



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	486049	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	18 NOV. 1978	

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

PATENTE DE INVENCION

CADUCADO

60 PRIORIDADES:	62 FECHA	63 PAIS
61 NUMERO		
P 28 50 078.9	18 de noviembre de 1.978	Rep.Federal Alemana

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 223/10 // A61K 31/55	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS AMINOPROPANOLICOS DE LA 6-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-1-BENZA ZEPIN-2-ONA.

71 SOLICITANTE (S)
BASF AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6700 Ludwigshafen, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Albrecht Franke., Dr.Dieter Lenke., Dr.Josef Gries., Dr. Hans Dieter Lehmann

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

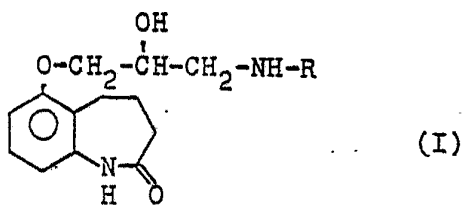
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados aminopropanólicos de la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona y sus sales de adición ácidas.

5

Es conocido que los derivados aminopropanólicos de la 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (J. Med. Chem. 16, 516-519 (1973)), del 5-hidroxi-3,4-dihidrocárboc-estirilo (J. Med. Chem. 17, 529-533 (1974)) y de la 7-hidroxi-10 -2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona (J. Med. Chem. 21, 982-984 (1978)) tienen efecto β -simpatolítico.

Se ha encontrado un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general (I)

15



20 y las sales de adición ácida fisiológicamente tolerables de los mismos,

en cuya fórmula

R es un radical alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado está sustituido por hidroxilo o alcoxi con 1 hasta

25 3 átomos de carbono en el radical alquilo, un radical

Como radicales alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono que pueden ser lineales o ramificados sean mencionados: el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo-2, 2-metil-butilo-2, 5 3-metilbutilo-2, 3-metil-pentilo-3, 2,3-dimetilbutilo-2, y como radicales alquilo sustituidos: el 1-metoxi-propilo-2, 2-hidroxi-etilo-1, 1-hidroxi-butilo-2, 3-hidroxi-3-metil-butilo-1.

10 De los radicales alquilo se prefieren aquellos con una ramificación en el átomo de carbono que está en posición α frente al aminonitrógeno. Por lo tanto, se prefieren el isopropilo, terc-butilo, sec.-butilo, 2-metilbutilo-2, 3-metil-pentilo-3 y pentilo-2. Como sustituyentes para estos radicales 15 alquilo preferidos entran en consideración especialmente: el alcoxi con 1 hasta 3 átomos de carbono, sobre todo metoxi y 1-metoxi-propilo-2.

Como radicales alqueno o alquino con 3 hasta 6 átomos de 20 carbono sean mencionados: el 1-propen-3-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-metil-3-buten-2-ilo y 3-metil-1-pentin-3-ilo. Se prefiere el 3-buten-2-ilo y el 3-metil-1-buten-2-ilo.

Radicales cicloalquilo son, por ejemplo, el ciclopropilo, 25 ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; se prefiere el ciclopropilo.

Por lo tanto, como compuestos de la fórmula general (I) pueden mencionarse:

- 5 6-(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-1-benzazepin-2-ona
- 6-(2-hidroxi-3-etilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-1-benzazepin-2-ona
- 6-(2-hidroxi-3-n-propilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 10 6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona .
- 6-(2-hidroxi-3-n-butilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-1-benzazepin-2-ona
- 15 6-(2-hidroxi-3-sec.-butilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-(2-hidroxi-3-terc.-butilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-[2-hidroxi-3-(2-metilbutil-2-amino)-propoxi]-2,3,4,5-
-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona
- 20 6-[2-hidroxi-3-(2,3-dimetil-butil-2-amino)-propoxi]-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-[2-hidroxi-3-(pentil-2-amino)-propoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 25 6-(2-hidroxi-3-ciclopropilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona

- 6-(2-hidroxi-3-ciclopentilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-(2-hidroxi-3-ciclohexilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 5 6-[2-hidroxi-3-(1-metoxipropil-2-amino)-propoxi]-2,3,4,5-
-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-[2-hidroxi-3-(2-hidroxetilamino)-propoxi]-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-[2-hidroxi-3-(1-propen-3-ilamino)-propoxi]-2,3,4,5-tetra-
10 hidro-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-[2-hidroxi-3-(1-butin-3-ilamino)-propoxi]-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-[2-hidroxi-3-(3-metil-1-butin-3-ilamino)-propoxi]-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona

15

Se prefieren los siguientes compuestos:

- 6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 20 6-(2-hidroxi-3-sec.-butilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-(2-hidroxi-3-terc.-butilaminopropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona
- 6-[2-hidroxi-3-(3-metil-1-butin-3-ilamino)-propoxi]-
25 -2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona.

