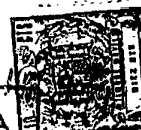


PATENTE DE INVENCION

Case 6973/1+2.

19

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>K</u>



388181

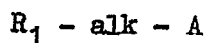
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 10-AMINOALQUIL-
DIBENZO [a,d]CICLOHEPTENOS SUSTITUIDOS.

Solicitante: CIBA-GEIGY AG., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La invención se refiere a nuevos 10-aminoalquil-
10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos de
fórmula



en la que R_1 significa un resto 10,11-dihidro-5,10-metano-
5. 5H-dibenzo[a,d]cicloheptenilo-(10), alk representa un resto



alquilenos inferior o alquilideno y A un grupo amino, en caso dado sustituido, así como a procedimientos para su obtención.

El resto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-cicloheptenilo-(10) puede estar sin sustituir o sustituido

5. una, dos o también varias veces. Los sustituyentes pueden estar enlazados tanto en los anillos aromáticos (en las posiciones 1 - 4 y 6 - 9), en la cabeza de puente (en la posición 5), en la posición 11 ó en la posición 12.

10. Sustituyentes adecuados enlazados en las posiciones 1 - 4 y 6 - 9 son, por ejemplo, restos de alquilo inferior, restos alcoxi inferiores, grupos hidroxilo, restos alquilmercapto inferiores, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo, restos alquilsulfonilo inferiores, restos alcanilo inferiores y grupos ciano.

15. Sustituyentes adecuados, enlazados en la posición 5 son, por ejemplo, restos alquilo inferior, restos alcoxi inferior y átomos de halógeno.

20. Sustituyentes adecuados, enlazados en la posición 11 son, por ejemplo, grupos hidroxilo, restos alcoxi inferior, restos aciloxi inferior así como grupos oxo.

Sustituyentes adecuados, enlazados en la posición 12 son, por ejemplo, los restos de hidrocarburo inferior saturados.

25. Restos inferiores de la clase mencionada anteriormente y a continuación son, especialmente, aquellos restos que contienen hasta 7 átomos de carbono, en el caso de restos cíclicos o ciclicamente sustituidos, hasta 12 átomos de carbono.

30. Restos alquilo inferior son, especialmente, restos de metilo, etilo, iso- ó n-propilo y restos butilo, pentilo y



hexilo, rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria.

5. Los restos alcoxi inferior son, especialmente, aquellos restos que contienen los restos alquilo inferior arriba mencionados, ante todo los restos metoxi y etoxi.

Los restos alquilmercapto inferior son especialmente aquellos restos que contienen los restos alquilo inferior arriba mencionados, ante todo los restos metilmercapto y etilmercapto.

10. Los átomos de halógeno son, especialmente átomos de fluor, bromo y, ante todo, de cloro.

Los restos alquilsulfonilo inferior son, especialmente, aquellos restos que contienen los restos alquilo inferior arriba mencionados, ante todo los restos metilsulfonil y etilsulfonil.

15. Los restos alcancilo inferior son, especialmente, aquellos restos que contienen los restos alquilo inferior arriba mencionados, ante todo los restos acetilo y propionilo.

20. Restos aciloxi inferior son especialmente los restos aciloxi inferiores cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos y, ante todo, alifáticos.

25. Los restos aciloxi inferiores cicloalifáticos son especialmente, los restos aciloxi inferior cicloalifáticos, saturados o sin saturar, de fórmula $R'-COO-$, donde R' significa un resto cicloalquilo inferior o cicloalqueno, ante todo un resto con 3 - 7, especialmente, 5 - 7 miembros de anillo, tal como, por ejemplo, el resto ciclopropilo y, ante todo, el resto ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y el resto ciclopentenilo y ciclohexenilo.

30. Los restos aciloxi inferior, aromáticos o bien ara-



lifáticos son, por ejemplo, los restos benzoiloxi y naftoiloxi, o bien fenilalcanoiloxi inferior y fenil-alquenoiloxi inferior, tal como los restos fenilacetiloxi, α - y β -fenilpropioniloxi y cinnamoiloxi.

5. Los restos aciloxi inferior heterocíclicos son, por ejemplo, los restos 2-, 3- y 4-piridoiloxi.

Los restos aciloxi inferior alifáticos son, especialmente, aquellos de fórmula $R^"-COO-$, donde $R^"$ significa un resto alquenilo inferior, alquinilo o, especialmente, alquilo. Los restos alquilo inferior son, ante todo, los arriba mencionados. Los restos alquenilo inferior son, por ejemplo, el resto vinilo, alilo y propenilo, y un resto butenilo, tal como el resto metalilo y 3-butenilo y crotilo. Como restos alquinilo son de mencionar, ante todo, los restos etinilo, propargilo, 1-propinilo y 2- y 3-butinilo.

10.

15.

Los restos aciloxi mencionados pueden estar ulteriormente sustituidos.

Como sustituyentes para las partes heterocíclicas y aromáticas de los restos aciloxi sean mencionados como ejemplo: restos alquilo inferior, tales como los arriba mencionados, átomos de halógeno, tales como los arriba mencionados, grupos trifluormetilo, restos alcoxi inferior, tales como los arriba mencionados y también restos de metilendioxi, restos de alqueniloxi inferior, tal como, por ejemplo, restos aliloxi. La sustitución puede ser sencilla, doble o múltiple.

20.

25.

Los restos cicloalifáticos R' pueden estar sustituidos especialmente por restos alquilo inferior, ante todo los arriba mencionados.

Los restos hidrocarburo inferiores, saturados, son especialmente los restos cicloalquilo inferiores y, ante todo

30.



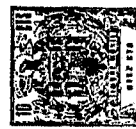
los restos alquilo inferior, tales como los arriba mencionados.

5. Los restos alquileo inferior y alquiledeno alk son especialmente los restos alquileo inferior o alquiledeno ramificados y, ante todo, de cadena recta, preferentemente con hasta 4 átomos de carbono, tal como un resto etileno, 1,4-butileno y etilideno y, ante todo, un resto 1,3-propileno y metileno.

10. El grupo amino A, en caso dado sustituido, es un grupo amino libre, mono- o di-sustituido.

15. Como sustituyentes del grupo amino A entran, ante todo, en consideración los restos hidrocarburo inferiores de carácter alifático, que también pueden estar interrumpidos por heteroátomos, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno y, en caso dado, unido con el resto alquileo inferior o alquiledeno alk y/o sustituidos por grupos hidroxilo libres. Restos hidrocarburo de carácter alifático son aquí aquellos cuyo primer átomo de carbono no es miembro de un sistema aromático.

20. Como restos hidrocarburo inferiores de carácter alifático son de mencionar, ante todo, los restos de alquilo inferior, tales como los arriba mencionados, los restos cicloalquilo, tales como los arriba mencionados, los restos arilalquilo inferior, tales como los restos de fenilalquilo inferior, por ejemplo, los restos bencilo, feniletilo o fenilpropilo, así como los restos fenilalquilo inferior, que en la posición α llevan alquilo inferior, pudiendo aquí los núcleos fenílicos estar sustituidos como se ha indicado para los restos fenilalcoanilo inferior, los restos alquileo inferior, tales como, por ejemplo, butileno-(1,4),
30. pentileno-(1,5), 1,5-dimetilpentileno-(1,5), hexileno-(1,6),



- hexileno-(1,5). Restos de esta clase, interrumpidos por heteroátomos, son, por ejemplo, los restos oxa-, aza- y tialquileno, tales como los restos 3-aza-, 3-oxa- y 3-tia-pentileno-(1,5), 3-metil-3-aza-pentileno-(1,5) y 3-hidroxietil-3-azapentileno-(1,5). Otros restos de alquileno inferior son, por ejemplo, los restos 2,5-dioxo-pirrolidin-3-espiro-3-pentileno-(1,5), que en el átomo de nitrógeno pueden estar sustituidos por restos de alquilo inferior o aralquilo, tales como los mencionados, y en la posición 4 del anillo pirrolidínico, en caso dado, por restos alquilo, tales como los mencionados, por ejemplo, el resto 2,5-dioxo-4-metil-pirrolidin-3-espiro-3-pentileno-(1,5).

- Restos de fórmula -alk-A, donde el grupo amino A está sustituido y el sustituyente está enlazado con el resto alquileno inferior o alquilideno alk, son, por ejemplo, los restos N-alquil-pirrolidinilo-2- y -3-alquilo y N-alquilpiperidil-2-, -3- y -4-alquilo.

- El grupo amino es, en primer lugar, un grupo amino secundario o terciario, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino y propilamino o un grupo dialquilo inferior-amino, tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y N-metil-N-etilamino, un grupo N-alquilo inferior-N-cicloalquil-amino, tal como un grupo N-metil-N-ciclopentil- y -ciclohexil-amino, un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y piperazino, tal como el grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-metil-piperazino y N'-(β-hidroxietil)-piperazino.

- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran un efecto antagónico a la mezcalina, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por



- ejemplo, en administración oral en dosis de 1 - 100 mg/kg en el ratón, un efecto antagónico a la cocaína, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en administración oral en dosis de 3 - 100 mg/kg en el ratón, un efecto central-inhibidor, tal y como se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en administración oral en dosis de 3 - 50 mg/kg en el ratón en la determinación del efecto de retención, un efecto antiagresivo, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en administración oral en dosis de 0,3 - 100 mg/kg en el ensayo de "fighting-mice" según Valzelli, así como un efecto histaminolítico, tal y como se puede demostrar, por ejemplo, en concentraciones de 0,001 - 0,3 γ /cc in vitro. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto, especialmente, como medios psicotrópicos y sedantes. También se pueden emplear como aditivos a los piensos, ya que producen un mejor aprovechamiento de los alimentos y un aumento del peso de los animales. Además, los nuevos compuestos pueden servir como productos de partida o productos intermedios para la preparación de otros compuestos valiosos.
20. Los compuestos con grupo aminoalquilo sustituido por N-(α -alquil-aralquilo) en la posición 10 muestran, además, un efecto dilatador de la coronaria, tal y como se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en concentraciones de 0,1 - 30 γ /ml in vitro en el corazón de la cobaya aislado según el método de Langendorff, producen un aumento de la saturación de oxígeno en la sangre venosa de la coronaria, tal y como se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en dosis de 0,3 - 30 mg/kg i.v. en el perro narcotizado, producen una inhibición de la recepción de metaraminol, tal y como se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en dosis de
- 5.
- 10.
- 15.
- 25.
- 30.

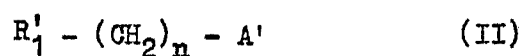


100 mg/kg y más en administración peroral in vivo en el corazón de la rata, y producen además una intervención en el metabolismo catecolamínico y acumuladores de noradrenalina.

Estos nuevos compuestos se pueden emplear además como medios para el tratamiento de la Angina pectoris.

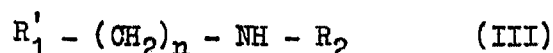
5.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula II



10. donde R_1' significa un resto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenilo-(10) que, en caso dado, está sustituido una o dos veces, como arriba indicado, n representa 2 ó 4, o especialmente 1 ó 3, y A' significa un grupo amino libre, un grupo mono- o dialquilo inferior-amino, un grupo mono- ó di-(fenilalquilo inferior)-amino, un grupo N-alquilo inferior-N-fenilalquilo inferior-amino, o un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino.
- 15.

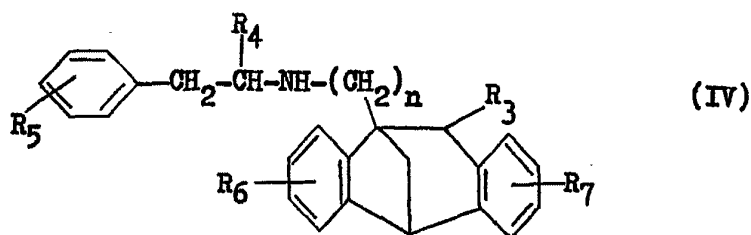
Debido a su efecto dilatador de la coronaria son de destacar especialmente los compuestos de fórmula III



20. en la que R_1' y n tienen los significados arriba indicados y R_2 significa un resto fenetilo que lleva en la posición α un alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, que en su parte fenilo lleva, en caso dado, uno, dos o tres restos alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, trifluormetilo
25. y/o, especialmente, átomos de halógeno, tal como, por ejemplo un resto trimetoxifenil-etilo alquilizado en la posición α y que, en caso dado, lleva en la posición β un alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono.



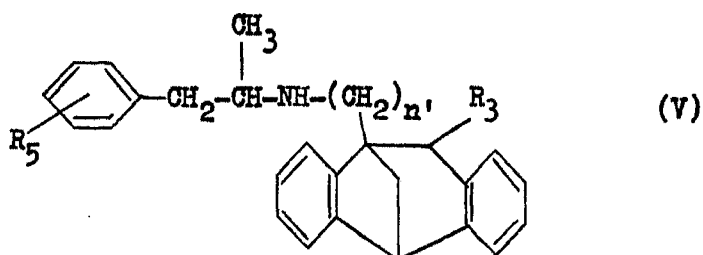
De los compuestos de fórmula III son de destacar especialmente los compuestos de fórmula IV



5. donde n tiene el significado de arriba, R₃ significa hidrógeno, oxo, hidroxil, alcoxi inferior o alcanoiloxi inferior, R₄ significa alquilo inferior con 1 - 3 átomos de carbono, ante todo metilo, R₅ significa alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con 1 - 3 átomos de carbono, hidroxil, trifluormetilo o, especialmente, halógeno, ante todo cloro, o hidrógeno y R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, significan metilo, metoxil, hidroxil o, especialmente, cloro o hidrógeno, significando R₆ preferentemente hidrógeno y estando R₇ enlazado en la posición 2 ó 3.
- 10.

15. Son especialmente adecuados los compuestos de fórmula IV, donde R₃, R₄, R₅ y n tienen los significados indicados y R₆ y R₇ significan trifluormetilo, alquilo inferior-mercapto, especialmente, metilmercapto, o halógeno, especialmente cloro, tal como el 2,8- o bien 3,7-dicloro-10-metilamino-metil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno.

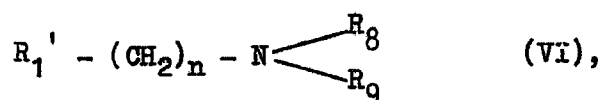
20. De los compuestos de fórmula IV son especialmente adecuados los compuestos de fórmula V





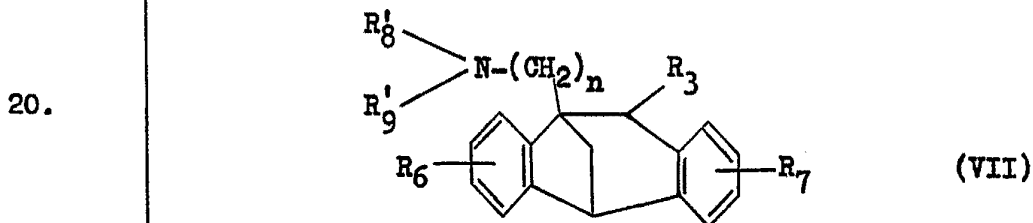
5. donde R_3 y R_5 tienen el significado de arriba y n' significa 1 ó 3, y, ante todo, el 10- $\left[\alpha \text{-metil-fenetil-amino} \right]$ -metil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo $\left[a, d \right]$ ciclohepteno, que en el corazón de la cobaya aislado según Langendorff produce dilatación de la coronaria, en el perro narcotizado un aumento de la saturación de oxígeno en la sangre de la vena coronaria y en ratón de la rata, in vivo, inhibe la recepción de meta-raminol.

10. Debido a su efecto inhibitor del sistema central son de destacar especialmente los compuestos de fórmula VI

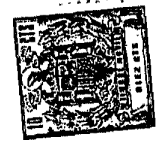


15. donde R_1' y n tienen los significados de arriba, R_8 significa hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, y R_9 significa alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, o R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno que los enlaza significan un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino.

De los compuestos de fórmula VI son de destacar especialmente los compuestos de fórmula VIII

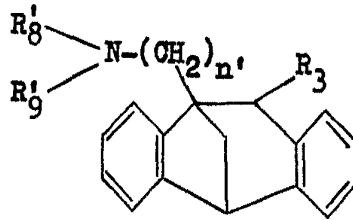


donde R_3 , R_6 , R_7 y n tienen los significados arriba indicados, R_8' significa hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, R_9' significa alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, o R_8' y R_9' junto con el átomo de nitrógeno



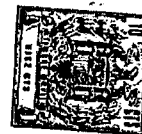
que una R_8' y R_9' significan pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N' -metilpiperazino o N' -(β -hidroxietil)-piperazino, y de estos, especialmente los compuestos de fórmula VIII

5.

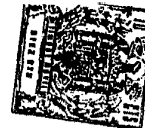


(VIII),

- donde R_3 , R_8' y R_9' tienen los significados de arriba y n' representa 1 ó 3, y, ante todo, el 10-(dimetilamino-metil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10- N' -(β -hidroxietil)piperazino-metil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10-(γ -dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10-(γ -dimetilamino-propil)-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10-n-butilaminometil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10-isopropilaminometil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10-dimetilaminometil-11-acetoxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10-dimetilaminometil-11-oxo-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, el 10-metilaminometil-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y, especialmente, el 10-(metilaminometil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, que, en administración oral en dosis de 1 - 10 mg/kg muestra en el ratón un efecto antimescalínico, en administración oral en dosis de 3 - 30 mg/kg en el ratón un efecto anticocaínico, en administración oral de 3 - 30 mg/kg en el ratón, en la determinación de la inhibición del reflejo de re-

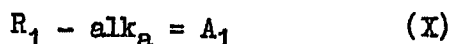


- tención, un efecto inhibitor del sistema central, en administración oral en dosis de 0,3 - 3 mg/kg en el ensayo de "fighting mice" según Valzelli un efecto antiagresivo, así como en concentraciones de 0,002 γ /cc in vitro un efecto histaminolítico.
5. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.
- Así se puede proceder, por ejemplo, transformando en un compuesto de fórmula IX
10.
$$R_1 - X \quad (IX)$$
 donde R_1 tiene el significado de arriba y X significa un resto transformable en el grupo de fórmula -alk-A, donde alk y A tienen los significados arriba indicados, X en el grupo de fórmula -alk-A.
15. Un resto X transformable en el grupo de fórmula -alk-A es, por ejemplo, un resto transformable por reducción en este grupo.
- Un resto X transformable por reducción en el grupo de fórmula -alk-A es, por ejemplo, un resto correspondiente
20. a -alk-A que muestra como mínimo un enlace doble no aromático o un enlace triple.
- La reducción de un enlace doble o enlace triple de estos se puede realizar en la forma usual, especialmente mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, níquel, platino o paladio, tal como níquel Raney, negro de platino o paladio sobre carbón activo.
25. En caso dado se sigue volumetricamente la recepción de hidrógeno y la hidrogenación se interrumpe después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada.
30. Si en el enlace doble a reducir en el resto X se tra



5. ta de un doble enlace C-N entonces se puede efectuar la reducción, además, también mediante un hidruro de metal complejo, tal como un hidruro de dimetal ligero, tal como, por ejemplo, de un hidruro de metal alcalino-metal térreo, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio.

