

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
21	469164		
23	FECHA DE PRESENTACION		
	26-4-78		

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

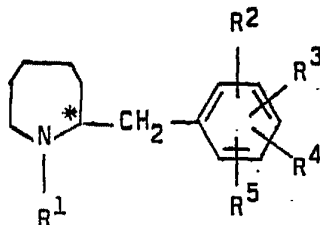
**PATENTE DE INVENCION**

60 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77 229	29 Abril 1977	Luxemburgo
3397/77	27 Julio 1977	Dinamarca
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de 2-bencil-perhidroazepinas"		
71 SOLICITANTE (S)		
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik Gesellschaft mit beschränkter Haftung		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz, (Alemania)		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Klaus Eistetter, Dr. Hartmann Schaefer y Dr. Heinz Günter Menge		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Carlos Fernández Candelas		

El invento concierne a un procedimiento para la -  
preparación de 2-bencil-perhidroazepinas, que eventualmente  
también están sustituidas una o varias veces en el anillo -  
fenílico para medicamentos que los contienen.

5 En el marco de un trabajo acerca de reacciones de  
eliminación, L.P.A. Fery y L. Wilputte-Steinart [Bull. Soc.  
Chim. Belg. 73 (1964) 154-165] informan acerca de la forma  
ción de 1-metil-2-bencilhexametenimina, sin que se asocie  
con este compuesto ningún efecto. La formación del compues-  
10 to se efectuaba sólo en una cantidad tan pequeña, que única  
mente podía ser identificado como derivado, en forma del pi  
crato y metoyoduro. En la memoria de publicación alemana -  
DT-OS 2.548.053 se reivindican bencil-1-benzhidrilezahete -  
rociclos sustituidos en  $\alpha$  saturados, pero sólo se describen  
15 bencil-1-benzhidrilazetidinas sustituidas en  $\alpha$ , que deban -  
servir para el tratamiento de la obesidad. Se ha encontrado  
ahora que 2-bencilperhidroazepinas eventualmente sustituí -  
das tienen valiosas propiedades farmacológicas, que las ha-  
cen industrialmente utilizables.

20 Es objeto del invento un procedimiento para la -  
preparación de 2-bencil-perhidroazepinas de la fórmula gene  
ral I



(I),

en donde  $R^1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico, un grupo cicloalcoholalcoholo o un grupo aralcoholo;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes entre sí y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo amino eventualmente sustituido, un grupo nitro, un grupo fenilo eventualmente sustituido, no siendo  $R^1$  metilo cuando  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado de hidrógeno, y sus sales por adición de ácido.

Como radicales hidrocarbonados alifáticos entran en consideración radicales alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono. Radicales alcoholo de cadena recta son los radicales metilo, etilo, propilo, alilo, propinilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, de los cuales se prefieren los de 1 a 6, especialmente los de 1 a 3, átomos de carbono. Radicales alcoholo ramificados con 3 a 7 átomos de carbono, son por ejemplo los radicales isopropilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo o 2-etil-3-metilbutilo, de los cuales se prefieren los de 3 a 5, sobre todo de 3 átomos de carbono. Como radicales hidrocarbonados alicíclicos entran en consideración radicales cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, de los cuales se prefieren los de 5 a 6 átomos de carbono.

Como grupos cicloalcoholalcoholo entran en consideración los de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholo y 3 a 7 átomos de carbono en el radical cicloalcoholo, de los cuales se prefieren los de 1 a 2 átomos de carbono -  
5 en el radical alcoholo y 3 a 5 átomos de carbono en el radical cicloalcoholo. Grupos cicloalcoholalcoholo selectos son el grupo ciclopropilmetilo y el grupo ciclobutilmetilo.

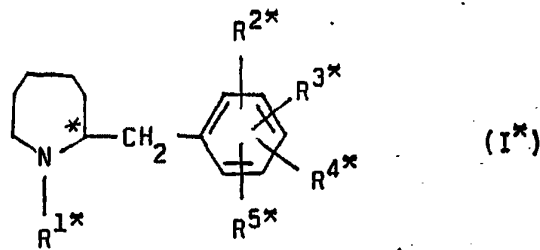
Como grupos aralcoholo entran en consideración -  
los portadores de grupos arilo, que contienen hasta 12 átomos de carbono, y grupos alcoholo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, de los cuales se prefieren los que tienen 6 átomos de carbono en el radical arilo y 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholo, sobre todo con 1 átomo de carbono en el radical alcoholo. A modo de ejemplo se mencionarán los grupos bencilo, fenetilo y fenilpropilo, de los cuales se prefiere el grupo bencilo. Los grupos aralcoholo están eventualmente también sustituidos, de los cuales se prefieren los monosustituidos en el radical arilo, entre otros con átomos de halógeno, tales como átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcoholo y/o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán los grupos para-clorobencilo, meta-clorobencilo, para-bromobencilo, orto-fluorobencilo, para-fluorobencilo, para-metilbencilo, para-metoxibencilo. Entre los grupos aralcoholo sustituidos en el grupo alcoholo se prefieren los grupos arilhidroxialcoholo y -  
15 especialmente los grupos ariloxoalcoholo, a modo de ejemplo se mencionarán los grupos benzoilmetilo, 2-benzoiletilo, 3-

benzoilpropilo, preferiblemente el grupo 3-(para-clorobenzoil)propilo, especialmente el grupo 3-(para-fluorobenzoil)propilo. Como átomos de halógeno  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ó  $R^5$  entren en consideración flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro, bromo y especialmente cloro. Como grupos alcohol o grupos alcoxi  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ó  $R^5$  se mencionarán, entre otros, los que tienen 1 a 4 átomos de carbono, de los cuales se prefieren los de 1 a 3 átomos de carbono y sobre todo los que tienen 1 átomo de carbono. Como grupos aciloxi entren en consideración, entre otros, grupos  $-O-CO-R^1$ , en los cuales  $R^1$  tiene el significado precedentemente indicado, de los cuales se prefieren los grupos alcanoiloxi con 1 a 7, especialmente con 2 a 5, átomos de carbono, sobre todo el grupo acetilo. Junto al grupo amino no sustituido entran en consideración, como sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ó  $R^5$ , también grupos amino sustituidos, de los cuales a modo de ejemplo se mencionarán grupos alcoholamino y dialcoholamino con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, átomos de carbono en el radical alcohol así como grupos acilamino con los grupos acilo usuales utilizados para la protección de grupos amino, tales como grupos alcanóilo con 2 a 5 átomos de carbono. Como sustituyentes  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ó  $R^5$  entran en consideración junto con el grupo fenilo no sustituido, también grupos fenilo sustituidos con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, alcohol y/o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, de los cuales se prefieren los grupos fenilo sustituidos en posición para, tales como los grupos pa-

ra-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-hidroxifenilo y para-metoxifenilo.

Como sales entran en consideración todas las sales por adición de ácido. Se mencionarán de modo especial las sales farmacológicamente compatibles de los ácidos orgánicos e inorgánicos usualmente utilizados en la galénica. Sales farmacológicamente incompatibles son transformadas, por procedimientos conocidos para el experto, en sales farmacológicamente compatibles. Como tales son apropiadas por ejemplo sales por adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua, tales como el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato, gluconato, benzoato, hibenzato = [2-(4-hidroxibenzoil)-benzoato], fendizoato = [orto-[2'-hidroxi-4-bifenilil)-carbonil]-benzoato], propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartrato, amonato = (4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfonato), embonato = (1,1'-metilen-bis-2-hidroxi-3-naftoato), metembonato, estearato, tosilato = (para-toluensulfonato), 2-hidroxi-3-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, mesilato = (metansulfonato), además sales con bumetanid = (ácido 3-(butilamino)-4-fenoxi-5-sulfamoil-benzoico), furosemid = (ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico), besunid = (ácido 4-bencil-3-(butilamino)-5-sulfamoil-benzoico), piretanid = (ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico), ácido etacrínico = (ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético), ácido tienílico = (ácido [2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxi]-acético), etc.

Una forma de realización del invento la constituye  
 en 2-bencil-perhidro-azepinas de la fórmula general I<sup>x</sup>



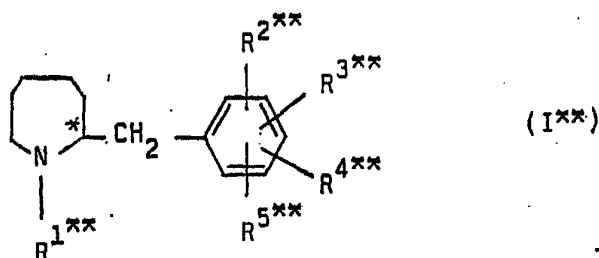
en donde R<sup>1x</sup> significa un átomo de hidrógeno, un radical -  
 5 hidrocarbonado alifático de cadena recta o ramificada con  
 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholalcoholo con  
 1 a 2 átomos de carbono en el radical alcoholo y 3 a 5 áto-  
 mos de carbono en el radical cicloalcoholo, o un grupo fe-  
 nilalcoholo eventualmente sustituido una vez con 1 a 4 áto-  
 10 mos de carbono en el radical alcoholo,

R<sup>2x</sup> significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un -  
 grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alco-  
 xilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcenoiloxi con 2  
 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialcoholila-  
 15 mino con 1 a 2 átomos de carbono por cada radical alcoholo  
 o un grupo nitro, un grupo fenilo, eventualmente sustituf-  
 do en posición para,

R<sup>3x</sup>, R<sup>4x</sup> y R<sup>5x</sup> significan un átomo de hidrógeno, un átomo  
 de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 4  
 20 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de car-  
 bono, un grupo alcenoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un  
 grupo amino, un grupo dialcoholilamino con 1 a 2 átomos de -

carbono por cada radical alcoholo o un grupo nitro, representando un átomo de hidrógeno por lo menos uno de los sustituyentes en posición 2 ó 6 del grupo bencilo, y sus sales por adición de acido.

5 Otre forma de realización del invento la constituyen 2-bencilperhidroazepinas de la fórmula general I<sup>\*\*</sup>



en donde

R<sup>1\*\*</sup> significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbónico alifático de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholoalcoholo con 1 a 2 átomos de carbono en el radical alcoholo y 3 a 5 átomos de carbono en el radical cicloalcoholo o un grupo fenalcoholo eventualmente sustituido una vez con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholo;

R<sup>2\*\*</sup>, R<sup>3\*\*</sup>, R<sup>4\*\*</sup> y R<sup>5\*\*</sup> significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanóiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialcoholilamino con 1 a 2 átomos de carbono por cada radical alcoholo, un grupo nitro

o un grupo fenilo eventualmente sustituido en posición para, representando un átomo de hidrógeno por lo menos uno de los sustituyentes en posición 2 ó 6 del grupo bencilo, y sus sales por adición de ácido.

5                   Otras formas de realización del invento la constituyen las 2-bencil-perhidroazepinas de las fórmulas generales I<sup>x</sup> o I<sup>xx</sup> en las cuales R<sup>1x</sup>, R<sup>2x</sup>, R<sup>3x</sup>, R<sup>4x</sup> y R<sup>5x</sup> o R<sup>1xx</sup>, R<sup>2xx</sup>, R<sup>3xx</sup>, R<sup>4xx</sup> y R<sup>5xx</sup> tienen los significados precedentemente indicados, en que por lo menos uno, preferiblemente dos, de los sustituyentes R<sup>3x</sup>, R<sup>4x</sup> o R<sup>5x</sup> o bien R<sup>3xx</sup>, R<sup>4xx</sup> o R<sup>5xx</sup> y por lo menos uno de los sustituyentes en posición 2 ó 6 del grupo bencilo significan un átomo de hidrógeno, y sus sales por adición de ácido.

15                   2-bencil-perhidroazepinas preferidas de la fórmula general I<sup>x</sup> son aquellas en que R<sup>1x</sup> significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, un radical alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalcoholmetilo con 3 a 5 átomos de carbono en el grupo  
20                   cicloalcoholo o un radical bencilo eventualmente sustituido en posición para con halógeno, metilo o metoxi, R<sup>2x</sup> significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo nitro, R<sup>3x</sup> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,  
25                   un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo nitro, estando los sustituyentes R<sup>2x</sup> y R<sup>3x</sup> preferiblemente en las posiciones 2, 3 y/o 4,

$R^{4*}$  y  $R^{5*}$  representan un átomo de hidrógeno, y sus sales - por adición de ácido.

