

388063



P.- 46.917

File No 756-652 "Q"

388063

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de AYERST, McKENNA & HARRISON, LIMITED

entidad canadiense

con domicilio en 1025 Laurentien Boulevard, Saint-Laurent, Quebec, Canadá

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOCICLOHEPTAISO QUINOLEINAS"

Prioridad: Estados Unidos de América, 10 de Febrero de 1.970, No 10.306 y 21 de Diciembre de 1.970 No 97.481.

7.7.73

- 1 -

388063



La presente invención se refiere a derivados de benzocicloheptaisoquinoleína, a compuestos intermedios usados en su preparación, y a procedimientos para preparar estos compuestos.

5

Los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Por ejemplo, los compuestos muestran útiles propiedades depresoras del sistema nervioso central, anticonvulsivas y antiinflamatorias. Son especialmente notables las propiedades depresoras del sistema nervioso central de estos compuestos. Más específicamente, los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención tienen una separación más favorable entre los útiles efectos depresores del sistema nervioso central y las propiedades atáxicas y los indeseables efectos sobre el sistema nervioso autónomo que poseen la mayoría de los demás depresores. Además, los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína poseen un bajo grado de toxicidad.

10

15

20

La combinación de los atributos indicados anteriormente hace a las benzocicloheptaisoquinoleínas de esta invención útiles y deseables como agentes terapéuticos.

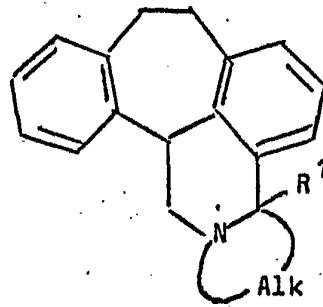
25

Los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención pueden representarse por la

388063



fórmula I



I.

15

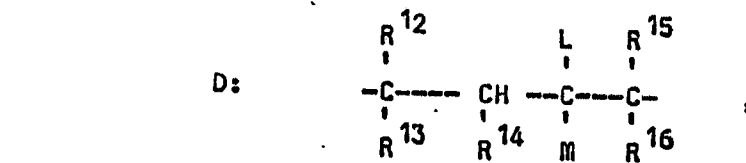
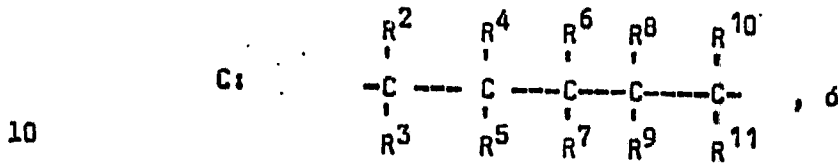
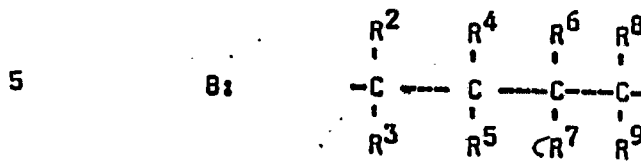
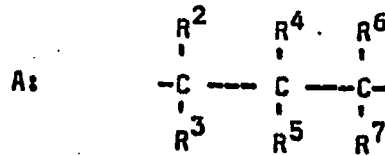
en la que R^1 representa un hidrógeno o un alcoholo inferior y Alk representa los radicales orgánicos

20

25

7.7.73

388063



designados por A, B, C ó D, respectivamente, y en los que $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ son iguales o diferentes, y están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno y alcohol inferior, con la condición de que el átomo de carbono al que se unen R^2 y R^3 ó R^{12} y R^{13} está unido al átomo de nitrógeno de la fórmula I; L representa un hidroxilo o un hidroxilo esterificado en el que el grupo que forma el éster es un ácido alifático que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y M

388063



es hidrógeno, alcohol inferior, alqueno inferior, al
quinilo inferior, un cicloalcohol que contiene de 3 a
6 átomos de carbono que puede estar opcionalmente susti-
tuido con un alcohol inferior, o un fenilo. La palabra
5 "inferior", en todos los casos anteriores y posteriores
de esta Solicitud significa que el radical así denominado
contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

Los derivados de benzocicloheptaisoqui-
noleína de la fórmula I son capaces de formar sales por
10 adición de ácido con ácidos, y se prefieren las formadas
con ácidos farmacéuticamente aceptables. Estas sales por
adición de ácidos están comprendidas en el objeto de esta
invención.

Las sales por adición de ácidos se pre-
15 paran haciendo reaccionar la forma de base del derivado
de benzocicloheptaisoquinoleína con, o bien un equivalen-
te, o preferiblemente un exceso del ácido apropiado en un
disolvente orgánico, tal como éter o una mezcla de etano-
léter. Estas sales pueden emplearse ventajosamente con el
20 fin de aislar y/o purificar los compuestos de esta inven-
ción, y pueden transformarse, de manera conocida per se,
en las sales correspondientes con ácidos farmacéuticamen-
te aceptables. Estas sales, al ser administradas a mamí-
feros, poseen la misma actividad farmacológica que las ba-
25 ses correspondientes. Para muchos fines es preferible ad-

388063



5 ministrar las sales en lugar de los compuestos básicos. Entre las sales por adición de ácidos adecuadas para estos fines están las sales tales como el sulfato, fosfato, lactato, tartrato, maleato, citrato y clorhidrato. Tanto los compuestos de base como las anteriores sales por adición de ácidos tienen la ventaja neta de poseer un grado de toxicidad relativamente bajo.

10 También se incluyen en esta invención los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula I, que resultan de los centros asimétricos contenidos en los mismos. Estas formas isoméricas pueden prepararse por métodos diferentes y se purifican fácilmente por cristalización o cromatografía.

15 Los isómeros ópticos individuales, que podrían separarse por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas con los mismos, por ejemplo con ácido d- ó l- tartárico o ácido D-(+)-alfabromoalcanfor sulfónico, también están incluidos.

20 La útil actividad depresora del sistema nervioso central y la actividad anticonvulsiva de los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de la fórmula I, y de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacéuticamente aceptables, puede demostrarse en ensayos farmacológicos estándar, como por ejemplo los ensayos descritos por R.A. Turner en "Screening Methods in Pharmacology",

25

388063



Academic Press, Nueva York y Londres, 1965, pags. 69-99 y 164-172, respectivamente.

5 Cuando los derivados de benzociclohepta-
taisoquinoleína de esta invención se emplean como agentes
depresores del sistema nervioso central o anticonvulsivos
en mamíferos de sangre caliente, por ej. ratas y ratones,
pueden utilizarse sólo o en combinación con vehículos far-
macológicamente aceptables, cuya proporción se determina-
rá por la solubilidad y naturaleza química del compuesto,
10 la forma de administración elegida y la práctica biológica
convencional. Pueden administrarse, por ejemplo, oralmente
en forma sólida que contiene excipientes tales como almi-
dón, azúcar de leche, ciertos tipos de arcilla, etc. Tam-
bién pueden administrarse por vía oral en forma de disolu-
15 ciones, o pueden inyectarse por vía parenteral. Para su
administración parenteral, pueden utilizarse en forma de
una disolución estéril que contiene otros solutos, por ejem-
plo, sal o glucosa suficientes para hacer isotónica la di-
solución.

20 La dosificación de los agentes terapéu-
ticos de la presente invención variarán según la forma de
administración y el compuesto particular elegidos. Además,
variarán con el paciente particular en tratamiento. En ge-
neral, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, sus-
25 tancialmente inferiores a las dosis óptima del compuesto.

388063



Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias existentes. Lo más deseable, en general, es que los compuestos de esta invención se administren, para fines de-
5 presores del sistema nervioso central y/o anticolvulsivos, a un nivel de concentración que de en general resultados efectivos sin causar ningún efecto secundario perjudicial o dañino, y preferiblemente a un nivel en el intervalo de desde aproximadamente 1,0 mg. hasta aproximadamente 500
10 mg. por kiló y por día, aunque como se ha dicho anteriormente puede haber variaciones. No obstante, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación que está en el intervalo de desde aproximadamente 10 mg. a aproximadamente 100 mg. por Kilo y por día, conseguir resultados efecti-
15 vos.

Los derivados de benzocicloheptaisoquinolona de esta invención poseen otra útil actividad farmacológica: son útiles como agentes antiinflamatorios. Más particularmente, los compuestos citados de esta invención
20 muestran actividad antiinflamatoria en ensayos farmacológicos estándar, por ejemplo los ensayos similares a los descritos por Robert A. Turner en "Screening Methods en Pharmacology", Academic Press, pags. 152-163, 1965, basados en la reducción de la inflamación del pié.

25 Cuando los derivados de benzociclohep-

388063



5 taisoquinoleína de esta invención se emplean como agentes antiinflamatorios en animales de sangre caliente, por ej. ratas, pueden administrarse por vía oral, sólo o en comprimidos combinados con excipientes farmacológicamente aceptables, tales como almidón, azúcar de leche, etc. Pueden administrarse también por vía oral en forma de disoluciones en vehículos adecuados, tales como aceites vegetales.