El grupo nucleófilo B, preferentemente, representará un átomo de halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo. Pero también entran en consideración los radicales de ácido sulfónico aromáticos o alifáticos, especialmente, los radicales de ácido metanosulfónico, p-toluenosulfónico y bencenosulfónico.

5 La reacción se efectúa a temperatura ambiente o más elevadas, convenientemente a temperaturas de 50 hasta 120°C. Las reacciones se efectúan a presión atmosférica o en un recipiente cerrado bajo presión más elevada, calentando al

10 margen de temperatura indicado.

Los compuestos de partida se pueden hacer reaccionar directamente, es decir sin agregar un diluyente o disolvente. Sin embargo, conviene realizar la reacción en presencia de un

15 disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un alcohol inferior con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como el metanol, etanol o propanol, preferiblemente el isopropanol or etanol, o un dialquiléter o dialquiloglicoléter inferior, saturado o un éter cíclico, tal como el dietiléter, 1,2-dimetoxietano,

20 tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo aromático, tal como el benceno, o un alquilbenceno, tal como tolueno o xileno, o un hidrocarburo alifático, tal como hexano, heptano u octano, una cetona alifática inferior, tal como acetona, metilcetona o metilisobutilcetona, una dialquilformamida,

25 tal como dimetilformamida o dietilformamida, en presencia de

sulfóxido de dimetilo o agua o una mezcla de los disolventes mencionados.

5 También se presta como diluyente o disolvente la amina de la fórmula H_2N-R que se usa en exceso.

En la reacción de 6-(2,3-epoxi-propoxi)-2,3-4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona con una amina $R-NH_2$ se prefiere usar como disolvente un alcohol inferior, especialmente etanol o 10 isopropanol efectuándose la reacción preferiblemente a temperaturas de 50 hasta $100^{\circ}C$ y presión atmosférica.

En la sustitución nucleófila del radical B se prefiere usar como disolvente una cetona alifática inferior, especialmente 15 acetona o metilisopropilcetona, un éter cíclico, especialmente tetrahidrofurano o dioxano, o una dialquilformamida, p.ej. dimetilformamida, y la sustitución se realizará preferiblemente a 90 hasta $120^{\circ}C$. Puede ser conveniente emplear una cantidad catalítica de yoduro de sodio o potasio.

20

Cabe mencionar que como compuesto, de partida de la fórmula (II) también entra en consideración una mezcla del epóxido con una halógenohidrina.

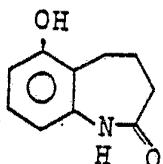
25

Convenientemente, se realizará la sustitución nucleófila del radical B mediante la amina empleada en presencia de una base como aceptor de ácido. Como bases se prefieren los hidróxidos de metal alcalino, los carbonatos, hidrogencarbonatos y alcoho-
5 latos de metal alcalino o una amina orgánica terciaria, p.ej. piridina o una trialkilamina, p.ej. trimetilamina o trietil-
amina. De los compuestos de álcali se prefieren los del sodio y potasio. La base se emplea en cantidad estequiométrica o en ligero exceso. En caso dado puede ser conveniente emplear la
10 amina H_2N-R que se usa para la reacción, en exceso al mismo tiempo como aceptor de ácido.

La reacción completa depende de la temperatura de reacción y generalmente estará concluida al cabo de 2 hasta 15 horas.
15 El producto de reacción se puede obtener en forma convencional, por ejemplo filtrando o destilando el disolvente o diluyente del producto de reacción. El compuesto obtenido se purifica en forma acostumbrada, por ejemplo recristalizándolo a partir de un disolvente, transformándolo en un compuesto de adición
20 ácido o mediante cromatografía en una columna.

Los compuestos de partida de la fórmula (II) se pueden obtener mediante alquilación de la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-
-benzazepin-2-one (III)

25



(III)

5 con una epihalógenohidrina o un α - ω -dihalógeno-2-propanol. Como epihalogenohidrinas entran en consideración la epiclorhidrina, epibromhidrina y epiyodhidrina y como α - ω -dihalógeno-2-propanol entra en consideración especialmente el 1,3-dicloro-2-propanol y el 1,3-dibromo-2-propanol.

10

Las reacciones de la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona que conducen a los compuestos de partida de la fórmula (II), convenientemente se realizarán a temperaturas de 0 hasta 120°C y bajo presión atmosférica o en un
15 recipiente cerrado y bajo presión más elevada. Convenientemente, se efectuarán las reacciones en un disolvente o diluyente inerte, p.ej. en una cetona alifática inferior, p.ej. acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, en un alcohol inferior con 1 hasta 4 átomos de carbono, p.ej. metanol,
20 etanol, propanol o butanol, en un éter alifático o cíclico, p.ej. dialquiléter, tetrahidrofurano o dioxano, en una dialquilformamida, p.ej. dimetilformamida o dietilformamida, o sulfóxido de dimetilo o triamida hexametilfosfórica o con agente de alquilación excesivo como disolvente o diluyente.