2-bencil-perhidroazepinas selectas de la fórmula  $I^*$  son aquéllas en que

5  $R^{1*}$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilmetilo o un grupo bencilo,  $R^{2*}$  significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo nitro;  $R^{3*}$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, 10 un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo nitro, en que los sustituyentes  $R^{2*}$  y  $R^{3*}$  están preferiblemente en posiciones 2, 3 y/o 4,  $R^{4*}$  y  $R^{5*}$  representan un átomo de hidrógeno, y sus sales por adición de ácido.

15 2-bencil-perhidroazepinas preferidas de la fórmula general  $I^{**}$  son aquéllas en que  $R^{1^{**}}$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta con 2 a 3 átomos de carbono, un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalcohilmetilo con 3 a 5 átomos de carbono en el grupo cicloalcohilo o un radical bencilo eventualmente sustituido en posición para con halógeno, metilo o metoxi, 20  $R^{2^{**}}$  y  $R^{3^{**}}$  son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo nitro, estando los sustituyentes  $R^{2^{**}}$  y  $R^{3^{**}}$  preferiblemente en posición 2, 3 y/o 4;  $R^{4^{**}}$  y  $R^{5^{**}}$  representan un átomo de hidrógeno, 25

y sus sales por adición de ácido.

2-bencil-perhidroazepinas selectas de la fórmula general I<sup>\*\*</sup> son aquéllas en las cuales

R<sup>1\*\*</sup> significa un átomo de hidrógeno, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilmetilo o un grupo bencilo,

R<sup>2\*\*</sup> y R<sup>3\*\*</sup> son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo nitro, estando los sustituyentes R<sup>2\*\*</sup> y R<sup>3\*\*</sup> preferiblemente en posición 2, 3 y/o 4;

R<sup>4\*\*</sup> y R<sup>5\*\*</sup> representan un átomo de hidrógeno, y sus sales por adición de ácido.

2-bencil-perhidroazepinas especialmente preferidas son las de la fórmula general I<sup>\*</sup>, en las cuales

R<sup>1\*</sup> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo isopropilo o un grupo ciclopropilmetilo,

R<sup>2\*</sup> significa un átomo de cloro en posición 2, 3 ó 4 o un grupo amino en posición 4;

R<sup>3\*</sup>, R<sup>4\*</sup> y R<sup>5\*</sup> representan un átomo de hidrógeno, y sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Representantes selectos de los compuestos según el invento son:

- 2-(2-clorobencil)-1-metil-perhidroazepina,
- 2-(4-(clorobencil)-perhidroazepina,
- 2-(4-clorobencil)-1-isopropil-perhidroazepina,
- 2-(4-clorobencil)-1-metil-perhidroazepina,

2-bencil-1-ciclopropilmetil-perhidroazepina,  
2-bencil-perhidroazepina,  
2-(4-aminobencil)-perhidroazepina,  
y sus sales por adición de ácido farmacológicamente compati-  
bles.

Las 2-bencil-perhidroazepinas de las fórmulas general I o I<sup>\*</sup> y I<sup>\*\*</sup> poseen junto al átomo de carbono de -  
signado por ( x ) un centro de quiralidad. Por lo tanto, el  
invento abarca tanto los racematos como también los enan-  
tímeros y sus mezclas.

Las 2-bencil-perhidroazepinas eventualmente sus-  
tituidas de la fórmula general I o de las formas de reali-  
zación I<sup>\*</sup> y I<sup>\*\*</sup> poseen valiosas propiedades, que las hacen  
industrialmente utilizables. Por un lado, estos compuestos  
y la 2-bencil-1-metil-perhidroazepina así como sus sales -  
farmacológicamente, es decir biológicamente, compatibles -  
tienen pronunciadas propiedades farmacológicas, especial -  
mente afectos sobre el sistema nervioso central, sobre la  
tensión sanguínea y sobre la algesia de animales de sangre  
caliente, y por otro lado pueden ser transformados en otras  
2-bencil-perhidroazepinas de la fórmula general I, y cons-  
tituyen por lo tanto valiosos productos intermedios para -  
la preparación de compuestos farmacológicamente activos de  
la fórmula general I o de las formas de realización I<sup>\*</sup> y  
I<sup>\*\*</sup> así como de sus sales farmacológicamente compatibles.

La actividad sobre el sistema nervioso central de  
las 2-bencil-perhidroazepinas y de las sales farmacológica

mente compatibles se extiende a la estimulación central, al aumento de vigilancia, a la activación de la propulsión normal e inhibida patológicamente de animales de sangre caliente. Junto a ello algunos representantes tienen un intenso efecto analgésico o un efecto que influye sobre la tensión sanguínea.

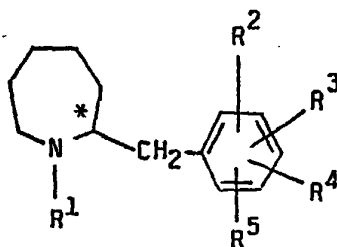
La excelente y amplia actividad farmacológica de las 2-bencil-perhidroazepinas hace posible su empleo en la medicina tanto humana como también veterinaria, pudiendo ser utilizadas para la profilaxia de trastornos o para el tratamiento de síntomas que ya hayan aparecido.

Como indicaciones para el sector medicinal humano se mencionarán en el caso de hombres y en el caso de mujeres pobreza de estímulos, disminución de vigilancia, depresiones de psicosis orgánicas en procesos cerebrales de involución, déficit de rendimiento, perturbaciones de tensión sanguínea y estados de agotamiento así como estados dolorosos, y en el caso de niños de inhibición del desarrollo mental y psíquicos así como dificultades para aprender.

Para el sector medicinal veterinario entran en consideración como indicaciones la disminución del rendimiento y estados dolorosos. Por ejemplo, se pueden tratar animales superiores, tales como animales útiles y animales domésticos.

Objeto del invento son también medicamentos, que contienen las 2-bencil-perhidroazepinas de la fórmula

la general I



en donde  $R^1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical -  
 hidrocarbonado alifático o alicíclico, un grupo cicloalco-  
 5 hilalcohilo o un grupo aralcohilo;  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y significan un  
 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo,  
 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi,  
 un grupo amino eventualmente sustituido, un grupo nitro,  
 10 un grupo fenilo eventualmente sustituido, y/o sus sales por  
 adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Medicamentos preferidos son aquéllos que contie-  
 nen las 2-bencil-perhidroazepinas de las formas de reali-  
 zación I<sup>x</sup> o I<sup>xx</sup> o sus representantes preferidos y/o las -  
 15 correspondientes sales por adición de ácido farmacológica-  
 mente compatibles.

Los medicamentos son preparados de acuerdo con -  
 procedimientos en sí conocidos. Como medicamentos pueden  
 emplearse los nuevos compuestos como tales o eventualmen-  
 20 te en combinación con sustancias excipientes farmacéuticas  
 apropiadas. Si los nuevos preparados farmacéuticos, además

de las sustancias activas, contienen sustancias excipientes farmacéuticas, el contenido de sustancia activa de estas mezclas es de 5 a 95, preferiblemente 25 a 75 % en peso de la mezcla total.

5           En coincidencia con el invento, en el sector medicinal humano y veterinario las sustancias activas pueden emplearse y administrarse en cualquier forma deseada, por ejemplo sistémica o tópica, con la condición de que se garanticen la formación o mantenimiento de suficientes niveles sanguíneos y tisulares o concentraciones locales de 2-  
10   bencil-perhidroazepinas. Esto puede lograrse mediante administración por vía oral, rectal o parenteral en dosis apropiadas. Sin embargo, los nuevos medicamentos pueden administrarse también por vía local. Ventajosamente, el preparado farmacéutico de la sustancia activa se presenta en do-  
15   sis unitarias, que están acomodadas a la deseada administración.

          Una dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una tableta, una gragea, una cápsula, un supositorio o una  
20   cantidad volumétrica dosificada de un polvo, de un granulado, de una solución, de una emulsión, de una suspensión, de un sol o de un gel.

          Como "dosis unitaria" en el sentido del presente invento se entiende una unidad físicamente determinada,  
25   que contiene una cantidad individual del componente activo en combinación con una sustancia excipiente farmacéutica, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una frac -

ción o a un múltiplo de una dosis individual terapéutica. Una dosis individual contiene preferiblemente la cantidad de sustancia activa, que es administrada en una aplicación y que corresponde habitualmente a una dosis diaria plena, a una mitad, a una tercera parte o a una cuarta parte de dicha dosis diaria. Cuando para una administración terapéutica individual sólo se necesita una fracción, tal como la mitad o una cuarta parte, de la dosis unitaria, la dosis unitaria puede ser divisible ventajosamente por ejemplo en forma de una tableta con entalladura de rotura.

Los preparados farmacéuticos de acuerdo con el invento, cuando se presentan en dosificaciones unitarias y son pertinentes para la administración por ejemplo a seres humanos, contienen aproximadamente 1 a 200 mg, más preferiblemente 2,5 a 100 mg y especialmente 5 a 50 mg de sustancia activa.

En general, tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria se ha manifestado como ventajoso administrar la o las sustancias activas, en el caso de administración por vía oral, en una dosis diaria de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 12, preferiblemente 0,14 hasta 5,7, especialmente 0,3 a 3 mg/kg de peso corporal, eventualmente en forma de varias dosis individuales, preferiblemente 1 a 3 dosis individuales, para lograr los resultados deseados. Una dosis individual contiene la o las sustancias activas en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3,0, preferiblemente 0,04 a

1,5, especialmente 0,07 a 0,7 mg/kg de peso corporal.

En el caso de un tratamiento por vía parenteral, por ejemplo, de una depresión aguda o de un intenso estado doloroso, pueden pasar a utilizarse dosificaciones similares. En esta terapia se administran aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg de sustancia activa.

Para una administración por vía local entran en consideración preparados en solución farmacológicamente compatible, por ejemplo solución acuosa, que contienen aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, preferiblemente 0,2 a 3, especialmente 0,5 a 2% en peso de sustancia activa.

La administración terapéutica de los preparados farmacéuticos se efectúa en el caso de medicación permanente en general en momentos fijamente establecidos, por ejemplo 1 a 4 veces por día, por ejemplo en cada caso después de las comidas y/o por la noche. En casos agudos la medicación se efectúa en un momento variable. En determinadas condiciones puede ser necesario desviarse de las dosificaciones mencionadas, a saber dependiendo del tipo, del peso corporal y de la edad del individuo a tratar, del tipo y de la gravedad de la enfermedad, del tipo del preparado y de la aplicación del medicamento así como del espacio de tiempo o intervalo, dentro del cual se efectúa la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos que la cantidad mencionada de sustancia activa, mientras que en otros casos se daba

sobrepasar la cantidad de sustancia activa arriba indicada. La fijación de la dosificación óptima en cada caso ne  
cesaria y del modo de aplicación de las sustancias acti -  
vas puede, sin embargo, realizarse en cualquier momento  
5 por parte de un especialista con base de sus conocimien-  
tos de la especialidad.

Los preparados farmacéuticos consisten en gene-  
ral en las sustancias activas de acuerdo con el invento y  
en excipientes o vehículos medicamentosos o no tóxicos far-  
10 macéuticamente compatibles, que pasan a utilizarse como -  
adición a las mezclas o agentes diluyentes en forma sólida,  
semisólida o líquida, o como agentes de revestimiento,  
por ejemplo en forma de una cápsula, de un revestimiento  
de tabletas, de una bolsa o de otro receptáculo, para el  
15 componente terapéuticamente activo. Una sustancia excipien-  
te puede servir, por ejemplo, como inductor para la in-  
gestión de medicamentos por el cuerpo, como agente auxi-  
liar de formulación, como agente edulcorante, como correc-  
tor del sabor, como colorante o como agente de conserva-  
20 ción.

Para la administración por vía oral entran en  
consideración, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas -  
duras y blandas, por ejemplo de gelatina, polvos dispersa-  
bles, granulados, suspensiones acuosas y oleosas, emulsio-  
25 nes, soluciones o jarabes.

Las tabletas pueden contener agentes diluyentes  
inertes, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de cal-

cio, fosfato de sodio o lactosa; agentes de granulación y de reparto, por ejemplo fécula de maíz o alginatos; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de aluminio o magnesio, talco o aceite de silicona. Adicionalmente pueden estar provistos con un revestimiento, el cual puede estar constituido también de modo tal que tenga una disolución y una resorción retardadas del medicamento en el tracto gastrointestinal y por consiguiente se logre por ejemplo una mejor compatibilidad, prolongación del efecto o un retardo. Las cápsulas de gelatina pueden contener el medicamento mezclado con un agente diluyente sólido, por ejemplo carbonato de calcio o caolín, o un agente diluyente oleoso, por ejemplo aceite de oliva, de cacahuete o de parafina.