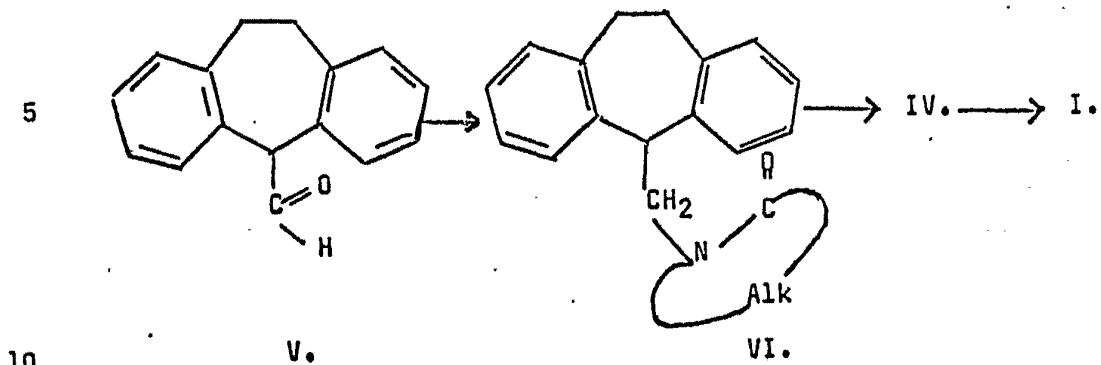
10 La dosis de los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención variarán con el compuesto particular elegido y la forma de administración. Además, variará con el paciente particular en tratamiento. En general, los compuestos de esta invención se administran, para fines antiinflamatorios, a un nivel de concentración que proporciona efectos protectores sin ningún efecto secundario perjudicial. Estos niveles de concentración efectivos se obtienen usualmente en un intervalo terapéutico de 10 mg. a 100 mg. por kilo y por día, con un intervalo preferido de 25 mg. a 50 mg. por kilo y por día.

15 quinoleínas de la fórmula I, que puede representarse esquemáticamente por el esquema 2, en la que R^1 , Alk y X son como se han definido anteriormente.

20

25

388063



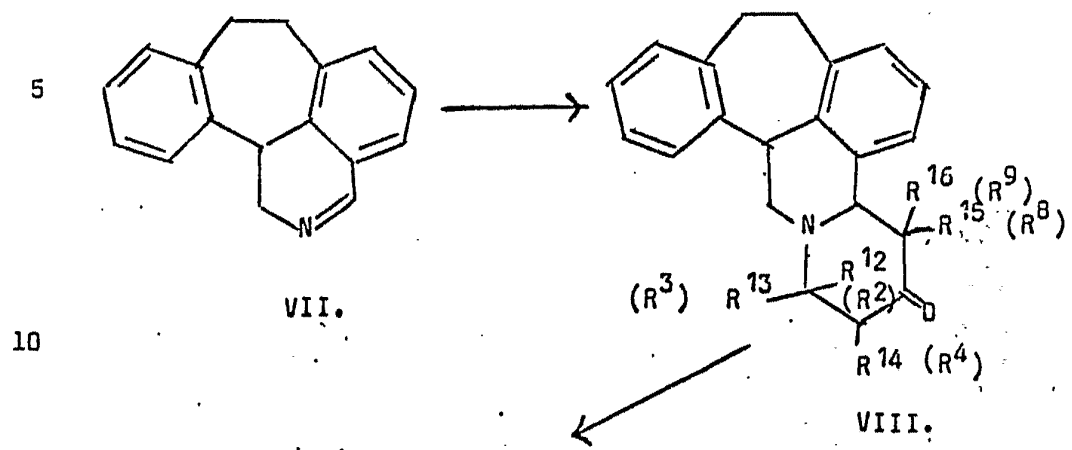
15

Esquema 2 (Alk = radical orgánico A, B ó C).

20

25

Los derivados de benzociloheptaisoquino-
leína de la fórmula I de esta invención en los que R^1 es
hidrógeno o alcohol inferior y Alk es el radical orgáni-
co D, pueden prepararse por el procedimiento ilustrado
en el esquema 3, en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son
como se han definido en el primer caso.



15

I ($R^1 = H$ o alcoholo inferior y Alk = radical orgánico D).

ESQUEMA 3

20

Este procedimiento se base en parte en la síntesis de 1,2,3,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo(6,7)ciclohepta(1,2,3,-de)-pirido(2,1-a)isoquinolein-5-ons (VIII, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y $R^{16} = H$) descrita anteriormente por L. G. Humber y otros, Can. J. Chem.,

25 46, 2881 (1968) y por L. G. Humber y M.A. Davis, Paten-

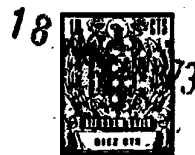
388063



te de los EE.UU. Nº 3.361.751, publicada el 2 de enero de 1.968.

En la práctica del procedimiento representado por el esquema 3, una sal de adición de ácido, preferiblemente la sal de adición de ácido clorhídrico, de 1,7,8,12b-tetrahidrobenzo(1,2)ciclohepta(3,4,5-d,e)isoquinoleína (VII); descrita por L. G. Humber y otros, J. Heterocyclic Chem. 3, 247 (1966), se deja reaccionar con una cetona insaturada de la fórmula $R^2R^3C=CR^4COCHR^8R^9$ ó $R^{12}R^{13}C=CR^{14}COCHR^{15}R^{16}$, en la que $R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$, y R^{16} son como se han definido en el primer caso, para producir la aminocetona de la fórmula VIII, en la que $R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} son como se han definido en el primer caso. Esta reacción extremadamente fácil puede ser efectuada en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, de sulfóxido de dimetilo, dioxano, o alcoholes inferiores, preferiblemente etanol; no obstante, cuando se usan las cetonas no saturadas de peso molecular inferior, por ejemplo metil-vinil-cetona o etil-vinil-cetona, es igualmente conveniente emplear un exceso de la cetona no saturada como disolvente de la reacción. En general, esta reacción se efectúa calentando los componentes conjuntamente con o sin un disolvente inerte. Las condiciones preferidas para esta reacción incluyen calentar la mezcla

388063



sobre un baño de vapor durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo de 30 minutos a cuatro horas.

5 La mayor parte de las cetonas usadas en la reacción anterior son obtenibles en el comercio; las restantes se describen o pueden prepararse por métodos generales citados en libros de texto y publicaciones de química orgánica; véase por ejemplo "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", Vol. I, parte C, Ed. S. Coffey, 2ª ed. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1965, págs, 81-91, ó D. Beke y C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962).

10 Si se desea, la aminocetona de fórmula VIII puede separarse o dividirse en los isómeros A y B por cromatografía, y después purificarse por recristalización.

15 La aminocetona de la fórmula general VIII puede convertirse en los derivados de benzociloheptaisoquinoleína de esta invención en los que R¹ es hidrógeno o alcoholo inferior y Alk es el radical orgánico D por varios métodos. Entre los métodos preferidos se encuentra el procedimiento por el que la aminocetona se deja reaccionar con un alcoholo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalcoholo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse opcionalmente con un alcoholo inferior, o halogenuro de fe-

388063



5 nil magnesio según las condiciones de la reacción de
Grignard, citadas anteriormente. De esta manera se obtie
nen los compuestos de fórmula I en los que R^1 es hidró-
geno y Alk es el radical orgánico D, donde R^{12} , R^{13} , R^{14} ,
10 R^{15} y R^{16} son como se han definido en el primer caso, L
es un hidroxilo y M es diferente de hidrógeno, como se
ha definido en el primer caso (en los compuestos en los
que M representa un cicloalcohilo que contiene 3-6 áto-
mos de carbono que está opcionalmente sustituido con un
15 alcoholo inferior, dicho sustituyente de alcoholo infe-
rior está situado preferiblemente en la posición 1 del
cicloalcohilo). Estos últimos compuestos pueden conver-
tirse fácilmente en sus correspondientes derivados de
fórmula I en los que R^1 es un alcoholo inferior, oxidan-
do dichos últimos compuestos con acetato mercúrico o te-
traacetato de plomo, seguido de un tratamiento ácido las
20 dos primeras operaciones del procedimiento descrito an-
teriormente para convertir uno en otro cualquiera de los
isómeros A ó B de la fórmula I, y tratando la sal cua-
ternaria correspondiente resultante de fórmula IV con
un halogenuro de alcoholo inferior magnesio, según las
condiciones de la reacción de Grignard, citadas anterior-
mente.

25 Alternativamente, la aminocetona de la
fórmula VIII puede hacerse reaccionar con derivados apro

388063



piados de alcoholo inferior-litio; derivados de cicloal-
cohilitio, que contienen 3-6 átomos de carbono, que pue-
den estar sustituidos opcionalmente con un alcoholo in-
ferior; vinillitio; alillitio; metalilitio; acetiluro
5 de litio; 1-propinillitio; 2-propinillitio, o fenillitio,
en un disolvente inerte, por medio de esencialmente la
misma técnica empleada en la reacción de Grignard. De es-
ta manera, las aminocetonas citadas se convierten en
compuestos de la fórmula I en los que R^1 es hidrógeno y
10 Alk es el radical orgánico D, donde R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15}
 R^{16} son como se han definido en el primer caso, L es un
hidroxilo, y M es alcoholo inferior, cicloalcoholo que
contiene 3-6 átomos de carbono que puede estar sustitui-
do opcionalmente con alcoholo inferior; vinilo, alilo,
15 metalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, ó fenilo;
respectivamente.