25

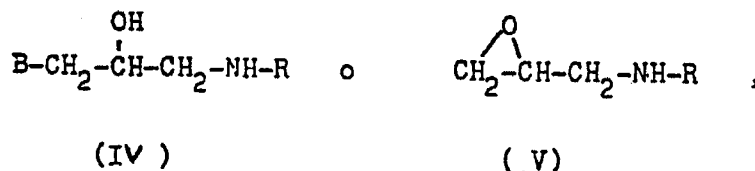
Se prefieren las reacciones en presencia de una base como aceptor de ácido. Son apropiados los carbonatos, hidrogencarbonatos, hidróxidos, hidruros o alcoholatos de metal alcalino, especialmente del sodio y potasio, los óxidos básicos, p.ej. el óxido de aluminio o el óxido de calcio, las bases orgánicas terciarias, p.ej. la piridina, o las trialquilaminas inferiores, p.ej. la trimetilamina o trietilamina. Las bases se pueden emplear en catidad catalítica, estequiométrica o bien en un ligero exceso frente al agente de alquilación utilizado.

10

Preferentemente, se hace reaccionar el la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona con epibromhidrina ó 1,2-dibromopropanol-2 en una mezcla de disolvente que consta de un éter y en disolvente aprótico polar, especialmente tetrahidrofurano y triamida hexametilforfórica, a temperaturas de entre 0 y 50°C, o en acetona a temperatura de ebullición.

Otra forma de obtener los compuestos de la fórmula general (I) consiste en alquilar la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona de manera en sí conocida con un compuesto de las fórmulas generales (IV) o (V)

25



en las cuales B y R tienen los significados preferidos arriba indicados, convenientemente en un disolvente y eventualmente en presencia de un aceptor de ácido a temperaturas de 40 hasta 120°C.

5

La reacción puede realizarse, por ejemplo, siguiendo las indicaciones de la patente suiza 451 115 o de la publicación de solicitud de patente alemana DOS 20 07 751.

10

La alquilación de la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona con un compuesto de la fórmula (IV) preferentemente se realizará en presencia de un aceptor de ácido, p.ej. un hidróxido, carbonato, hidrogenocarbonato o alcoholato de metal alcalino, o una amina orgánica terciaria, preferiblemente piridina, o una amina alifática terciaria, p.ej. trimetilamina o trietilamina. De los compuestos alcalinos se prefieren los del sodio y potasio. Convenientemente, se empleará la base en catidad estequiométrica o en ligero exceso. Es asimismo posible usar el compuesto de partida, por ejemplo, en forma de la sal alcalina, tal como la sal de sodio o potasio. En caso dado se puede realizar la alquilación en presencia de una cantidad catalítica de la amina.

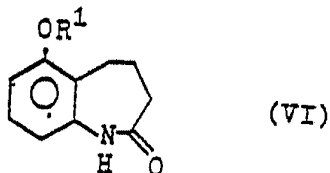
20

25

Las reacciones de alquilación, preferentemente se realizarán en un disolvente o diluyente inerte, p.ej. un alcohol alifático inferior con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como

metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, o una cetona alifática inferior, p.ej. acetona, metiletilcetona o metil-
isobutilcetona, o una dialquilformamida, p.ej. dimetilformamida
o dietailformamida, o sulfóxido de dimetilo, triamida hexametil-
5 fosfórica o una mezcla de los disolventes mencionados. Con-
venientemente, se concluirá o acelerará la reacción mediante
aporte de calor, calentando p.ej. a 40 hasta 120°C, pre-
feriblemente 80 hasta 100°C. De los disolventes se prefieren
las cetonas alifáticas, dialquilformamidas o sulfóxido de
10 dimetilo.

La 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona (III)
que se necesita como sustancia de partida se puede obtener
mediante separación de éter de una 6-alcoxi-2,3,4,5-tetra-
15 hidro-1H-1-benzazepin-2-ona de la fórmula (VI)



20 en donde R¹ es un radical alquilo con 1 hasta 4 átomos de
carbono o un radical α-aralquilo.

Como radical alquilo para R¹ sea mencionado el metilo, etilo,
propilo y butilo; de estos se prefiere el metilo. Como radical
25 α-aralquilo se prefiere el radical bencilo.

La separación de éter se realiza de manera conocida empleando los reactivos conocidos que se suelen usar para la separación de éter. Como tales reactivos sean mencionados los hidrácidos halógenados, preferiblemente el ácido bromhídrico y yodhídrico, en caso dado, en presencia de fósforo rojo y/o ácidos carboxílicos alifáticos con 1 hasta 5 átomos de carbono, preferiblemente ácido fórmico o ácido acético como diluyente, o piridinhidrohaluros, por ejemplo cloruro o bromuro de piridina, o yoduro de litio en colidina, o diborano o trihaluros de boro, preferiblemente tribromuro de boro, en un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno o cloruro de aluminio en un disolvente apropiado, por ejemplo sulfuro de carbono o dimetilformamida.