Los compuestos, en los cuales el resto X muestra un enlace doble C-N tienen, por ejemplo, la fórmula X



10. donde R_1 tiene el significado de arriba, $-alk_aH$ es igual a $-alk-$ y $-A_1H$ es igual a $-A$, que también pueden presentarse como correspondientes compuestos imónicos cuaternarios o en forma hidratizada de fórmula $R_1-alk_a(OH)-A_1H$.

15. Compuestos que en el resto X muestran un doble enlace C-N son, además, por ejemplo, los compuestos azometínicos de fórmula Xa



20. donde R_1 y alk tienen el significado arriba indicado y A_2 significa un grupo amino mono- o di-sustituído correspondiente a un grupo amino A sustituido, que con uno de sus sustituyentes está doblemente enlazado y, en caso dado, lleva una carga positiva, tal como, por ejemplo, un grupo de fórmula $-N=R_2^+H$ es igual a $-R_2$ y R_2 tiene el significado de arriba, o su forma hidratizada.

25. Los compuestos que en el resto X llevan un doble enlace C-N tienen además, por ejemplo, la fórmula $R_1 - alk_a = NOH$, donde R_1 y alk_a tienen el significado de arriba y el grupo hidroximino se puede reducir como arriba indicado al grupo amino sin sustituir. La reducción del grupo hidroximino se puede efectuar además, ventajosamente, con so-



dio en alcohol, con amalgama de sodio o con cloruro de estaño y ácido clorhídrico.

5. Si en el enlace triple a reducir en el resto X se trata de un triple enlace C-N, es decir, de un grupo nitrilo, entonces se puede reducir éste, como arriba indicado, mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación o por hidruros de metal complejos al grupo amino sin sustituir.

10. Un resto X transformable por reducción en el grupo de fórmula -alk-A es, además, por ejemplo, un resto -alk_C-Z', donde Z' significa un grupo nitro o nitroso y alk_C es igual a alk, o correspondiente a alk y, partiendo del átomo de carbono que lleva el grupo nitro o nitroso muestra un doble enlace C-C.

15. La reducción de un grupo nitro o nitroso a un grupo amino sin sustituir se efectúa, por ejemplo, como arriba descrito con hidrógeno en presencia de catalizador de hidrogenación, en caso dado bajo hidrogenación simultánea del doble enlace C-C en el resto alk_C, o con hidruros de metal complejos, o por reducción con hierro y ácido clorhídrico o con amalgama de aluminio.

20.

Un resto X transformable por reducción en el grupo de fórmula -alk-A es, además, por ejemplo, un resto correspondiente a -alk-A, que muestra como mínimo un grupo oxo, en caso dado modificado, capaz de reacción.

25.

La reducción de uno o varios grupos oxo, en caso dado modificados, capaces de reacción, a los correspondientes compuestos, en cada caso con dos átomos de hidrógeno en lugar de los grupos oxo, se puede realizar en la forma usual.

30. Por ejemplo se pueden reducir los grupos oxo libres con agen-



tes de reducción metálicos, tales como cinc y ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, o con cinc amalgamado y ácido clorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico concentrado, según el método de Clemensen, en cada caso a dos átomos de hidrógeno.

5.

Grupos oxo modificados, capaces de reacción, adecuados son, por ejemplo, los grupos hidrazono, los grupos semicarbazono o dos grupos alquilomercapto geminales, tal como dos grupos metilo- o etilomercapto geminales, o también los grupos etilen-1,2-dimercapto.

10.

Los grupos hidrazono o bien semicarbazono se pueden reducir en la forma usual, por ejemplo, con alcoholatos alcalinos, tales como etilato de sodio, preferentemente bajo presión y a temperatura más elevada, según el método de Wolff-Kishner, o mediante calentamiento de un compuesto que contenga un grupo hidrazono con un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o potásico, en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como di- o trietilenglicol según el método de Huang-Minlon o Soffer. Aquí se pueden emplear en lugar de los compuestos hidrazono también directamente los compuestos oxo libres, que entonces forman, por ejemplo, con hidrazina e hidróxido alcalino intermediariamente las hidrazonas.

15.

20.

Los grupos mercapto mencionados se pueden reducir en la forma usual, por ejemplo, con níquel Raney e hidrógeno, según el método de tioacetal, o con cinc amalgamado en ácido clorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico concentrado, en cada caso a dos átomos de hidrógeno.

25.

En caso de que el resto A en un compuesto de fórmula I lleve en una parte alquilo inferior de un resto fenilalquilo inferior adyacente al resto fenilo un grupo oxo, se

30.



puede reducir éste además, en la forma usual para los compuestos benzóilicos, a dos átomos de hidrógeno.

5. Esta reducción se efectúa, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado y, en caso dado, de un disolvente adecuado, tal como con hidrógeno y paladio en un alcohol, por ejemplo, etanol, o en un ácido alcanocarboxílico inferior, tal como ácido acético, con níquel Raney, preferentemente en presencia de álcali, tal como hidróxido sódico, en caso dado en un alcohol, tal como etanol, o en un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o en un xileno, preferentemente a temperatura más elevada y presión más elevada.
- 10.

15. En caso de que el resto X en un compuesto de fórmula IX lleve en un átomo de carbono adyacente al grupo amino un grupo oxo, éste se puede reducir en la forma usual para las amidas a dos átomos de hidrógeno.

20. Compuestos de esta clase son, por ejemplo, aquellos de fórmula $R_1\text{-alk}_b\text{-CO-A}$, donde R_1 y A tienen los significados arriba indicados y $\text{-alk}_b\text{-CH}_2\text{-}$ es igual a -alk- , donde alk_b , según la definición, también puede ser un enlace C-C directo.

25. Compuestos de esta clase son, además, por ejemplo, aquellos de fórmula $R_1\text{-alk-A}_3$, donde R_1 y alk tienen los significados arriba indicados y A_3 es un grupo acilamino correspondiente al grupo amino A. Los grupos acilamino son aquí, especialmente, aquellos que llevan uno de los grupos acilo arriba mencionados que, cuando el grupo -oxo está reducido a dos átomos de hidrógeno, es igual a uno de los sustituyentes indicados para el grupo amino A. A_3 significa aquí también un grupo uretano, tal como un grupo carboalcoxi inferior-amino.

30. Esta reducción se efectúa, por ejemplo, con un agen-



- te de reducción amida, tal como un hidruro de metal complejo, tal como un hidruro de dimetal ligero, especialmente un hidruro de metal alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio- o sodio-aluminio, o un hidruro de metal alcalino térreo-aluminio, tal como hidruro de magnesio-aluminio, o borohidruro sódico en una amina terciaria, tal como piridina o trietilamina, o hidruro de aluminio mismo, o diborano. Si es necesario se pueden emplear los agentes de reducción también junto con activadores, por ejemplo, cloruro de aluminio. La reducción se puede efectuar, por ejemplo, también electrolíticamente en cátodos con elevada sobretensión, tal como cátodos de mercurio, amalgama de plomo o de plomo. Como catolito se emplea, por ejemplo, una mezcla de agua, ácido sulfúrico y un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético o propiónico.
5. Los ánodos se pueden componer de platino, carbón o plomo, y como anolito se emplea preferentemente ácido sulfúrico. En el caso de reducir un grupo uretano se obtiene aquí un grupo metil amino.
- 10.
- 15.

20. En la reducción arriba mencionada se ha de prestar atención a que no sean atacados los ulteriores grupos reducibles, en caso dado existentes. Así se ha de cuidar, especialmente en la reducción con níquel Raney e hidrógeno, de que los átomos de halógeno enlazados a anillos aromáticos, en caso dado existentes, no sean sustituidos por hidrógeno.

25. Un resto X transformable en el grupo de fórmula -alk-A es, además, por ejemplo, un resto de fórmula XI



donde Alk tiene el significado de arriba y A_4 significa un grupo amino sin sustituir o monosustituído correspondiente



al grupo amino A, que lleva un grupo Y dissociable.

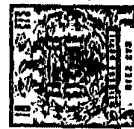
Restos Y adecuados, dissociables, enlazados al grupo amino, son especialmente los restos dissociables por hidrólisis, hidrazinólisis o hidrogenólisis.

5. Restos dissociables por hidrólisis son especialmente los restos acilo, por ejemplo, los restos oxicarbonilo, tales como los restos alcóxicarbonilo, por ejemplo, el resto terc.-butoxicarbonilo, los restos aralcoxicarbonilo, por ejemplo, un resto carbobenzoxi, y especialmente los restos alcanoilo inferior o ariloilo, por ejemplo, el resto acetilo o un resto benzoilo.