Ha de indicarse que la presente conver-
sión de aminocetonas de la fórmula VIII en los anterio-
res compuestos de la fórmula I puede efectuarse por adi-
20 ción de otros reactivos de organo-metal alcalino. Por
ejemplo, el acetiluro de litio puede sustituirse por ace-
tiluro de sodio o potasio. No obstante, este empleo de
otros reactivos de organo-metal alcalino es más adecua-
do para preparar compuestos de la fórmula I en los que
25 Alk es el radical orgánico D y en los que M es un l-al-

388063



quinilo inferior.

Además, los compuestos de la fórmula I en los que Alk es el radical orgánico D y en los que M es alquenilo o alquinilo inferior, se reducen fácilmente con hidrógeno, en presencia de un catalizador, a sus correspondientes derivados de alcohol inferior.

Alternativamente, la aminocetona de la fórmula VIII puede tratarse con un agente reductor, por ej. un borhidruro de metal alcalino o hidruro de litio y aluminio, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula I en el que Alk es el radical orgánico D, y donde L es hidroxilo y M es hidrógeno, o sea, el 5-alcohol que se describe más adelante.

Los derivados esterificados de los compuestos de la fórmula I en la que R^1 es hidrógeno o alcohol inferior y Alk es el radical orgánico D, en los que L es un hidroxilo esterificado y en los que el grupo formador del éster es un ácido alifático que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, se obtienen tratando los compuestos correspondientes en los que L es un hidroxilo, preparados como se ha descrito anteriormente, con el anhídrido de ácido apropiado, a temperaturas comprendidas entre 0 y 120°C. en presencia de acetato de sodio; la reacción tiene lugar usualmente en 6-48 horas.

En otro aspecto de esta invención, la

388063



aminocetona de la fórmula general VIII puede emplearse convenientemente para preparar las benzocicloheptaisoquinoleínas de esta invención de fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno y Alk es el radical orgánico B, y en los que R^2 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 son como se han definido en el primer caso, R^5 y R^7 son hidrógeno, y R^6 es, o bien hidrógeno o un alcoholo inferior. Es decir, el carbonilo de la aminocetona de la fórmula general VIII, o bien puede ser reducido a un metileno, o puede introducirse un grupo de alcoholo inferior en el punto del carbonilo de la aminocetona.

En el primer caso, cuando el carbonilo de la aminocetona está reducido a un grupo metileno, pueden emplearse varios métodos. Estos métodos incluyen o una reducción en una sola operación, tales como la reducción de Clemensen o la reducción de Wolff-Kishner, o una reducción a través de un compuesto intermedio reducible, como por ejemplo el derivado correspondiente de la aminocetona de la fórmula VIII que tiene un grupo de tioacetal o tosiloxi en lugar del grupo carbonilo. El derivado citado que tiene el grupo tosiloxi se obtiene por reducción de la aminocetona correspondiente de la fórmula VIII, preferiblemente con borhidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio, seguida de tosilación del 5-alcohol correspondiente resultante de fórmula I en el



que R^1 es hidrógeno, y Alk es el radical orgánico D,
y donde R^{12} - R^{16} son como se han definido en el primer
caso, L es hidroxilo, y M es hidrógeno. Este 5-alcohol
citado últimamente se obtiene en dos formas isoméricas.
5 Se da una descripción general de estos métodos en O. H.
Wheeler, "The Chemistry of the Carbonyl Group", Ed. S.
Patai. Interscience Publishers, Londres, 1966, págs.
507-566. En la práctica se ha comprobado que una mane-
ra especialmente conveniente de reducir el grupo carbo-
nilo al grupo metileno es convertir la aminocetona de
10 la fórmula VIII en su correspondiente derivado de tioce-
tal, con etanoditiol y un catalizador ácido, por ejem-
plo eterato de trifluoruro de boro. El derivado de tio-
cetal se reduce después con níquel Raney en el deriva-
do deseado de benzocicloheptaisoquinoleína de la fórmu-
15 la I en el que R^1 es hidrógeno y Alk es el radical orgá-
nico B, y donde R^2 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 son hidrógeno o al-
coholo inferior, y R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno.
En el segundo caso, en el que se intro-
duce un alcoholo inferior en el lugar del carbonilo de
20 la aminocetona de la fórmula general VIII, la aminoceto-
na se deja reaccionar con un halogenuro de alcohol mag-
nesio, o derivado de alcoholo inferior-litio como se ha
descrito anteriormente, y deshidratación posterior del
25 carbinol terciario resultante con un catalizador ácido,

388063



por ejemplo ácido p-toluensulfónico, y después hidrogenación catalítica, empleando las condiciones descritas anteriormente, para producir la benzocicloheptaaisoquinoleína deseada de la fórmula I.

5 Alternativamente, el grupo de alcoholo puede introducirse en el lugar del grupo carbonilo de la aminocetona de la fórmula VIII haciendo reaccionar la aminocetona con un alcoholideno fosforado inferior, según las condiciones de la reacción de Wittig (véase A. Maercker, Organic Reactions, 14, 270 (1965)), y reducción catalítica posterior del derivado de alcoholideno resultante.

10

Así, en este segundo caso, se obtienen las benzocicloheptaaisoquinoleínas de la invención de fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno y Alk es el radical orgánico B, y en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^8 y R^9 son hidrógeno o alcoholo inferior, y R^5 y R^7 son hidrógeno.

15

Los Ejemplos siguientes ilustran más esta invención.

20

EJEMPLO 1

25 Se añade por porciones clorhidrato de

388063



5 1,7,8,-12b-tetrahydrobenzo[1,2]ciclohepta[3,4,5-de]iso-
quinoleína (5,4 g) a 1-buten-3-ona recientemente desti-
lada (5,4 g), La mezcla se calienta en un baño de vapor
de agua durante 30 minutos, haciéndose homogénea y fi-
nalmente semi-sólida. La mezcla se diluye con éter y
el precipitado resultante se recoge en un filtro y se
lava con éter. El precipitado se disuelve en hidróxido
sódico acuoso al 10% y se extrae con acetato de etilo.
El extractor se seca y se evapora a sequedad. El resi-
10 duo se cristaliza en acetona-hexano para proporcionar
1,3,4,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta-
-[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleína-5-ona, (VIII, R¹²,
R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ = H), p.f. 150-155°C. Este produc-
to es una mezcla de los isómeros A y B, que pueden se-
15 pararse por cromatografía sobre gel de sílice. La elu-
ción con cloroformo al 20% en benceno da 1,3,4,6,6a,10,
11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pi-
rido [2,1-a]isoquinoleín-5-ona (Isómero B), p.f.
202-203°C. después de recristalización en acetona-he-
20 xano. La elución con cloroformo da el correspondiente
Isómero A, p.f. 163-165°C. después de recristalización
en acetona-hexano.

25 El procedimiento del Ejemplo 1 puede
utilizarse para preparar otras aminocetonas de fórmu-
la VIII. En todos los casos se utiliza una cantidad

388063



equivalente de una cetona insaturada apropiada de fórmula $R^{12}, R^{13} C = CR^{14} - C - CHR^{15} R^{16}$, donde $R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} son como se ha definido en el primer caso, en lugar de 1-buten-3-ona. Ejemplos de tales aminocetonas se indican en la Tabla VII junto con la cetona insaturada apropiada utilizada como material de partida.

