación. Después de aproximadamente 20 minutos, la
mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con

1 acetato de etilo. La solución acuosa se alcalinizó con pí-
doras de hidróxido de sodio y solución de hidróxido de so-
dio al 40%. El aceite que se formó se extrajo con éter, el
extracto se secó y se concentró aproximadamente a la mitad
5 del volumen. Se agregó ácido clorhídrico etéreo para pro-
ducir clorhidrato de 6-cloro-8,9-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-
-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 209-210°.

El calentamiento del compuesto dimetoxílico en un
exceso de ácido bromhídrico al 48%, a reflujo durante 2
10 horas, y el enfriamiento, dan el congénere 8,9-dihidroxi-
lico como el bromhidrato.

EJEMPLO 2

15 Se suspendieron 200 g (1.32 moles) de isovainilli-
na en 1200 cc de cloroformo. Se agregaron 103 g (1.45 mo-
les) de cloro, por medio de tres porciones de 500 cc de
tetracloruro de carbono, en donde se disolvió. La suspen-
sión se agitó vigorosamente durante la adición y la reac-
ción se mantuvo a aproximadamente 25° mediante un baño de
20 agua. La suspensión se agitó durante 22 minutos después
del completamiento de la adición de cloro. El precipitado
se filtró y se cristalizó en metanol, y después se recrís-
talizó en isopropanol/acetato de etilo. Rendimiento 98,7 g
25 (40%, p.f. 204-206°) de 2-cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzal-
dehído.

Se suspendieron 189.3 g (1.02 moles) del producto
aldehídico en un litro de dimetilformamida seca, y se agre-
garon 350 g de carbonato de potasio. Se agregaron gota a
30 gota durante un período de 20 minutos, 145 cc (124 g, 1.54

1 moles) de sulfato de dimetilo. Después de la adición, la
reacción se calentó sobre baño de vapor durante 5 minutos.
Se agregaron 70 cc de agua y la reacción se calentó de nue
vo durante 5 minutos sobre el baño de vapor. La mezcla se
vertió después en agua helada y el precipitado se recogió.
5 Se cristalizó en ácido acético/agua (800 cc - 50 cc). Se
obtuvo una segunda cosecha del licor madre. El rendimien
to fue de 180 g (90%) de 2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehido
después de secado, p.f. 69-70°.

10 Se disolvieron 180 g (0.9 moles) de dimetoxiben
zaldehido en 500 cc de ácido acético caliente. Se agrega
ron 61 g (0.8 moles) de acetato de amonio, seguidos por
160 cc de nitrometano. La reacción se calentó vigorosamen
te sobre el baño de vapor durante 3 horas. Después se agre
gó agua hasta el punto de turbidez, mientras se calentaba
15 aún, y la solución se enfrió y se raspó. El beta-nitroes
tireno empezó a separarse en forma de aceite y después se
cristalizó. La solución se enfrió. Los cristales amarillos
se recogieron y se secaron en un horno de vacío. El rendi
miento fue de 175 g (80%, p.f. 88-91°) de 2-cloro-3,4-di
20 metoxi-beta-nitroestireno.

Se disolvieron 80 g (0.33 moles) de nitroestireno
en 800 cc de tetrahidrofurano seco. Se colocaron 260 cc
(0.36 moles) de hidruro de litio y aluminio, como una so
lución 3.7 molar, en un matraz de tres cuellos, de cinco
25 litros, que había sido secado y purgado con argón. Se di
luyó con 500 cc de éter seco. La solución del nitroestire
no se agregó en una corriente delgada. El matraz se enfrió
en un baño de hielo de manera que el calor de reacción cau
só un reflujo moderado del éter. Después de adición, la
30

1 reacción se llevó a reflujo durante 1 hora, y después se
trató añadiendo 36 cc de agua, 36 cc de hidróxido de so-
dio al 10% y 108 cc de agua, secuencial y cuidadosamente,
mientras se enfriaba la reacción en hielo.

5 El precipitado se recogió, se lavó bien con éter
etílico y se desechó. La mezcla de éter-tetrahidrofurano
se evaporó.

10 La reacción anterior se recogió sobre 83 g. de ni-
troestireno. Los dos productos crudos se combinaron y se
destilaron a 0.5 mm para recoger a 142-155°, el producto
conteniendo la fracción que fue 2-(2-cloro-3,4-dimetoxi-
fenil)etilamina pura, por c.c.d. (80 g).

15 Se calentaron 25.7 g (0.12 moles) de fenetilamina
a 115° en un baño de aceite. Se agregaron 14.4 g (0.12 mo-
les) de óxido de estireno, y la reacción se calentó duran-
te 1 hora. Después de enfriamiento a aproximadamente 30°,
se agregaron éter de petróleo/acetona 2:1, para disolver
el aceite; cristalizó N-[2-hidroxi-2-feniletil]-N-[2-
-(2'-cloro-3', 4'-dimetoxifenil)etil]amina con un rendi-
miento de 37% (15 g), p.f. 100-101°.

20 Se disolvieron 15 g (0.445 moles) de hidroxifene-
tilamina en 60 cc de ácido trifluoroacético y se agregaron
4.05 cc de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se lle-
vó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento, la
mayor parte del ácido trifluoroacético se destiló y el re-
siduo se vertió en agua. Se alcalinizó con hidróxido de so-
dio al 10% y se extrajo con éter dos veces. El éter se se-
có, y a medida que se evaporaba, se separó un sólido que
se recogió; p.f. 115-121°, 6 g de 6-cloro-7,8-dimetoxi-1-
-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. El éter restan

1 te se trató con ácido clorhídrico etéreo y precipitó la
sal clorhidrato; rendimiento 3.2 g, total 62%, p.f. 234-
-236°. El derivado dimetoxílico se convirtió a bromhidra-
to de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-3-benzazepina usando tribromuro de boro con un rendimien-
5 to de 77%, p.f. 259-260°.

