



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 142395**

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 223/04

(21) Patentsøknad nr. 750442

(22) Inngitt 11.02.75

(23) Løpedag 15.08.69

(62) Avdelt fra søknad nr. 3311/69

(41) Alment tilgjengelig fra 17.02.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 05.05.80

(30) Prioritet begjært 16.08.68, 04.09.68, 28.01.69, Storbritannia,  
nr. 39201/68, 42060/68, 4694/69

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av  
terapeutisk aktive heksahydro-1H-azepiner.

(71)(73) Søker/Patenthaver JOHN WYETH & BROTHER LIMITED,  
Huntercombe Lane South, Taplow,  
Maidenhead, Berkshire,  
England.

(72) Oppfinner JOHN FREDERICK CAVALLA, Isleworth, Middlesex,  
ALAN CHAPMAN WHITE, Windsor, Berkshire,  
England.

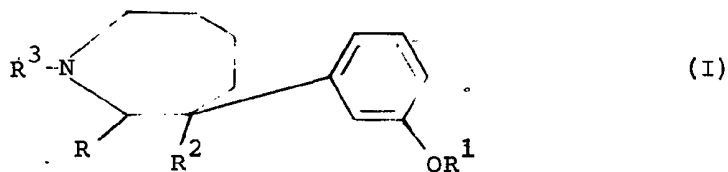
(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,  
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye heksahydro-1H-azepin-derivater.

Det har en tid vært kjent at forbindelser inneholdende en azepinring har farmasøytisk aktivitet, særlig smertestillende aktivitet. Et velkjent ikke-tilvendende smertestillende middel av denne type på markedet er f. eks. etyl-1-metyl-4-fenyl-heksahydroazepin-4-karboksylat, som er kjent som etoheptazin. Vi har nu funnet at en ny serie heksahydroazepiner, som er substituert i enten 3- eller 4-stillingen med en lavere alkylgruppe og et fenylradikal substituert i meta-stillingen med en oksygenholdig substituent så som hydroksy, lavere alkoksy, benzyloksy eller lavere alkanoyloksy, generelt oppviser farmasøytisk aktivitet eller smertestillende antagonisme. Noen av forbindelsene viser en ny og interessant kombinasjon av smertestillende og smertestillende, antagonistisk aktivitet. Noen av de nye forbindelser kan dessuten anvendes som mellomprodukter ved fremstilling av lignende forbindelser.

De nye forbindelser som fremstilles ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, er heksahydroazepin-derivater med den generelle formel:

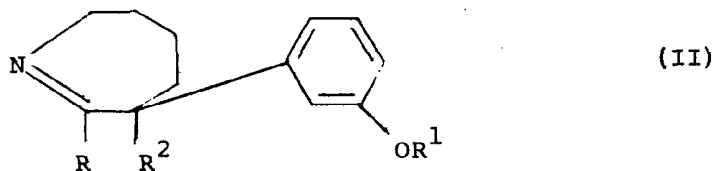


og syreaddisjonssalter og kvartære ammoniumsalter derav, hvor  $R^1$  er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en benzylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe,  $R^2$  er en lavere alkylgruppe,  $R^3$  er et hydrogenatom, en lavere alkyl-, lavere alkenyl-, lavere alkynyl- eller cyklopropylmetylgruppe, R er en lavere alkylgruppe og betegnelsen "lavere" betyr at radikalet inneholder opptil 6, fortrinnsvis opptil 4 karbonatomer.

Det er to asymmetriske karbonatomer i molekylet, og forbindelsen kan foreligge i form av alle de optisk aktive isomerer såvel som racematene. Hvis man ønsker en optisk aktiv isomer, kan en spaltning utføres under anvendelse av i og for seg kjente metoder.

Foretrukne forbindelser med den ovenstående generelle formel (I) er heksahydro-1H-azepiner i hvilke R er metyl,  $R^1$  er hydrogen, metyl eller acetyl,  $R^2$  er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl eller n-butyl, og  $R^3$  er hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, allyl, 3-metyl-but-2-enyl (dvs. vanligvis kalt dimetylallyl), propynyl eller cyklopropylmetyl.