Las suspensiones acuosas pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto o goma acacia; agentes dispersantes y humectantes, por ejemplo estearato de polioxietileno, heptadecastilenoxicetanol, monooleato de polioxietilensorbita, monooleato de polioxietilensorbitán o lecitina; agentes de conservación, por ejemplo hidroxibenzoatos de metilo o de propilo, agentes saporíferos; agentes edulcorantes por ejemplo sacarosa, lactosa, ciclamato de sodio, dextrosa, jarabe de azúcar invertido, etc.

Las suspensiones oleosas pueden contener, por ejemplo, aceite de cacahuete, de oliva, de sésamo, de coco o de

parafina y agentes espesantes, tales como por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico; y además agentes edulcorantes, agentes saporíferos y antioxidantes.

5 Los polvos y granulados dispersables en agua pueden contener los medicamentos en mezcla con agentes dispersantes, humectantes y de suspensión, por ejemplo con los antes mencionados, así como con agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

10 Las emulsiones pueden contener, por ejemplo, aceite de oliva, de cacahuete o de parafina junto con agentes emulsionantes, tales como por ejemplo goma acacia, goma tragacanto, fosfátidos, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, y agentes edulcorantes y saporíferos.

15 Para la administración por vía rectal de los medicamentos entran en consideración supositorios que son preparados con ayuda de aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

20 Para la administración por vía parenteral de los medicamentos sirven suspensiones acuosas inyectables de modo estéril, soluciones isotónicas de sal u otras soluciones, que pueden contener los agentes dispersantes o humectantes y/o agentes diluyentes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

25 Los geles, soles o tabletas, apropiados para el tratamiento por vía local pueden contener, además de la o las sustancias activas, las sustancias excipientes usuales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón

nes, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias.

Los polvos para espolvorear y aerosoles pueden -  
5 contener, además de la o las sustancias activas, las sus-  
tancias excipientes usuales, por ejemplo lactosa, talco, -  
ácido silícico hidróxido de aluminio, silicato de calcio y  
polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los aero-  
10 soles pueden contener adicionalmente los agentes de propul-  
sión usuales, por ejemplo hidrocarburos clorofluorados.

La o las sustancias activas pueden presentarse --  
eventualmente con una o varias de las sustancias excipien-  
tes arriba indicadas, también en forma microencapsulada.

Además de las 2-bencil-perhidroazepinas, los prepa-  
15 rados farmacéuticos pueden contener por ejemplo uno o varios  
componentes farmacológicamente activos de otros grupos de me-  
dicamentos, por ejemplo estimulantes suaves, tales como ca-  
feína; analgésicos, tales como aminofenazona, ácido acetil  
salicílico, d-propoxifeno; antidepresores, tales como diben-  
20 zepin, doxepin, maprotilin, amitriptilín, nortriptilín, meli-  
trace, tranquilizantes, tales como diazepam, clorodiazepóxi-  
do, meprobramato; agentes activadores de la circulación san-  
guínea cerebral y/o tónicos o reconstituyentes tales como -  
ácido glutámico, vitaminas o sus combinaciones.

25 Otro objeto del invento es un procedimiento para  
el tratamiento de animales mamíferos, que sufren de perturba-  
ciones primarias o secundarias del sistema nervioso central,

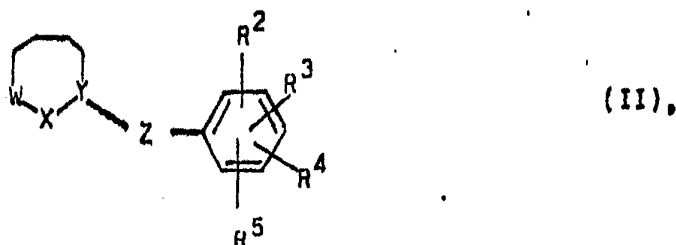
de modificaciones enfermizas de la tensión sanguínea y/o de dolores, el cual está caracterizado porque el animal mamífero atacado se administra una cantidad eficaz sobre el sistema nervioso central, que regula la tensión sanguínea y/o que actúa de manera analgésica y/o reguladora de la tensión sanguínea, y farmacológicamente compatible, de una o varias 2-bencil-perhidroazepinas y/o de sus sales farmacológicamente compatibles.

Los productos intermedios de la fórmula general I o de las formas de realización I\* ó I\*\* se pueden transformar, según métodos conocidos, en compuestos farmacológicamente eficaces de la fórmula general I, tal como se expone con los siguientes ejemplos. Así entre otras cosas, a partir de las bases libres se obtienen las sales por adición de ácido por reacción con el correspondiente ácido. Eteres, es decir los compuestos, en los cuales uno o varios de los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan un grupo alcoxi o dos sustituyentes contiguos R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan en común un grupo alcoholidendioxi, son transformados en los grupos hidroxílicos libres por hidrólisis ácida, por ejemplo con halogenuro de hidrógeno. Esteres, es decir los compuestos en los cuales uno o varios de los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan un grupo aciloxi, son transformados por hidrólisis alcalina, por ejemplo con hidróxido de sodio, en los compuestos hidroxílicos libres. Los compuestos hidroxílicos libres, es decir aquéllos en los cuales uno o varios de los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan un grupo OH, pueden ser ete-

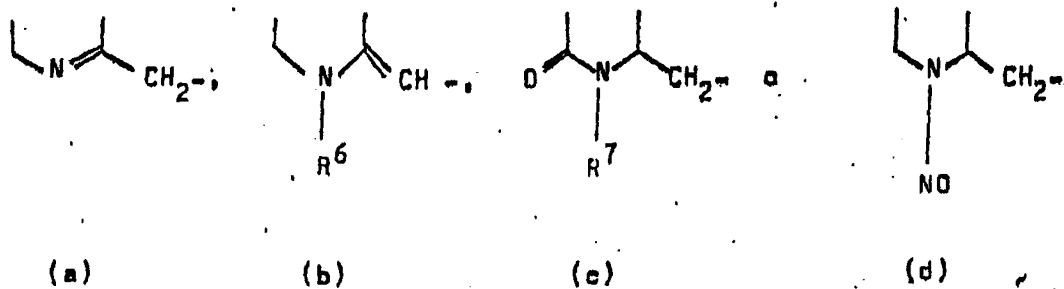
rificados o esterificados.

Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de las 2-bencil-perhidroazepinas de la fórmula general I o de sus formas de realización I\* ó I\*\*, y sus sales por adición de ácido el cual está caracterizado porque:

A) se reduce un 2-bencil-azacicloheptano de la fórmula general II.

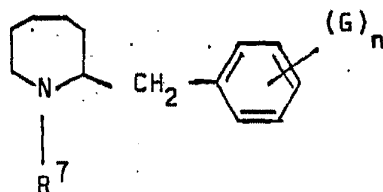


en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados arriba indicados y



$R^6$  significa un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico, un grupo cicloalcoholalcohilo o un grupo aralcohilo -  
 y  $R^7$  significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarb<sup>o</sup>  
 nado alifático o alicíclico o un radical cicloalcoholalcohilo  
 5 lo, y eventualmente a continuación se alcohola en N o se -  
 desalcohila en N y/o se funcionaliza y/o la base libre obtenida o sus sales por adición de ácido se transforman de modo usual unas en otras, o

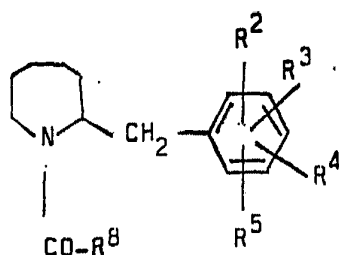
B) se funcionaliza un 2-bencil-azacicloheptano de la fórmula  
 10 general III



(III),

en donde  $R^7$  tiene los significados arriba indicados y G significa un átomo de hidrógeno o un precursor de un grupo funcional y n significa un número entero de 1 a 4, preferiblemente  
 15 de 1 a 2, especialmente de 1, y eventualmente a continuación se alcohola en N o se desalcohila en N y/o la base libre obtenida o sus sales por adición de ácido se transforman de modo usual unas en otras; o

C) se reduce un N-acil-2-bencil-azacicloheptano de la fórmula  
 20 la general IV



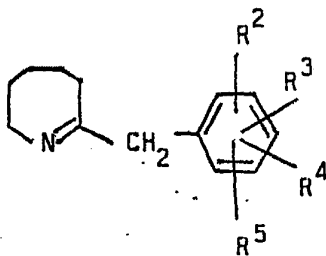
en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados arriba indicados, y  $R^B$  significa un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico, un radical cicloalcoholalcoholo, un radical fenilo o fenalcoholo eventualmente sustituido, y eventualmente a continuación se funcionaliza y/o se desalcohila en N y/o la base obtenida o sus sales por adición de ácido se transforman de modo usual unas en otras.

La reducción de los 2-bencil-azacicloheptanos sustituidos de las fórmulas generales IIa, b y d se efectúa preferiblemente con hidrógeno en disolventes orgánicos, tales como los que son habituales para el experto en reacciones de hidrogenación, por ejemplo etanol, metanol, ciclohexano, isopropanol, dimetilformamida, en presencia de catalizadores metálicos, por ejemplo platino, platino sobre carbón activo, paladio, paladio sobre carbón activo níquel Raney, a presiones de aproximadamente 1 a 500 atmósferas, y temperaturas alrededor de la temperatura ambiente, por ejemplo de 0 a 50°C. La reducción de los compuestos de las fórmulas IIa y b se efectúa alternativamente en forma de sus sales por adición de áci

do en solución acuoso-alcohólica con borohidruro de sodio -  
del modo habitual para el experto (véase "Enamines: Synthesis,  
Structure and Reactions" editado por A. Gilbert Cook páginas  
185 y siguientes; MARCEL DEKKER, Nueva York y Londres 1969).

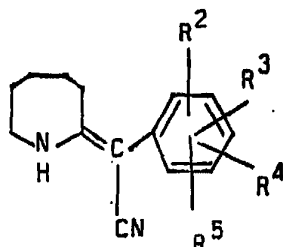
5 La reducción de los compuestos IIc se efectúa con hidruro de  
aluminio y litio en disolventes inertes, tales como éteres,  
por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dime-  
toxietano o dietilenglicoldietiléter, a temperaturas entre -  
0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferi-  
10 blemente entre 20 y 70°C. La reducción de los compuestos II d  
se efectúa alternativamente por reacción con halogenuros de  
hidrógeno, preferiblemente cloruro de hidrógeno, en disolven-  
tes inertes, por ejemplo benceno, por analogía al procedi-  
miento descrito en Synthesis 1976, 540-41.

15 Los compuestos de la fórmula general IIa, a emplear  
como compuestos de partida



(IIa),

en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados arriba indi-  
cados se obtienen por ejemplo por reacción de 2-bencilidena  
20 zacicloheptanos de la fórmula general V



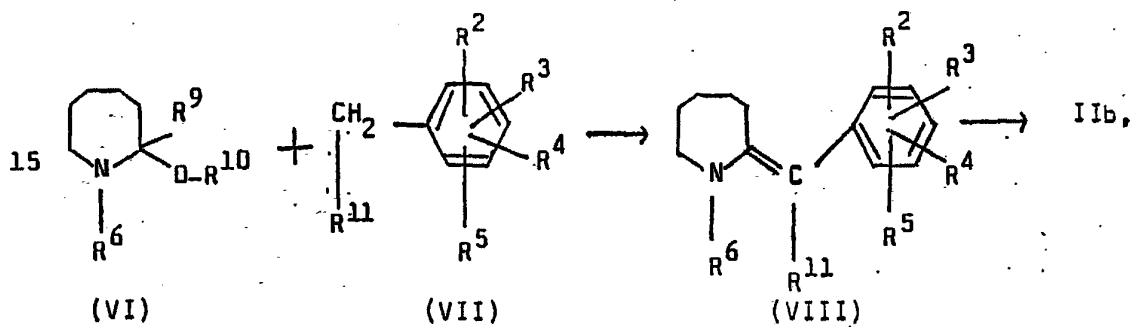
(V).

en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados, con ácidos minerales fuertes, La hidrólisis y la simultánea descaboxilación de los nitrilos V se efectúa con ácidos mi-  
 5 nerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci- do sulfúrico, etc., preferiblemente ácido clorhídrico concen- trado, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 120°, preferiblemente por calentamiento de la correspondiente so- lución a reflujo hasta que cese el desprendimiento de dióxi-  
 10 do de carbono. Las iminas IIa resultantes son compuestos re- lativamente inestables, por lo que convenientemente son trans- formados ulteriormente de modo inmediato, a saber son hidro- genados, para formar las perhidroazepinas.