Las reacciones de separación de éter se pueden realizar a temperatura ambiente o temperaturas más elevadas, por ejemplo de 100 hasta 150°C, bajo presión atmosférica o bajo presión más elevada en un recipiente cerrado. Se pueden efectuar en presencia de un disolvente inerte o la fusión de la sustancia que produce la separación de éter, por ejemplo en una fusión de haluro de piridina o de $AlCl_3$ /DMF (dimetilformamida).

El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción y del reactivo usado para la separación de éter; generalmente, la separación estará concluída al cabo de 5 horas.

Además, el radical bencilo se separará preferiblemente hidrogenolíticamente en presencia de un catalizador, p.ej. paladio sobre un soporte, tal como carbono, óxido de aluminio o sílica-gel, en un disolvente apropiado, p.ej. metanol, etanol o
5 propanol.

Los compuestos de la fórmula (VI) de los cuales es particularmente apropiada para la obtención de 6-hidroxi-2,3,4,5-tetra-
10 -1H-1-benzazepin-2-ona, la 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona, se pueden obtener según métodos en
si conocidos mediante ampliación de anillo de las 5-alcoxi-
-1-tetralonas correspondientes. Como ampliación de anillo
entra en consideración la reacción de Schmidt y la trans-
15 -Weyl, tomo 11/2, p. 546-554 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart;
1958). En J.Chem.Soc. 1937, pp. 456 se describe en detalle
la reacción de Schmidt usando la 1-tetralona y en Liebigs
Annalen 586, pp. 30 (1954) la transposición según Beckmann
por vía del bencenosulfonato de la tetralon-1-oxima.

20

Las 6-alcoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-onas isómeras
que se forman en grado inferior, pueden ser eliminadas sin
dificultad mediante recristalización. La estructura de las
6-alcoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas obtenidas
25 se determina a base del espectro rnm (véase J.Med.Chem. 16,
516-519 (1973)).

Cabe mencionar que la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-
-benzazepin-2-ona puede obtenerse también directamente a
partir de la 6-hidroxi-tetralona mediante ampliación de anillo
según la reacción de Schmidt, tal y como se describe para
5 la 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona
(J.Med.Chem. 16, 510-519 (1973)).

Los compuestos que corresponden a la fórmula (I) poseen en
el segundo átomo de carbono de la cadena lateral alifática
10 un centro de quiralidad, y se obtienen como racematos, que
pueden ser separados mediante métodos conocidos, por ejemplo
formando sales diastereómeras con ácidos ópticamente activos,
p.ej. el ácido dibenzoiltartárico, ácido alcanfor-10-
-sulfónico, ácido ditoluiltartárico o ácido 3-bromo-alcanfor-
15 -8-sulfónico, en los antípodas ópticamente activas.

En caso dado se pueden transformar los compuestos obtenidos
según la invención en la sal de adición ácida de un ácido
fisiológicamente tolerable. Como ácidos orgánicos o inorgánicos
20 fisiológicamente tolerables entra en consideración, por
ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
fosfórico o ácido sulfúrico, y como ácidos orgánicos, por
ejemplo, el ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico,
ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico,
25 ácido salicílico, ácido adípico o ácido benzoico. Otros

ejemplos pueden desprenderse de "Fortschritte der Arzneimit-
telforschung", tomo 10, páginas 224 - 225, Birkhäuser Verlag,
Basilea y Stuttgart, 1966 o de "Journal of Pharmaceuticals
Science", volumen 66, páginas 1 - 5 (1977).

5

Las sales de adición acidas se obtienen por regla general en
forma en si conocida mezclando la base libre o sus soluciones
con el ácido correspondiente o sus soluciones en un disolvente
orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol,
10 etanol or propanol, o una cetona inferior, tal como acetona,
metiletilcetona o metilisobutilcetona, o un éter, tal como
dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano. Para una mejor pre-
cipitación del cristal también se pueden usar mezclas de los
disolventes mencionados. Además, las soluciones acuosas de
15 compuestos de adición ácidas de los derivados de aminopropanol
de la fórmula I que son farmacéuticamente aceptables se pueden
preparar disolviendo la base libre de la fórmula general I
en una solución de ácido acuosa.

20 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición ácidas,
fisiológicamente tolerables presentan propiedades farmacológicas
favorables y pueden ser usadas para la terapia de enfermedades
cardíacas y circulatorias.

25

Debido a su efecto β -simpatolítico, son especialmente apropiadas para el tratamiento de cardiopatía coronar, irregularidades del ritmo cardíaco e hipertonia.

