



4081/69



Int. Cl.: C07C/A61K

RAN 4081/69

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE METANODIBENZOCICLOHEPTENO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE., S.A. residente en BASILEA (Suiza)

= . =

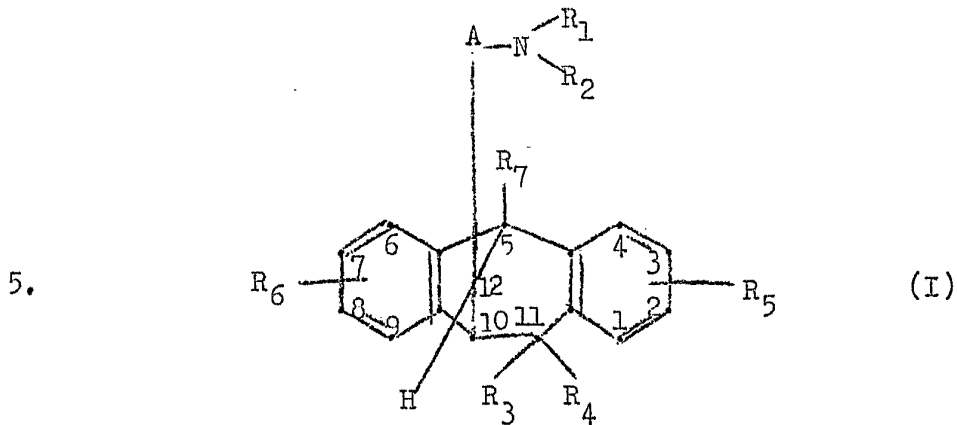
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de dibenzociclohepteno. Más particularmente, el invento atañe a derivados de metanodibenzociclohepteno y a un procedimiento para prepararlos.

- Los derivados de metanodibenzociclohepteno proporcionados por este invento son compuestos de la fórmula general

POOR
QUALITY

401531



en la que

10. A representa un enlace directo o un grupo alquilénico o alquenilénico que contiene a lo sumo 3 átomos de carbono;
- R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, o bien R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un anillo heterocíclico, que puede contener un átomo de oxígeno u otro átomo más de nitrógeno, optativamente substituído por un grupo de alquilo o hidroxialquilo;
- 15.
20. R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico; y
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o bien, cuando A representa un grupo alquilénico o alquenilénico, R₄ puede representar también un grupo hidroxílico
25. o R₃ y R₄, juntos, representan un grupo oxo;

401531



1972

R_5 y R_6 representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno; y

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico,

5. isómeros geométricos y/o ópticos de estos compuestos y sales de dichos compuestos y dichos isómeros.

Un aspecto particular de este invento se refiere a los derivados de metanodibenzociclohepteno citados antes en los que, en el caso de que A represente un grupo metilénico, uno a lo menos de los sustituyentes R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es distinto de un átomo de hidrógeno y/o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un anillo heterocíclico que contiene otro átomo de nitrógeno más, el cual está substituído por un grupo de alquilo o hidroxialquilo.

15.

En una modalidad preferida de este invento, A representa un grupo alquilénico o alquenilénico que contiene a lo sumo 3 átomos de carbono. En otra modalidad preferida, R_2 representa un grupo alquílico. También se prefieren los derivados de metanodibenzociclohepteno en los que R_3 y R_4 , juntos, representan un grupo oxo. En una modalidad muy particularmente preferida, A representa un grupo metilénico. R_1 representa lo más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metílico. Asimismo, R_2 representa lo más preferentemente un grupo metílico. Los derivados de metanodibenzociclohepteno en los que R_3 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno gozan también de la máxima preferencia.

20.

25.