Forbindelsene med formel (I) fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved at en forbindelse med formel (II):



hvor R,  $R^1$  og  $R^2$  er som ovenfor angitt, reduseres med et hydrid-

overføringsmiddel så som litiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid.

Når produktet fra reduksjonen ikke inneholder de ønskede radikaler  $R^1$  og/eller  $R^3$ , kan et av eller begge radikalene omdannes til et annet radikal  $R^1$  og/eller  $R^3$  ved i og for seg kjente metoder, så som ved reduksjon, alkylering, formylering, acylering, hydrogenolyse og hydrolyse.

Forbindelser med den ovenstående generelle formel (I) hvor  $R^1$  er forskjellig fra lavere alkanoyl og  $R^3$  er forskjellig fra hydrogen kan fremstilles ved "alkylering", som definert i det følgende, av en forbindelse med den generelle formel (I) hvor  $R^3$  er hydrogen.

Betegnelsen "alkylering" som her anvendt betyr at det på nitrogenatomet i heksahydroazepinringen innføres et radikal  $R^3$  valgt fra alkyl, alkenyl, alkynyl eller syklopropylmetyl. Mange metoder for alkylering av forbindelser er kjent, og den metode som er mest egnet til å gi det ønskede produkt, kan anvendes, idet de følgende metoder generelt foretrekkes.

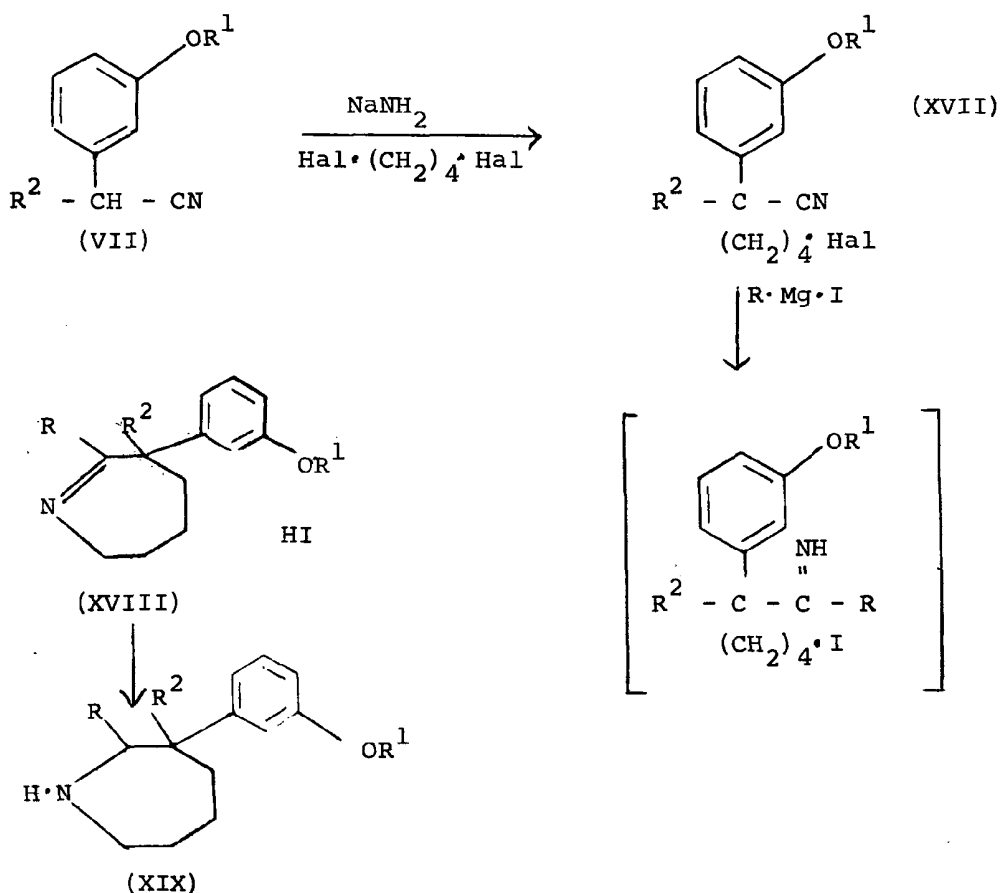
En forbindelse med den generelle formel (I) hvor  $R^1$  er forskjellig fra lavere alkanoyl, kan omsettes med et alkylhalogenid med den generelle formel