10. La hidrólisis se efectúa en la forma usual, por ejemplo, en presencia de agentes hidrolizantes, por ejemplo, en presencia de agentes ácidos, tal como, por ejemplo, ácidos minerales diluidos, tal como ácido sulfúrico o hidrácidos halogenados, o preferentemente en presencia de agentes básicos, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido sódico.
15. Además, un resto ter.-butoxicarbonilo se puede dissociar bajo condiciones anhidro mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoracético.
- 20.

Restos adecuados para una hidrazinólisis son, especialmente, los restos ftalimido que, por ejemplo por tratamiento con hidrazina, si se desea en forma del hidrato, se pueden transformar en un grupo amino.

25. Restos dissociables por hidrogenólisis son, por ejemplo, los restos α -aralcoxicarbonilo, tales como los restos benciloxicarbonilo, que se pueden dissociar en la forma usual por hidrogenólisis, especialmente por hidrógeno catalíticamente activado, tal como por hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio o platino. Otros restos
- 30.



- disociables por hidrogenólisis son, por ejemplo, los restos β -halógeno-etoxicarbonilo, tal como el resto 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo o el resto 2-yodoetoxi- ó 2,2,2-tribromoetoxi-carbonilo, que se pueden disociar en la forma usual, especialmente por reducción metálica (así llamada hidrógeno nascente). El hidrógeno nascente se puede obtener aquí por reacción de metal o aleaciones de metal con agentes cededores de hidrógeno, tales como ácidos carboxílicos, alcoholes o agua, entrando especialmente en consideración el cinc o las aleaciones de cinc junto con ácido acético. La hidrogenólisis de los restos β -halogeno-etoxicarbonilo se puede efectuar además con compuestos de cromo-II, tal como cloruro de cromo-II o acetato de cromo-II. Y puede ser también un grupo arilsulfonilo, tal como el grupo toluenosulfonilo, que se puede disociar en la forma usual por reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, por un metal alcalino, tal como litio o sodio, en amoniaco líquido.
- 5.
- 10.
- 15.

En la realización de la hidrogenólisis se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos reducibles.

20.

Un resto X transformable en el grupo de fórmula -alk-A es, además, por ejemplo, un grupo de fórmula -alk-Z, donde alk tiene el significado de arriba y Z representa un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, que por reacción con una amina primaria o secundaria correspondiente al grupo amino A, o amoniaco, se transforma en el grupo de fórmula -alk-A.

25.

En lugar de amoniaco se puede emplear, además, un medio cededor de amoniaco, tal como hexametilentetramina, bases de Schiff o sales de ftalimida, disociándose los produc-

30.



tos de condensación, en caso dado obtenidos intermediariamente, si es necesario, en forma usual a las aminas libres, por ejemplo, por hidrólisis, o en los compuestos ftalimido también por hidrazinólisis, como arriba descrito. Las reacciones se efectúan en la forma usual.

5.

Un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxilo esterizado por un ácido fuerte, inorgánico u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, tal como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, además, el ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico aromático fuerte, por ejemplo, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-bromobencenosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico. Así Z significa especialmente cloro, bromo o yodo.

10.

15.

Esta reacción se efectúa en la forma usual. Preferentemente se trabaja en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso de amina. Preferentemente se efectúa la reacción a temperatura más elevada y, en caso dado, en un recipiente cerrado bajo presión.

20.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener, además, si en un compuesto de fórmula XII



25.

donde alk y A tienen los significados arriba indicados y R_{1a} es un resto 9,10-dihidro-9,10-etano-(11), correspondiente al resto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenilo-(10) R_1 , que muestra en la posición 11 un resto dissociable que deja un ión de carbono, este resto se disocia bajo transposición a un compuesto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenilo-(10) y, si se desea, en los compuestos obtenidos, en la posición 11 se sustituye un resto hidroxilo,

30.



alcoxi inferior o aciloxi inferior por hidrógeno, o un resto hidroxilo o aciloxi inferior, en caso dado después o junto con hidrólisis, se oxida al grupo oxo, especialmente como más abajo descrito.

5. Un resto dissociable que deja un ión de carbono es especialmente un grupo hidroxilo libre o esterizado, capaz de reacción. La disociación de un grupo de éstos se puede efectuar, especialmente, por solvólisis.
10. Un grupo hidroxilo esterizado, enlazado en la posición 11 del resto R_{12} , capaz de reacción, es, especialmente, uno de los arriba mencionados, ante todo uno de los grupos sulfoniloxi mencionados, o un átomo de halógeno, especialmente de bromo, o también el grupo azido. Otros grupos dissociables, adecuados, son el grupo nitro o un grupo dialquilsulfonio, tal como el grupo dimetilsulfonio.
15. Si la solvólisis se realiza en agua o en un disolvente acuoso, tal como acetona acuosa, alcoholes inferiores acuosos, tal como metanol acuoso o etanol acuoso, entonces se obtienen compuestos 11-hidroxi. Ventajosamente se trabaja en medio neutro o debilmente básico y preferentemente a temperatura más elevada. Si se solvoliza en disolventes solvolizantes anhidros, por ejemplo, ácidos alcanocarboxílicos, tales como ácido fórmico o acético, entonces se obtienen correspondientes compuestos 11-alcanoiloxi inferior. Preferentemente
20. se trabaja en presencia de una sal del ácido carboxílico correspondiente, por ejemplo, una sal de un metal alcalino, tal como sal sódica o potásica, y a temperatura más elevada. La solvólisis se efectúa en la forma usual para las transposiciones de iones de carbono.
- 25.
30. Si en uno de los procedimientos de arriba se parte



de un compuesto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno que lleve un grupo oxo en la posición 11, entonces se puede, en aquellos de los procedimientos de arriba que trabajan bajo condiciones reductivas, así como también hidrogenolíticas, según la clase del agente de reducción, reducir

5. el grupo oxo simultáneamente al grupo hidroxilo o a dos átomos de hidrógeno. Si en estos casos se desean obtener los compuestos 11-oxo, entonces se puede, en los compuestos así obtenidos, oxidar el grupo hidroxilo o los dos átomos de hidrógeno en la

10. posición 11 al grupo oxo, especialmente como descrito más abajo.

Si se parte de compuestos correspondientes, que lleven un resto aciloxi en la posición 11, se puede, al emplear hidruro de litio-aluminio o agentes de reducción similares, reducir el resto 11-aciloxi simultáneamente al grupo hidroxilo. Si en este caso se desean obtener compuestos 11-aciloxi inferior, entonces se puede acilar en los compuestos así obtenidos el grupo hidroxilo, especialmente como descrito más

15. abajo.

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes.

20.

Así se puede, por ejemplo, en los compuestos obtenidos que contienen en la posición 11 un grupo hidroxilo, un resto alcoxi inferior o un resto aciloxi inferior, sustituir estos restos en la posición 11 por hidrógeno. Esto se efectúa preferentemente por hidrogenación, especialmente con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de

25. metal noble, por ejemplo, platino, paladio o níquel Raney, o

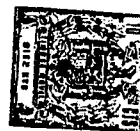
30.



- también mediante níquel Raney sin gas hidrógeno. La hidrogenación con platino o paladio e hidrógeno se efectúa en forma adecuada a temperatura ambiente o temperatura ligeramente aumentada, mientras para la hidrogenación con níquel Raney e
5. hidrógeno se emplean preferentemente temperaturas de 100 - 150°C. Al emplear un disolvente se utiliza preferentemente un disolvente que contenga oxígeno, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, o un ácido alcanocarboxílico, tal como ácido acético. Si se emplea níquel Raney sin gas hidrógeno, entonces se
10. reduce preferentemente con un mayor exceso de níquel Raney a temperatura más elevada, ventajosamente en un disolvente, tal como un alcohol, en caso dado junto con agua, por ejemplo, etanol/agua.

- Además, en los compuestos obtenidos que contienen
15. grupos hidroxilo, se pueden eterizar o acilar éstos. La acilación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por reacción con ácidos carboxílicos, ventajosamente en forma de sus derivados funcionales capaces de reacción, tales como haluros de ácidos, por ejemplo, cloruros, ésteres, especialmente ésteres
20. con alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol, o éster cianmetílico, anhídridos puros o mixtos, por ejemplo, anhídridos mixtos con ésteres monoalquílicos de ácido carbónico, tal como carbonato de monoetilo o isobutilo. La eterización se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por reacción con
25. un éster capaz de reacción de un alcohol, preferentemente en presencia de una base fuerte, o con un diazoalcano, tal como diazometano.

- En los compuestos obtenidos, que contienen un grupo aciloxi inferior en la posición 11, se puede disociar éste en
30. la forma usual al grupo hidroxilo libre, especialmente en



forma hidrolítica, según la conveniencia catalizado ácido o básico, por ejemplo, con lejía sódica, o también reductivamente, por ejemplo, por reducción con un hidruro de metal complejo, especialmente hidruro de litio-aluminio, como arriba descrito.

5.