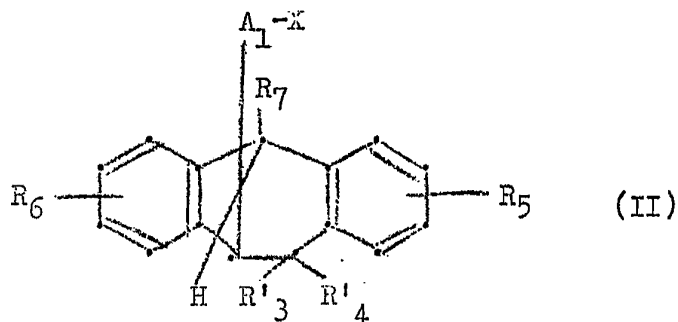
401531

- En la forma como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, la expresión "alquilo" (sola o en combinación, como "alcoxilo") se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal y de cadena ramificada que
5. contienen a lo sumo 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, etcétera. Cuando A representa un grupo alquilénico, éste puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada. El grupo alquencilénico es de cadena lineal. El anillo heterocíclico formado por R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se deriva de heterociclos de 5 o 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno o bien un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, como, por ejemplo, pirrolidino, piperacino, piperidino, morfolino, etcétera. La expresión "halógeno" incluye flúor, cloro,
 10. bromo y yodo. La expresión "aciloxilo" se refiere a radicales de ácido carboxílico alifático de cadena lineal y de cadena ramificada, que contienen a lo sumo 4 átomos de carbono, como acetoxilo, propioniloxilo, etcétera, y a radicales de ácido carboxílico aromático tales como benzoiloxilo, toluiloxilo, etcétera. La expresión "átomo o grupo par-
 15. tiente" incluye los grupos de halógeno, los grupos arilsulfoniloxílicos, como tosiloxilo, los grupos alquilsulfoniloxílicos, como mesiloxilo, los grupos aroiloxílicos, como benzoiloxilo, y los grupos alcanciloxílicos. La expresión
 20. "grupo protector" incluye los grupos acílicos, como acetilo, los grupos carboalcoxílicos, como carbometoxilo, los grupos carbofenilalcoxílicos, como carbofenilmetoxilo, los grupos arilsulfoniloxílicos, como tosiloxilo, los grupos
 - 25.



alquilsulfoniloxílicos, como mesiloxilo, el grupo ftaloí-
lico y el grupo bencílico. La expresión "sales" incluye
tanto las sales de adición de ácido como las sales cuaterna-
rias.

5. Según el procedimiento proporcionado por este
invento, los derivados de metanodibenzociclohepteno men-
cionados antes (o sea los compuestos de la fórmula I, sus
isómeros geométricos y/o ópticos y las sales de dichos com-
puestos isómeros) se preparan:
10. a) para la formación de un compuesto de la fórmula I
en el que A represente un grupo alquilénico o alquenilé-
nico con 3 átomos de carbono a lo sumo, R₃ represente un
átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R₄ represente
un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico, haciendo reac-
15. cionar un compuesto de la fórmula general



20.

en la que

- A₁ representa un grupo alquilénico o alqueniléni-
co con 3 átomos de carbono a lo sumo;
- X₁ representa un átomo o grupo partiente;
25. R'₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo
alquílico;



R₄' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico, y

R₅, R₆ y R₇ tienen el mismo significado que se ha indicado antes,

5. con una amina de la fórmula general



en la que

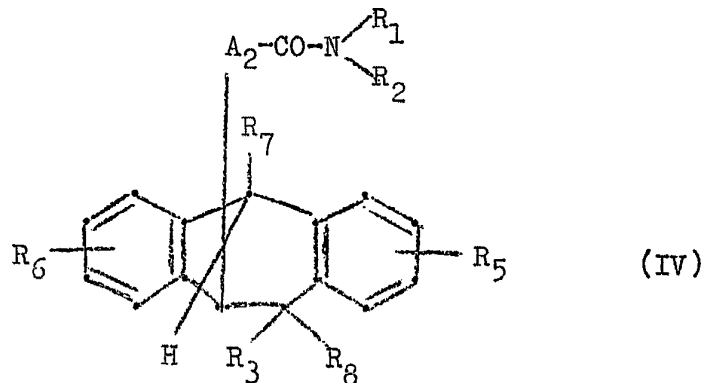
10. R₁ y R₂ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes;

o bien

b) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilénico o alquenilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo (un grupo metilénico estando presente en posición vecina al átomo de nitrógeno),

15. R₃ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R₄ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o hidroxílico, reduciendo una amida de ácido de la fórmula general

20.



25.