(hvor  $R^3$  har den ovenfor angitte betydning og Hal er et halogenatom) i nærvær av en syreakseptor så som et alkalimetallkarbonat (f. eks. kaliumkarbonat), fortrinnsvis i oppløsning i et organisk oppløsningsmiddel ved f. eks. 25 - 100°C, fortrinnsvis 80 - 100°C.

En 1-metylgruppe kan innføres i en forbindelse med den generelle formel (I) hvor  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angitte betydninger, ved reduktiv metylering, f. eks. under anvendelse av formaldehyd og hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator.

Forbindelsene med den generelle formel (I) hvor  $R$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angitte betydninger og  $R^1$  er et hydrogenatom, kan erholdes fra de tilsvarende forbindelser med den generelle formel (I) hvor  $R^1$  er lavere alkyl eller benzyl, ved å spalte etergruppen på kjent måte, f. eks. ved behandling av de lavere alkyl- eller benzyletere med hydrogenbromid eller borttribromid eller ved å underkaste benzyleterene hydrogenolyse. Eventuelt kan det erholdte produkt deretter acyleres (f. eks. med eddiksyreanhydrid) for å gi den tilsvarende forbindelse hvor  $R^1$  er et lavere alkanoylradikal.



En forbindelse med den generelle formel (VII), som kan fremstilles på i og for seg kjent måte, omdannes som det vil sees, til et alkalimetall-derivat derav (f.eks. ved omsetning med et

alkalimetallamid) og omsettes deretter med et dihalogenbutan (f.eks. 1-brom-4-klorbutan) for å gi en forbindelse med den generelle formel (XVII). Ringslutning av denne forbindelse til den umettede forbindelse med den generelle formel (XVIII) kan utføres ved omsetning med et Grignard reagens. Påfølgende reduksjon gir en forbindelse med den generelle formel (III) hvor  $R^3$  er hydrogen, dvs. en forbindelse med formel (XIX). Hvis heksahydroazepinet fremstilt ved denne fremgangsmåte, ikke er det ønskede, kan det eventuelt behandles på en av de ovenfor eller i det følgende beskrevne måter for å gi det ønskede produkt.

Hvis det ønskes å fremstille et syreaddisjonssalt, kan en forbindelse med den generelle formel (I) behandles med en farmasøytisk akseptabel syre, f. eks. saltsyre, svovelsyre eller maleinsyre. Likeledes kan den frie base fremstilles ved nøytralisering av et syreaddisjonssalt, f. eks. med et alkalimetallkarbonat. Et kvartært ammoniumsalt kan fremstilles ved omsetning av den frie base med et alkyhalogenid.

Reaksjonskomponentene som anvendes i de ovenfor beskrevne reaksjoner, er enten kjente forbindelser som er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved kjente metoder, eller derivater derav som kan fremstilles ved velkjente metoder fra passende utgangsmaterialer ved å følge metoder beskrevet innen teknikken for de kjente forbindelser.

En forbindelse med den generelle formel (I) eller et syreaddisjonssalt eller kvartært ammoniumsalt derav kan anvendes sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer i et farmasøytisk preparat. Bæreren kan være fast, flytende eller fløtelignende, og enhver egnet bærer som er kjent innen teknikken, kan anvendes. Preparatet kan være i form av en tablett, kapsel eller oppløsning.