EJEMPLO 3

10 Se disolvieron 280 g (0.75 moles) de 7,8-dimetoxi-
-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 1700 cc de
ácido acético. Se agregaron 280 g (1.75 moles) de bromo en
una corriente delgada. La reacción se agitó durante 2 ho-
ras. El precipitado, que se formó después de 1 hora, se re-
cogió y se lavó con éter. Se disolvió en metanol hirviente
15 y se agregó acetona para destruir el exceso de bromo. Se
dejó recristalizar bromhidrato de 6-bromo-7,8-dimetoxi-1-
-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina del metanol y
se obtuvo una segunda cosecha añadiendo éter al licor ma-
dre. Rendimiento 298 g, 77%, p.f. 236-238°. Esta bromación
20 puede aplicarse a cualquier 7,8-dialcoxi o alcanoiloxibenza-
zepina que tenga una posición 6 libre.

El bromhidrato se agitó en una mezcla de un exceso
de hidróxido de sodio al 10% y cloruro de metileno. La ca-
pa orgánica se separó, se secó y se evaporó para dar una
25 base sólida que se cristalizó en tolueno-hexano, p.f. 125-
-128°, rendimiento 238 g (97%).

La base (12 g, 0.033 moles) se disolvió en 200 cc
de cloruro de metileno y se enfrió a -15°C. Se agregaron
30 cuidadosamente 15.4 cc (16 moles) de tribromuro de boro.

1 La reacción se dejó continuar a temperatura ambiente du-
rante 2 horas. El solvente se destiló y el matraz se en-
frió a -15° . Se agregó metanol seco para destruir los com-
plejos de tribromuro de boro. Después se destiló. El resi-
duo se cristalizó en agua, después se hirvió en acetoni-
5 lo para ayudar al secado del compuesto. Rendimiento de bromo-
hidrato de 6-bromo-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahi-
dro-1H-3-benzazepina, 10.26 g (75%), p.f. 240-242 $^{\circ}$ después
de secado al vacío.

10 Otros compuestos que tienen una posición 6 libre
y que no tienen grupos interferentes tales como centros
de activación insaturados o aromáticos según se sabe en
la técnica, pueden bromarse similarmente.

EJEMPLO 4

15 Se disolvieron 13 g (0.0355 moles) de 6-bromo-7,8-
dimetoxi-1-feniltetrahydrobenzazepina en 200 cc de acetona
seca. Se agregaron 10 g (0.07 moles) de carbonato de pota-
sio anhidro, seguidos por 4.2 cc (0.0355 moles) de bromuro
20 de bencilo. La reacción se llevó a reflujo durante 4 horas.
Después de enfriamiento, el sólido se filtró y el filtrado
se destiló. El aceite resultante se disolvió en éter, se
filtró, y se agregó ácido clorhídrico etéreo. El precipi-
tado cristalino del derivado N-bencílico se filtró y se
25 recristalizó en metanol-éter, p.f. 160-165 $^{\circ}$.

El sólido se disolvió después en cloruro de metile-
no y se extrajo dos veces con un exceso de hidróxido de
sodio al 10%. El solvente se secó y se evaporó. El residuo
30 se disolvió en benceno seco y el benceno se destiló azeo-

1 trópicamente con cualquier agua presente. Después de repetir el procedimiento, el aceite se bombeó bajo vacío para separar el benceno. Rendimiento de N-bencil-6-bromo-7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 12.5 g, 80%.

5 Se convirtieron 12.5 g (0.0277 moles) del derivado 6-bromobencilico a su sal de 6-litio que es un intermedio importante, por reacción con n-butilo de litio en éter. El n-butilo de litio (29 cc, 2.2 M, 0.064 moles) se agregó a través de una jeringa a un matraz de tres cuellos en una atmósfera de argón. Se diluyó con 3 o 4 volúmenes de éter seco y se enfrió a -78° en un baño de hielo seco-propanol. El compuesto bencilico se agregó en 75 cc de éter seco en una corriente delgada, durante un período de 5 minutos. La reacción se agitó a -78° durante 5 minutos y después se agregaron 13 g (0.0554 moles) de hexacloroetano en 75 cc de éter. El precipitado se disolvió inmediatamente.

10 La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa etérea se retuvo. El agua se extrajo de nuevo con éter y el éter se secó con sulfato de magnesio. La adición de ácido clorhídrico etéreo dió un precipitado que se cristalizó primero en éter-metanol, después en acetato de etilo. El rendimiento de clorhidrato de 3-bencil-6-cloro-7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 9.4 g (80%), p.f. 201-205°.

25 Este compuesto N-bencilico (5.33 g, 0.013 moles) se liberó de su clorhidrato por extracción en cloruro de metileno después de alcalinizar una solución del clorhidrato. El cloruro de metileno se secó, se evaporó, y el residuo se disolvió en benceno. Se destiló formando azeótropo

30

1 con cualquier agua remanente y el residuo se disolvió en
50 cc de benceno seco.

Se disolvieron 1.53 g (0.0144 moles) de bromuro de
cianógeno en 50 cc de benceno seco, y se calentaron a 55°. El compuesto N-bencílico se agregó gota a gota en benceno,
5 y la mezcla se agitó durante 3 horas. Los volátiles se des-
tilaron, dejando un sólido que se trituró con éter. Rendi-
miento del derivado N-ciano: 4 g (89%), p.f. 149-151°.

Este material (4.0 g, 0.0127 moles) se disolvió en
una solución de 50 cc de ácido acético, 6 cc de ácido clor
10 hídrico concentrado y 3l cc de agua. Se calentó durante la
noche sobre el baño de vapor. Los solventes se destilaron
y el residuo se disolvió en metanol caliente. Se agregó
éter y cristalizó clorhidrato de 6-cloro-7,8-dimetoxi-1-
-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; rendimiento
15 3.85 g (90%), p.f. 241-245°.