5
10
15
20
25

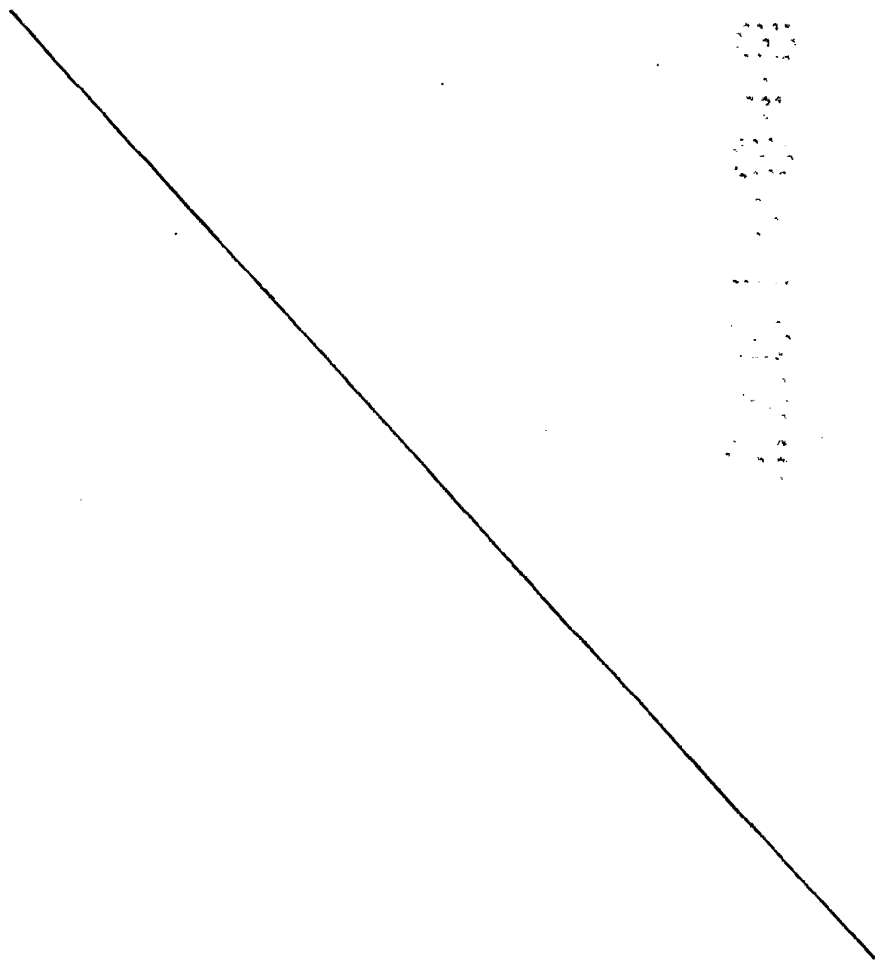




TABLA VII

Ejemplo	Material de partida						Producto de amino-cetona (fórmula VIII) [(Prefijo indicado abajo)-1,3,4,6, 6a,10,11,15b-octahidro-5H- -benzo-[6,7]ciclohepta[1,2 3-de]pirido[2,1-a]isoqui- nolein-5-ona)
	R^{12}	R^{13}	$C = CR^{14}$	$\overset{H}{\parallel} - C -$	$-CHR^{15}$	R^{16}	
5	R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}	R^{16}		
	2	CH ₃	H	H	H	H	3-metil-
10	3	H	H	CH ₃	H	H	4-metil-
	4	H	H	H	CH ₃	H	6-metil-; (p.f.181-183°C)
	5	C ₂ H ₅	H	H	H	H	3-etil-
	6	H	H	C ₂ H ₅	H	H	4-etil-
	7	H	H	H	C ₂ H ₅	H	6-etil-
15	8	n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	3-propil-
	9	H	H	n-C ₃ H ₇	H	H	4-propil-
	10	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	6-propil-
	11	CH ₃	CH ₃	H	H	H	3,3-dimetil-; (p.f.185-192°C.)
	12	H	H	H	CH ₃	CH ₃	6,6-dimetil-
20	13	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6,6,-dietil-
	14	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	6-etil-3-metil-
	15	CH ₃	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₇	3,3-dimetil-6-propil-
	16	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3,3,4,6,6-pentametil-
	17	H	H	sec-C ₄ H ₉	H	H	4-sec-butyl-; (p.f.144-148°C.)
25	18	CH ₃	H	CH ₃	H	H	3,4-dimetil-; (p.f.239-242°C.)

388063



Ejemplo 19

Una solución de la aminocetona, 1,3,4, 5
6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2, 3,-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ona (Isómero A), (2,0 g.), descrita en el Ejemplo 1, en 100 ml. de tetra hidrofurano, se añade a una solución del reactivo de Grignard, yoduro de etil magnesio, preparada a partir de 0,8 g de magnesio y 5,2 g de yoduro de etilo en éter. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante me- dia hora y el exceso del reactivo de Grignard se des- truye con agua. La mezcla de reacción se extrae con 10 éter. El extracto etéreo se seca y luego se evapora a sequedad para dar un residuo aceitoso. El residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina. La solución con benceno-acetona proporciona la base libre, 5-etil- 15 -1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohep- ta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-cl, (Isómero A) (I, R¹ = H y Alk = CH₂CH₂C(C₂H₅)(OH)CH₂), ν máx. 3400 cm⁻¹ (ancha). La correspondiente sal por adición de ácido clorhídrico de este producto tiene un p. f. 20 de 263°C. (descomp.).

De la misma manera, pero utilizando el isómero 8 en lugar del isómero A de 1,3,4,6,6a,10,11, 15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]-piri- do[2,1-a]isoquinolein-5-ona, descrito en el Ejemplo 1, 25 el isómero 8 de 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-

388063



-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol, nmr. (CDCl₃) δ 4,52 (d,1H); la correspondiente sal por adición de ácido clorhídrico de este isómero tiene un p. de f. de 245-249°C.

5

EJEMPLO 20

10 A 30 ml. de una solución molar comercial del derivado de litio, t-butillitio, (0,03M) en pentano, se añade gota a gota 1,3,4,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ona (Isómero A) (3,0 g. 0,01M) disuelta en 50 ml. de benceno, con agitación y enfriamiento. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se descompone con agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra para dar un aceite. El aceite se disuelve en benceno y se somete a cromatografía en una 20 columna de alúmina básica (actividad = II). La elución de la columna con cloroformo-benceno (1:1) da 5-terc-butil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol (Isómero A), nmr. (CDCl₃) δ 4,87 (terc,1H). La correspondiente sal por adición de ácido clorhídrico de este com 25

388063

18



puesto tiene un p. de f. de 305-310°C.

De la misma manera, pero utilizando el isómero B en lugar del isómero A de 1,3,4,6,6a,10,11, 15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ona, descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el isómero B del producto de este Ejemplo.

EJEMPLO 21

10

Una solución de 1,3,4,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ona (Isómero A) (3,0 g), descrita en el Ejemplo 1, en tetrahidrofurano (70 ml) se añade gota a gota a una suspensión de acetiluro de sodio en amoníaco líquido, preparada a partir de 2,5 g de sodio en 200 ml. de amoníaco por borboteo de acetileno en presencia de nitrato férrico como catalizador. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas en un baño de hielo seco-acetona, se añaden después 5 g de cloruro amónico, y se deja que se evapore el amoníaco a la temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae el residuo con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato magnésico, y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en hexano para dar 5-etinil-1,4,5,6,6a,10,

25

388063



5 11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pi-
rido[2,1-a]isoquinolein-5-ol(Isómero A) (I, R¹ = H, y
Alk = CH₂CH₂C(C≡CH)(OH)(CH₂), p.def. 165-166°C. La co-
rrespondiente sal de clorhidrato tiene un p. de f. de
280-282°C.

10 De la misma manera, pero utilizando el
isómero B en lugar del isómero A de 1,3,4,6,6a,10,11,
15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]-piri-
do[2,1-a]isoquinolein-5-ona, descrito en el Ejemplo 1,
se obtiene el isómero B del producto de este ejemplo,
p. de f. 176-178°C.

15 Una cantidad equivalente de acetiluro
de potasio, preparado a partir de potasio en lugar de so-
dio, y acetileno, como se ha descrito arriba, puede reem-
plazar al acetiluro de sodio en el procedimiento de es-
te Ejemplo.

EJEMPLO 22

20

25 Una solución de 5-etinil-1,4,5,6,6a,10,
11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pi-
rido[2,1-a]isoquinolein-5-ol, (Isómero A), descrita en
el Ejemplo 21, se somete a hidrogenación utilizando plá-

388063

18



5 tino como catalizador. De esta manera, se obtiene 5-etil-
-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohep-
ta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol (Isómero A),
nmr. (CDCl₃) δ 4,88 (terc, 1H), un isómero del producto
del mismo nombre obtenido en el Ejemplo 19 con respec-
to a la configuración del 5-hidroxilo. La correspondien-
te sal de clorhidrato del presente isómero tiene un p.
de f. de 212-214°C.

10 De la misma manera, pero utilizando el
isómero B en lugar del isómero A de 5-etinil-1,4,5,6,
6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta-1,2,3-
-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol, descrito en el Ejem-
plo 191, se obtiene el isómero B de 5-etil-1,4,5,6,6a,
10,11,15b-octahidro-3H-benzo-1,2,3-de]pi-
15 rido[2,1-a]isoquinolein-5-ol, nmr. (CDCl₃) δ 4,52 (d, 1H),
que es un isómero del producto del mismo nombre obteni-
do en el Ejemplo 19 con respecto a la configuración del
5-hidroxilo.

20 El procedimiento de los Ejemplos 19 ó
20 puede utilizarse para preparar otros derivados 5-sug-
tituidos de 1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]
ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol, con
puestos de fórmula I en los que R¹ es hidrógeno y Alk
es el radical orgánico D en el cual R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵
25 y R¹⁶ son hidrógeno, L es hidroxí y M es como se ha de-

388063



5 finido en el primer caso. Se utiliza una cantidad equivalente del reactivo de Grignard apropiado en el caso del procedimiento del Ejemplo 19, o del derivado de litio apropiado, en el caso del procedimiento del Ejemplo 20, en lugar del yoduro de etil-magnesio ó del terc-butillitio, respectivamente. Ejemplos de tales compuestos 5-sustituídos preparados de esta manera, se dan en la Tabla VIII junto con el reactivo de Grignard o el derivado de litio que se utiliza en el Ejemplo.