Los compuestos bencilidénicos V se obtienen por -  
 15 ejemplo ayudándose del procedimiento descrito por T. Kametani y otros (J. Chem. Soc. Perkin I 1976, 389; Heterocycles 3 - 1975 691). En este caso se hace reaccionar un caprolactima ter, preferiblemente caprolactim-metil-éster, con un corres- pondiente arilacetónitrilo, por ejemplo 4-cloro-fenilacetoni-  
 20 trilo, en presencia de una base auxiliar, tal como diazabici

cloundeceno, diazabicyclononeno, trietilamina, etildisopropi-  
 lamina, sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte,  
 tal como benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, a temperatu-  
 ras de 50 a 150°C, preferiblemente 100 a 130°, eventualmente  
 5 bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno, Preferiblemente,  
 la reacción se realiza sin utilización de ningún disolvente  
 inerte.

Los compuestos de partida IIb pueden ser prepara-  
 dos de acuerdo con diversos procedimientos. Por ejemplo, se  
 10 obtienen por reacción de derivados de caprolactama VI susti-  
 tuidos en N con derivados de ácidos fenilacéticos VII para -  
 formar los compuestos bencilidénicos VIII, e hidrólisis y -  
 descarboxilación de los mismos de acuerdo con el siguiente  
 esquema de reacción.



en donde

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5,$  y  $\text{R}^6$  tienen los significados arriba indicados  
 y  $\text{R}^9$  significa un grupo  $-\text{O}-\text{R}^{12}$  o un grupo  $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^{13} \\ \text{R}^{14} \end{array}$ ,  $\text{R}^{11}$  sig-  
 nifica un grupo  $-\text{CN}-$  o  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{15}$ ;

20  $\text{R}^{10}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  son iguales o diferentes y signifi-  
 can un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, preferi-

blemente un grupo metilo o etilo, y  $R^{14}$  significa también un radical fenilo, o  $R^9$  y  $-O-R^{10}$  representan en común un grupo alcoholidendioxi con hasta 4, preferentemente 2, átomos de carbono.

5                    La reacción de los derivados de caprolactama VI con los derivados de ácidos fenilacéticos VII se lleva a cabo en general a temperaturas de 20 a 150°C, preferiblemente entre 40 y 100°C, sin o preferiblemente con adición de disolventes orgánicos inertes, tales como hidrocarburos alifáticos, por ejemplo éter de petróleo, bencina ligera, lignina, o cicloalifáticos, por ejemplo ciclohexano, o aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno. La hidrólisis y la simultánea des-

10                    carboxilación de los derivados bencilidénicos VIII (ésteres o acetonitrilos) se efectúa por acción de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc., prefe-

15                    riblemente ácido clorhídrico concentrado, a temperaturas entre la ambiente y 120°C, preferiblemente por calentamiento de la correspondiente solución a reflujo hasta el cese del desprendimiento de  $CO_2$ . Las enaminas IIb) resultantes a par-

20                    tir de los ésteres VIII o de los correspondientes acetonitri- los son compuestos relativamente inestables y son transforma- dos ulteriormente en general de modo inmediato, a saber son hidrogenados para formar los compuestos de acuerdo con el in-

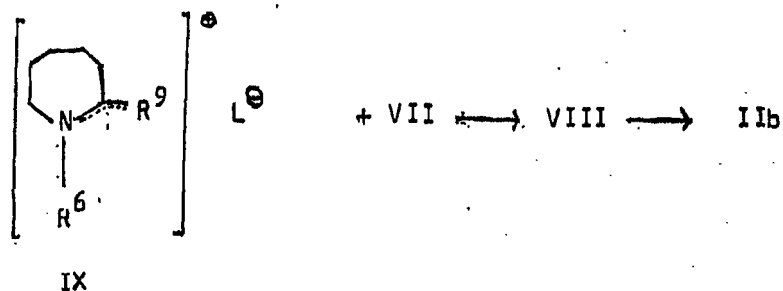
25                    vento. A causa de su estabilidad y su fácil asequibilidad, así como por razón de la inestabilidad de las enaminas IIb), los ésteres VIII o los correspondientes acetonitrilos cons- tituyen interesantes y valiosos productos intermedios para la

preparación de las 2-bencilperhidroazepinas I de acuerdo con el invento.

Los derivados de caprolactama VI sustituidos en N son compuestos conocidos o son obtenidos de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los acetales de amidas de ácidos VI ( $R^9: -O-R^{12}$ ) son obtenidos, por ejemplo, por reacción de N-alcohol-caprolactama con agentes de alcoholación, tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, ésteres alcohólicos de ácido para-toluenosulfónico, para formar las sales IX ( $R^9: -O-R^{12}$ ) y su subsiguiente reacción con alcoholatos de metales alcalinos, tales como etanolato o metanolato de sodio. Ésteres de aminales ( $R^9: -NR^{13}R^{14}$ ) son obtenidos haciendo reaccionar las sales IX ( $R^9: -NR^{13}R^{14}$ ) con alcoholatos de metales alcalinos, tales como metanolato o etanolato de sodio, etc., en disolventes indiferentes, tales como benceno, éteres, por ejemplo dietiléteres.

Los compuestos de partida IIb) se obtienen, de acuerdo con otro procedimiento, por reacción de sales de azepino IX con derivados de ácidos fenilacéticos VII en presencia de bases fuertes, para formar los compuestos bencilidénicos VIII e hidrólisis y descarboxilación de los mismos según el siguiente esquema de reacción:



en la que R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> tienen los significados arriba indicados, y L<sup>⊖</sup> representa un equivalente de un anión de un ácido orgánico o inorgánico.

5                    La reacción de las sales de azepinio IX con los de-  
 6    riyados de ácidos fenilacéticos VII se efectúa en general sin  
 adición de otros disolventes en presencia de bases fuertes,  
 tales como soluciones de alcoholatos de metales alcalinos, -  
 por ejemplo metanolato de sodio, metanolato de potasio, pro-  
 10 panolato de potasio, isopropanolato de sodio, butanolato de  
 potasio, ter-butanolato de potasio, ter-pentanolato de pota-  
 sio, especialmente etanolato de sodio, a temperaturas de 20  
 a 150°C, preferiblemente 80 a 100°C. Eventualmente la reac-  
 ción se realiza haciendo pasar a través un gas inerte, tal -  
 15 como nitrógeno, con el fin de eliminar la amina volátil even-  
 tualmente resultante. No obstante, la reacción se puede lle-  
 var a cabo también con adición de disolventes inertes tales  
 como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol,

panol, butanoles, pentanoles; bases nitrogenadas terciarias, por ejemplo piridina; o hidrocarburos, por ejemplo benceno. La hidrólisis y la descarboxilación de los compuestos bencilidénicos VII se lleva a cabo análogamente a los procedimientos antes descritos.

La preparación de las sales IX, de las cuales se prefieren aquellas que  $R^9$  tiene el significado de un grupo  $-NR^{13}R^{14}$ , se efectúa por ejemplo por analogía a H. Brederick y otros (Chem. Ber. 1964, 3081) por reacción de correspondientes caprolactamas sustituidas en N con agentes de alcohilación, tales como sulfato de dietilo, yoduro de metilo, preferiblemente sulfato de dimetilo, en disolventes inertes desde la temperatura ambiente hasta 120°C, preferentemente sin disolvente a temperaturas alrededor de 80°C, y, cuando en las sales IX  $R^9$  significa un grupo  $-NR^{13}R^{14}$ , subsiguiente reacción con las aminas  $HNR^{13}R^{14}$  o también por reacción de las correspondientes caprolactamas con cloruros de ácidos inorgánicos tales como oxiclorigeno de fosforo, fosgeno y subsiguiente reacción con las aminas  $HNR^{13}R^{14}$ , en disolventes inertes, tales como benceno, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente 20 a 60°C, o sin disolvente a temperaturas entre 0 y 100°C preferentemente 40 a 80°C.

Los compuestos de partida IIC se obtienen de acuerdo con procedimientos en sí conocidos. Los productos previos o precursores IIC, en los cuales  $R^7$  significa un átomo de hidrógeno, se preparan, por ejemplo, por transposición de las correspondientes 2-bencilciclohexanonas de acuerdo con el pro

procedimiento descrito por T. Duong [Austr. J. Chem. 29 (1976) 2657-82, especialmente página 2681]. Alternativamente se obtienen por funcionalización de 7-bencilhexahidroazepin-2-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en los siguientes párrafos. Los productos previos IIc, en los cuales R<sup>7</sup> significa un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico, un grupo cicloalcoholalcoholo o un grupo aralcoholo; se obtienen por alcoholación en N de correspondientes 7-bencilhexahidroazepin-2-onas, en las cuales R<sup>1</sup> tiene el significado de un átomo de hidrógeno y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados arriba indicados.

Los compuestos de partida II d se obtienen, por ejemplo, por litiación de 1-nitrosoperhidroazepina y subsiguiente reacción con correspondientes halogenuros de bencilo, preferiblemente bromuros o yoduros de bencilo, ayudándose del procedimiento descrito en Synthesis 1976, 540-41.

La funcionalización de las 2-bencilperhidroazepinas III o la funcionalización, que eventualmente sigue, de las 2-bencilperhidroazepinas I obtenidas por reducción, se llevan a cabo dependiendo del tipo del sustituyente a fin de cuentas deseado en el grupo fenilo.

El grupo nitro es introducido, por ejemplo, por nitración con ácido nítrico, con ácido nítrico/ácido sulfúrico, nitrato de potasio/ácido sulfúrico, nitrato de alcoholo a temperaturas de -20 a +50°, preferiblemente de -20 a +30°C. En los compuestos de partida III G significa entonces un átomo de hidrógeno y n es = 1, en los productos finales R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>

y  $R^5$  pueden tener el significado de un átomo de hidrogeno y  $R^3$  el de un grupo  $NO_2$  en posición para. En condiciones agudizadas resultan compuestos dinitrados, es decir  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado de un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  y  $R^3$  el de un grupo nitro.

5 El grupo amino es introducido por reducción del o los grupos  $NO_2$ , de un correspondiente compuesto nitrado con hidrógeno en presencia de correspondientes catalizadores, tales como Pt, Pt/C, Pd, Pd/C, Ni Raney, etc., en disolventes usuales tales como alcoholes, ciclohexano, etc. En los com-  
10 puestos de partida III, G significa entonces uno o dos grupos  $NO_2$  y n es = 1 (ó 2), en los productos finales  $R^4$ ,  $R^5$  tienen el significado de un átomo de hidrógeno y  $R^2$  y/o  $R^3$  el de un grupo  $NH_2$ .

15 Átomos de halógeno, especialmente átomos de cloro y bromo, son introducidos de un modo usual mediante halogenación en el núcleo. Para la halogenación en el núcleo entran en consideración como catalizadores hierro, cloruro o bromuro de hierro trivalente, cloruro o bromuro de aluminio, tetracloruro de estaño o yodo, realizándose la reacción sin o  
20 en disolventes inertes, eventualmente también en ácido acético glacial sin catalizador a temperaturas entre 0 y 20°C.

Grupos hidroxí son introducidos mediante desdoblamiento de éter de los correspondientes grupos alcoxi. En los  
25 compuestos de partida III, G significa entonces un grupo alcoxi, preferiblemente un grupo metoxi, y n es = 1 a 4, preferiblemente 2, especialmente 1. El desdoblamiento de éter se

realiza, por ejemplo, poniendo en ebullición con ácido yodhídrico o ácido bromhídrico, o con mezclas de ácido bromhídrico/ácido acético glacial, o por reacción con tribromuro de boro en disolventes inertes, tales como cloroformo, dicloro metano, a temperaturas de -20 a 20°C.

La esterificación se efectúa por ejemplo por reacción de correspondientes compuestos hidroxílicos  $\sqrt{6}$  significa entonces en los compuestos de partida III un grupo hidroxilo  $n = 1$  a 4, preferiblemente 2, especialmente  $\sqrt{7}$  con halogenuros de alcoholo en presencia de cantidades equivalentes de alcoholato de metal alcalino, por ejemplo etilato de sodio.

La funcionalización de grupos hidroxilo libres o de grupos amino libres en forma de la acilación se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos para un experto, por ejemplo por reacción con los anhídridos o halogenuros de ácidos correspondientes (véase, entre otros, Houben Weyl, volumen 8, páginas 543 y siguientes o 655 y siguientes). La separación de los grupos acilo con liberación de los grupos hidroxilo o grupos amino se efectúa de modo usual por saponificación, por ejemplo por reacción con bases apropiadas, tales como lejía de sosa o de potasa.