De nye forbindelser har verdifull farmakologisk aktivitet og/eller er mellomprodukter for fremstilling av lignende forbindelser. De nye forbindelser viser ved standard farmakologiske prøver generelt en særlig evne til å lindre smerte og kan således være nyttig som smertestillende midler. I tillegg har noen av forbindelsene evnen

til å motvirke narkotiske smertestillende midler.

Ved farmakologisk vurdering av forbindelsenes egenskaper in vivo, prøves forbindelsene på mus ved Haffners haleklemme-metode (se F. Haffner, Deutsch. Med. Wschr. 55, 731 (1929) eller ved metoden med strålingsvarme på halen ifølge D'Amour-Smith (J. Pharmacol, 72, 74 (1941). Den smertestillende antagonisme kan prøves ved metoden ifølge Casy et al beskrevet i J. Pharm. Pharmacol, 20, 769 (1968).

Når de nye forbindelser ved de ovenfor beskrevne prøvemeter administreres oralt og/eller intraperitonealt i en dose på ca 10 til ca 200 mg/kg, oppviser de generelt smertestillende virkning.

Når de nye forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen anvendes som smertestillende midler, kan de administreres til varmblodige dyr, f. eks. mus, rotter, kaniner, hunder, katter eller aper alene eller i kombinasjon med farmakologisk akseptable bærere, hvis mengdeforhold bestemmes av oppløseligheten og den kjemiske natur av forbindelsene, den valgte administrasjonsvei og standard biologisk praksis. F. eks. kan de administreres oralt i en form som inneholder slike eksipienter som stivelse, melk eller sukker. De kan også administreres oralt i form av oppløsninger, eller de kan injiseres parenteralt. For parenteral administrering kan de anvendes i form av en steril oppløsning eller suspensjon inneholdende andre oppløste stoffer, f. eks. tilstrekkelig saltvann eller glukose til å gjøre oppløsningen isotonisk.

Doseringen av de nye forbindelser vil variere alt etter administreringsformen og den særlig forbindelse som velges. Videre vil den variere med det spesielle individ som er under behandling. Generelt igangsettes behandling med en liten dose som er vesentlig mindre enn den optimale dose for forbindelsen. Deretter økes dosen i små trinn inntil den optimale effekt for det aktuelle tilfelle er oppnådd. Generelt administreres de nye forbindelser fortrinnsvis i en konsentrasjon som generelt medfører effektive resultater uten å forårsake noen uheldige eller skadelige bi-

virksomheter.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

3-(m-metoksyfenyl)-2,3-dimetylheksahydro-1H-azepin

(a) 2-(m-Metoksyfenyl)propionitril (64g) ble satt til en omrørt suspensjon av natriumamid (18g) i tørr toluen (160 ml) ved 60°C. Etter fullføring av tilsetningen ble tørr tetrahydrofuran (20 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time. Denne blanding ble deretter satt dråpevis til en oppløsning av 1-brom-4-klorbutan (72 g) i tørr toluen (200 ml) ved 5 - 10°C under nitrogen i løpet av en periode på 2 timer, blandingen ble deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblanding ble hullet i vann, og toluenlaget ble fraskilt. Det organiske lag ble vasket suksessivt med 2N saltsyre og vann. Etter tørring over magnesiumsulfat og avdampning av oppløsningsmidlet fikk man 6-klor-2-(m-metoksyfenyl)-2-metyl-heksan-nitril ved forsiktig destillasjon som en farveløs olje (43,4 g), k.p. 152 - 154°C ved 0,8 mm Hg. (Funnet: C 67,0; H 7,3; N 5,7.  $C_{14}H_{18}ClNO$  krever C 66,8; H 7,2; N 6,0%).