En los compuestos obtenidos, que contienen un grupo hidroxilo en la posición 11, se puede oxidar éste en la forma usual a un grupo oxo. En los compuestos obtenidos que contienen un resto 11-aciloxi inferior en la posición 11, se puede

10.

oxidar éste, en caso dado, previa hidrólisis o bajo hidrólisis simultánea, a un grupo oxo. La oxidación se efectúa, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes de oxidación, por ejemplo, compuestos de cromo-(VI), tal como ácido crómico o trióxido de cromo/piridina, hipohaluros, tal como hipoclorito

15.

terc.butilico, sales de cobre-(II), por ejemplo, sulfato de cobre, óxido de bismuto, o también según el método de Oppenauer,

20.

por ejemplo, por tratamiento con cetonas, tal como alcanonas inferiores, por ejemplo, acetona, cicloalcanonas, tal como ciclohexanona, o quinonas en presencia de catalizadores adecuados, tales como sales metálicas, especialmente sales de aluminio, de alcoholes inferiores ramificados, tales como terc.butilato de aluminio o isopropilato de aluminio, o fenolatos de aluminio.

25.

En los compuestos obtenidos, que contienen un grupo oxo en la posición 11, se puede reducir éste en la forma usual a un grupo hidroxilo. La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, mediante reducción metálica, tal como por

30.

tratamiento con sodio en etanol o con hidruros de metal complejos, tal como borohidruro sódico, o con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un



- catalizador de platino, paladio, niquel o cobre, tal como óxido de platino, carbón de paladio, niquel Raney o cromito cúprico. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de diluyentes y/o disolventes, a temperatura más baja, normal o más elevada, en recipiente abierto o cerrado, bajo presión.
5. La reducción del grupo oxo se puede efectuar también según el método de Meerwein-Ponndorf-Verley. Así se puede tratar, por ejemplo, el compuesto oxo en la forma usual con un alcohol inferior, tal como isopropanol, en presencia de un alcoholato correspondiente, tal como isopropilato de aluminio.
- 10.

En los compuestos obtenidos que contienen un grupo oxo en la posición 11, se puede reducir éste en la forma usual, especialmente como arriba descrito, a dos átomos de hidrógeno.

15. En los compuestos obtenidos, que contienen dos átomos de hidrógeno en la posición 11, se pueden oxidar éstos en la forma usual a un grupo oxo. Por ejemplo se oxida un compuesto de éstos con tetraacetato de plomo, el compuesto 11-acetoxi obtenido se saponifica y se oxida, por ejemplo, con hipocloruro terc.butilico, sales de cobre-II o según Oppenauer, conforme al método de Meerwein-Pondorf-Verley de arriba, al compuesto 11-oxo. Pero tales compuestos obtenidos se pueden asimismo halogenizar en la posición 11, por ejemplo, con N-bromosuccinimida, y oxigenar el haluro al
20. compuesto 11-oxo, por ejemplo, con ácido crómico o bajo hidrólisis previa o simultánea como indicado para la oxidación de los compuestos 11-hidroxi.
- 25.

- En los compuestos obtenidos, que como mínimo en una de las posiciones 1 - 4 y 6 - 9 contienen un resto alcoxi, se puede transformar éste en un grupo hidroxilo libre. Esta
- 30.



- transformación se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis, ante todo, mediante un ácido fuerte, por ejemplo, ácido yodhídrico o ácido bromhídrico y, en caso dado, en presencia de haluros de metal ligero, tal como bromuro de aluminio o bromuro de boro, o también con hidrocioruro de piridina o cloruro de aluminio en piridina.
- 5.

En los compuestos obtenidos, que en el grupo amino A lleven como mínimo un átomo de hidrógeno, éste se puede sustituir.

10. La sustitución se efectúa, por ejemplo, mediante reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente o mediante un epóxido. Esteres capaces de reacción son, especialmente, los arriba mencionados. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente en presencia de un agente de condensación básico.
- 15.

- La sustitución de los grupos amino arriba mencionados se puede efectuar también en forma reductiva, por ejemplo mediante reacción con un compuesto oxo correspondiente, tal como un aldehído correspondiente o cetona, y reducción a continuación o simultánea del producto de condensación así obtenido. La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de platino, paladio o níquel, o también con ácido fórmico. Una base de Schiff obtenida como producto de condensación se puede reducir sin embargo, también mediante un hidruro de metal complejo, tal como arriba descrito. Un compuesto azometínico formado aquí intermediariamente tiene aquí, por ejemplo, la fórmula de arriba $R_1\text{-alk-A}_2$ y se reduce entonces según la presente invención.
- 20.
- 25.

30. Otra posibilidad para la sustitución de grupos amino



5. primarios o secundarios consiste, por ejemplo, en hacer reaccionar con un agente de acilación y en el compuesto acilamino obtenido se reduce, por ejemplo, mediante un agente de reducción amídico, por ejemplo, uno de los arriba mencionados, el grupo carbonílico, en la forma usual, al grupo metileno. Como agentes de acilación entran en consideración los ácidos carboxílicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos o cicloalifáticos, preferentemente en forma de sus derivados funcionales, tales como haluros, especialmente cloruros, o anhídridos, por ejemplo, anhídridos puros o mixtos, o anhídridos internos, tal como cetonas.

10. En los compuestos obtenidos, que en el grupo amino están sustituidos por restos hidrogenolíticamente dissociables, por ejemplo, restos α -aralquilo, tales como restos bencilo, se pueden dissociar estos restos en la forma usual, especialmente como arriba indicado, por hidrogenólisis.

15. En los compuestos obtenidos, que especialmente en como mínimo una de las posiciones 1 - 4 y 6 - 9 contienen un átomo de halógeno, por ejemplo, de cloro o bromo, se puede sustituir éste por hidrógeno. Esto se realiza en la forma usual, por ejemplo, por hidrogenación deshalogenizante, tal como hidrogenación en presencia de catalizadores de níquel o paladio.

20. En los compuestos obtenidos, que contienen un grupo alquilo inferior-sulfonilo, se puede intercambiar éste por hidrógeno mediante hidrógeno catalíticamente activado, especialmente con hidrógeno y níquel Raney.

25. En los compuestos obtenidos, que contienen un resto aciloxi inferior o un resto alcancilo inferior, se puede reducir el grupo oxo en un resto aciloxi inferior o bien en

30.



el resto aloanoilo inferior, en la forma usual, especialmente como arriba descrito.

5. Las transformaciones ulteriores se pueden realizar una detrás de la otra, individualmente, o en combinación y en secuencia arbitraria. En las distintas operaciones, especialmente en las reducciones, se debe prestar atención a que no sean atacados otros grupos funcionales.

10. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal y/o racemato de los antipodas ópticos.

15. Así se puede, por ejemplo, reaccionar un compuesto de fórmula $R_1-alk_a=O$, donde R_1 y alk_a tienen los significados indicados, con una amina de fórmula A_1H_2 , donde A_1 tiene el significado arriba indicado, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como uno de los arriba mencionados. Aquí se obtiene como producto intermedio un compuesto de fórmula $R_1-alk_a=A_1$, que entonces se reduce según la presente invención.

20. Las reacciones mencionadas se efectúan en forma general en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o agentes catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado en un recipiente cerrado.

25. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus
- 30.



- sales de adición de ácido. Así se pueden obtener por ejemplo, sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono- sesqui- o polihidratos de las mismas. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en los compuestos libres, por ejemplo, con medios básicos, tales como álcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte se pueden formar de las bases libres obtenidas, con ácidos orgánicos o inorgánicos las sales correspondientes. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, como ejemplo, los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glúcico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embóico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.
5. Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separado éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se en-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



tenderán en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

5. Según el número de los átomos de carbono asimétricos y la selección de los productos de partida y modos de trabajo, se pueden presentar los nuevos compuestos como mezclas de racematos, como racematos o antípodas ópticos.

10. Las mezclas de racematos se pueden separar, a base de las diferencias físicas-químicas de los componentes, en forma en sí conocida, en los racematos puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

15. Los racematos puros se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o mediante reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo; a base de las diferentes solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas mediante reacción de medios adecuados. Ácidos ópticamente activos, especialmente usuales, son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

25. Según la presente invención se pueden obtener también los productos finales en forma de racematos puros o bien antípodas ópticos, empleando productos de partida que contengan uno o varios átomos de carbono asimétricos, en forma de los racematos puros o bien antípodas ópticos.

30. Convenientemente se emplea para la realización de



las reacciones según la presente invención aquel producto de partida que conduce a los productos finales especialmente destacados al principio.

5. Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Los nuevos productos de partida forman asimismo un objeto de la invención. Preferentemente se emplean aquellos productos de partida o se preparan, que conducen a los productos finales arriba destacados.
10. Los nuevos compuestos de eficacia farmacológica se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o, en caso dado, en forma de sus sales, especialmente de sus sales de aplicación terapéutica, en mezcla con un material soporte o excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado, por ejemplo, para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos productos que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales,
15. alcoholes bencílicos, goma, propilenglicoles, vaselina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como soluciones
20. (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden
25. contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los pre-
- 30.



parados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales. La dosificación de los nuevos compuestos puede variar según el compuesto y las necesidades individuales del paciente.

5. Los nuevos compuestos farmacológicamente activos pueden emplearse también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas arriba indicadas o en forma de piensos o de aditivos a los piensos. Aquí se emplean los materiales de carga y diluyentes o bien piensos usuales.

10. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes.