La alcoholación en N, incluyendo alcoholo también el significado de cicloalcoholo, aralcoholo y cicloalcoholo, se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos para el experto en la materia. Así, la alcoholación en N se lleva a cabo con agentes de alcoholación, tales como halogenuros de alcoholo, sulfonatos de alcoholo, por ejemplo tosilatos,

sulfatos de alcoholo, en disolventes inertes, tales como acetona, metil-etil-cetona, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etc., o sin disolventes, con utilización de una base auxiliar, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, a temperaturas -  
5 de aproximadamente 20 a 100°C.

La desalcoholación en N, incluyendo alcoholo también los significados de cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo y -- aralcoholo, especialmente bencilo, se lleva a cabo de acuer-  
10 do con métodos en sí conocidos. La desalcoholación en N se efectúa por ejemplo con ésteres de ácido cloroformico, tales como éster etílico de ácido cloroformico, éster  $\beta,\beta,\beta$ -triclo roético de ácido cloroformico sin o en presencia de disol-  
ventes inertes, tales como benceno, tolueno, cloroformo, a  
15 temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente. El producto intermedio obtenido es hecho reaccionar con soluciones acuosas o alcohólicas de bases, tales como lejía de sosa/etanol, lejía de potasa/butanol,  
a temperatura elevada, preferiblemente la temperatura de ebullición del disolvente, para formar la correspondiente desal-  
20coholperhidroazepina, es decir para formar el compuesto de la fórmula general I, en la que  $R^1$  significa un átomo de hidrógeno.

La desalcoholación en N en la forma especial de la  
25 desbencilación, es decir en el caso de emplearse compuestos de la fórmula I en que  $R^1$  es = bencilo, se efectúa alternativamente por medio de hidrogenólisis en presencia de catali

zadores, preferiblemente platino sobre carbón, en disolventes, tales como metanol, etanol, benceno, ciclohexano, a 0 hasta 50°C, preferiblemente la temperatura ambiente, y una presión de hidrógeno de 1 a 300 atmósferas, preferiblemente 1 a 5 atmósferas.

Sales por adición de ácido se obtienen disolviendo la base libre en un disolvente apropiado, por ejemplo acetona, agua, un alcohol alifático de bajo peso molecular (etanol, isopropanol) o éter (diéter, tetrahydrofurano), que contiene el ácido deseado, o al que se añade a continuación el ácido deseado. Las sales son recuperadas por filtración, precipitación con un agente no disolvente para las sales por adición o mediante evaporación del disolvente.

Las sales obtenidas, por ejemplo los clorhidratos, pueden ser transformados por neutralización con hidróxido de sodio o de potasio acuoso en la base libre, la cual es recuperada a continuación por extracción por disolvente con un disolvente apropiado no miscible con agua, tal como cloroformo, diclorometano, éter, benceno, tolueno, ciclohexano, etc. Las bases libres pueden ser recuperadas también por neutralización de una sal por adición de ácido con metilato de sodio en metanol y aislamiento de la base según procedimientos conocidos. Las sales pueden ser transformadas también en otras sales, por ejemplo sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles, mediante transformación en la base y reacción ulterior con un ácido.

Un desdoblamiento de racematos, eventualmente ne-

cesario o deseado, es realizado de modo usual, por ejemplo -  
mezclando con un ácido ópticamente activo, tal como ácido man-  
dólico, ácido tartárico, ácido camfosulfónico, ácido diben-  
zoiltartárico etc., recristalización de la sal resultante -  
5 hasta constancia del índice de rotación y liberación de la -  
base ópticamente activa con lejías. A partir de las aguas ma-  
dres que resultan en la recristalización se obtiene análoga-  
mente el otro enantiómero.

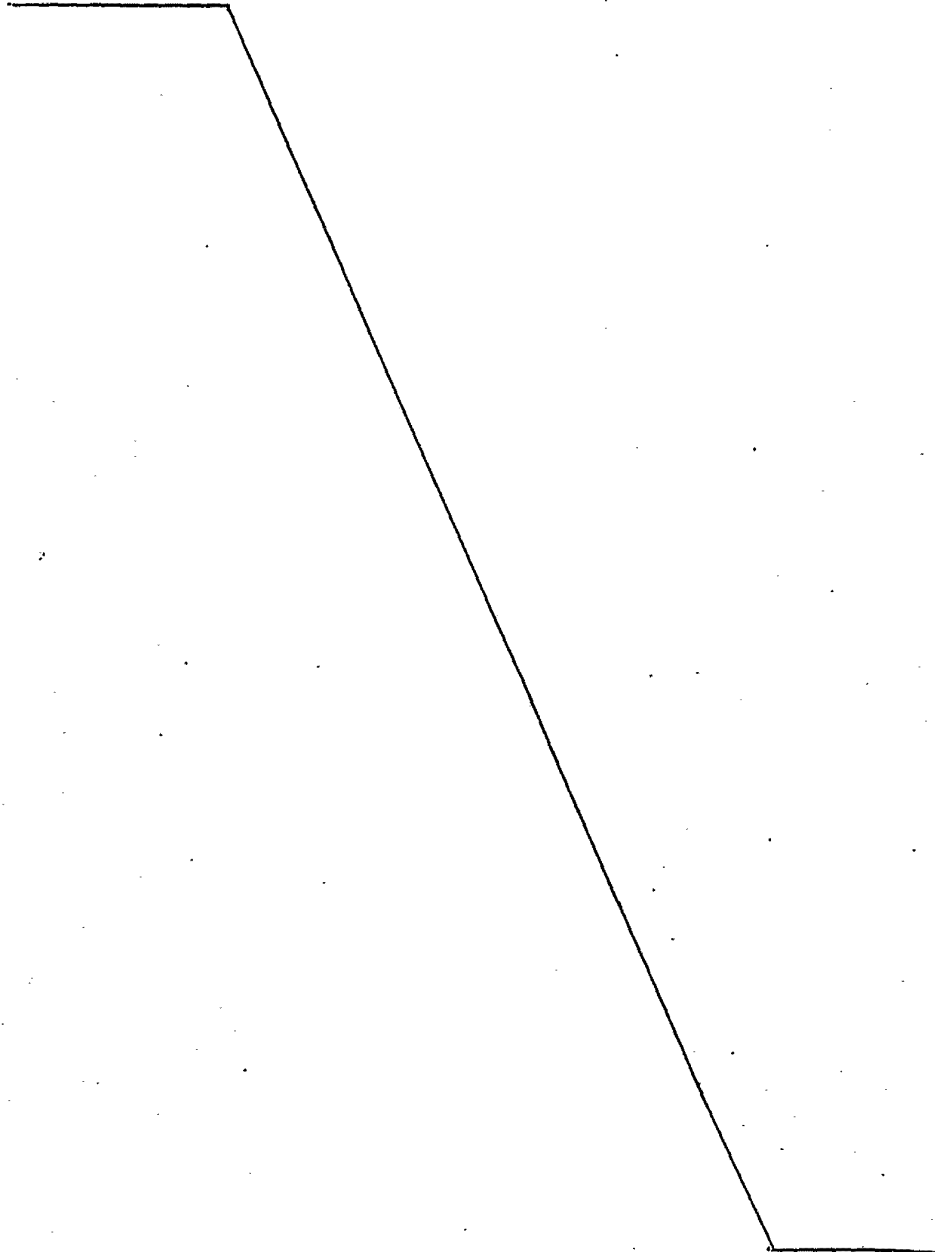
La reducción de los N-acil-2-bencil-azaciclohepta-  
10 nos de la fórmula general IV se efectúa de acuerdo con méto-  
dos en sí conocidos, por ejemplo por reacción con un hidruro  
metálico complejo en calidad de agente reductor en un disol-  
vente orgánico anhidro y mediante tratamiento por hidrólisis.  
Agentes reductores apropiados son, entre otros, hidruro de -  
15 litio y aluminio (hidruro-aluminato de litio) así como dihi-  
dro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio. Como disolventes  
son apropiados éteres anhidros inertes, tales como dietil-  
ter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y dietilen  
glicol-dietil-éter, y asimismo hidrocarburos aromáticos tales  
20 como benceno y tolueno, o mezclas de los compuestos menciona-  
dos. La temperatura de la reacción no es crítica y puede va-  
riar dentro de amplios límites, aproximadamente de 0 a 100°C.  
Habitualmente lo más conveniente es realizar la reacción a  
la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La du-  
25 ración de reacción es dependiente de la temperatura de reac-  
ción utilizada y puede oscilar entre aproximadamente 1 hora  
y 24 horas. A la temperatura de reflujo preferida la reacción

está normalmente terminada en 3 a 4 horas. Los participantes en la reacción se pueden utilizar en cantidades equivalentes pero se prefiere un exceso del agente reductor. A continuación de la reacción con el agente reductor, el producto de -  
 5 reacción es transformado por tratamiento de la mezcla de reacción con un medio orgánico, tal como agua, ácidos o bases -- inorgánicos acuosos diluidos u otros medios que contienen - agua. El producto puede ser aislado por ajuste del valor del pH como base libre o como sales por adición de ácido.

10 Los compuestos de partida III pueden ser obtenidos por ejemplo, por desmetilación de 2-bencil-1-metilperhidroazepina (para formar III con  $R^1 = H$ ) y eventualmente subsiguiente alcoholación en N (para formar III con  $R^1 =$  alcohol, cicloalcohol, aralcohol, cicloalcoholalcohol),

16 La preparación de los compuestos de partida de la fórmula IV se efectúa también según métodos conocidos para un experto, por ejemplo por acilación de las correspondientes 2-bencilperhidroazepinas I ( $R^1 = H$ ) con halogenuros de ácidos carboxílicos, tales como  $Cl-CO-R^B$ , en donde  $R^B$  tiene los significados arriba indicados, o con anhídridos de ácidos carboxílicos en disolventes inertes, tales como benceno, tolueno ciclohexano, cloroformo, diclorometano en presencia de una base auxiliar, tal como piridina, trietilamina, etc., a temperaturas entre 0 y 50°C. Halogenuros de ácidos carboxílicos  
 20 apropiados son, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de ciclopropilcarbonilo, cloruro de ciclobutilcarbonilo, cloruro de benzilo, cloruro de fenilacetilo.

Los siguientes ejemplos explican el invento con mayor detalle, pero sin limitarlo. La abreviatura P.f. significa punto de fusión, la abreviatura P.e. significa punto de ebullición y desc. significa descomposición. Los datos de temperatura se dan en grados centígrados ( $^{\circ}\text{C}$ ).



EJEMPLOSEJEMPLO 1Metilsulfato de 2-metilamino-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepinio

5                    190 g de N-metilcaprolactama y 189 g de sulfato de dimetilo son agitados a 80°C durante 3 horas, después del enfriamiento son extraídos por agitación con éter y liberados en vacío de restos de disolvente. El aceite de color -- amarillo claro, así obtenido (346 g), de metilsulfato de 2-  
10 metoxi-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepinio es añadido gota a gota a una solución de 110 g de dimetilamina en 600 ml de benceno con agitación, y es puesto en ebullición a reflujajo durante 90 minutos. Se recoge la fase pesada y se extrae varias veces con éter. El aceite amarillento es concentrado  
15 en vacío. Rendimiento: 336 g (93% de la teoría).

EJEMPLO 22- $\alpha$ -(etoxicarbonil)-4-clorobenciliden-1-metilperhidroazepina

20                    A una mezcla de 53,2 g de metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepinio y 29,8 g de éster etílico de ácido 4-clorofenilacético se añade gota a gota a 90°C en corriente de nitrógeno una solución de 4,6 g de sodio en 100 ml de etanol. De este modo el alcohol es eliminado desde la mezcla de reacción. Se sigue agitando durante 4 horas a 90°C, la mezcla de reacción enfriada se mezcla con 100 ml de agua y 100 ml éter, la fase orgánica se recoge y se seca sobre sulfato de sodio. Éster etílico de áci

do 4-clorofenilacético en exceso es eliminado en alto vacío tras la concentración mediante separación por destilación. Rendimiento bruto 15,5 g (34% de la teoría), aceite de color amarillo.