EJEMPLO 5

Se liberó el producto del ejemplo 4 (3.27 g,
20 0.0103 moles) de su clorhidrato, alcalinizando su solución
acuosa y extrayendo la mezcla con cloruro de metileno. El
solvente se secó cuidadosamente y se enfrió a -15° median-
te un baño de metanol-hielo. Se agregaron 4 cc de tribro-
muro de boro y la reacción se agitó a temperatura ambiente
25 durante 2 horas. El solvente y el exceso de tribromuro se
separaron y el matraz se enfrió a -78°. Se agregó metanol
cuidadosamente hasta que se disolvió todo el material. El
metanol se separó y el residuo se cristalizó en agua ca-
30 liente. Los cristales se hirvieron en acetonitrilo seco

1 - durante 1 hora, y después se recogieron para dar bromhidra
to de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-3-benzazepina; (56%), p.f. 256-260°.

5 EJEMPLO 6

5 Se suspendieron 50 g (0.17 moles) de 7,8-dihidroxi-
-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 500 cc de
benceno. Se agregaron gota 150 g (0.71 moles) de anhídrido
trifluoroacético, rápidamente. Todo el sólido se disolvió
10 en el momento en que se hubo añadido todo el anhídrido. La
solución se agitó 1 hora más y después se separaron los vo
látiles, dejando el derivado N,O,O-tris-trifluoroacetílico
como un aceite en rendimiento cuantitativo. Este se agregó
directamente a 500 cc de metanol y se hizo burbujear ácido
15 clorhídrico gaseoso durante unos cuantos minutos. La reac
ción se agitó durante 2 horas y después se separó el sol
vente, dejando un aceite que se trituró en éter para dar
49 g (82%) de 7,8-dihidroxi-1-fenil-3-trifluoroacetil-2,3,
4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; p.f. 182-188°.

20 El compuesto N-acílico (5.35 g, 0.015 moles) se
suspendió en 200 cc de ácido acético. Se agregó bromo (1.83
cc, 0.36 moles) y la reacción se agitó a temperatura ambien
te durante 2 horas. Se vertió en un vaso de precipitados
conteniendo agua hilada y bisulfito de sodio. El producto
25 se extrajo de éste en éter y se lavó con agua y después bi
carbonato hasta que se separó todo el ácido acético. El
éter se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó en ace
tato de etilo-hexano para dar el compuesto 6,9-dibromado;
30 p.f. 155-162°, 4.1 g (54%).

1 Este compuesto (3.0 g, 0.0059 moles) se disolvió en 100 cc de metanol en un matraz de tres cuellos. Se colocaron 10 cc de hidróxido de sodio en un embudo de adición de presión compensada con un tubo de entrada de argón sobre la parte superior. El matraz tuvo una salida de vacío sobre el mismo. Todo el aparato se desoxigenó cinco veces forzando un vacío y rellenando con argón. La solución alcalina se agregó a la solución del compuesto dibromado y se dejó agitar durante media hora.

5 Se agregó después ácido clorhídrico etéreo hasta que la solución se acidificó. La reacción completa se destiló para eliminar el alcohol y el éter. Se agregó agua caliente hasta que se disolvió todo y después ocurrió cristalización. Se recogió clorhidrato de 6,9-dibromo-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y se recristalizó en agua; 1.24 g (47%), p.f. 205-207°.

EJEMPLO 7

20 Se hizo reaccionar 1 g de 2-cloro-3,4-dimetoxifenetilamina con 0.70 g de óxido de p-metoxiestireno como se describió anteriormente, para dar la hidroxifenetilamina; p.f. 118.5-121°. Se agitaron 2,16 g de este compuesto a temperatura ambiente en 15 ml de ácido trifluoroacético, con 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado. El tratamiento como antes dió, después de purificación sobre una columna de gel de sílice con cloroformo, 10% de metanol/cloroformo como eluciones, la 6-cloro-7,8-dimetoxi-1-p-metoxifenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina deseada (0.78 g).

1

EJEMPLO 8

5

10

El producto del ejemplo 7 (0.87 g, 2.50 milimoles) en 25 ml de cloruro de metileno seco, se enfrió en un baño de hielo-metanol a medida que se agregaban 12.5 ml (25 milimoles) de tribromuro de boro en cloruro de metileno, gota a gota. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo mientras se agregaba cuidadosamente metanol para dar 0.37 g, después de cristalización en metanol/acetato de etilo, de bromhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-p-hidroxifenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 215°.

15

La base se regeneró de la sal bromhidrato usando solución de carbonato de sodio con un rendimiento de 85%. Titulando la base en metanol-tetrahidrofurano con varios ácidos, se obtuvieron las siguientes sales; dl-tartrato, acetato, fumarato, clorhidrato, sulfato, acetato y la más soluble en agua, metilsulfonato.

20

EJEMPLO 9

25

30

Se desoxigenaron 500 cc de dimetilformamida seca durante cuatro veces impulsando un vacío y rellenando el matraz evacuado con argón. Se agregaron 53.4 g (0.52 moles) de 7,8-dihidroxi-1-fenil-3-trifluoroacetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y se disolvieron a medida que la solución y el matraz se desoxigenaban una vez más. Se agregaron 52.5 g (0.3 moles) de bromuro de metileno, 50 g (0.36 moles) de carbonato de potasio y 1.3 de óxido cúprico, y la solución se desoxigenó una última vez. La reacción

1 se calentó a 150° bajo argón durante 2 horas.

Se trató vertiéndola en 2 litros de agua helada mientras se agitaba. La suspensión acuosa se extrajo cuatro veces con 300-400 cc de éter, y el éter se reextrajo tres veces con 1.5 litros de agua. El éter se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo y se cromatografió sobre gel de sílice. Rendimiento de 7,8-metilen-

5 dioxi-1-fenil-3-trifluoroacetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 35.3 g (64%), p.f. 94-96° en ciclohexano.