10

15

20

25


7.7.73

388063



10

TABLA VIII

Ejemplo	Material de partida, - reactivo de Grignard o derivado de litio.	Producto (Prefijo indicado abajo)-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]-ciclohepta[1,2,3-de]pírido[2,1-a]isoquinolain-5-ol	nmr del producto, (CDCl ₃)	p.f. de la correspondiente sal por adición de ácido clorhídrico, °C.
23	n-C ₄ H ₉ Li	5-butil-	4,90 (terc, 1H)	287-289
24	CH ₂ =CHCH ₂ MgBr	5-alil-	4,70 (terc, 1H)	280-282
25	(CH ₃) ₂ CHMgCl	5-isopropil-	4,90 (terc, 1H)	282-284
26	CH ₃ MgCl	5-metil-	4,92 (terc, 1H)	254-256
27	(CH ₂) ₂ CHLi	5-ciclopropil-	4,92 (terc, 1H)	260-262
28	CH ₃ C≡CLi	5-(1-propinil)-	4,54 (terc, 1H)	
29	n-C ₃ H ₇ Li	5-propil-	4,87 (terc, 1H)	290-291
30	n-C ₆ H ₁₃ Li	5-hexil-	4,89 (terc, 1H)	285-287
31	 -Li	5-fenil-	4,92 (terc, 1H)	290-292
32	(CH ₂) ₅ CHLi	5-ciclohexil-	4,92 (terc, 1H)	312-314
33	CH ₂ =CHLi	5-vinil-	4,90 (terc, 1H)	

388063



Los correspondientes isómeros B de los productos de los Ejemplos 23 a 33 se obtienen de la misma manera que los isómeros A de estos Ejemplos utilizando el isómero B en lugar del isómero A de la aminocetona de partida del Ejemplo 19.

5

El procedimiento del Ejemplo 19 puede utilizarse para preparar derivados 5-etilados de fórmula I en los cuales R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico D en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno de ellos hidrógeno o alcohol inferior, L es hidroxilo y M es etilo. Ejemplos de tales derivados 5-etilados se dan abajo en la Tabla IX. En todos los casos se utiliza una cantidad equivalente de la correspondiente aminocetona de partida, indicada por el número del Ejemplo en que se prepara, en lugar de 1,3,4,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolín-5-ona.

10

15

20

25

388063



TABLA IX

Ejemplo	Núm. del Ejem	Producto/(Prefijo in-	nmr del p.f. de la
plo en el que	dicado abajo)-1,4,5,6, Produc-	to,	correspondien
se prepara la	6a,10,11,15b-octahi-	(CDCl ₃)	te sal por
aminocetona	dro-3H-benzo/6,7ci-	adición de áci	do clorhídri
de partida	clohepta/1,2,3-de/pi	co, 9C.	
	rido/2,1-a/isoquino-		
	lein-5-ol/		
10	34	11	5-etil-3,3-dimetil- 4,77(d,1H) 285-286
	35	18	5-etil-3,4-dimetil- 4,88(d,1H) 278-282
	36	4	5-etil-6-metil- 4,42(d,1H) 215-218
	37	17	4- <u>sec</u> -butil-5-etil- 4,57(d.1H)

15

El procedimiento de los Ejemplos 19 ó

20 puede seguirse para preparar otros derivados 5-sustituídos de fórmula I en los cuales R¹ es hidrógeno y Alk es un radical orgánico D en el que R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son, cada uno de ellos, hidrógeno o alcoholo inferior, L es hidroxí y M es como se ha definido en el primer caso. Ejemplos de tales

25 derivados 5-sustituídos se presentan en la Tabla X junto con

388063



la aminocetona de partida apropiada que se indica por el número del Ejemplo en el que se prepara dicha aminocetona de partida. Asimismo, se indica en la Tabla el reactivo de Grignard apropiado, en el caso del empleo del procedimiento del Ejemplo 19, o el derivado de litio, en el caso del empleo del procedimiento del Ejemplo 20, que se utiliza en el Ejemplo.

Por ejemplo, el producto del Ejemplo 109, 4-sec-butil-5-isopropil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[7,1-a]isoquinolein-5-ol; nmr δ (CDCl₃) 5,00 (m, 1H), se obtiene utilizando la aminocetona del Ejemplo 17 y el derivado de litio, isopropil-litio, en el caso de utilizar el procedimiento del Ejemplo 20 como se ha descrito arriba. La correspondiente sal por adición de ácido clorhídrico de este producto tiene un p. de f. de 250-256°C.

388063

18



TABLA X




Ejemplo	Núm. del ejemplo en el que se prepara la aminocetona de partida	Reactivo de Grignard o derivado de litio, material de partida.	Producto (Prefijo indicado abajo)-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol
38	2	$n-C_2H_5Li$	5-etil-3-metil-
39	2	$CH_2=C(CH_3)CH_2MgCl$	3-metil-5-(2-metil)-
40	2	$CH_3C\equiv CLi$	3-metil-5-(1-propinil)-
41	2	$(CH_2)_3CHMgBr$	5-ciclobutil-3-metil-
42	2	$(CH_2)_5C(CH_3)Li^*$	3-metil-5-(1-metilciclohexil)-
43	2	 -MgBr	3-metil-5-fenil-
44	3	$n-C_3H_7MgCl$	4-metil-5-propil-
45	3	$CH_2=CHLi$	4-metil-5-vinil-
46	3	$HC\equiv C-CH_2Li$	4-metil-5-(2-propinil)-
47	3	$(CH_2)_4CHLi$	5-ciclopentil-4-metil-
48	3	$(CH_2)_4C(C_2H_5)Li^*$	5-(1-etilciclopentil)-4-metil-
49	3	 -MgBr	4-metil-5-fenil-
50	4	$CH_2=CHCH_2Li$	5-alil-6-metil-
51	4	$HC\equiv CLi$	5-etinil-6-metil-
52	4	$(CH_2)_2CHLi$	5-ciclopropil-6-metil-
53	4	$(CH_2)_2C(CH_3)Li^*$	6-metil-5-(1-metilciclopropil)-
54	5	$t-C_4H_9Li$	5-terc-butyl-3-etil-



TABLA X


Ejemplo	Núm. del ejemplo en el que se prepara la aminocetona de partida	Reactivo de Grignard o derivado de litio, material de partida.	Producto (Prefijo indicado abajo)-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-dg]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol7.
55	5	$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{MgBr}$	5-etil-3-etil-
56	5	$\text{HC} \equiv \text{CLi}$	3-etil-5-etinil-
57	5	$(\text{CH}_2)_2\text{CHLi}$	5-ciclopropil-3-etil-
58	5	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{n-C}_3\text{H}_7)\text{Li}^*$	3-etil-5-(1-propilciclobutil)-
59	5	 -MgBr	3-etil-5-fenil-
60	6	$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgI}$	4,5-dietil-
61	6	$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{MgCl}$	4-etil-5-(2-metil-1-propinil)-
62	6	$\text{HC} \equiv \text{CCH}_2\text{Li}$	4-etil-5-(2-propinil)-
63	6	$(\text{CH}_2)_5\text{CHLi}$	5-ciclohexil-4-etil-
64	6	$(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{Li}^*$	4-etil-5-(1-etilciclohexil)-
65	7	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{Li}$	6-etil-5-propil-
66	7	$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{MgBr}$	5-etil-6-etil-
67	7	$\text{HC} \equiv \text{CLi}$	6-etil-5-etinil-
68	7	$(\text{CH}_2)_2\text{C Li}$	5-ciclopropil)-6-etil-
69	7	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	6-etil-5-(1-metilciclopropil)-
70	8	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{MgI}$	3,5-dipropil-
71	8	$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{Br}$	5-etil-3-propil-

388063 18



TABLA X

Ejemplo Núm. del Reactivo de Grignard Producto (Prefijo indicado
ejemplo o derivado de litio, abajo)-1,4,5,6,6a,10,11,15b-
en el que material de partida. octahidro-3H-benzo[6,7]ciclo-
se prepara la ami hepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]
nocetona isoquinolein-5-ol
de partida

72	8	$(\text{CH}_2)_4\text{CLi}$	5-ciclopentil-3-propil-
73	8	$(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{Li}^*$	5-(1-etilciclopentil)-3-propil-
74	9	CH_3MgBr	5-metil-4-propil-
75	9	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHMgBr}$	4-propil-5-(propenil)-
76	9	$(\text{CH}_2)_2\text{CHLi}$	5-ciclopropil-4-propil-
77	9	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	5-(1-metilciclopropil)-4-propil-
78	10	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Li}$	5,6-diisopropil-
79	10	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$	5-alil-6-propil-
80	10	$(\text{CH}_2)_4\text{CHLi}$	5-ciclopentil-6-propil-
81	10	$(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	5-(1-metilciclopentil)-6-propil-
82	10	CH_3MgI	3,3,5-trimetil-
83	11	$\text{CH}_2=\text{CHLi}$	3,3-dimetil-5-vinil-
84	11	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CLi}$	3,3-dimetil-5-(1-propinil)-
85	11	$(\text{CH}_2)_2\text{CHLi}$	5-ciclopropil-3,3-dimetil-
86	11	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	3,3-dimetil-5-(1-metilciclopropil)-
87	11	 -Li	3,3-dimetil-5-fenil-
88	11	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{MgI}$	6,6-dimetil-5-propil-