5 EJEMPLO 3

2- $\alpha$ -(etoxicarbonil)-3,4-dimetoxibenciliden-1-metil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 53,2 g de metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-azepinio, 33,6 g de éster etílico de ácido 3,4-dimetoxifenilacético y una solución de 4,6 g de sodio en 100 ml de etanol se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo, viscoso de p.e. 175-180° (0,001 Torr). Rendimiento: 8,6 g (17 % de la teoría).

15 EJEMPLO 4

2- $\alpha$ -etoxicarbonil)-4-metoxibenciliden-1-metilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 53,2 g de metilsulfato de 2-metilamino-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-azepinio, 29,1 g de éster etílico de ácido 4-metoxifenilacético y una solución de 4,6 g de sodio en 100 ml de etanol, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo, viscoso, de p.e. 165° - (0,001 Torr). Rendimiento: 15,6 g (34% de la teoría).

25 EJEMPLO 5

2- $\alpha$ -(etoxicarbonil)-3-metoxibenciliden-1-metilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 74,9 g de metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepinio, 40 g de éster etílico de ácido 3-metoxifenil-acético y una solución de --  
 5 6,4 g de sodio en 160 ml de etanol, se obtiene el compuesto del título como aceite viscoso. Rendimiento: 38,6 g (62% de la teoría).

EJEMPLO 6

2-(4-clorobencil)-1-metilperhidroazepina.

10 15,5 g de 2- $\alpha$ -(etoxicarbonil)-4-clorobenciliden-  
 1-metil-perhidroazepina y 110 ml de ácido clorhídrico concen-  
 trado son puestos en ebullición a reflujo hasta que se ter-  
 mina el desprendimiento de CO<sub>2</sub>, después del enfriamiento se  
 alcaliniza con lejía de sosa al tiempo que se refrigera con  
 15 hialo, y se extrae con éter. La fase etérea es concentrada  
 y se seca sobre sulfato de sodio. La 2-(4-clorobenciliden)-  
 1-metilperhidroazepina remanente (7,44 g) se disuelve en --  
 etanol y se hidrogena con platino/carbón activo/hidrógeno.  
 El producto, tras separar por filtración el catalizador y -  
 20 separar por destilación el disolvente, es destilado en alto  
 vacío. Rendimiento: 4,4 g de p.e. 102-110° a 0,003 Torr.  
 El picrato (en etanol) funde a 120-121°.

Por reacción de la base con la cantidad equivalen-  
 te del ácido correspondiente se obtienen las siguientes sa-  
 25 les:

hibenzato : aceite incoloro;  
 citrato : aceite incoloro;

fumazato : aceite de color amarillo claro;  
 benzoato : aceite de color amarillo claro;  
 maleato : aceite de color amarillo claro;  
 embonato : aceite de color amarillo.

5. EJEMPLO 7

2-(3,4-dimetoxibencil)-1-metil-perhidroazepina.

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 6, a partir de 12,28 g de 2- $\alpha$ -(etoxicarbonil)-3,4-dimetoxibenciliden $\bar{7}$ -1-metilperhidroazepina se obtiene el compuesto del título de p.e. 117° a 0,001 Torr.

El picrato (en etanol) funde a 127-129°.

EJEMPLO 8

2- $\alpha$ -(ciano)-benciliden $\bar{7}$ -perhidroazepina.

8,1 g de caprolactim-metiléter, 5,0 g de cianuro de bencilo y 0,6 g de 1,5-diazabicyclo $\bar{5.4.0}$ undec-5-eno son agitados a 130° durante 48 horas bajo nitrógeno; el cianuro de bencilo en exceso se separa por destilación en alto vacío y el residuo es triturado con un poco de metanol y separado por filtración. De este modo se obtiene el compuesto del título (3,78 g), que para la purificación ulterior es recristalizado en metanol. P.f. 108-113°.

EJEMPLO 9

2- $\alpha$ -(ciano)-4-clorobenciliden $\bar{7}$ -perhidroazepina

5,0 g de cianuro de 4-clorobencilo, 5,5 g de caprolactim-metiléter y 0,5 g de diazabicyclo $\bar{5.4.0}$ undec-5-eno son agitados a 125° durante 18 horas bajo nitrógeno. Después del enfriamiento el residuo, que cristaliza, es tri

turado con 20 ml de metanol y filtrado. De este modo se obtiene el compuesto del título (5,5 g), que es recristalizado en metanol. P.f. 114-117°.

EJEMPLO 10

5 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina.

100 g de 2-[( $\alpha$ -ciano)-4-clorobenciliden]-perhidroazepina y 1 litro de ácido clorhídrico concentrado son puestos en ebullición a reflujo hasta que se termina el desprendimiento de dióxido de carbono, después del enfriamiento se alcaliniza con lejía de sosa con refrigeración con hielo y se extrae con éter. El extracto en éter, después del secado, es concentrado sobre sulfato de sodio. La 2-(4-clorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-azepina así obtenida

a) es hidrogenada con platino/carbón activo/hidrógeno, es separada por filtración del catalizador, concentrada y destilada. Se obtienen 61,9 g (68%) de p.e. 93° a 0,1 Torr; o

b) es disuelta en ácido clorhídrico diluido (pH aproximadamente 5), mezclada con 200 ml de metanol. Luego se añaden en porciones 7 g de borohidruro de sodio en el espacio de 20 minutos. El valor del pH es mantenido constante --añadiendo gota a gota ácido clorhídrico. Se sigue agitando durante una hora, se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con diclorometano. La fase orgánica, tras el secado, es concentrada sobre sulfato de sodio y destilada. Se obtienen 58 g de p.e. 93° a 0,1 Torr.

El clorhidrato (en metanol/éter) funde a 177-178°.

EJEMPLO 112-bencilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 10, a partir de 15 g de 2-( $\alpha$ -ciano)-benciliden-  
 5 perhidroazepina y 177 ml de ácido clorhídrico concentrado se obtienen 7,46 g (56% de la teoría) del compuesto del título, de p.e. 88° a 0,007 Torr.

El clorhidrato (en metanol/éter) funde a 164-167°.

EJEMPLO 1210 1-etil-2-(4-clorobencil)-perhidroazepina

4 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina, 2,5 g de carbonato de potasio anhidro y 2,9 g de bromuro de etilo son  
 puestos en ebullición, con agitación y a reflujo, durante 26  
 horas en 30 ml de etilmetilcetona, después del enfriamiento  
 15 se mezclan con agua y se extraen con éter. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, el éter es eliminado y el residuo es destilado. Se obtienen 5,12 g (70%) de p.e. 112° a 0,005 Torr.

EJEMPLO 1320 1-alil-2-(4-clorobencil)-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 8 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroa-  
 zepina, 5 g de carbonato de potasio anhidro y 8,7 g de bro-  
 muro de alilo se obtienen 6,76 g (72% de la teoría) del com-  
 25 puesto del título de p.e. 110° a 0,02 Torr.

EJEMPLO 142-(4-clorobencil)-1-isopropilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 5,8 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina, 3,6 g de carbonato de potasio anhidro y 6,6 g de yodo duro de isopropilo, se obtienen 3,9 g del compuesto del título de p.e. 113° a 0,03 Torr (56% de la teoría).

EJEMPLO 15

2-(4-clorobencil)-1-hexilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 5 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina, 3,1 g de carbonato de potasio anhidro y 4 g de 1-bromo hexano se obtienen 3,87 g (56% de la teoría) del compuesto del título de p.e. 129° a 0,005 Torr.

EJEMPLO 16

2-(4-nitrobencil)-perhidroazepina

A 43 ml de ácido sulfúrico concentrado se añaden gota a gota con agitación a -10° 10 g de 2-bencilperhidroazepina, a continuación, a la misma temperatura, 33 ml de ácido nítrico concentrado, se deja calentar lentamente a la temperatura ambiente y se sigue agitando durante una hora más. Se vierte en 500 g de hielo, se alcaliniza con lejía de sosa 6 n y se extrae con éter. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, el disolvente se separa por destilación. Quedan como residuo 12,0 g (97% de la teoría) del compuesto del título como aceite de color rojo.

EJEMPLO 17

2-(4-aminobencil)-perhidroazepina

12 g de 2-(4-nitrobencil)-perhidroazepina son hi-

drogenados en 300 ml de etanol con platino/hidrógeno. Una vez terminada la absorción de hidrógeno se separa del catalizador por filtración y el filtrado se concentra. Queda como residuo el compuesto del título en forma de aceite viscoso, de color pardo oscuro. Rendimiento: 10,5 g (100% de la teoría).

El benzoato (en isopropanol) funde a 186-190° (desc.).

#### EJEMPLO 18

##### 1-sec.-butil-2-(4-clorobencil)-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 5,0 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina, 4,0 g de carbonato de potasio anhidro y 3,0 g de bromuro de butilo secundario, se obtienen 3,2 g del compuesto del título.

#### EJEMPLO 19

##### 2-(4-clorobencil)-1-neopentilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 5,0 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina, 4,0 g de carbonato de potasio anhidro y 3,6 g de bromuro de neopentilo, se obtienen 3,9 g del compuesto del título.

#### EJEMPLO 20

##### 2-(4-clorobencil)-1-ciclohexilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 5 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina, 3,1 g de carbonato de potasio anhidro y 4 g de bromuro de ciclohexilo, se obtienen 2,35 g del compuesto del título.

EJEMPLO 211-metil-2-(4-nitrobencil)-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 2,34 g de 2-(4-nitrobencil)-perhidroazepina, 1,4 g de carbonato de potasio anhidro y 1,5 g de yoduro de metilo, se obtienen 1,9 g del compuesto del título como aceite de color rojo.

EJEMPLO 222-(4-aminobencil)-1-metil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 17, a partir de 3,45 g de 1-metil-2-(4-nitrobencil)-perhidroazepina, por hidrogenación con  $PtO_2$ /hidrógeno, se obtienen 2,9 g del compuesto oleoso del título.

EJEMPLO 232-(4-dietilaminobencil)-1-metil-perhidroazepina

2,18 g de 2-(4-aminobencil)-1-metil-perhidroazepina, 2,0 g de carbonato de potasio anhidro y 3,1 g de sulfato de dietilo son agitados durante 7 horas a 140°. Después del enfriamiento, la suspensión es mezclada con agua y lejía de sosa ln y es extraída con (dietil-)éter. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y el éter es separado por destilación. Residuo 1,9 g (70% de rendimiento).

EJEMPLO 242-bencil-1-metil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 4,0 g de 2-bencil-perhidroazepina, 2,9 g de carbonato de potasio anhidro y 3,3 g de yoduro de

metilo, se obtienen 2,4 g del compuesto del título de p.e. 68° a 0,003 Torr (56% de la teoría).

El picrato funde a 116-118°C.

EJEMPLO 25

5 2-(4-bromobencil)-1-metil-perhidroazepina

2,03 g de 2-bencil-1-metil-perhidroazepina y 50 mg de polvo de hierro son mezclados a la temperatura ambiente con 10 milimoles de bromo. Se agita durante 2 horas, se alcaliniza con lejía de sosa 1 n, la base se extrae con éter, se destila, y se obtiene 2-(4-bromobencil)-1-metil-perhidroazepina como líquido oleoso casi incoloro de p.e. 108° a 0,003 Torr.

EJEMPLO 26

15 2-(3,4-dihidroxi-bencil)-1-metil-perhidroazepina

5,0 g de 2-(3,4-dimetoxibencil)-1-metil-perhidroazepina son puestos en ebullición a reflujo durante 40 horas en una mezcla de 45 ml de ácido acético y 45 ml de ácido bromhídrico al 48%. Se elimina la cantidad principal del ácido mediante separación por destilación en vacío, el residuo se recoge con hielo/agua y se alcaliniza con solución de carbonato de sodio. Después de extraer la base con éter durante varias horas el residuo (4,0 g), obtenido después de separación por destilación del disolvente, es transformado en el clorhidrato con metanol/ácido clorhídrico étéreo. Rendimiento: 3,0 g.

EJEMPLO 27

25 2- $\bar{\alpha}$ -(etoxicarbonil)-3,4,5-trimetoxibenciliden $\bar{\gamma}$ -1-metil-per

hidroazepina.

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 50 g de metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepinio, 35,6 g de éster etílico de ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético y una solución de 4,32 g de sodio en 100 ml de etanol, se obtienen 14,23 g del compuesto del título como aceite viscoso (28% de la teoría).

EJEMPLO 2810 2-bencil-1-ciclopropilcarbonil-perhidroazepina

A 7,0 g de 2-bencil-perhidroazepina y 4,1 g de trietilamina en 70 ml de diclorometano se añaden gota a gota a 0 hasta 8°C 4,3 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico en 40 ml de diclorometano. Se sigue agitando durante 2 horas más a 0°, se mezcla con 300 ml de agua, se separa la fase orgánica, se extrae nuevamente con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico diluido y con solución de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para formar un aceite viscoso. Rendimiento: 9,2 g (97% de la teoría).