Este compuesto (31.8 g, 0.0876 moles) se disolvió en 105 cc de ácido acético y se agregaron en una sola vez,

10 4.86 cc, (0.089 moles) de bromo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El matraz se enfrió después y el sólido se recogió. Los licores madre se calentaron, se diluyeron con agua y después se dejaron enfriar.

15 Se recogió una segunda cosecha. Al licor madre se le agregó una pequeña cantidad adicional de bromo. Se agitó durante dos días a temperatura ambiente y la cantidad relativamente pequeña de precipitado se recogió. El material grueso se recrystalizó en ácido acético para dar 28 g (72%)

20 del compuesto 6-bromado, p.f. 160-165°.

Se suspendieron 28 g del compuesto 6-bromado en 250 cc de metanol, se agregaron 50 cc de hidróxido de sodio al 40%, y la mezcla de reacción se calentó a ebullición. La mezcla se agitó después durante 1 hora. El metanol se destiló y el agua y el éter se agregaron al residuo. Las capas se agitaron, se separaron y el agua se lavó de nuevo con éter. Las capas etéreas se secaron y se agregó ácido clorhídrico etéreo. El precipitado se recrystalizó en metanol-acetato de etilo para dar clorhidrato de

25

30

1 6-bromo-7,8-metilendioxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 21.3 g (88%), p.f. 240-248.

EJEMPLO 10

5 Una mezcla de 4.5 g de 6-cloro-7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 0.02 ml de bromuro de n-butilo y 0.02 moles de hidróxido de potasio, se disuelven en 120 ml de metanol seco y se llevan a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, se recoge en acetato de etilo y se filtra para separar las sales inorgánicas. El filtrado se lava con agua, se seca y se evapora para dar 3-n-butil-6-cloro-7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

10

15 La 3-n-butilbenzazepina (0.01 moles) se disuelve en 120 ml de cloruro de metileno seco y se agregan 0.032 moles de tribromuro de boro, gota a gota, a -10°C. La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. El exceso de tribromuro de boro se destruye con metanol agregado gota a gota mediante enfriamiento con hielo. La solución fría se lleva a reflujo sobre el baño de vapor para eliminar el ácido bromhídrico y después se evapora para producir bromhidrato de 3-n-butil-6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

20

25

EJEMPLO 11

30 Una mezcla de 9.7 g de hidruro de sodio, 38 g de yoduro de trimetilsulfonio y 25.2 g (0.185 moles) de o-me

1 - toxibenzaldehído, se hace reaccionar para dar óxido de
o-metoxiestireno.

Una mezcla de 34 g de 2-cloro-3,4-dimetoxifenil-
etilamina y 28 g de óxido de o-metoxiestireno, se calienta
con agitación bajo argón sobre un baño de vapor, durante
5 la noche. El enfriamiento rápido y agitación produce el
producto, N-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etil]-2-hidro-
xi-2-(2-metoxifenil)etilamina.

Una solución de 5 g de la etilamina anteriormente
preparada, en 35 ml de ácido bromhídrico al 48%, se calien
10 ta a reflujo bajo argón durante 2 horas. La mezcla de reac-
ción se evapora y la sal bromhidrato se convierte a la ba-
se libre usando bicarbonato y carbonato a un pH de 8.5 en
agua. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo,
el extracto se seca y se evapora para dar la base libre.
15 La última se disuelve en metanol y se trata con ácido clor-
hídrico etéreo para dar clorhidrato de 6-cloro-7,8-dihidro-
xi-1-(2-hidroxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 12

20 Una muestra de 5.20 g de 6-bromo-7,8-dihidroxi-1-
fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como base libre,
se hace lodo bajo nitrógeno y se enfría a aproximadamente
0°. Se agregan 1.68 g (0.020 moles) de bicarbonato de so-
25 dio como un sólido y a la mezcla agitada se le agregan
5.69 g (0.040 moles) de yoduro de metilo en 60 ml de ace-
tona, gota a gota, durante un período de 2 a 3 horas. Des-
pués de que se completa la adición, la mezcla se deja ca-
30 lentar a temperatura ambiente y se agita durante aproxima

1 damente 40 horas. La mezcla de reacción se filtra y el
filtrado se concentra para producir sólido adicional. Los
sólidos combinados se hacen lodo en agua para separar las
sales inorgánicas, se filtran y el sólido se seca para dar
5 yoduro de 6-bromo-7,8-dihidroxi-3,3-dimetil-1-fenil-2,3,4,
5-tetrahidro-1H-3-benzazepinio.

EJEMPLO 13

10 Una muestra de 3.9 g de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-
fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se hace lodo en
25 ml de acetona y se agregan 0.7 g (0.016 moles, exceso
de 10%) de óxido de etileno. La mezcla se coloca en una
botella de presión y se agita a temperatura ambiente du-
15 rante aproximadamente 40 horas. La mezcla de reacción se
calienta después a 60-80° durante 30 minutos, se enfría y
se filtra. La concentración del filtrado da un sólido que
se recoge en acetato de etilo y se reprecipita con éter.
El sólido así obtenido se disuelve en etanol y se trata
con ácido clorhídrico etéreo para dar clorhidrato de 6-
20 -cloro-7,8-dihidroxi-3-(2-hidroxietil)-1-fenil-2,3,4,5-
-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 14

25 Una mezcla de 42 g de hidróxido de sodio al 57%,
dispersado en aceite y 700 ml de sulfóxido de dimetilo, se
agita a 70-75° durante 1 hora a 1 hora y media. La solu-
ción se diluye con 700 ml de tetrahidrofurano seco y se
30 enfría a 0°, bajo nitrógeno. Una muestra de 200 g (1 mol)

1 de yoduro de trimetilsulfonio, se agrega en porciones,
manteniendo la temperatura entre 0 y 5°. La mezcla se agi
ta durante 15 minutos y después se agrega gota a gota una
solución de 70.4 g (0.5 moles) de o-clorobenzaldehido en
300 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla resultante se
5 agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte en
agua y se extrae con éter. El extracto se lava con salmue
ra, se seca y se evapora al vacío para dejar óxido de o-
-cloroestireno.