Ejemplo	Núm. del ejemplo en el que se prepara la amina de partida	Reactivo de Grignard o derivado de litio, material de partida.	Producto (Prefijo indicado abajo)-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]piridohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol
89	12	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$	5-alil-6,6-dimetil-
90	13	$(\text{CH}_2)_5\text{CHMgCl}$	5-ciclohexil-6,6-dimetil-
91	13	$(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{Li}^*$	5-(1-etilciclohexil)-6,6-dimetil
92	13	CH_3Li	6,6-dietil-5-metil
93	13	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{MgCl}$	6,6-dietil-5-(2-metil)-
94	13	$(\text{CH}_2)_2\text{CHMgBr}$	5-ciclopropil-6,6-dietil-
95	13	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	6,6-dietil-5-(1-metilciclopropil)-
96	13	 Li	6,6-dietil-5-fenil-
97	14	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Li}$	5,6-dietil-3-metil-
98	14	$\text{CH}_2=\text{CHLi}$	6-etil-3-metil-5-vinil-
99	14	$(\text{CH}_2)_3\text{CHLi}$	5-ciclobutil-6-etil-3-metil-
100	14	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{n-C}_3\text{H}_7)\text{Li}^*$	6-etil-3-metil-5-(1-propilciclopropil)-
101	15	CH_3MgI	3,3,5-trimetil-6-propil-
102	15	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$	5-alil-3,3-dimetil-6-propil-
103	15	$(\text{CH}_2)_2\text{CHLi}$	5-ciclopropil-3,3-dimetil-6-propil-
104	15	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}$	3,3-dimetil-5-(1-metilciclopropil)-6-propil-
105	16	CH_3MgI	3,3,4,5,6,6-hexametil-
106	15	$\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$	3,3,4,6,6-pentametil-5-vinil-

TABLA X



Ejemplo	Núm. del ejemplo en el que se prepara la amina de partida	Reactivo de Grignard o derivado de litio, material de partida.	Producto (Prefijo indicado abajo)-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol
107	16	$\text{HC}\equiv\text{CLi}$	5- <u>et</u> inil-3,3,4,6,6-pentametil-
108	16	$(\text{CH}_2)_4\text{CHLi}$	5-ciclopentil-3,3,4,6,6-pentametil-
109	17	$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{Li}$	4- <u>sec</u> -butil-5-isopropil-
110	17	$\text{HC}\equiv\text{CLi}$	4- <u>sec</u> -butil-5-etinil-
111	17	$(\text{CH}_2)_2\text{CHLi}$	4- <u>sec</u> -butil-5-ciclopropil-
112	17	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	4- <u>sec</u> -butil-5-(1-metil-ciclopropil)-
113	18	$\text{CH}_2=\text{CHLi}$	3,4-dimetil-5-vinil-
114	18	$\text{HC}\equiv\text{CLi}$	5- <u>et</u> inil-3,4-dimetil-
115	18	$(\text{CH}_2)_2\text{CHLi}$	5-ciclopropil-3,4-dimetil-
116	18	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	3,4-dimetil-5-(1-metilciclopropil)-
117	1	$(\text{CH}_2)_3\text{CHLi}$	5-ciclobutil-
118	1	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(n\text{-C}_3\text{H}_7)\text{Li}^*$	5-(1-propilciclopropil)-
119	1	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{Li}^*$	5-(1-etilciclobutil)-
120	1	$(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	5-(1-metilciclopentil)-
121	1	$(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}$	5-(1-metilciclohexil)-
122	1	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Li}^*$	5-(1-metilciclopropil)-

388063



* Preparado a partir de los correspondientes derivados de bromuro de acuerdo con el método de R.G. Jones y H. Gilman, Organic Reactions, 6, 352 (1951). Los correspondientes bromuros de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo se preparan por el método de J.G. Traynham y O. S. Pascual, J. Org. Chem. 21, 1362 (1956); los correspondientes bromuros de ciclopropilo se preparan por el método de B.C. Anderson, J. Org. Chem. 27, 2720 (1962), utilizando cloruro de metalilo, cloruro de 2-metilbutenilo [H. Hoberg, Anaalen der Chemis. 656, 1 (1962)] y cloruro de 2-metilpent-2-enilo [M.B. Evans y otros, J. Chem. Soc., 5045 (1962)] como materiales de partida para los bromuros de 1-metil-, 1-etil-, y 1-propil-ciclopropilo, respectivamente.

15

EJEMPLO 12B

20

Una mezcla de 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11-15b-actahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido [2,1-a]isoquinolein-5-ol (Isómero A) (1,5 g), descrito en el Ejemplo 19, y acetato sódico anhidro (0,6 g) en anhídrido acético se calienta a 130°C. durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con ben

25

388063

18



73

5 ceno y agua. La capa de benceno se separa, se lava con solución de carbonato sódico y agua, y luego se seca sobre sulfato magnésico. La concentración del extracto de benceno proporciona acetato de 5-etil-1,4,5,6,6a,10, 11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pi- rido[2,1-a]isoquinolein-5-ol en forma de un aceite, CHCl_3 ν 1735 cm^{-1} . La correspondiente sal por adición de ácido clorhídrico tiene un p. de f. de 238-240°C. después de recristalización en isopropanol-éster.

10 El procedimiento del Ejemplo 123 puede seguirse para preparar otros derivados acilados de fórmula I en los cuales Alk es un radical orgánico D en el que L es un hidroxilo esterificado en el que el grupo formador de éster es un ácido alifático que contiene 15 2-10 átomos de carbono. En todos los casos, las cantidades del 1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]-ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol 5- -sustituído apropiado, por ejemplo, de los preparados en los Ejemplos 19-122, y del anhídrido de ácido son equi- 20 valentes a las cantidades de 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11, 15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido [2,1-a]isoquinolein-5-ol y anhídrido acético utilizadas en el Ejemplo 123. Por ejemplo, puede obtenerse hepta- 25 noato de 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-ben- zo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-

388063



-5-ol, ν CHCl_3 máx. 1731 cm^{-1} , reemplazando el anhídrido acético por una cantidad equivalente de anhídrido heptanoico en el procedimiento del Ejemplo 123. Asimismo, por ejemplo, se puede obtener acetato de 5-terc-butil-
5 -1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol (Isómero A), nmr (CDCl_3) 2,12 (s,3H) 4,86 (terc,1H), reemplazando el 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol por
10 una cantidad equivalente del correspondiente análogo de 5-terc-butilo (Isómero A), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 20, en el procedimiento del Ejemplo 123. La sal por adición de ácido clorhídrico del acetato de 5-terc-butil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-
15 -3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol (Isómero A) tiene un p. de f. de 226-229°C.

EJEMPLO 124

20

Una solución de 1,3,4,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ona (3,0 g), descrita en el Ejemplo
25 1, en 50 ml de ácido acético, 3,0 ml. de etanoditiol y

388063



3,0 ml. de eterato de trifluoruro de boro se deja a la temperatura ambiente durante 18 horas y se vierte luego en agua, extrayendo después con éter. La fase orgánica se lava hasta neutralidad con una solución saturada de carbonato sódico, se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad. El residuo se tritura con éter y se recoge el residuo, obteniéndose 1,3,4,5, 6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ona etilen-dítioacetal, p. de f. 220-225°C.

Si se desea, este producto puede separarse en sus isómeros A y B por cromatografía sobre gel de sílice. El correspondiente isómero B tiene un p. de f. de 150°C. después de la elución con cloroformo y recristalización en metanol-hexano, y el correspondiente isómero A tiene un p. de f. de 225-230°C. después de la elución con metanol y recristalización en metanol-hexano.

El procedimiento del Ejemplo 124 puede seguirse para preparar los correspondientes etilenditioacetales de las otras aminocetonas o cetonas de fórmula VIII de esta invención, enumeradas en los Ejemplos 2-18. En todos los casos se utiliza la aminocetona apropiada como material de partida en lugar de 1,3,4,6,6a, 10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pi

388063



rido/2,1-a/isoquinolein-5-ona.

EJEMPLO 125

5

A una solución en ebullición de 1,3,4, 6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo/6,7/ciclohepta/1,2, 3-de/7/pirido/2,1-a/isoquinolein-5-ona etilenditiocetal (17,0 g), descrito en el Ejemplo 124, en 1000 ml. de tetrahidrofurano, se añade por porciones níquel Raney (170 g) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de decantar y concentrar a un volumen mínimo, se vierte sobre agua y se extrae con éter, se seca y se concentra hasta un aceite. Este aceite se disuelve en éter y se trata con ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado resultante se recristaliza en isopropanol-acetona para dar un producto idéntico al clorhidrato de 1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo/6,7/ciclohepta/1,2,3-de/7/pirido/2,1-a/isoquinoleina (Isómero A) descrito en el Ejemplo 15.

10

15

20

25

El procedimiento del Ejemplo 125 puede seguirse para preparar otras benzocicloheptaisoquinoleinas de fórmula I indicadas en la Tabla XI: En todos los casos se utiliza como material de partida de

388063

18



tiocetal una cantidad equivalente del tiocetal apropiado de las aminocetonas indicadas en la Tabla VII, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 124, en lugar del 1,3,4,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isquinolein-5-ona-etilen-ditocetal.