EJEMPLO 292-bencil-1-ciclopropilmetil-perhidroazepina

9,0 g de 2-bencil-1-ciclopropilcarbonil-perhidroazepina, disueltos en 80 ml de tetrahydrofurano, se añaden gota a gota con agitación a 0° en el espacio de 10 minutos a una suspensión de 1,30 g de hidruro de litio y aluminio (= hidruro-aluminato de litio) en 30 ml de tetrahydrofurano.

A continuación se pone en ebullición a reflujo durante 1,5 horas, se añaden 2,0 g más de hidruro de litio y aluminio, se pone en ebullición a reflujo durante 3,5 horas más y -- después del enfriamiento se añaden cuidadosamente 300 ml de agua y se extrae 3 veces, cada vez con 50 ml de éter. Las -  
5 soluciones etéreas reunidas se lavan con solución saturada de sal común, se secan sobre sulfato de sodio y el residuo, tras evaporar el disolvente, se destila en vacío. Rendimien-  
to: 5,89 g de p.e. 115° a 0,01 Torr.

10 EJEMPLO 30

1-acetil-2-bencil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 28, a partir de 6 g de 2-bencil-perhidroazepina, 4,14 g de trietilamina y 2,65 g de cloruro de acetilo, se obtie-  
15 nen 5,8 g de un aceite viscoso.

EJEMPLO 31

1-etil-2-bencil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 29, a partir de 2,5 g de 1-acetil-2-bencil-perhidro-  
20 azepina y 0,80 g de hidruro de litio y aluminio se obtienen 1,2 g de un aceite de p.e. 90-95° a 0,008 Torr.

EJEMPLO 32

2-(4-clorobencil)-1-ciclopropilcarbonil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 28, a partir de 6 g de 2-(4-clorobencil)-perhidro-  
25 azepina, 4,14 g de trietilamina y 4,30 g de cloruro de ácido ciclopropancarboxílico, se obtienen 6,2 g de un aceite vis-

coso de color amarillo claro.

EJEMPLO 33

2-(4-clorobencil)-1-ciclopropilmetil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el  
 5 Ejemplo 29, a partir de 5,0 g de 2-(4-clorobencil)-1-ciclopropilcarbonil-perhidroazepina y 1,4 g de hidruro de litio y aluminio, se obtienen 3,2 g de un líquido oleoso incoloro de p.e. 100-105° a 0,01 Torr.

EJEMPLO 34

10 2-(4-acetilaminobencil)-1-metil-perhidroazepina

A una solución de 1,9 g de 2-(4-aminobencil)-1-metil-perhidroazepina y 1 g de trietilamina en 10 ml de benceno se añade gota a gota una solución de 0,75 g de cloruro de acetilo en 5 ml de benceno. Después de una hora se  
 15 concentra, se recoge con agua y con éter, se reúne la fase orgánica y se concentra.

EJEMPLO 35

2-(4-metoxibencil)-perhidroazepina

6,5 g de caprolactim-metiléter, 5,0 g de cianuro  
 20 de 4-metoxibencilo y 0,5 g de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno son agitados a 125° durante 18 horas bajo nitrógeno, se eliminan en alto vacío los componentes volátiles y el residuo oscuro viscoso de (2-( $\alpha$ -ciano)-4-metoxibenciliden)-perhidroazepina) se pone en ebullición a reflujo con 50 ml  
 25 de ácido clorhídrico concentrado hasta que se termina el desprendimiento de dióxido de carbono. Después del enfriamiento, se extrae con éter, y el extracto étereo, tras el

secado sobre sulfato de sodio, se concentra. La 2-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-azepina así obtenida es hidrogenada con platino/carbón activo/hidrógeno en etanol, es separada del catalizador por filtración, concentrada y destilada. Se obtiene el compuesto del título de p.e. 100-106° a 0,01 Torr.

#### EJEMPLO 36

##### 2-(3-metoxibencil)-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 35, a partir de caprolactim-metiléster, cianuro de 3-metoxibencilo y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite de p.e. 98-103° a 0,01 Torr.

#### EJEMPLO 37

##### 2-(4-metoxibencil)-1-metil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 2,19 g de 2-(4-metoxibencil)-perhidroazepina, 2,9 g de yoduro de metilo y 2,1 g de carbonato de potasio anhidro, se obtiene el compuesto del título como aceite claro.

#### EJEMPLO 38

##### 2-(3-metoxibencil)-1-metil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 2-(3-metoxibencil)-perhidroazepina, yoduro de metilo y carbonato de potasio, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite de p.e. 110-115° a 0,01 Torr.

EJEMPLO 392-(4-clorobencil)-1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorobenzoil)-propil $\sqrt{7}$ -perhidroazepina

2 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina, 2,7 g -  
 5 de w-cloro-4-fluor-butirofenona, 1,89 g de carbonato de po-  
 tasio y 10 ml de metil-etil-cetona son puestos en ebullición  
 a reflujo durante 70 horas, y tras el enfriamiento son mez-  
 clados con 25 ml de agua y 25 ml de éter. La fase etérea es  
 reunida, secada sobre sulfato de sodio, concentrada y secada  
 10 en alto vacío a 80°. Rendimiento: 1,0 g de aceite viscoso de  
 color pardo claro.

EJEMPLO 402-(4-clorobencil)-1- $\sqrt{4}$ -(4-fluorofenil)-butil $\sqrt{7}$ -perhidroazepina

0,5 g de 2-(4-clorobencil)-1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorobenzoil)-  
 15 propil $\sqrt{7}$ -perhidroazepina son calentados a 165° durante 2 horas  
 con 1 ml de hidrato de hidrazina, 0,5 g de hidróxido de pota-  
 sio y 5 ml de triglicol, y después del enfriamiento son mez-  
 clados con agua y éter. La fase etérea es sacada sobre sulfa-  
 to de sodio y luego concentrada. Rendimiento 0,3 g de aceite  
 20 viscoso.

EJEMPLO 411-bencil-2-(4-clorobencil)-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el  
 Ejemplo 12, a partir de 5 g de 2-(4-clorobencil)-perhidroaza-  
 25 pina, 3,2 g de carbonato de potasio anhidro y 2,89 g de cloru-  
 ro de bencilo, se obtienen 3,95 g del compuesto oleoso del  
 título.

EJEMPLO 422-(4-clorobencil)-perhidroazepina

3,0 g de 1-bencil-2-(4-clorobencil)-perhidroazepi  
na son hidrogenados en 50 ml de etanol con 10% de paladio -  
5 sobre carbón activo. Tras separar el catalizador por filtra  
ción se concentra y el residuo se transforma con ácido clor  
hídrico etéreo en el clorhidrato, que después de recristali  
zación en metanol/éter funde a 176-178°.

EJEMPLO 4310 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina

4,0 g de 2-(4-clorobencil)-1-metilperhidroazepina  
son puestos en ebullición a reflujo durante 5 horas con 20  
ml de éster etílico de ácido clorofórmico, el éster etílico  
de ácido clorofórmico en exceso es separado por destilación  
(  
15 y la 1-etoxicarbonil-2-(4-clorobencil)-perhidroazepina bru  
ta remanente es puesta en ebullición durante 20 horas con -  
100 ml de n-butanol y 8 g de hidróxido de potasio. Tras mez  
clar con agua, se separa la fase orgánica y la fase acuosa  
se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas -  
20 son concentradas y el residuo oleoso es transformado con --  
ácido clorhídrico etéreo en el clorhidrato, que es recrista  
lizado en metanol/éter. Rendimiento 2,2 g (50% de la teoría)  
de p.f. 177-178°.

Análogamente, por reacción de 1-bencil-2-(4-clorobencil)-  
25 perhidroazepina con éster etílico de ácido clorofór  
mico y subsiguiente saponificación con hidróxido de potasio  
en butanol, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 442- $\overline{\alpha}$ -ciano)-2-clorobenciliden $\overline{\text{perhidroazepina}}$ 

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 9, a partir de 5,0 g de cianuro de 2-clorobencilo, 5,5 g de caprolactim-metiléter y 0,5 g de diazabicyclo $\overline{5.4.0}$  undec-5-eno se obtienen 4,5 g del compuesto oleoso del título.

EJEMPLO 452-(2-clorobencil)-perhidroazepina

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 10, a partir de 4,0 g de 2- $\overline{\alpha}$ -ciano)-2-clorobenciliden $\overline{\text{perhidroazepina}}$  se obtienen 1,9 g (52%) del compuesto del título de p.e. 100-106° a 0,05 Torr.

EJEMPLO 462- $\overline{\alpha}$ -ciano)-3-clorobenciliden $\overline{\text{perhidroazepina}}$ 

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 9, a partir de 5,0 g de cianuro de 3-clorobencilo, 5,5 g de caprolactim-metiléter y 0,5 g de diazabicyclo $\overline{5.4.0}$  undec-5-eno, se obtienen 4,5 g del compuesto oleoso del título.

EJEMPLO 472-(3-clorobencil)-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 10, a partir de 4,0 g de 2- $\overline{\alpha}$ -ciano)-3-clorobenciliden $\overline{\text{perhidroazepina}}$  se obtienen 2,2 g (60%) del compuesto del título de p.e. 98-103° a 0,01 Torr.

EJEMPLO 48

2-(3-clorobencil)-1-metil-perhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 12, a partir de 2,5 g de 2-(3-clorobencil)-perhidroazepina, 1,5 g de carbonato de potasio anhidro y 1,5 g de yoduro de metilo, se obtienen 2,0 g del compuesto del título.

EJEMPLO 492- $\bar{\alpha}$ -(etoxicarbonil)-2-clorobenciliden $\bar{\gamma}$ -1-metilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 2, a partir de 80,2 g de metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-azepinio y 40 g de éster etílico de ácido 2-clorofenilacético, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso oscuro.

EJEMPLO 502-(2-clorobencil)-1-metilperhidroazepina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 6, a partir de 2- $\bar{\alpha}$ -(etoxicarbonil)-2-clorobenciliden $\bar{\gamma}$ -1-metilperhidroazepina se obtiene el compuesto del título en forma de aceite claro de p.e. 134° a 0,01 Torr.

El picrato (en etanol) funde a 123-126°.

EJEMPLO 517-(4-clorobencil)-perhidroazepin-2-ona

A una solución enfriada con hielo de 4,47 g de 2-(4-clorobencil)-ciclohexanona en 100 g de ácido polifosfórico se añaden con agitación 2,6 g de azida de sodio, se agita durante 1,5 horas a 0° y durante 8 horas a la temperatura -

ambiente. Se vierte en hielo/agua y se extrae con cloruro de metileno. Después del secado sobre sulfato de sodio y de la separación del disolvente por destilación se obtienen 2,85 g del compuesto del título en forma de aceite de color pardo - claro.

#### EJEMPLO 52

##### 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina

A 2,8 g de 7-(4-clorobencil)-perhidroazepin-2-ona en 30 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,5 g de hidruro de litio y aluminio y se pone en ebullición a reflujo durante 16 horas. Se mezcla con hielo/agua y se extrae con dié debate. Después del secado sobre sulfato de sodio se concentra y el residuo oleoso se separa por destilación en vacío. Se obtienen 1,8 g del compuesto del título de p.a. 90-92° a -- 0,05 Torr.

#### EJEMPLO 53

##### 2-(4-aminobencil)-perhidroazepina

3,72 g de 7-(4-nitrobencil)-perhidroazepin-2-ona son hidrogenados en 50 ml de etanol con platino/hidrógeno. Una vez terminada la absorción de hidrógeno se separa por filtración respecto del catalizador, el filtrado se concentra y la 7-(4-aminobencil)-perhidroazepin-2-ona bruta, así obtenida, es disuelta en 30 ml de tetrahidrofurano; después de añadir 680 mg de hidruro de litio y aluminio se pone en ebullición a reflujo durante 20 horas. Se mezcla con hielo agua, se extrae con éter, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 2,0 g del compues

to oleoso del título de color pardo.

El benzoato (en isopropanol) funde a 186-189° (con descomposición).

EJEMPLO 54

5 2-(2-metoxibencil)-perhidroazepina

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 52, a partir de 2,8 g de 7-(2-metoxibencil)-perhidroazepin-2-ona y 0,5 g de hidruro de litio y aluminio se obtienen 1,5 g del compuesto del título en forma de líquido oleoso de p.e. 95-  
10 100° a 0,01 Torr.