Una solución de 27.5 g de N-bencil-2-cloro-3,4-di
10 metoxifeniletilamina y 23.3 g (0.15 moles) de óxido de m-
-cloroestireno en 500 ml de metanol se agita y se lleva a
reflujo durante la noche. El metanol se separa al vacío y
la N-bencil-N-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)-etil]-2-
-hidroxi-2-(2-cloro-fenil)etilamina residual se reduce sin
15 purificación adicional. Esta muestra (0.01 moles) se di-
suelve en éter, se acidifica con ácido clorhídrico etéreo
y precipita el clorhidrato. El último se disuelve en 90
ml de metanol; y la solución se agrega a una mezcla de
0.5 g de paladio sobre carbono en 10 ml de acetato de eti
20 lo y la mezcla de hidrogena a temperatura ambiente duran-
te 90 minutos a 4.2 kg/cm². La mezcla de reacción se fil-
tra y el filtrado se evapora al vacío para producir clor-
hidrato de N-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etil]-2-hidro
xi-2-(2-clorofenil)etilamina.

25 Una solución de 6 g (0.0161 moles) del compuesto
anteriormente preparado en 250 ml de ácido bromhídrico al
48%, se agita y se lleva a reflujo durante 3 horas. La
mezcla de reacción se evapora al vacío para dar bromhidra
30 to de 6-cloro-1-(2-clorofenil)-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetra

1 hidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 15

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 14 y emplean
do 42 g de hidruro de sodio al 57% en aceite mineral, 200
g (0.1 moles) de yoduro de trimetilsulfonio y 70,4 g (0.5
moles) de o-bromobenzaldehído, se obtiene óxido de o-bro-
moestireno.

10 Similarmente, se hacen reaccionar 2.71 g de N-ben-
cil-2-cloro-3,4-dimetoxifenetilamina y 2.33 g (0.015 mo-
les) de óxido de o-bromoestireno en metanol, para dar N-
-bencil-N-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etil-2-hidroxi-
-2-(2-bromofenil)etilamina. La última se convierte a su
15 clorhidrato, que se disuelve en 90 ml de metanol y se hi-
drogena sobre 1 g de paladio sobre carbono al 10% en 10 ml
de acetato de etilo a temperatura ambiente, durante 6 ho-
ras. La mezcla de reacción se filtra y se evapora al va-
cío para dejar clorhidrato de N-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxi-
fenil)etil-2-hidroxi-2-(2-bromofenil)etilamina.

20 Una solución de 4 g del clorhidrato anterior en
250 ml de ácido bromhídrico al 48%, se agita y se lleva a
reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora
al vacío para producir bromhidrato de 6-cloro-1-(2-bromo-
fenil)-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

25 El empleo de óxidos de trifluorometil-, fluoro-,
metil-, etil-, etoxiestireno dará los compuestos de esta
invención cuyas estructuras incluyen las correspondientes
porciones 1-fenílicas substituidas.

EJEMPLO 16

1
Una solución de 3.7 g de 6-cloro-7,8-dimetoxi-1-
-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 15 ml de áci
do fórmico y 10 ml de formaldehído, se lleva a reflujo du-
5 rante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora a seque-
dad, se agregan 20 ml de ácido clorhídrico 6 normal y la
solución se vuelve a evaporar a sequedad para dar un líqui
do. El último se trata con 20 ml de solución de hidróxido
de sodio al 10% y la mezcla se extrae con éter. El extrac
10 to secado se evapora para dar 6-cloro-7,8-dimetoxi-3-metil-
-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Se disuelven 2.6 g de la 3-metilbenzazepina ante-
riormente preparada, en 120 ml de cloruro de metileno seco
y se agregan gota a gota 6.8 g (0.027 moles) de tribromuro
15 de boro a -10°. La solución resultante se calienta a tem-
peratura ambiente y se agita durante 2 horas. El exceso de
tribromuro de boro se destruye con metanol, agregado gota
a gota mediante enfriamiento con hielo. La solución se lle
va a reflujo sobre el baño de vapor para separar el ácido
20 bromhídrico y después se evapora a sequedad para producir
bromhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-metil-1-fenil-2,3,
4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 247-249°.

EJEMPLO 17

25
Una muestra de 4 g de 3-bencil-6-cloro-7,8-dihidro
xi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (preparada
de la benzazepina 3-insubstituida por reacción con bromuro
de bencilo en presencia de carbonato de potasio), se disuel
30

1 ve en 50 ml de anhídrido acético y la solución se calienta
sobre un baño de vapor durante 1 hora. La mezcla de reac-
ción se enfría, se agrega agua helada y la solución se eva-
pora a sequedad. El residuo se tritura con acetato de eti-
lo, la solución se lava con agua, se seca y el solvente se
5 separa al vacío para dejar un aceite. El último se disuel-
ve en éter y el ácido clorhídrico etéreo se añade para pre-
cipitar clorhidrato de 3-bencil-6-cloro-7,8-diacetoxi-1-fe-
nil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

El compuesto diacetoxílico preparado anteriormente
10 3.5 g, se disuelve en 100 ml de etanol y se agrega 1 g de
paladio sobre carbono al 10%. La mezcla se hidrogena en un
aparato de Parr a 50%, bajo 3.5 kg/cm² de hidrógeno duran-
te 1 hora. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se
evapora para dar clorhidrato de 6-cloro-7,8-diacetoxi-1-fe-
15 nil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Alternativamente, se disuelven 10 g de bromhidrato
de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
-benzazepina en ácido trifluoroacético y se hacen reaccio-
nar con una cantidad estequiométrica de cloruro de acetilo
20 a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de reac-
ción se evapora y el residuo se recristaliza para dar el
derivado diacetoxílico deseado.