5

10

15

20

25

388063



TABLA XI

Ejemplo	Material de partida	PRODUCTO
5	[(Prefijo indicado abajo)-1,3,4,6,6a,10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido-2,1-a]isoquinolein-5-ona-etilenditiocetal]	[(Clorhidrato de (Prefijo indicado abajo)1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleína]
10	126 3-metil-	3-metil-
	127 4-metil-	4-metil-
	128 6-metil-	6-metil-
	129 3-etil-	3-etil-
	130 4-etil-	4-etil-
15	131 6-etil-	6-etil-
	132 3-propil-	3-propil-
	133 4-propil-	4-propil-
	134 6-propil-	6-propil-
	135 3,3-dimetil-	3,3-dimetil-
20	136 6,6-dimetil-	6,6,-dimetil-
	137 6,6-dietil-	6,6-dietil-
	138 6-etil-3-metil-	6-etil-3-metil-
	139 3,3-dimetil-6-propil	3,3-dimetil-6-propil
	140 3,3,4,6,6-pentametil-	3,3,4,6,6-pentametil-
25	141 4- <u>sec</u> -butil	4- <u>sec</u> -butil-
	142 3,4-dimetil	3,4-dimetil-

388063



EJEMPLO 143

5 A una suspensión de 1,3,4,6,6a,10,11,15b-
-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]
isoquinolein-5-ona, isómero A (2,0 g) descrita en el Ejem-
plo 1, en 50 ml, de metanol, se añade por porciones bor-
hidruro sódico (2,5 g). La mezcla se calienta bajo condi-
10 ciones de reflujo durante una hora. Después de la separa-
ción del metanol bajo vacío, se añade agua y se extrae la
mezcla con acetato de etilo. El extracto se seca y se con-
centra a sequedad. El residuo se cristaliza en éter-hexa-
no para proporcionar la base libre, 1,4,5,6,6a,10,11,15b-
-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]
15 isoquinolein-5-ol, isómero A, p. de f. 157-159°C. La co-
rrespondiente sal por adición de ácido clorhídrico de es-
ta base libre tiene un p. de f. de 290-295°C.

Se prepara el éster de ácido acético co-
rrespondiente haciendo reaccionar el alcohol anterior con
20 anhídrido acético en presencia de piridina. La 5-acetoxi-
-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,
2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleina resultante se caracte-
riza porque su espectro nmr muestra un sustituyente quí-
mico CH_3CO a δ 2,1 (CDCl_3). Su sal de clorhidrato fun-
25 de a 265-270°C.



Utilizando el isómero B de 1,3,4,6,6a, 10,11,15b-octahidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ona descrito en el Ejemplo 1, se aísla el alcohol B correspondiente, p. de f. 137-5
-140^o. La sal por adición de ácido clorhídrico de esta base libre funde a 280-285^oC.

Estas bases libres pueden convertirse en sus correspondientes tosilatos o mesilatos y reducirse con hidruro de aluminio y litio o amalgama de sodio, de acuerdo con los métodos descritos por Fieser y Fieser, obra citada anteriormente, págs. 292-294; [véase también O. H. Wheeler en "The Chemistry of the Carbonyl Group" ("La Química del Grupo Carbonilo"), arriba citada], para dar un compuesto idéntico a la 1,4,5, 10
6,6a,10,11,15b-octahidro[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleina (isómero A ó isómero B), respectivamente), descrita en el Ejemplo 15.

El procedimiento del Ejemplo 143 puede seguirse para preparar los productos indicados en la 20
Tabla XI, por ejemplo, el producto del Ejemplo 141. En todos los casos, el material de partida apropiado, un producto de aminocetona indicado en la Tabla VII, por ejemplo, el producto del Ejemplo 17, se reduce al correspondiente 5-alcohol, por ejemplo, 4-sec-butyl-1,4,5,6, 25
6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]

388063



18 573

5 pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol Δ nmr δ (CDCl₃) 4,52
(d,1H); la sal por adición de ácido clorhídrico corres-
pondiente tiene un p. de f. de 272-280°C. Δ , se convier-
te en su correspondiente tosilato o mesilato, y se redu-
ce de nuevo de acuerdo con el procedimiento arriba in-
dicado.

10 El procedimiento de la primera parte
del Ejemplo 143 puede seguirse para preparar otros 5-
alcoholes indicados en la Tabla XII, en lugar del 1,4,
5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclóhepta[1,
2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolein-5-ol. En todos los ca-
sos, una cantidad equivalente del material de partida
apropiado, un producto de aminocetona indicado en la
15 Tabla VII, se reduce con borohidruro sódico para produ-
cir el correspondiente 5-alcohol como producto final,
como se muestra en la Tabla XII siguiente:

20

25

388063



TABLA XII

Ejemplo	Material de partida [(Prefijo indicado abajo)-1,3,4,6,6a, 10,11,15b-octahi- dro-5H-benzo/6,7/ ciclohepta/1,2,3-de/ pirido/2,1-a/isoqui nolein-5-ona]	Producto correspondiente de 5-alcohol: [(Prefijo indicado abajo) -1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahi- dro-3H-benzo/6,7/ciclohepta /1,2,3-de/pirido/2,1-a/isoqui nolein-5-ol]
5		
10	144 3-metil-	3-metil-
	145 4-metil-	4-metil-
	146 6-metil-	6-metil-
	147 3-etil-	3-etil-
	148 4-etil-	4-etil-
15	149 6-etil-	6-etil-
	150 3-propil-	3-propil-
	151 4-propil	4-propil-
	152 6-propil	6-propil-
	153 3,3-dimetil	3,3,-dimetil-
20	154 6,6-dimetil-	6,6,-dimetil-
	155 6,6,-dietil-	6,6,-dietil-
	156 6-etil-3-metil-	6-etil-3-metil-
	157 3,3,-dimetil-6-propil-	3,3,-dimetil-6-propil-
	158 3,3,4,6,6-pentametil-	3,3,4,6,6-pentametil-
25	159 4- <u>sec</u> -butil-	4- <u>sec</u> -butil-
	160 3,4-dimetil-	3,4-dimetil-

388063



EJEMPLO 161

5 El producto 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-
-octahidro-3H-benzo/6,7/ciclohepta/1,2,3-de/pirido/2,1-
-a/isoquinolein-5-ol (Isómero A), descrito en el Ejem-
plo 19, puede deshidratarse de acuerdo con las condicio-
nes descritas por R.B. Wagner y H.D.Zook, en "Synthetic
10 Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Nueva York,
1953, págs. 32-35, preferiblemente con ácido p-toluensul-
fónico en solución en benceno, seguido por hidrogenación,
para dar 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-ben-
zo/6,7/ciclohepta/1,2,3-de/pirido/2,1-a/isoquinoleina,
15 \checkmark ETOH 263 m/u ($\epsilon = 582$) y 270 m/u ($\epsilon = 490$).
máx.

15 El procedimiento del Ejemplo 161 puede
seguirse para preparar 5-metil- y 5-propil-1,4,5,6,6a,10,
11,15b-octahidro-3H-benzo/6,7/ciclohepta-/1,2,3-de/piri-
do/2,1-a/isoquinoleina. En todos los casos se reemplaza
el 5-etil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo/6,7/ci-
20 clohepta/1,2,3-de/-pirido/2,1-a/isoquinolein-5-ol por
una cantidad equivalente del análogo 5-metílico, descri-
to en el Ejemplo 26, ó del análogo 5-propílico, descri-
to en el Ejemplo 29, respectivamente.

25 Asimismo, pueden seguirse los procedimien-
tos de los Ejemplos 19 y 161 sucesivamente para prepa-

388063



5 rar los derivados de 5-metilo, 5-etilo y 5-propilo de los productos de aminocetona indicados en la Tabla XI. En todos los casos se hace reaccionar el material de partida apropiado, un producto de aminocetona indicado en el Tabla VII, con bromuro de metil-, etil- ó propil-
-magnesio, respectivamente, y la base libre resultante que contiene un grupo hidroxilo se deshidrata y se hidrogena de acuerdo con el procedimiento arriba indicado.

10

REIVINDICACIONES

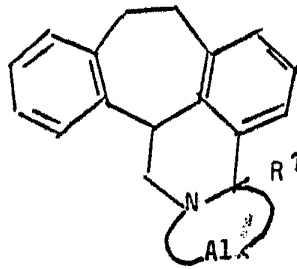
15

1a.- Un procedimiento para preparar benzocicloheptaisoquinoleínas de fórmula I

20

25

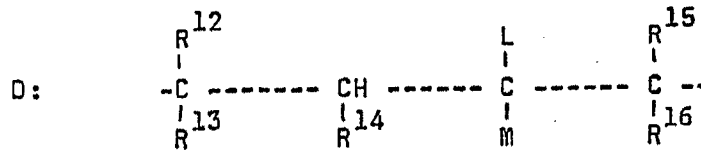
388063



10

en la que R¹ es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de fórmula D.