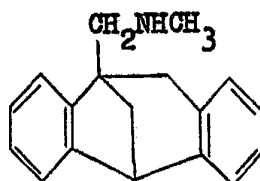
Las temperaturas se indican en grados centígrados.

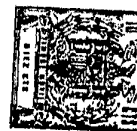
EJEMPLO 1

15. A una solución de 4 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano se gotea una solución de 14 g de 10-(metilcarbamil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno en 50 cc de tetrahidrofurano y a continuación se calienta durante 2 horas bajo reflujo. A la mezcla de reacción se agregan a continuación, consecutivamente, 14 cc de agua, 14 cc de lejía sódica al 10 % y 30 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se disuelve entonces en ácido acético 2-N y se extrae con éter. El extracto ácido acético se pone alcalino mediante adición de lejía sódica 10-N y la base precipitada se extrae con éter. Después de secar y evaporar el disolvente queda el 10-(metilaminometil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno de fórmula

20.

25.



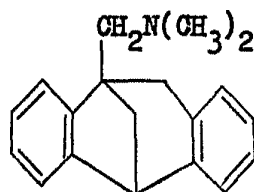


cuyo hidrocloreuro funde a 265 - 267°.

EJEMPLO 2

5. A una solución de 10 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano se gotean 34 g de 10-(dimetil-carbamil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y la mezcla se calienta durante 4 horas bajo reflujo. A continuación se agregan consecutivamente 10 cc de agua, 10 cc de lejía sódica al 15 % y 30 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

10. Queda el 10-dimetilaminometil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de fórmula

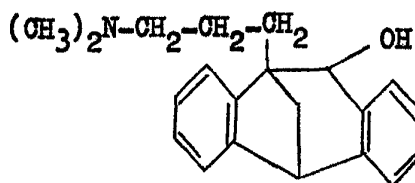


cuyo hidrocloreuro funde a 242 - 243°.

EJEMPLO 3

15. 18 g de 11-(γ -dimetilaminopropil)-11-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno se calientan con 75 cc de ácido clorhídrico y 200 cc de ácido acético glacial durante 3 horas bajo reflujo. A continuación se evapora en vacío. El residuo se disuelve en agua, se extrae con éter y la fase acuosa se pone alcalina mediante adición de lejía sódica. El aceite precipitado se extrae con cloruro metilénico. Después de secar la solución y evaporar el disolvente se obtiene el 10-(γ -dimetilaminopropil)-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de fórmula

20.





cuyo hidrocioruro funde a 208 - 210°.

El 11-(γ -dimetilamino-propil)-11-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

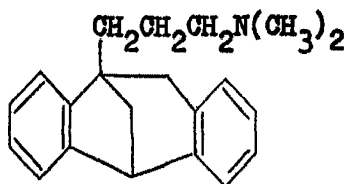
5. A una solución de cloruro de magnesio γ -dimetilaminopropílico en éter (obtenido de 4,8 g de magnesio y 24 g de cloruro γ -dimetilaminopropílico en 200 cc de éter) se gottea, bajo agitación, una solución de 15 g de 11-oxo-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno y, a continuación, se calienta la mezcla de reacción durante 6 horas bajo reflujo. Después se agregan 400 cc de una solución al 10 % de cloruro amónico y el precipitado obtenido se separa por filtración. La capa
10. etérica es entonces separada y se agita con ácido clorhídrico 2-N. El extracto ácido se pone alcalino mediante adición de lejía sódica, con lo que se precipita un aceite que se extrae
15. con cloruro metilénico. Después de secar la solución y evaporar el disolvente se obtiene el 11-(γ -dimetilaminopropil)-11-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antraceno, que funde a 110 - 112°.

20. EJEMPLO 4

- Una solución de 10 g de hidrocioruro de 10-(γ -dimetilamino-propil)-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 100 cc de etanol se hidrogena, después de agregar 3 g de paladio/carbón (al 10 %) y 5 cc de
25. una solución al 10 % de hidrógeno clorado en etanol a 20°. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y el disolvente se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 75 cc de agua y se agregan 10 cc de lejía sódica 5-N, con lo que se precipita un aceite que se extrae
30. con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disol-



vente queda el 10-(γ -dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de fórmula

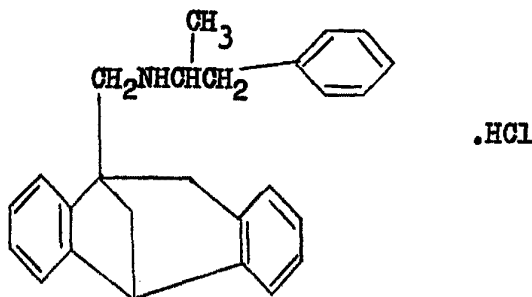


cuyo ciclohexilsulfaminato funde a 151 - 153°.

5.

EJEMPLO 5

Una solución de 24,0 g de 10-[(α -metil-fenetil-amino)-carbonil]-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepteno en 200 cc de tetrahidrofurano se gotea, bajo agitación, a 12,0 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano y, terminada la adición, se calienta durante 6 horas a 60°. Después se enfría a temperatura ambiente y consecutivamente se agregan 12 cc de agua, 12 cc de lejía sódica al 15 % y 26 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en 30 cc de etanol, se agregan 5 cc de una solución 10-N de hidrógeno clorado en etanol y se mezcla con éter hasta que comience la cristalización. El precipitado obtenido se separa por filtración y el mismo se hierve con etanol. Se obtiene así el hidrocioruro del 10-[(α -metilfenetil-amino)-metil]-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de fórmula



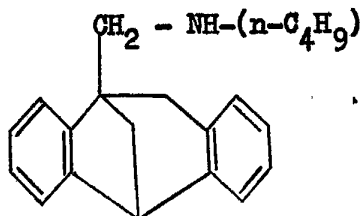


en forma de cristales blancos del p.f. 260 - 265°.

EJEMPLO 6

5. Una solución de 10,0 g de hidruro de sodio-bis-(metoxietoxi)-aluminio en 20 cc de tolueno se gotea, bajo agitación, a 20,0 g de 10-(n-butilcarbamil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]cicloheptano en 200 cc de benceno y, a continuación, se calienta durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir. Se enfría entonces a temperatura ambiente y se agregan 20 cc de agua. La capa bencénica se separa y se evapora en vacío. El residuo se mezcla con ácido clorhídrico 2-N, con lo que se para un precipitado cristalino que se recristaliza en isopropanol. Se obtiene así el hidrocloreto del 10-(n-butilaminometil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de fórmula

15.



.HCl

en cristales del p.f. 185 - 187°.

EJEMPLO 7

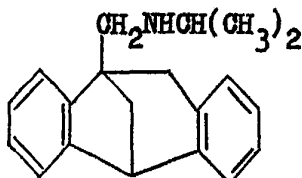
20. A una solución de 24,0 g de 10-(isopropilcarbamil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 150 cc de benceno se gotea, bajo agitación y a temperatura ambiente, una solución de 20 g de hidruro de sodio-bis-(metoxietoxi)-aluminio en 50 cc de benceno y a continuación se calienta durante 2 horas bajo reflujo. Después se enfría y lentamente se agregan 20 cc de agua. La capa bencénica se decanta y se evapora. El residuo se mezcla con 150 cc de ácido acético 2-N

25. y se extrae con éter. Después de haber sido separada la fase



ácida se pone ésta alcalina mediante adición de lejía sódica y se extrae con éter. Después de secar el extracto y evaporar el disolvente queda el 10-(isopropilaminometil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno en bruto de fórmula

5.



cuyo hidrocloreuro funde a 228 - 229°.

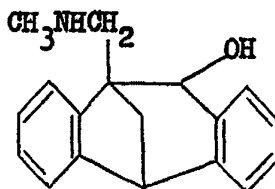
EJEMPLO 8

10.

Una solución de 17,0 g de 10-(metilcarbamil)-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno en 200 cc de tetrahidrofurano se gotea bajo agitación a 7,0 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano.

15.

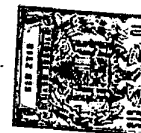
Después se calienta durante 5 horas bajo reflujo hasta hervir. Seguidamente se enfría a temperatura ambiente y, consecutivamente, se agregan 7 cc de agua, 7 cc de lejía sódica al 15 % y 21 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. Queda el 10-metilamino metil-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno en bruto de fórmula



20.

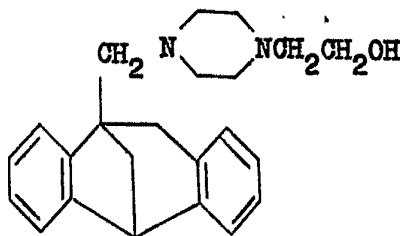
que, después de recrystalizar, funde a 153 - 156°.

El hidrocloreuro funde a 268 - 269°.



EJEMPLO 9

5. Una solución de 18,0 g de 10- $\overline{N'}$ -(β -hidroxietil)-piperazino-carbonil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 100 cc de tetrahidrofurano se gotea, bajo
10. agitación, a 10,0 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano. Después de haber calentado la mezcla de reacción durante 6 horas bajo reflujo se enfría a 10° y consecutivamente se agregan 10 cc de agua, 10 cc de lejía sódica al 15 % y 30 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-N y se extrae con éter. La capa acuosa se separa y se pone alcalina mediante edición de lejía sódica, después de lo cual se extrae la base precipitada con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente queda
15. el 10- $\overline{N'}$ -(β -hidroxietil)-piperazino-metil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de fórmula



que, después de sublimar, funde a 179 - 181°.