5 Su elevada actividad β -simpatolítica es considerablemente superior a, por ejemplo, aquella del compuesto conocido propranolol. Este resultado es sorprendente y no era de prever, puesto que las 7-(2-hidroxi-3-alquilaminopropoxi)-
10 -2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onas isómeras al compuesto (I) (J.Med.Chem. 16, 516-519 (1973)) y que en comparación con los compuestos (I) tienen el grupo (2-hidroxi-3-
-alquilamino-propoxi) en la posición 7 y en las cuales los grupos NH y C=O en el anillo benzazepina están en posición invertida, representan β -simpatolíticos muy débiles. También
15 los 5-(2-hidroxi-3-alquilamino-propoxi)-3,4-dihidrocarboestirilos parecidos al compuesto (I) (J.Med.Chem. 17, 529-533 (1974)) no alcanzan la actividad de (I).

20 El efecto β -simpatolítico se ensaya en gatos y perros. Como sustancia comparativa se usa el β -simpatolítico conocido propranolol. Para el ensayo se aplica el modelo de la taquicardia inducida por isoproterenol.

25 El isoproterenol (1 μ g/kg i.v.) produce en el gato (macho, hembra, raza mixta, peso: 1,7 hasta 4,0 kg) narcotizado con

hexobarbital (200 mg/kg i.m.) un aumento de la frecuencia cardíaca de $61 \pm 2,4$ latones/min. Los β -simpatolíticos inhiben esta taquicardia. El isoproterenol se inyectó antes y 10 minutos después de la administración intravenosa ó

5 30 minutos después de la administración intraduodenal de las sustancias de ensayo. Se determinan las dosis que inhiben la taquicardia inducida por isoproterenol por un 50 hasta 60%.

En el perro despierto el isoproterenol (1 μ g/kg i.v.) produce

10 un aumento de la frecuencia cardíaca por aprox. 100 latones/min. Los β -simpatolíticos inhiben esta taquicardia. El isoproterenol se administro antes y 10 minutos después de la administración intravenosa de las sustancias de ensayo.

15 Entre los logaritmos de las dosis administradas (mg/kg) de las sustancias de ensayo y la inhibición de las taquicardias inducidas por Isoproterenol (%) existen relaciones lineales. A base de estas relaciones se determinaron las dosis ED 50, es decir las dosis que inhiben la taquicardia de Isoproterenol

20 por un 50%.

Además del efecto β -simpatolítico se determina la toxicidad aguda en grupos de cada vez 10 ratones NMRI hembras de un peso de 22-27 g, administrando las sustancias intraperitoneal-

25 mente. Como dosis letal LD50 se define la dosis después de

cuya administración muere un 50% de los animales al ca o de 24 horas (análisis Probit).

Los nuevos compuestos poseen una actividad β -simpatilítica
5 muy elevada. Los resultados resumidos en la table 1 indican
que las dosis necesarias para inhibir en el gato la taquicardia
inducida por isoproterenol por un 50 hasta 60% en la administra-
ción enteral (intraduodenal) que es farmacoterapéuticamente
importante, son 2 veces inferior (ejemplo 1) y 4,7 veces
10 inferior (ejemplo 2) que la dosis correspondiente de
propranolol.

Cuando se administran intravenosamente, las dosis son
4,7 veces inferiores (ejemplo 2) y 2 veces mayores (ejemplo 1)
15 en comparación con propranolol.

La elevada actividad β -simpatolítica de la sustancia del
ejemplo 2 se constata también en el perro. Se determinó una
dosis efectiva ED50 de 0,0043 mg/kg, de manera que la
20 sustancia es 24 veces más efectiva que propranolol (ED50% =
0,10 mg/kg).

La sustancia del ejemplo 2 es menos tóxica que propranolol.
La LD50 en la administración intraperitoneal en el ratón
25 asciende a 237 mg/kg, la de propranolol a 108 mg/kg.

Table 1: Efecto β -simpatolítico en el gato

Ejemplo no.	taquicardia de isoproterenol			
	adm. i.v.		adm. i.d.	
	mg/kg	% ¹⁾	mg/kg	% ¹⁾
1	0,215	59	0,464	56
2	0,0215	57	0,215	52
Propranolol	0,1	52	1,0	57

1) % de inhibición

- 10 Los medios o preparaciones terapéuticos contienen junto con un compuesto de la fórmula I los excipientes y diluyentes convencionales.

Los agentes o preparaciones se preparan en forma conocida
 15 uniendo una dosis apropiada con los excipientes o diluyentes acostumbrados y las sustancias auxiliares farmacéutico-técnicas que corresponden a la forma de administración deseada.

Las preparaciones preferidas consisten en una forma de
 20 administración apropiada para la aplicación oral. Tales formas de administración son, por ejemplo, tabletas, tabletas de película, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones o formas que tienen un efecto de depósito. Se prefiere la aplicación oral.