El empleo de otros anhídridos o cloruros alcanóili-
cos da varios derivados 7,8-alcanóílicos.

25

EJEMPLO 18

Usando los procedimientos de N-alquilación descri-
tos, pero usando 6-cloro-7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-te-
trahidro-1H-3-benzazepina como compuesto modelo, se prepa-
30

02117

1 ran los derivados N-alílico, N-butílico, N-amílico o N-2,2-
-dimetilalílico. La hidrólisis de los grupos metoxi como
se describió, da el compuesto 6-cloro-7,8-dihidroxílico
más activo.

5

EJEMPLO 19

El empleo de una cantidad estequiométrica de la 2-
fluoro-3,4-dimetoxifenetilamina en los procedimientos de
síntesis del ejemplo 2, da 6-fluoro-7,8-dimetoxi-1-fenil-
10 -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La hidrólisis con
tribromuro de boro como en el ejemplo 2 da 6-fluoro-7,8-
-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. El
empleo de 2-trifluorometil-3,4-dimetoxitolueno en el ejem-
plo 2, da 6-trifluorometil-7,8-dimetoxi-1-fenil-2,3,4,5-
15 -tetrahidro-1H-3-benzazepina y después de hidrólisis con
tribromuro de boro da 6-trifluorometil-7,8-dihidroxi-1-fe
nil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

20

EJEMPLO 20

25

Una mezcla de 4.84 g de hidruro de sodio al 50% en
aceite mineral y 70 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se
agitó a 65-70° durante 80 minutos. Después de dilución con
70 ml de tetrahidrofurano seco, la mezcla se enfrió a 0°
25 mientras se agregaba una solución de 19 g (0.093 moles) de
yoduro de trimetilsulfonio en 100 ml de sulfóxido de dime-
tilo. Se agregó rápidamente una solución de 12.6 g (0.0928
moles) de m-anisaldehído en 40 ml de tetrahidrofurano. Des
30 pués de agitar durante 15 minutos a 0° y 1-1/2 horas a 25°,

02117

1 la mezcla se vertió en 1-1/2 litros de suspensión de hielo/
agua y se extrajo bien con agua. Las capas orgánicas combi-
nadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentra-
ron para dar 13 g de epóxido crudo. Esto se mezcla con 13 g
de 2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)-etilamina y se calienta
5 a 110° durante 4 horas. El producto se cromatografía sobre
gel de sílice con 3% de metanol/cloroformo. Los cortes con
teniendo el producto se trataron para dar 1.9 g de N-[2-
-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etil]-2-hidroxi-2-(m-metoxi-
fenil)etilamina, p.f. 95.5-96.5°.

10 El congénere p-clorofenílico fundió a 99-100°. El
congénere p-metilfenílico fundió a 117-118°.

El intermediario de hidroxifenetilamina m-metoxi
substituido (1.7 g) en 25 ml de solución de ácido bromhí-
drico al 48%, se calentó a 135-140° durante 3 horas. El
15 solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en
alcohol metílico/2-propanol. Después de tratamiento con
carbón vegetal, el solvente se evaporó para dejar un jara-
be ámbar. Este se recogió en acetonitrilo/2-propanol y se
separó un sólido blanco por adición de éter. La recristali-
20 zación en acetonitrilo/éter dió 1.2 g de bromhidrato de 6-
-cloro-7,8-dihidroxi-1-(m-hidroxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-3-benzazepina, p.f. 195-200°.

El congénere p-clorofenílico fundió a 243-246°. El
congénere p-metilfenílico fundió a 250-253°.

25

EJEMPLO 21

Una mezcla de 8 g de 2-cloro-3,4-dimetoxifenetil-
30 amina y 5.25 g de bromuro de m-trifluorometil-alfa-metoxi-

1 fenetilo, se calienta a 100-105° durante 2-1/2 horas. El
producto se dividió entre acetato de etilo y solución de
bicarbonato de sodio al 5%. La capa orgánica se separó, se
lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se
5 hizo pasar sobre 350 g de gel de sílice con 1 a 2% de metanol/cloroformo. El producto resultante fue un aceite cuyo
clorhidrato fundió a 200-202°. La base oleosa (2.5 g) se
calentó con 50 ml de ácido bromhídrico al 48% y se trató
como antes para dar el bromhidrato de 6-cloro-7,8-dihidro
xi-1-(m-trifluorometilfenil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benza
10 zepina deseado, p.f. aproximadamente 250°.

Se hace reaccionar 6-bromo-7,8-dimetoxi-1-fenil-3-
-trifluoroacetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina (5 g,
preparada por reacción de anhídrido trifluoroacético en ben
ceno sobre el compuesto hidrogenado en N), con un exceso de
15 butilo de litio en éter como en el ejemplo 4, para dar el
aducto de sal de 6-litio-3-butilo de litio. Este interme-
diario se hace reaccionar sin aislamiento, con yodo. Des-
pués de hidrólisis con agua, se obtiene 6-yodo-7,8-dimeto-
xi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina. Este com-
20 puesto se trata con tribromuro de boro como en el ejemplo
3 para dar el derivado 7,8-dihidroxílico.