El hidrocloreuro funde a 257 - 261°.

20.

EJEMPLO 10

Tabletas conteniendo 25 mg de sustancia activa se preparan en la forma usual, por ejemplo, con la composición siguiente:





	10-metilaminometil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	25 mg
	Lactosa	35 mg
	Fécula de trigo	44,4 mg
	Acido silícico coloidal	6 mg
5.	Estearato de magnesio	0,6 mg
	Talco	9 mg
		<hr/>
		120,0 mg

Con igual composición se preparan tabletas conteniendo 25 mg de 10-dimetilaminometil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, 10-(γ -dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-metano-dibenzo/a,d/ciclohepteno 6 10-(α -metilfenetil-amino)-metil/7-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

N O T A
=====

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

20. corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza, con los nos. y fechas: 2.137/70 de 13 de febrero de 1.970 y 398/71 de 12 de enero de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por

25. lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 10-AMINOALQUIL-DIBENZO/a,d/CICLOHEPTENOS SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 10-amino-



alquil-dibenzo[a,d]cicloheptenos sustituidos, de fórmula I



5. en la que R_1 significa un resto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenil-(10), alk significa un resto alquileo inferior o alquilideno y A significa un grupo amino, en caso dado sustituido, caracterizado porque: a) en un compuesto de fórmula IX



10. donde R_1 tiene el significado de arriba y X significa un resto transformable en el grupo de fórmula -alk-A, donde alk y A tienen los significados de arriba, X se transforma en el grupo de fórmula -alk-A, ó b) en un compuesto de fórmula XII



15. donde alk y A tienen los significados de arriba y R_{1a} significa un resto 9,10-dihidro-9,10-etano-antrilo-(11) correspondiente al resto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenilo-(10) R_1 , que en la posición 11 lleva un resto disociable que deja un ión de carbono, éste resto se disocia y, si se desea, en los compuestos obtenidos en la posición 11 se sustituye por hidrógeno un resto hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior, o un resto hidroxilo o aciloxi inferior se oxida a un grupo oxo, y, si se desea, dentro del margen de la definición de los productos finales se introducen, modifican o disocian sustituyentes, y/o las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos puros, y/o los racematos obtenidos en los antípodas ópticos, y/o las sales se transforman en las bases libres o las bases libres en las sales.



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como resto X transformable en el grupo de fórmula -alk-A se emplea un resto transformable por reducción en este grupo.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como resto X transformable por reducción en el grupo de fórmula -alk-A se emplea un resto correspondiente al resto -alk-A que muestra como mínimo un enlace doble o triple no aromático.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la reducción de un enlace doble o triple se efectúa con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque se parte de un compuesto que como enlace doble reductible en el resto X lleva un enlace doble C-N.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el doble enlace C-N se reduce mediante un hidruro de dimetal ligero.

20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque un doble enlace C-N se reduce mediante hidruro de litio-aluminio.

25. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 - 7, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula X



donde R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, -alk₂H es igual a -alk- y A₁H es igual a -A, o un compuesto imónico cuaternario correspondiente o un hidrato.



9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 - 7, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula X_a



5. donde R_1 y alk tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y A_2 significa un grupo amino mono- o disustituido correspondiente a un grupo amino A sustituido, que con uno de sus sustituyentes está doblemente enlazado y, en caso dado, lleva una carga positiva.

10. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 - 7, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula $R_1-alk_a=NOH$, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y alk_a tiene el significado indicado en la reivindicación 8.

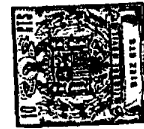
15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque se parte de un compuesto que como triple enlace reductible en el resto X lleva un enlace triple C-n.

20. 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque un enlace triple C-N se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación al grupo amino sin sustituir.

13.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque un enlace triple C-N se reduce mediante hidruros de metal complejos al grupo amino sin sustituir.

25. 14.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como resto X transformable por reducción en el grupo de fórmula $-alk-A$ se reduce un resto $-alk_o-Z'$, donde Z' significa un grupo nitro o nitroso y alk_o es igual a alk , o corresponde a alk y partiendo del átomo de carbono que lleva

30. el grupo nitro o nitroso tiene un enlace doble C-C.



- 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.
5. 16.- Procedimiento según la reivindicación 14 ó 15, caracterizado porque simultaneamente se hidrogena un enlace do ble C=C en el resto alk_o.
- 17.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidruros de metal complejos.
10. 18.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la reducción se efectúa con hierro y ácido clorhídrico o con amalgama de aluminio.
- 19.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como resto X transformable por reducción en el grupo de fórmula -alk-A se emplea un resto correspondiente a -alk-A que contiene como mínimo un grupo oxo en caso dado modificado, capaz de reacción.
15. 20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque la reducción de un grupo oxo libre se efectúa con agentes de reducción metálicos.
20. 21.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque como grupos oxo modificados, capaces de reacción se reducen grupos hidrazono o semicarbazono con alcoholatos alcalinos o hidróxido alcalino.
25. 22.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque como grupos oxo modificados, capaces de reacción, se reducen dos grupos alquiltercapto geminales con níquel Raney e hidrógeno o con cinc amalgamado en ácido clorhídrico.
30. 23.- Procedimiento según la reivindicación 19 ó 20,



caracterizado porque se parte de un compuesto que tiene un grupo oxo reducible en el átomo de carbono adyacente al resto fenilo.

5. 24.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque un grupo oxo se reduce con hidrógeno y paladio o níquel Raney.

10. 25.- Procedimiento según la reivindicación 19 ó 20, caracterizado porque se parte de un compuesto que tiene un grupo oxo reducible en el átomo de carbono adyacente al grupo amino.

26.- Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque el grupo (amida) oxo se reduce con un hidruro de dimetal ligero, hidruro de aluminio, diborano o electrolíticamente.

15. 27.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como resto X transformable en el grupo de fórmula -alk-A se emplea un resto de fórmula XI



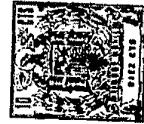
20. donde alk tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y A_4 significa un grupo amino sin sustituir o mono sustituido correspondiente al grupo amino A, que lleva un resto disociable Y.

25. 28.- Procedimiento según la reivindicación 27, caracterizado porque se emplea un resto de fórmula XI, donde Y es un resto disociable por hidrólisis, hidrazinólisis o hidrogenólisis.

29.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como resto disociable por hidrólisis se disocia un resto acilo.



5. 30.- Procedimiento según la reivindicación 28 ó 29, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de agentes básicos.
5. 31.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como resto dissociable por hidrazinólisis se disocia un resto ftalimido.
10. 32.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como resto dissociable por hidrogenólisis se disocia un resto benciloxicarbonilo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.
15. 33.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como resto dissociable por hidrogenólisis se disocia un resto β -halógeno-etoxi-carbonilo mediante reducción metálica o mediante compuestos de cromo-II.
15. 34.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque como resto dissociable por hidrogenólisis se disocia un grupo arilsulfonilo mediante reducción con hidrógeno nascente.
20. 35.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como resto X transformable en el grupo de fórmula -alk-A se emplea un grupo de fórmula -alk-Z, donde Z significa un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, que se transforma en el grupo de fórmula -alk-A mediante reacción con una amina primaria o secundaria correspondiente al grupo amino A, o amoniaco.
25. 36.- Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque en lugar de amoniaco se emplea un agente cededor de amoniaco.
30. 37.- Procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque como agente cededor de amoniaco se emplea



hexametilentetramina, bases de Schiff o sales de la ftalimida.

5. 38.- Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque se emplean grupos donde un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, Z es un grupo hidroxilo esterizado con un hidrácido halogenado.

39.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 35 - 38, caracterizado porque se trabaja en presencia de un agente de condensación básico.

10. 40.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 35 - 39, caracterizado porque se trabaja con un exceso de amina o bien de amoniaco.

15. 41.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como restos disociable que deja un ion de carbono se emplea un hidroxilo libre o esterizado capaz de reacción.

42.- Procedimiento según la reivindicación 41, caracterizado porque como grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, se disocia un grupo sulfoniloxi o un átomo de halógeno.

20. 43.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como resto disociable dejando un ión de carbono se disocia un grupo nitro o un grupo dialquilsulfonio.

25. 44.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 41 - 43, caracterizado porque un resto disociable dejando un ión de carbono se disocia mediante solvólisis.

45.- Procedimiento según la reivindicación 44, caracterizado porque la solvólisis se efectúa en agua o en un disolvente acuoso para la obtención de compuestos 11-hidroxi.

30. 46.- Procedimiento según la reivindicación 44, caracterizado porque la solvólisis se efectúa en un ácido alcanoo-



carboxílico inferior para la obtención de compuestos 11-alcanoiloxi inferior.

5. 47.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que contienen en la posición 11 un grupo hidroxilo, un resto alcoxi inferior o un resto aciloxi inferior, estos restos se sustituyen en la posición 11 por hidrógeno.

10. 48.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que contienen grupos hidroxilo éstos se eterizan o acilan.

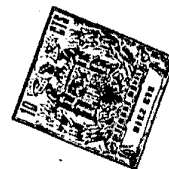
15. 49.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que contienen un grupo aciloxi inferior en la posición 11, estos se disocian al grupo hidroxilo libre.