15



20

en la que R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, iguales o diferentes, son hidrógeno o alcoholo inferior, con tal de que el átomo de carbono al que están unidos R¹² y R¹³ esté unido al átomo de nitrógeno de la fórmula I, L es hidroxilo y M es hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior o alquínulo inferior, un cicloalcoholo que con

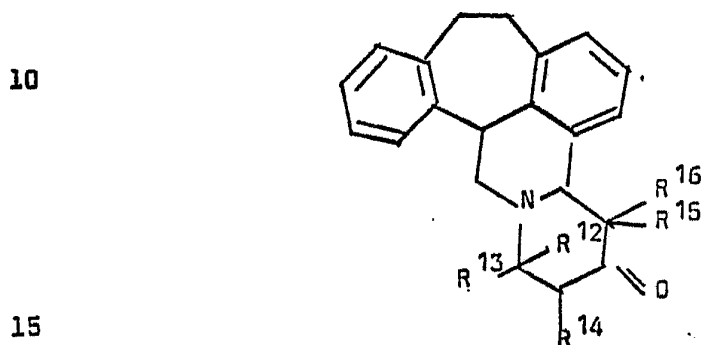
25

388063



10 AGO. 1972

5 tiene de 3 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con alcohol inferior, o fenilo; denotando la palabra "inferior" en todos los casos precedente y siguientes, la presencia de 1 - 7 átomos de carbono, que comprende tratar la aminocetona correspondiente de fórmula VIII



VIII.

20 en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se ha indicado anteriormente; tratar dicho compuesto, citado en último lugar, con un alcohol inferior, alqueno inferior o alquino inferior, cicloalcohol que contiene 3-6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con alcohol inferior, o haluro de fenil magnesio o derivado de metal alcalino; y aislar dicho compuesto de fórmula

25 I, en el que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgá-

388063

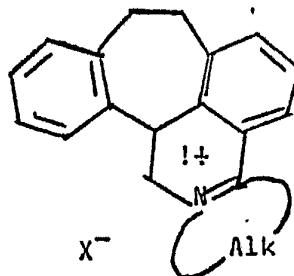


nico de la fórmula D, indicada anteriormente, en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , L y M son como se ha indicado anteriormente.

5 2ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende tratar además el compuesto de fórmula I así obtenido, con un anhídrido de ácido alifático que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, en presencia de acetato sódico, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I, en la que R^1
10 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de fórmula D, como se ha indicado anteriormente, en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y M, son como se ha indicado en la Reivindicación 1ª, y L es un hidroxilo esterificado en el que el grupo que forma éster es un ácido alifático que
15 contiene de 2 a 10 átomos de carbono; y aislar dicho compuesto de fórmula I, citado en último lugar.

 3ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende tratar, además, el compuesto de fórmula I así obtenido, con acetato
20 mercúrico o tetraacetato de plomo, seguido de tratamiento con un ácido, para obtener la sal cuaternaria correspondiente de fórmula IV.

25



IV.

5

10

15

20

25

en la que Alk es el radical orgánico D en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , L y M son como se ha definido en las reivindicaciones 1ª ó 2ª, y X es el anión del ácido utilizado anteriormente, tratar dicha sal cuaternaria citada en último lugar con un haluro de alcohol magnesio que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, y aislar el correspondiente compuesto de fórmula I, en el que R^1 es alcohol que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y Alk es el radical orgánico D en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , L y M son como se ha indicado anteriormente, y aislar dicho compuesto, de fórmula I citado en último lugar.

4ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende tratar la aminocetona intermedia de fórmula VIII, con borohidru-



388063

ro de sodio para obtener el correspondiente compuesto de
fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno, y Alk es el radi-
cal orgánico D en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son
5 hidrógeno o alcoholo inferior que contiene de 1 a 7 áto-
mos de carbono, L es hidroxilo, y M es hidrógeno; y ais-
lar dicho compuesto de fórmula I, citado en último lu-
gar.

5a.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1a, que comprende tratar la ami-
nocetona intermedia de fórmula VIII con un haluro de mag-
10 nesio de alquenilo inferior o de alquinilo inferior, o
con un derivado de metal alcalino, para obtener el co-
rrespondiente compuesto de fórmula I en la que R^1 es
hidrógeno y Alk es un radical orgánico de fórmula D en
15 que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno o alcoholo
inferior, L es hidroxilo, y M es alquenilo inferior o
alquinilo inferior, denotando el término "inferior" en
todos los casos, precedentes y subsiguientes, la presen-
cia de 1 a 7 átomos de carbono; tratar dicho compuesto
20 de fórmula I, citado en último lugar, con hidrógeno en
presencia de un catalizador, para obtener los corres-
pondientes compuestos de fórmula I en que R^{12} , R^{13} , R^{14} ,
 R^{15} , R^{16} y L son como se ha definido anteriormente y M
es el alcoholo inferior correspondiente; y aislar di-
25 cho compuesto de fórmula I, citado en último lugar.

388063



5 6ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende someter, además, la aminocetona intermedia de fórmula VIII, a las condiciones de la reducción de Clemmensen, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en el que R¹ es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de fórmula D, en que R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno o alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, y L y M son ambos hidrógeno; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.

10

15 7ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende someter, además, la aminocetona intermedia de fórmula VIII a las condiciones de la reducción de Wolff-Kishner para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de fórmula D, en la que R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno o alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, y L y M son ambos hidrógeno; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.

20

25 8ª.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende tratar, además, la aminocetona intermedia de fórmula VIII, con borohiduro de sodio, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno y Alk

388063



es un radical orgánico de la fórmula D, en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno o alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, L es hidroxilo, y M es hidrógeno; tratar dicho compuesto citado en último lugar con cloruro de p-toluensulfonilo para obtener el correspondiente tosilato de fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y M son como se ha definido anteriormente, y L es el grupo tosiloxi; tratar dicho compuesto citado en último lugar con hidruro de litio y aluminio o amalgama de sodio para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se ha definido anteriormente, y L y M son ambos, hidrógeno; y aislar dicho compuesto de fórmula I, citado en último lugar.

9a.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1a, que comprende tratar la aminocetona intermedia de fórmula VIII con borohidruro de sodio para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno o alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; L es hidroxilo y M es hidró-

388063



5 geno; tratar dicho compuesto citado en último lugar con un catalizador ácido, seguido de tratamiento con hidrógeno y un catalizador, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se ha definido anteriormente, y L y M son ambos hidrógeno; y aislar dicho compuesto de fórmula I, citado en último lugar.

10 102.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende tratar el compuesto de fórmula I así obtenido en que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D, en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno o alcoholo inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, L es hidroxilo, y M es alcoholo inferior, alqueno inferior, cicloalcoholo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono sustituido, opcionalmente, con alcoholo inferior, o fenilo, con un catalizador ácido, seguido de tratamiento con hidrógeno y un catalizador, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se ha definido anteriormente, L es hidrógeno, y M es alcoholo, cicloalcoholo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido, opcionalmente, con alcoholo inferior, o fenilo;

15
20
25

388063



denotando el término "inferior" en todos los casos, la presencia de 1 a 7 átomos de carbono; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.

5 11ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende tratar la aminocetona intermedia de fórmula VIII con etanoditiol y un catalizador ácido, para obtener el tiocetal correspondiente; y tratar dicho tiocetal, citado en último lugar, con níquel Raney para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D, en que
10 R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno o alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, y L y M son ambos hidrógeno; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.
15

12ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 11ª, en el que el catalizador ácido es esterato de trifluoruro de boro.

20 13ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1ª, que comprende tratar la aminocetona intermedia de fórmula VIII con un alcoholideno-fosforano inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono en su mitad alcoholidénica, en las condiciones de la reacción de Wittig, seguido de tratamiento con hidrógeno y un catalizador, para obtener el correspondiente
25

388063



compuesto de fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno y Alk es un radical orgánico de la fórmula D, en que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno o alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, L es hidrógeno y M es alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.

5

14ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la aminocetona intermedia de la fórmula VIII se separa en los isómeros geométricos A y B y todas las operaciones subsiguientes se llevan a cabo con el isómero A de dicho producto intermedio de fórmula VIII.

10

15ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de fórmula I así obtenido se trata con un ácido y se aísla la sal de adición de ácido correspondiente.

15

16ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó la 15ª, en el que el ácido es uno farmacéuticamente aceptable.

20

17ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se trata el isómero B del producto de fórmula I con acetato mercurico o tetraacetato de plomo seguido por tratamiento con un ácido, para obtener la sal cuaternaria correspondiente de fórmula

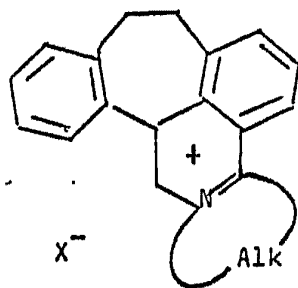
25

388063



18 A

5



IV.

10

15

20

25

en la que Alk es según se ha definido en la reivindicación 1 y X es el anión del ácido anteriormente utilizado; se trata la misma sal cuaternaria últimamente mencionada con un metal y un ácido para obtener la sal de adición de ácido correspondiente del isómero A del correspondiente compuesto de fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno y Alk es según se ha definido en la reivindicación 1^a; y se aísla dicha sal de adición de ácido últimamente mencionada del isómero A del correspondiente compuesto de fórmula I.

18^a.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1^a ó 17^a en el que el metal es zinc y el ácido es ácido clorhídrico, y se obtiene el clorhidrato del isómero A del correspondiente compuesto de fórmula I.

388063



19a.- Un procedimiento para preparar
benzocicloheptaisoquinoleínas.

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

5

Esta Memoria consta de sesenta y dos ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 AGO. 1973
P.A.

10

15

20

25

7.7.73

EAS.-