Se trata 2-cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído con
ácido bromhídrico para dar 2-cloro-3,4-dihidroxibenzaldehí
do que se convierte al derivado metilendioxi con dibromome
25 tano como se describió anteriormente. El producto se con-
densa con nitrometano y el nitro-etileno resultante se re-
duce para dar la fenetilamina. Este compuesto se condensa
con óxido de p-metoxiestireno para dar el intermediario de
30 alfa-hidroxifenetilamina que se hace reaccionar con un ex-

1 caso de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente du-
rante 18 horas, para dar 6-cloro-7,8-metilendioxi-1-fenil-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. Este compuesto se
desdobra utilizando tricloruro de boro como se describió
anteriormente, para dar 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-p-metoxi-
5 fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 22

10 Se hace lodo 1 g del bromhidrato de 6-cloro-7,8-di-
hidroxi-1-p-hidroxifenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepi-
na (ejemplo 8) en 200 ml de ácido trifluoroacético, y des-
pués se agregan 1.29 ml de bromuro de acetilo. La mezcla
se calienta a reflujo durante 2 horas y después se agita
durante 2 horas. Después de evaporación a sequedad, el re-
15 siduo se recoge en benceno y se concentra para dar un sólido
que se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar
bromhidrato de 6-cloro-7,8-diacetoxi-1-(p-acetoxifenil)-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; p.f. 214.5-217°,
0.77 g.

20

EJEMPLO 23

Una solución de 0.74 g (0.002 moles) de clorhidra-
to de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
25 -3-benzazepina, 0.55 g (0.0025 moles) de cloruro de p-tri-
fluorometilbenzoílo, 0.17 g (0.002 moles) de bicarbonato
de sodio y 40 ml de solución de acetona-agua 1:1, se agitó
durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se evaporó a se-
30 quedad. El residuo se extrajo con acetato de etilo. El ma-

1 terial extraído se purificó sobre una columna de gel de sílice usando metanol-acetato de etilo para dar 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-3-(p-trifluorometilbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 243-245° (descomposición).

5 Este compuesto (1.65, g, 0.00357 moles) en 120 ml de tetrahidrofurano, se agregó a 15 ml de hidruro de boro 1 M-tetrahidrofurano. Después de calentar a reflujo durante 2 horas se agregó metanol con 10 ml de ácido clorhídrico 6 normal. La solución se evaporó para dar un sólido
10 blanco que se disolvió en 50 ml de ácido clorhídrico 6 normal, se calentó a reflujo durante 1 hora y se evaporó de nuevo. El sólido blanco se purificó en metanol-acetato de etilo-éter para dar clorhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-3-(p-trifluorometilbencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 239-241° (descomposición).
15

Usando métodos similares, se prepararon 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-(p-metoxibenzoil)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 224-225°, y clorhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-(p-metoxibencil)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 190-193°.
20

EJEMPLO 24

Usando los métodos descritos en la presente, se prepararon los siguientes compuestos:
25

6-cloro-7,8-dimetoxi-1-fenil-3-alfa-tenoíl-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, líquido amarillo

6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-3-alfa-tenoíl-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, sólido verde
30

- 1 clorhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil-3-al
fa-tenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina, p.f. 238-240^o
- 6-cloro-7,8-dimetoxi-3-alfa-furoil-1-fenil-2,3,4,
5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, líquido amarillo
- 6-dihidro-7,8-dihidroxi-3-alfa-furoil-1-fenil-
5 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, sólido café
- clorhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-alfa-furil-
metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f.
239-240^o
- bromhidrato de 3-alil-6-cloro-1-(p-cloro-m-hidro-
10 xi-fenil)-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepi-
na, p.f. 183-186^o
- bromhidrato de 6-cloro-1-(p-cloro-m-hidroxifenil)-
7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f.
270-273^o
- 15 bromhidrato de 6-bromo-7,8-dihidroxi-1-(p-hidroxi-
fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 254^o (des-
composición)
- bromhidrato de 6-cloro-1-(m,m-dicloro-p-hidroxife-
nil)-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
20 p.f. 290-292^o
- bromhidrato de 6-bromo-7,8-diacetoxi-3-metil-2,3,
4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 224^o (descomposición)
- clorhidrato de 3-alil-6-cloro-1-(p-cloro-m-metoxi-
fenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
25 p.f. 263-265
- clorhidrato de 3-alil-6-cloro-1-(m-clorofenil)-
7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f.
30 192-194

1

clorhidrato de 6-cloro-1-(m-clorofenil)-7,8-dihidroxi-3-alfa-furilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 241-243^o

5

clorhidrato de 6-cloro-7,8-dimetoxi-3-alfa-furilmetil-1-(m-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 235-237^o

clorhidrato de 7,8-dihidroxi-1-(p-hidroxifenil)-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, se ablanda a 189^o, se descompone a 223^o

10

clorhidrato de 6-cloro-1-(m-clorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 160-163^o

fumarato de 6-cloro-1-(m-clorofenil)-7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 197-199^o

15

bromhidrato de 6-cloro-1-(m-clorofenil)-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 263-265^o

bromhidrato de 3-alil-6-cloro-1-(m-clorofenil)-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 258-260^o

20

clorhidrato de 6-cloro-7,8-dimetoxi-1-(m-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 136-140^o

fumarato de 6-cloro-7,8-dimetoxi-3-metil-1-(m-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 185-187^o

25

bromhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-metil-1-(m-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 263-265^o

30

clorhidrato de 3-alil-6-cloro-7,8-dimetoxi-1-(m-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 175-180^o

02117

1 clorhidrato de 3-alil-6-cloro-7,8-dihidroxi-1-(m-
metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 270-
-273º

5 clorhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-alfa-furil-
metil-1-(m-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina
262-265º

bromhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-metil-1-(m-
trifluorometilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
p.f. 264-266º

10

EJEMPLO 25IngredientesMg. por Cápsula

15	6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benza- zepina (como una sal ácida de adición)	125 (base libre)
	Estearato de magnesio	2
	Lactosa	200

20 Los ingredientes anteriores se mezclan concienzudamente y
se colocan en cápsulas de gelatina dura. Tales cápsulas se
administran oralmente a individuos que necesitan tratamien-
to, de 1 a 5 veces diariamente, para inducir actividad dopa-
minérgica.