(b) Klornitrilet fra del (a) (3,13 g) i tørr toluen (100 ml) ble satt til metylmagnesiumjodid (0,0285 mol) i eter (20 ml) under en strøm av nitrogen. Etter fullføring av tilsetningen ble eteren destillert fra reaksjonsblanding inntil den indre temperatur var 90°C, og blandingen ble deretter oppvarmet denne temperatur i 24 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblanding hullet på en blanding av is og ammoniumklorid, det vandige lag ble fraskilt og ekstrahert med benzen. De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat og inndampet under redusert trykk ved 40°C for å gi en viskøs olje. Oljen ble ekstrahert gjentatte ganger med kokende eter for å gi en gul gummi fra hvilken det ble utfelt blekgule romber av 3-(m-metoksyfenyl)-2,3-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepin-hydrojodid (1,0 g) sm. p. 164 - 168°C, fra propan-2-ol. Forbindelsen kunne omkrystalliseres for analyse fra propan-2-ol. (Funnet: C 50,35; H 6,2; N 3,8.



$C_{15}H_{21}NO.HI$  krever C 50,2; H 6,0; N 3,8%.

(c) Tetrahydroazepin-hydrojodidet (6,1 g) ble satt porsjonsvis til en oppløsning av aluminiumlitiumhydrid (1,5 g) i eter (200 ml) under tilbakeløpskjøling. Etter fullføring av tilsetningen ble tørr tetrahydrofuren (100 ml) tilsatt, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen spaltet ved tilsetning av vann (1,5 ml) og 2N natriumhydroksyd (3 ml). Filtrering og inndampning ga en olje som ble destillert for å gi 3,1 g av den i tittelen angitte forbindelse som en farveløs olje, k. p. 128 - 230°C ved 0,5 mm Hg. (Funnet: C 77,15; H 9,9; N 5,6.  $C_{15}H_{23}NO$  krever C 77,2; H 9,9; N 6,0%).

Den ovenstående olje ble oppløst i propan-2-ol og behandlet med en oppløsning av hydrogenklorid i tørr eter for å gi farveløse nåler av hydrokloridet, sm. p. 166 - 167°C. (Funnet: C 66,8; H 8,8; N 5,0.  $C_{15}H_{23}NO.HCl$  krever C 66,7; H 9,0; N 5,2%).

#### Eksempel 2

##### 1,2,3-Trimetyl-3-(m-metoksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

Azepinet fra eksempel 1 (c) (3,0 g) i absolutt etanol (100 ml) inneholdende 40% vandig formaldehyd (2 ml) ble hydrogenert ved et begynnelsestrykk på 3,9 kg/cm<sup>2</sup>. Etter at den teoretiske mengde hydrogen var absorbert, ble katalysatoren frafiltrert for å gi produktet som en olje (2,21 g), k.p. 104 - 110°C ved 0,01 mm Hg. (Funnet: C 78,0; H 10,2; N 5,4.  $C_{16}H_{25}NO$  krever C 77,9; H 10,2; N 5,7%).

Den ovenstående olje ble omdannet til hydrobromidet i propan-2-ol med 50% vandig hydrogenbromid. Produktet ble omkrystallisert fra propan-2-ol og hadde sm.p. 232 - 235°C. (Funnet: C 58,5; H 8,0; N 4,2.  $C_{16}H_{25}NO.HBr$  krever C 58,4; H 8,0; N 4,3%).

#### Eksempel 3

##### 3-(m-hydroksyfenyl)-1,2,3-trimetylheksahydro-1H-azepin

Azepinet fra eksempel 2 (2,1 g) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling med 50% hydrogenbromid i 2 timer. Ved avkjøling fikk man

farveløse romber av hydrobromidet (2,06 g), sm. p. 234 - 236°C. Produktet kunne erholdes som enten nåler, sm. p. 230 - 231°C, eller romber, sm. p. 234 - 240°C, klare ved 250°C, etter omkrystallisering fra metanol. Disse to krystallformer ble vist å være identiske ved interondannelse, infrarødt spektrum og analyse. (Funnet: C 57,3; H 7,8; N 4,2.  $C_{15}H_{23}NO.HBr$  krever C 57,3; H 8,0; N 4,6%).