20. 50.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en como mínimo una de las posiciones 1 - 4 y 6 - 9 llevan un resto alcoxi, éste se transforma en un grupo hidroxilo libre.

25. 51.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que contienen en el grupo amino A un átomo de hidrógeno como mínimo, éste se sustituye.

30. 52.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en el grupo amino A están sustituidos por restos α -arilalquilo, estos restos se disocian por hidrogenólisis.

30. 53.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en la posición 11 muestran un grupo oxo, éste se reduce a



un grupo hidroxilo o a dos átomos de hidrógeno.

5. 54.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en la posición 11 contienen un grupo hidroxilo o dos átomos de hidrógeno, esto se reduce al grupo oxo.

10. 55.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 46, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que muestran un resto aciloxi inferior o un resto alcanilo inferior, el grupo oxo en el resto aciloxi inferior o bien en el resto alcanilo inferior, se reduce.

15. 56.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 55, caracterizado porque el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal y/o racemato o antipodas ópticos.

20. 57.- Procedimiento según la reivindicación 56, caracterizado porque un compuesto de fórmula $R_1\text{-alk}_2=O$, donde R_1 y alk_2 tienen los significados de arriba, se hacen reaccionar con una amina de fórmula A_1H_2 , donde A_1 tiene el significado de arriba, en presencia de un agente de reducción adecuado.

25. 58.- Procedimiento según la reivindicación 56, caracterizado porque una amina sin sustituir o sustituida en el grupo amino A se hace reaccionar con un compuesto oxo en presencia de un agente de reducción adecuado a una base de Schiff formada intermediariamente de fórmula $R_1\text{-alk-A}_2$ (Xa).

30. 59.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula

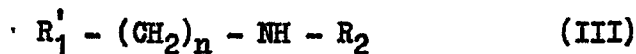


II



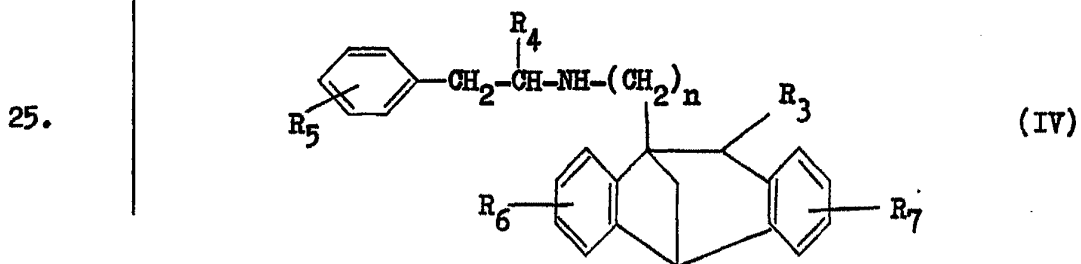
5. donde R_1' significa un resto 10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]cicloheptenil-(10) que, en caso dado, está sustituido una o dos veces, n significa 1, 2, 3 ó 4, y A' significa un grupo amino libre, un grupo mono- o dialquilo inferior-amino, un grupo mono- o di-(fenilalquilo inferior)-amino, un grupo N-alquilo inferior-N-fenilalquilo inferior-amino, o un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino.
- 10.

60.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula III



15. donde R_1' y n tienen los significados indicados en la reivindicación 59 y R_2 significa un resto feniletilo que lleva en la posición α un alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono que, en su parte fenólica, lleva en caso dado uno, dos o tres restos de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, trifluormetilo y/o átomos de halógeno, y que, en caso dado, en la posición β lleva un alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono.
- 20.

61.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula IV

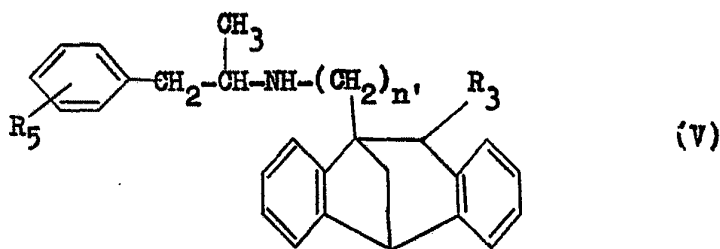


[Handwritten signature or mark]



5. donde n tiene el significado indicado en la reivindicación 59, R₃ significa hidrógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior o alcaniloxi inferior, R₄ significa alquilo inferior con 1 - 3 átomos de carbono, R₅ significa alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con 1 - 3 átomos de carbono, hidroxilo, trifluormetilo, halógeno o hidrógeno y R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, significan metilo, metoxi, hidroxilo, cloro o hidrógeno.

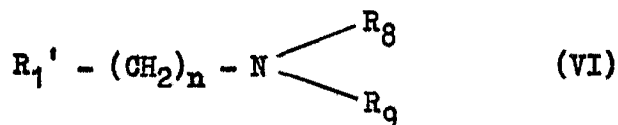
10. 62.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula V



donde R₃ y R₅ tienen los significados indicados en la reivindicación 61 y n' significa 1 ó 3.

15. 63.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se prepara el 10-[(α -metilfenetil-amino)-metil]-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

20. 64.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula VI



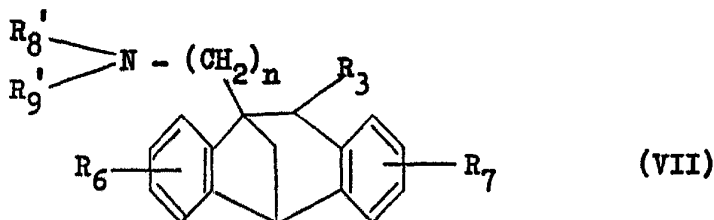
en la que R₁' y n tienen los significados indicados en la reivindicación 59, R₈ significa hidrógeno o alquilo inferior, y R₉ significa alquilo inferior, o R₈ y R₉, junto con el átomo



de nitrógeno que los enlaza significa un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino.

65.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula VII

5.

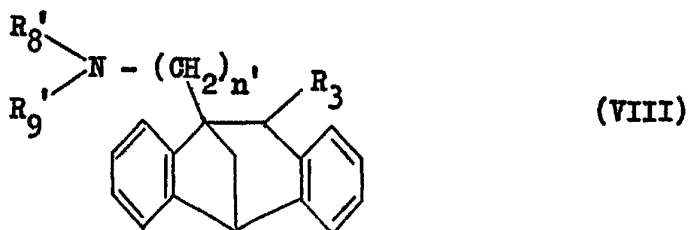


donde R₃, R₆, R₇ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 61, R₈' significa hidrógeno o alquilo inferior, R₉' significa alquilo inferior, o R₈' y R₉' junto con el átomo de nitrógeno que enlaza R₈' con R₉' significa pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N'-metil-piperazino o N'-(β-hidroxietil)-piperazino.

10.

66.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula VIII

15.



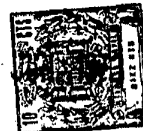
donde R₃ tiene el significado indicado en la reivindicación 61 y R₈' y R₉' los significados indicados en la reivindicación 65 y n' significa 1 ó 3.

20.

67.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se prepara el 10-(dimetilamino-metil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.



- 68.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se prepara el 10- \sqrt{N} '-(β -hidroxi-etil)-piperazino-metil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
5. 69.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se prepara el 10-(γ -dimetilemino-propil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- 70.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se prepara el 10-(γ -dimetil-amino-propil)-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
10. 71.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se prepara el 10-(metilamino-metil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
15. 72.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se obtienen aminas de fórmula IV según la reivindicación 61, donde R_3 , R_4 , R_5 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 61 y R_6 y R_7 significan trifluormetilo, alquilo inferior-mercapto o halógeno.
20. 73.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula VII según la reivindicación 65, en la que R_3 , R_8' , R_9' y n tienen los significados indicados en la reivindicación 65 y R_6 y R_7 significan trifluormetilo, alquilo inferior-mercapto o halógeno.
25. 74.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 58, caracterizado porque se prepara el 2,8- o bien 3,7-dicloro-10-metilaminometil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno, el 10-n-butilaminometil-10,11-dihidro-
- 30.



5. 5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno, el 10-isopropilamino-
metil-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno,
el 10-dimetilaminometil-11-acetoxi-10,11-dihidro-5,10-metano-
5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno, el 10-dimetilaminometil-11-oxo-
10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno o el
10-metilaminometil-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-
dibenzo[*a,d*]ciclohepteno.
10. 75.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 74, caracterizado porque las nuevas aminas se preparan en
su forma dextrogiro.
- 76.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 74, caracterizado porque las nuevas aminas se preparan en
su forma levogiro.
15. 77.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 76, caracterizado porque las nuevas aminas se preparan en
forma libre.
- 78.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 76, caracterizado porque las nuevas aminas se preparan en
forma de sus sales.
20. 79.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 76, caracterizado porque las nuevas aminas se preparan en
forma de sus sales de aplicación terapéutica.
25. 80.- Procedimiento para la obtención de 10-amino-
alquil-dibenzo[*a,d*]cicloheptenos sustituidos, tal y como queda
sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 53 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

1 JUN. 1973

Madrid,

CIBA-GEIGY AG.

J. GOMEZ ACEBU Y MADRUGA
de P. Flamedo L. Geste Fernández