EJEMPLO 55

2-(4-metilbencil)-perhidroazepina

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 52, a partir de 2,8 g de 7-(4-metilbencil)-perhidroazepi-2-ona y  
15 0,5 g de hidruro de litio y aluminio, se obtienen 1,6 g del compuesto del título en forma de líquido oleoso de p.e. 82-85° a 0,01 Torr.

EJEMPLO 56

2-(4-clorobencil)-perhidroazepina

20 A una solución de 1,01 g de diisopropilamina en 100 ml de tetrahidrofurano se añade a -78°, bajo argón, una solución de 10 milimoles de n-butil-litio en n-hexano, se agita durante 5 minutos a la temperatura ambiente y se enfría de nuevo a -78°. Tras añadir 1,28 g de N-nitrosoperhidroazepina  
25 se agita durante 1 hora a esta temperatura, luego se añaden 4,1 g de bromuro de 4-clorobencilo en un poco de dietiléter, se agita durante 5 horas a -78°, se agregan 5 ml de ácido -

acético glacial, se deja volver a la temperatura ambiente y se vierte sobre 100 ml de solución de cloruro de sodio saturada con diclorometano. La fase orgánica es disuelta en metanol tras haber separado el disolvente por destilación. --

5 Tras añadir 2 g de níquel Raney recientemente preparado se hace pasar hidrógeno gaseoso a través de la solución con intensa agitación. Después de terminada la reducción se separa por filtración del catalizador, se lava posteriormente con metanol y se concentra. El residuo oleoso es transformado,

10 por tratamiento con metanol/ácido clorhídrico etéreo, en el clorhidrato del compuesto del título, que funde a 176-178°.

#### EJEMPLO 57

##### Carga para 100 litros (Ampollas)

- |    |   |                  |
|----|---|------------------|
| 1. | 2-(4-clorobencil)-1-isopropil-perhidroazepina | 2,500 kg.        |
| 15 | 2. Mannita                                    | 4,000 kg         |
|    | 3. Agua bidestilada                           | hasta 100 litros |

La porción 1 es disuelta en 80 litros de agua con adición de la cantidad equivalente de ácido clorhídrico, y luego se añade la porción 2. La solución es ajustada a un -

20 pH de  $7,0 \pm 0,5$  y es completada con el agua restante. La solución es filtrada de modo estéril sobre un filtro y en condiciones exentas de bacterias y gérmenes se envasa en am-

pollas de 2 ml.

#### EJEMPLO 58

##### Carga para tabletas

- |    |  |         |
|----|--|---------|
| 1. | Clorhidrato de 2-(4-clorobencil)-perhidroazepina | 10,0 kg |
| 2. | Acido glutámico                                  | 5,0 kg  |

	3. Fécula de maíz	38,0 kg
	4. Lactosa	37,0 kg
	5. Aerosil	1,5 kg
	6. Laurilsulfato de sodio	2,0 kg
5	7. Gelatina	2,5 kg
	8. Glicerina	20,5 kg
	9. Talco	2,5 kg
10	10. Estearato de magnesio	1,0 kg

La porción 2 es mezclada con 5 kg de la porción 4 y se muele finamente. Esta mezcla es mezclada, junto con la porción 1 y 30 kg de la porción 3, con el resto de las porciones 4, 5 y 6, y se tamiza. Esta mezcla es humedecida con una solución de las porciones 7 y 8 en 35 litros de agua y se comprime a través de un tamiz con una anchura de mallas de 1,25 mm. Después del secado, el granulado es bien mezclado con el resto de las porciones 3, 9 y 10 y se comprime para formar tabletas, cada una de 200 mg.

#### EJEMPLO 59

##### Carga para tabletas

20	1. Benzoato de 2-(4-aminobenil)-perhidroazepina	30,0 kg
	2. Celulosa (Rhoceel <sup>®</sup> )	8,5 kg
	3. Lactosa	25,0 kg
	4. Fécula de maíz	22,2 kg
	5. Polivinilpirrolidona (Kollidon <sup>®</sup> 25)	3,0 kg
25	6. Carboximetilcelulosa (Primojel)	8,5 kg
	7. Talco	2,5 kg
	8. Estearato de magnesio	0,3 kg

Las porciones 1, 2, 3 y 4 son mezcladas, húmedecidas con la porción 5 (disuelta en 15 litros de agua) y granuladas. Después de ello se seca previamente a 50° en la estufa desecadora y a continuación se hace pasar a través de un tamiz. El granulado es secado hasta una humedad relativa de 45-50% y, tras añadir las porciones 6, 7 y 8 y mezclar cuidadosamente, se comprime para formar tabletas de 100 mg de peso.

#### EJEMPLO 60

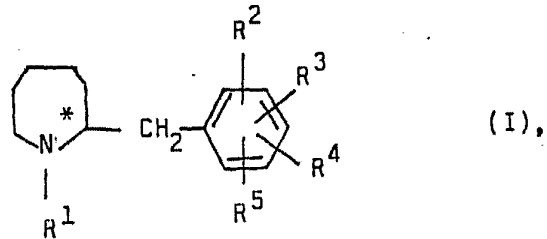
##### 10 Carga para tabletas

	1. Clorhidrato de 2-(4-clorobencil)-perhidroazapina	25,0 kg
	2. Celulosa (Rehocol <sup>®</sup> )	8,5 kg
	3. Lactosa	30,0 kg
	4. Fécula de maíz	22,2 kg
15	5. Polivinilpirrolidona (Kollidon <sup>®</sup> 25)	3,0 kg
	6. Carboximetilcelulosa (Primojel)	8,5 kg
	7. Talco	2,5 kg
	8. Estearato de magnesio	0,3 kg

Las porciones 1, 2, 3 y 4 son mezcladas, húmedecidas con la porción 5 (disuelta en 15 litros de agua) y granuladas. Después de ello se seca previamente a 50° en la estufa desecadora, y a continuación se hace pasar a través de un tamiz. El granulado es secado hasta una humedad relativa de 45-50% y tras añadir las porciones 6, 7 y 8, y mezclar cuidadosamente, se comprime para formar tabletas, cada una de 100 mg de peso.

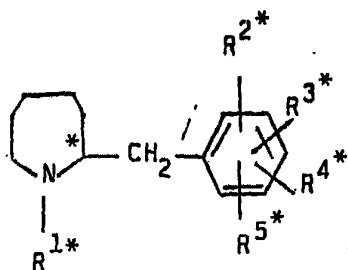
## - REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de 2-bencilperhidroazepinas de la fórmula general I



5 en donde  $R^1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico, un grupo cicloalcoholalcohilo o un grupo aralcohilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes, y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, un grupo hidroxilo, un grupo alcóxi, un grupo acilóxi, un grupo amino eventualmente sustituido, un grupo nitro, un grupo fenilo eventualmente sustituido, no siendo  $R^1$  metilo cuando  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados de hidrógeno, y sus sales por adición de ácido, y de la fórmula general I\*

10

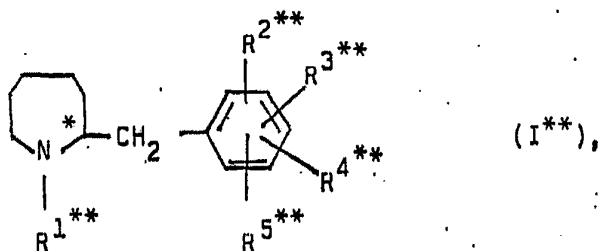


(I\*);

en donde  $R^{1*}$  significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholalcoholo con 1 a 2 átomos de carbono en el radical alcoholo y 3 a 5 átomos de carbono en el radical cicloalcoholo, o un grupo fenilalcoholo eventualmente sustituido una vez con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholo;  $R^{2*}$  significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialcoholamino con 1 a 2 átomos de carbono por cada radical alcoholo, un grupo nitro o un grupo fenilo eventualmente sustituido en posición para;  $R^{3*}$ ,  $R^{4*}$  y  $R^{5*}$  significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialcoholamino con 1 a 2 átomos de carbono por cada radical alcoholo o

un grupo nitro representando un átomo de hidrógeno por lo me-  
nos uno de los sustituyentes en posición 2 ó 6 del grupo ben-  
cilo y sus sales por adición de ácido, y de la fórmula gene-  
ral I\*\*

5



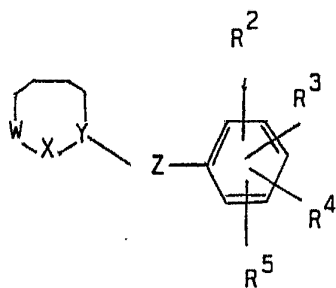
10

en donde  $R^{1**}$  significa un átomo de hidrógeno, un radical -  
hidrocarbonado alifático de cadena recta o ramificada con -  
2 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholalcoholo con -  
1 a 2 átomos de carbono en el radical alcoholo y 3 a 5 áto-  
mos de carbono en el radical cicloalcoholo o un grupo fenol  
alcoholo eventualmente sustituido una vez con 1 a 4 átomos de  
carbono en el radical alcoholo;  $R^{2**}$ ,  $R^{3**}$ ,  $R^{4**}$  y  $R^{5**}$  sig-  
nifican un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un gru-  
po hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un  
grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoloxi  
con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dial-  
coholamino con 1 a 2 átomos de carbono por cada radical alco-  
hilo, un grupo nitro o un grupo fenilo eventualmente susti-  
tuido en posición para, representando un átomo de hidrógeno

15

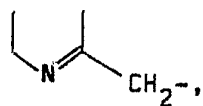
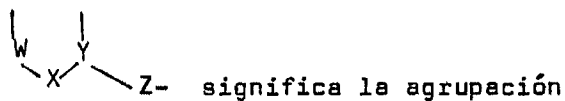
por lo menos uno de los sustituyentes en posición 2 ó 6 del grupo bencilo, y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce un 2-bencil-azacicloheptano de la fórmula general II

5

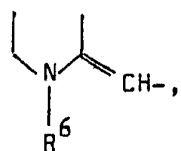


(II),

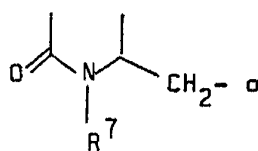
en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados arriba indicados,



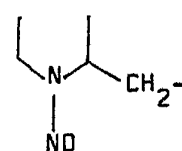
(a)



(b)



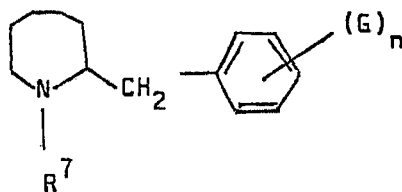
(c)



(d)

y  $R^6$  significa un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico, un grupo cicloalcoholalcoholo o un grupo aralcoholo y  $R^7$  significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico o un radical cicloalcoholalcoholo y eventualmente a continuación se alcohola en N o desalcohola en N y/o se funcionaliza y/o la base libre obtenida o sus sales por adición de ácido se transforman unas en otras; se funcionaliza un 2-bencil-azacicloheptano de la fórmula general III

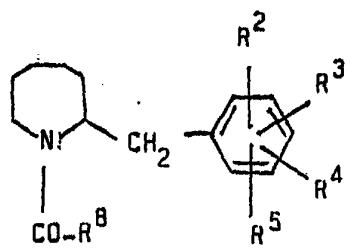
10



(III),

15

en donde  $R^7$  tienen los significados arriba indicados y G significa un átomo de hidrógeno o un precursor de un grupo funcional y n significa un número entero de 1 a 4, preferiblemente 1 a 2, especialmente 1, y eventualmente a continuación se alcohola en N o desalcohola en N y/o la base libre obtenida o sus sales por adición de ácido se transforman unas en otras de modo usual; y se reduce un N-acil-2-bencil-azacicloheptano de la fórmula general IV



(IV),

en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados arriba indi-  
 cados y  $R^8$  significa un radical hidrocarbonado alifático o -  
 alicíclico, un radical cicloalcoholalcoholo, un radical fe-  
 nilo o fenalcoholo eventualmente sustituido, y eventualmen-  
 5 te a continuación se funcionaliza y/o desalcohola en N y/o la  
 base libre obtenida o sus sales por adición de ácido se trans-  
 forman unas en otras de modo usual.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BENCIL  
 10 -PERHIDROAZEPINAS"

Tal como se describe y reivindica en la presente  
 Memoria Descriptiva que consta de sesenta y ocho hojas escri-  
 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 MAR. 1978  
 CARLOS FERNANDEZ BANDELA  
 P.R.