#### Eksempel 4

##### 3-(m-Hydroksyfenyl)-2,3-dimetylheksahydro-1H-azepin

Azepinet fra eksempel 1 (c) (4,6 g) ble oppvarmet under tilbake-løpskjøling med 50% vandig hydrogenbromid (10 ml) i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og den oransje-farbede olje ble inndampet gjentatte ganger med propan-2-ol. Produktet krystalliserte fra propan-2-ol/eter som et farveløst hydrobromid (3,55 g), sm. p. 163 - 165°C. (Funnet: C 55,9; H 7,4; N 4,7.  $C_{14}H_{21}NO.HBr$  krever C 5,60; H 7,4; N 4,7%).

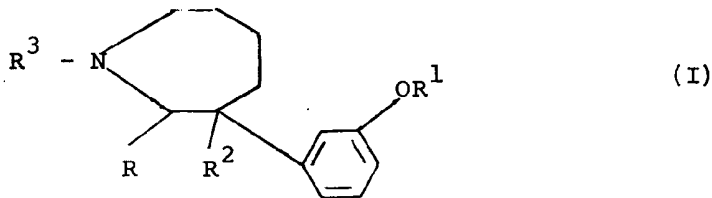
#### Eksempel 5

##### 1-Allyl-2,3-dimetyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin

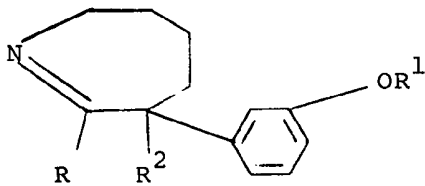
2,3-Dimetyl-3-(m-hydroksyfenyl)heksahydro-1H-azepin-hydrobromid (1,5 g) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling med vannfritt kaliumkarbonat (2,8 g) og 1-brom-2-propan (0,61 g) i propan-2-on (75 ml) i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert og inndampet til en olje som ble oppløst i propan-2-ol og surgjort med 50% vandig hydrogenbromid. Gjentatt inndampning med små mengder propan-2-ol fjernet de siste spor av vann, og produktet ble krystallisert fra propan-2-ol (800 mg), sm. p. 212 - 214°C. (Funnet: C 60,0; H 7,95; N 4,0.  $C_{17}H_{25}NO.HBr$  krever C 59,9; H 7,7; N 4,1%).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive heksahydro-1H-azepin-forbindelser med formelen



eller syreaddisjonssalter eller kvartære ammoniumsalter derav, hvor  $R^1$  er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en benzylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe;  $R^2$  er en lavere alkylgruppe;  $R^3$  er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en lavere alkynylgruppe eller en cyklopropylmetylgruppe; og R er en lavere alkylgruppe, k a r a k t e r i s e r t ved at et tetrahydro-azepin med formelen



(hvor R,  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angitte betydninger) reduseres med et hydrid-overføringsmiddel så som litiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid, hvorefter, den dannede forbindelse eventuelt N-demetyleres når  $R^3$  er en metylgruppe, for å danne en tilsvarende forbindelse hvor  $R^3$  er hydrogen, og, eventuelt alkyleres den dannede forbindelse når  $R^3$  er hydrogen for å gi en tilsvarende forbindelse hvor  $R^3$  er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller cyklopropylmetyl, og eventuelt hydrolyseres eller deforetres den dannede forbindelse når  $R^1$  er forskjellig fra hydrogen, for å gi en tilsvarende for-

bindelse hvor  $R^1$  er hydrogen, og eventuelt alkyleres eller acyleres den dannede forbindelse når  $R^1$  er hydrogen, for å gi en tilsvarende forbindelse hvor  $R^1$  har de i ingressen angitte betydninger bortsett fra hydrogen, og eventuelt underkastes et erholdt racemat en spaltning for å danne en optisk aktiv isomer, og eventuelt omdannes en fri base til et syreaddisjonsalt eller kvartært ammoniumsalt derav.