25

Naturalmente también entran en consideración las preparaciones parenterales, tales como soluciones de inyección. Además sean mencionados los supositorios. Tabletas correspondientes se pueden preparar, por ejemplo, mezclando la sustancia activa
5 con los agentes auxiliares tradicionales, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, ligantes tales como almidón o
10 gelatina, lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes que se adicionan para lograr el efecto de depósito, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Las tabletas pueden constar de varias capas.

15

Las grageas se pueden preparar recubriendo núcleos preparados análogamente a las tabletas con los agentes que suelen emplearse en recubrimientos de gragea, por ejemplo, colodión o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar.
20 El recubrimiento puede constar de varias capas, empleándose las sustancias auxiliares mencionadas en el párrafo concerniente a las tabletas.

25

En las soluciones o suspensiones de las sustancias activas de la invención se puede incorporar adicionalmente agentes que mejoran el sabor, tales como sacarina, ciclamato o azúcar, así como sustancias aromáticas, tales como vanillina o extracto
5 de naranja. Además pueden contener agentes auxiliares de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, o preservativos, tales como p-hidroxibenzoato. Las cápsulas que contienen la sustancia activa se pueden preparar, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con un soporte inerte, tal como
10 lactosa o sorbitol y encapsulándolo en cápsulas de gelatina.

Suporitorios apropiados se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los soportes propicios, tales como grasas neutrales o polietilenglicol o sus derivados con la sustancia activa.

15

Como dosis individual para el hombre de los compuestos obtenidos según la invención entra en consideración 0,5 a 50 mg, preferentemente 1 a 10 mg.

20 La presente invención se ilustrará más detalladamente mediante los siguientes ejemplos:

Obtención de los compuestos de partida.

25

Ejemplo Ia

6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona
(separación de $AlCl_3$ / dimetilformamida)

5. Se mezclan 65 g de cloruro de aluminio agitando intensivamente y en caso dado enfriando, con 10 ml de DMF. En la fusión obtenida se introducen 13,5 g (0,07 mol) de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona en porciones y se calienta el contenido del matraz a 110 hasta 140°C, se mantiene
- 10 10 minutos a esta temperatura y, a continuación, se agita ulteriormente durante 30 minutos sin calentar más. El contenido del matraz se vierte sobre agua helada, el precipitado color de arena que se ha formado se filtra por succión, el filtrado se extrae varias veces con éter, las fases etéreas reunidas
- 15 se secan y se evaporan mediante rotación. Los residuos reunidos se recristalizan a partir de acetona/ciclohexano/éster acético agregando carbón animal. Se obtienen 6,3 g de 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona (rendimiento de un 51%) del p.f.: 244-245°C.

20

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177,2)

calc.: C 68,7% H 7,3% N 7,3%

enc.: C 68,5% H 7,1% N 7,2%

25

Ejemplo Ib

6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona
(separación de cloruro de piridina)

5 3,8 g (0,02 mol) de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benza-
zepin-2-ona y 10 g de cloruro de piridina se calientan durante
2 horas a 200 hasta 220°C. La fusión se enfría, se vierte
sobre agua, se acidifica con H₂SO₄ 2 normal y se extrae varias
veces con éter. La fase orgánica se seca, se concentra y el
10 residuo se recristaliza, agregando carbón animal, a partir de
acetona/ciclohexano/éster acético. Se obtiene 1,6 g de
6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona de
p.f.: 243-244°C. Es idéntica al producto Ia.

15 Ejemplo II

6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona

9,7 g (0,029 mol) de bencenosulfonato de 5-metoxi-tetralon-
-1-oxima en 800 hasta 900 ml de ácido acético al 50% se
20 mantienen sobre baño de María hasta que el producto esté
completamente disuelto. A continuación, se diluye con el
doble volumen de agua y se extrae varias veces con éter. Los
extractos de éter reunidos se lavan primero con solución
acuosa de bicarbonato y luego varias veces con agua, se secan
25 y se concentran. El residuo cristaliza cuando se deja en

reposo y es analíticamente puro. Se obtienen 4,2 g de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-ona (rendimiento: 75,7%) del p.f.: 162°C.

5 $C_{11}H_{13}NO_2$ (191,2)
calc.: C 69,0% H 6,8% N 7,3%
enc.: C 68,8% H 6,9% N 7,2%

Ejemplo III

10 Bencenosulfonato de 5-metoxi-tetralon-1-oxima

10 g (0,042 mol) de tetralon-1-oxima se disuelven en 80 ml de piridina anhidra. A temperatura ambiente se agrega gota a gota 10,8 g de cloruro de ácido bencenosulfónico en 15 minutos.

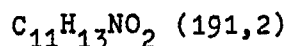
15 La solución se mantiene 12 horas en reposo. A continuación, se añaden 5 ml de agua y se vierte la solución en 300 ml de HCl 4 normal helado. El precipitado formado se filtra por succión, se seca y se recristaliza a partir de etanol. Se aíslan 13,6 g (92,8% de rendimiento) de bencenosulfonato de
20 5-metoxi-tetralon-1-oxima del p.f.: 142-144°C.