25

30

1

EJEMPLO 26

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg. por Tableta</u>
5 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-fenil- -2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benza zepina (como una sal ácida de adición)	200 (base libre)
Almidón de maíz	30
Polivinilpirrolidona	12
Almidón de maíz	16
Estearato de magnesio	3

10 Los dos primeros ingredientes se mezclan concienzudamente y se granulan. Los gránulos obtenidos se secan, se mezclan con el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio y se comprimen a tabletas.

15 Las cápsulas o tabletas así preparadas se administran oralmente a un animal o ser humano que requiera estímulo de los receptores de dopamina ya sea centrales o periféricos, dentro de las escalas de dosis establecidas anteriormente. Similarmente, pueden formularse otros compuestos de la fórmula I y los ejemplos ilustrativos de la misma manera, para dar composiciones farmacéuticas útiles en los métodos de esta invención, con base en las características químicas y la actividad biológica relativa usando los métodos de prueba delineados.

25 Como se estableció anteriormente, la 6-cloro-7,8-dihidroxi-1-(p-hidroxifenil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benza
zepina es un agente dopaminérgico periférico muy activo. Su DE_{15} es de 0.3 mcg/kg en comparación con 3.5 para su congénere deshidroxílico. Es por lo tanto aproximadamente
30 10 veces más activo que el ingrediente activo de los ejem

1 plos 25 y 26. Es activo en la prueba de liberación renal de perro con fosfatomanol a 10 y 20 mg/kg oralmente, pero es inactivo a 10 mg/kg (i.p.) en la prueba de rotación en la rata.

5 El bromhidrato de 6-cloro-7,8-dihidroxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en la prueba de rotación en la rata tuvo una $DR_{500} = 0.03$ mg/kg (i.p.). La $DR_{1000} = 1.79$ mg/kg (p.o.) con efecto disminuido sobre el flujo sanguíneo real a la resistencia vascular. Una vez
 10 dopaminérgico central como en el ingrediente activo de los ejemplos 25 y 26.

15

20

25

30

1

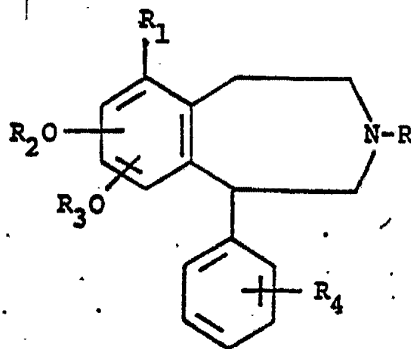
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5

1ª.- Método para preparar compuestos trisustituidos de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina de la fórmula estructural:

10



15

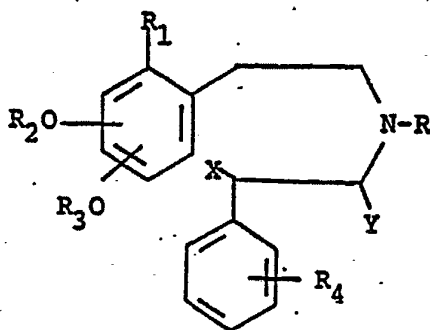
en donde R es hidrógeno, bencilo, hidroxietilo, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo inferior de 3 a 5 átomos de carbono, alcanóilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, propargilo, fenetilo, furoílo, tencóilo, furilmetilo, tienilmetilo, benzoílo o fenacilo, los anillos de fenilo, furilo o tienilo de los mismos estando opcionalmente substituidos; R₁ es halógeno o trifluorometilo; R₂ y R₃ son, cada uno, hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, alcanóilo inferior de 2 a 5 átomos de carbono o, cuando se toman en conjunto, metileno o etileno; y R₄ es hidrógeno o de 1 a 3 substituyentes del grupo que consiste

25

30
02117

1 de trifluorometilo, halógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, o acetoxi; o una sal no tóxica, farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende (1) ciclicizar un compuesto de la fórmula estructural

5



10

en donde X es hidroxilo o su equivalente funcional, Y es H o = O, y R, R₁, R₂, R₃ y R₄ son aquellos grupos definidos anteriormente que son estables bajo las condiciones de ciclización; (2) reducir el grupo amido, si está presente, en el producto de ciclización del paso 1 en donde Y es =O; (3) separar opcionalmente cualesquiera grupos protectores O o N del producto de los pasos 1, 2 o 5, usando reacciones convencionales; (4) acilar o alquilar en O- o N-, opcionalmente, el producto de los pasos 1, 2, 3 o 5, usando reacciones convencionales; y (5) formar opcionalmente una sal del producto de los pasos 1, 2, 3 o 4, usando reacciones convencionales.

25

2ª.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ es cloro.

3ª.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ es cloro, R₂ y R₃ son hidrógeno, R₂O y R₃O están en las posiciones 7 y 8, R es

1 metilo y R⁴ es hidrógeno.

4^a.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ es cloro, R² y R³ son hidrógeno, R⁰ y R⁰ están en la posición 7 y 8, R² es hidrógeno y R⁴ es p-hidroxi.

5 5^a.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque se forma una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable.

10 6^a.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque se forma la sal clorhidrato.

15 7^a.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque en el paso de ciclización se usa ácido trifluoroacético-ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, anhídrido trifluoroacético, ácido sulfúrico, trifluoruro de boro o ácido bromhídrico.

8^a.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque en el paso 3 de la reivindicación 1 se usa ácido bromhídrico, tricloruro de boro o tribromuro de boro.

20 9^a.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque en el paso 4 de la reivindicación 1 puede usarse ya sea formilación reductiva o anhídrido, cloruro o bromuro acético.

25 10^a.- Método para preparar compuestos trisustituidos de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

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

1

Esta Memoria consta de cuarenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11. NOV. 1977.

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30