$C_{17}H_{17}NO_4S$ (331)
calc.: C 61,6% H 5,2% N 4,2% S 9,6%
enc.: C 61,7% H 5,3% N 4,3% S 9,7%

Ejemplo IV

5-metoxi-tetralon-1-oxima

17,7 g (0,1 mol) de 5-metoxi-1-tetralona comercial (fabricante:
5 casa Aldrich) junto con 18,4 g (0,26 mol de hidrocioruro de
hidroxilamina y 22,6 g de hidrogencarbonato de sodio
(0,26 mol) en 450 ml de metanol y 80 ml de agua se mantienen
36 horas a reflujo. A continuación, se elimina el disolvente
en el evaporador rotativo y de extrae el residuo con agua.
10 El precipitado se filtra por succión, se seca y se recristaliza
a partir de tolueno. Se obtienen 15,2 g de 5-metoxi-tetralon-
-1-oxima del p.f.: 158-159°C. (rendimiento: 79,6%)



15 calc.: C 69,0% H 6,8% N 7,3%

enc.: C 69,1% H 6,6% N 7,1%

Ejemplo V

6-(2,3-epoxi-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona

20

5,3 g (0,03 mol) de 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benza-
zepin-2-ona se mantienen junto con 5 ml de epibromhidrina y
4,5 g de carbonato de potasio en 250 ml de metilisobutilcetona
durante 48 horas a reflujo. Una vez enfriado, se filtra por
25 succión y se concentra el filtrado en el evaporador rotativo

bajo presión reducida. El residuo se recristaliza, agregando carbón animal, a partir de ciclohexano. Se obtienen 4,2 g (60% de rendimiento) de 6-(2,3-epoxi-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona del p.f.: 121-123°C.

5

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233)

calc.: C 66,9% H 6,5% N 6,0%

enc.: C 66,6% H 6,6% N 5,8%

10 Obtención de los nuevos compuestos.

Ejemplo 1

6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona

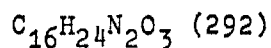
15

3,3 g (0,014 mol) de 6-(2,3-epoxipropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona se disuelven en 400 ml de n-propanol, se mezclan con 3 g de isopropilamina y se mantienen durante 4 hasta 6 horas sobre baño de María. A continuación, se

20

destila el disolvente y la amina excesiva en el evaporador rotativo, se absorbe dos veces en metanol y se destila nuevamente. El residuo se purifica cromatográficamente en una columna de silicagel (metanol como eluyente). Se obtienen 1,65 g de 6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona del p.f.: 143-145°C; rendimiento: 39%.

25



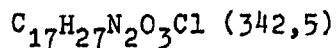
calc.: C 65,7% H 8,3% N 9,6%

enc.: C 65,4% H 8,4% N 9,4%

5 Ejemplo 2

Hidrocloruro de 6-(2-hidroxi-3-terc.-butilamino-propoxi)-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona

Análogamente al ejemplo 1 se hacen reaccionar 9,4 g (0,04 mol)
10 de 6-(2,3-epoxipropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-
-2-ona con 5,8 g de terc.-butilamina. El compuesto se precipita
a partir de etanol/acetona con HCl etéreo obteniéndose el
hidrocloruro. Este se recristaliza a partir de etanol/acetona/
éter. Se obtienen 3,6 g de hidrocloruro de 6-(2-hidroxi-3-
15 -terc.-butilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-
-2-ona del p.f.: 202°C; rendimiento: 26,2%.



calc.: C 59,6% H 7,9% N 8,2% Cl 10,4%

20 enc.: C 59,6% H 8,2% N 7,6% Cl 10,1%

Ejemplo 3

Hidrocioruro de 6-(2-hidroxi-3-sec.-butilamino-propoxi)-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona

5 Haciendo reaccionar 1,7 g (0,007 mol) de 6-(2,3-epoxi-propoxi)-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona con 2,5 g de
2-amino-butano según el ejemplo 1 y aislando el producto
según el ejemplo 2 como hidrocioruro, se obtienen 1,05 g de
hidrocioruro de 6-(2-hidroxi-3-sec.-butilamino-propoxi)-2,3,4,5-
10 -tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona de p.f.: 177°C; rendimiento:
42%.

$C_{17}H_{27}N_2O_3Cl$ (342,5)

calc.: C 59,6% H 7,9% N 8,2% Cl 10,4%

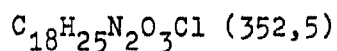
15 enc.: C 59,3% H 8,1% N 7,7% Cl 10,2%

Ejemplo 4

Hidrocioruro de 6-[2-hidroxi-3-(3-metil-1-butin-3-il-amino)-
-propoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona

20 1,7 g (0,007 mol) de 6-(2,3-epoxi-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-1-benzazepin-2-ona se hacen reaccionar con 1,25 g de
3-amino-3-metil-1-butina en la forma indicada en el ejemplo 1.
Se obtiene 0,85 g de hidrocioruro de 6-[2-hidroxi-3-(3-metil-
25 -1-butin-3-il-amino)-propoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benza-

zepin-2-ona de p.f.: 177°C; rendimiento: 33%.



calc.: C 61,3% H 7,1% N 7,9% Cl 10,1%

5 enc.: C 61,2% H 7,3% N 7,7% Cl 10,3%

A continuación se indican algunos ejemplos de formulaciones que se preparan en forma acostumbrada:

10 1. Tabletas

	a)	Una sustancia activa de la fórmula I	5 mg
		lactosa	200 mg
		metilcelulosa	15 mg
		almidón de maíz	50 mg
15		talco	11 mg
		estearato de magnesio	<u>4 mg</u>
			285 mg
	b)	Una sustancia activa de la fórmula I	10 mg
20		lactosa	188 mg
		Avicel	80 mg
		Polywax 6000	20 mg
		estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
			300 mg

25

	c)	Compuesto de la fórmula I	10 mg
		polivinilpirrolidona (p.m. medio 25 000)	210 mg
		polietilenglicol (p.m. medio 4000)	14 mg
		hidroxipropilmetilcelulosa	40 mg
5		talco	4 mg
		estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
			280 mg

La sustancia activa se moja con polivinilpirrolidona en
10 solución acuosa al 10% se hace pasar a través de un colador
con una anchura de malla de 1,0 mm y se seca a 50°C.

Este granulado se mezcla con polietilenglicol (p.m. medio 4000),
hidroxipropilmetilcelulosa, talco y estearato de magnesio y se
15 comprime en tabletas de 280 mg cada una.

2. Ejemplo para grageas:

		Compuesto de la fórmula I	2,5 mg
		lactosa	90,5 mg
20		almidón de maíz	60 mg
		estearato de magnesio	1 mg
		polivinilpirrolidona	<u>6 mg</u>
			160 mg

25

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y almidón de maíz se hace pasar junto con una solución acuosa al 8% de la polivinilpirrolidona a través de un colador de 1,5 mm, se seca a 50°C y se hace pasar nuevamente a través de un colador de 1 mm. El granulado así obtenido se mezcla con estearato de magnesio y se comprime dando núcleos de gragea. Estos se recubren en forma acostumbrada con una capa que consta esencialmente de azúcar y talco.

10 3. Formulaciones de cápsula:

Compuesto de la fórmula I	5,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
lactosa	19,3 mg

15 4. Solución de inyección:

Compuesto de la fórmula I	10 mg
cloruro de sodio	9 mg
agua destilada para competir 1,0 ml.	

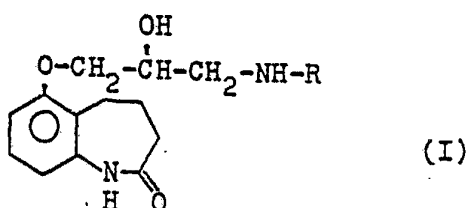
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

25

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados amino
propanolicos de la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin
-2-ona, de fórmula general (I)

5



10

y las sales de adición ácida fisiológicamente tolerables
de los mismos, en cuya fórmula

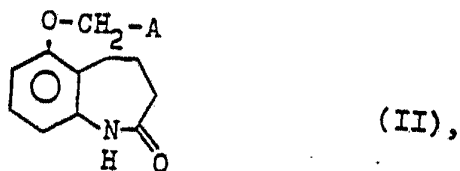
R es un radical alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono,
que en caso dado está sustituido por hidroxilo o alcoxi

15

con 1 hasta 3 átomos de carbono en el radical alquilo,
un radical alqueno o alquino con 3 hasta 6 átomos
de carbono, o un radical cicloalquilo con 3 hasta

7 átomos de carbono en el anillo, caracterizado porque
se hace reaccionar una 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benza-
zepin-2-ona de la fórmula general (II)

20



en la cual A significa el radical

25



siendo B un grupo nucleófilo, con una amina de la fórmula general



- 5 en donde R tiene el significado arriba indicado, convenientemente en un disolvente y en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, y se transforma, en caso dado, el compuesto obtenido en una sal de adición ácida, fisiológicamente tolerable.
- 10
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 6-(2-hidroxi-3-sec.-butilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 6-(2-hidroxi-3-terc.-butilamino-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona.
- 20
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 6-[2-hidroxi-3-(3-metil-1-butin-3-il-amino)-propoxi] -2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-ona.
- 25

6.- Procedimiento para la obtención de derivados aminopropanolicos de la 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-ona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
11 NOV. 1979

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GOMEZ AGERO Y POMBOL
D. Firmado J. Gómez Agero

Ag