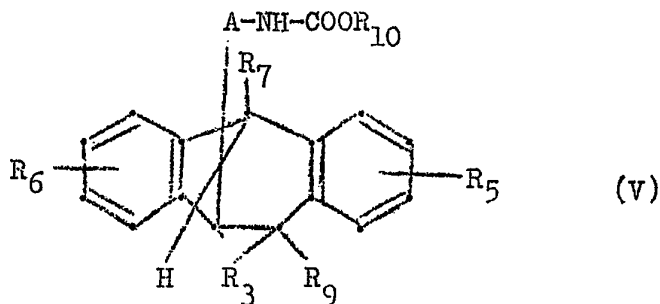


401531

en la que

- A₂ representa un enlace directo o un grupo alquilénico o alquenilénico con 2 átomos de carbono a lo sumo;
 - 5. R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y
 - R₈ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico, hidroxílico o aciloxílico o bien
 - R₃ y R₈ juntos, representan un grupo oxo; y
 - 10. R₁, R₂, R₅, R₆ y R₇ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,
- con un hidruro complejo de metal, para obtener el compuesto amínico correspondiente;
- o bien
- 15. c) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R₁ represente un átomo de hidrógeno, R₂ represente un grupo metílico, R₃ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R₄ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o, cuando A represente un grupo alquilénico o alquenilénico, R₄ pueda representar también un grupo hidroxílico, reduciendo un éster de ácido carbámico de
 - 20. la fórmula general

25.



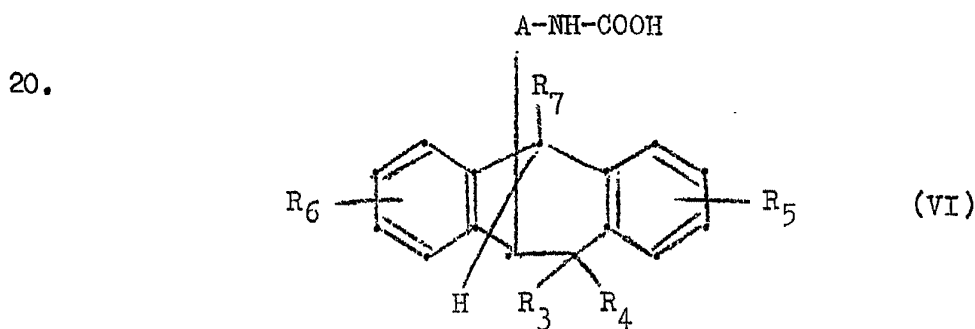


401531

en la que

- 5. R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y
- R_9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o bien, cuando A representa un grupo alquilénico o alquenilénico, R_9 puede representar también un grupo hidroxílico o aciloxílico; o bien
- R_3 y R_9 juntos, representan un grupo oxo;
- 10. R_{10} representa un grupo alquílico; y
- R_5, R_6 y R_7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,
- con un hidruro complejo de metal, para obtener el respectivo compuesto metilamínico;
- 15. o bien

d) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R_1 y R_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno descarboxilando un ácido carbámico de la fórmula general



25. en la que

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

401531



para obtener el respectivo compuesto amínico;

o bien

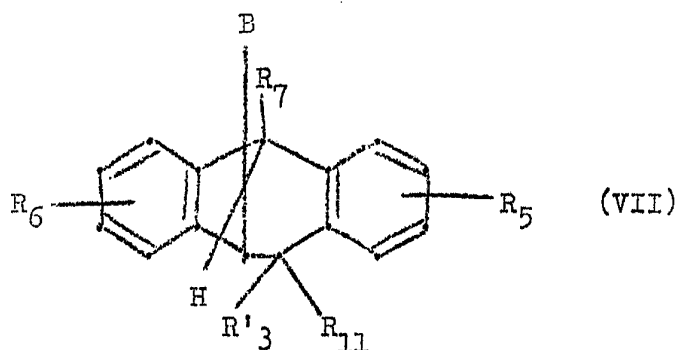
e) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo, R₃ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, R₄ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o hidroxílico, R₁ represente un átomo de hidrógeno y R₂ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, con tal de que cuando R₂ represente un grupo alquílico se halle un grupo metilénico en posición vecina al átomo de nitrógeno, tratando un compuesto de la fórmula general

5.

10.

general

15.



en la que

20.

B representa uno de los grupos A₃-R₁₂ y A₄-NO₂;

R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o hidroxílico;

R'₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;

25.

R₁₂ representa uno de los grupos -CH=N-R₁₃, -CH=N-OH y -C≡N,

R₁₃ representa un grupo alquílico;

401531

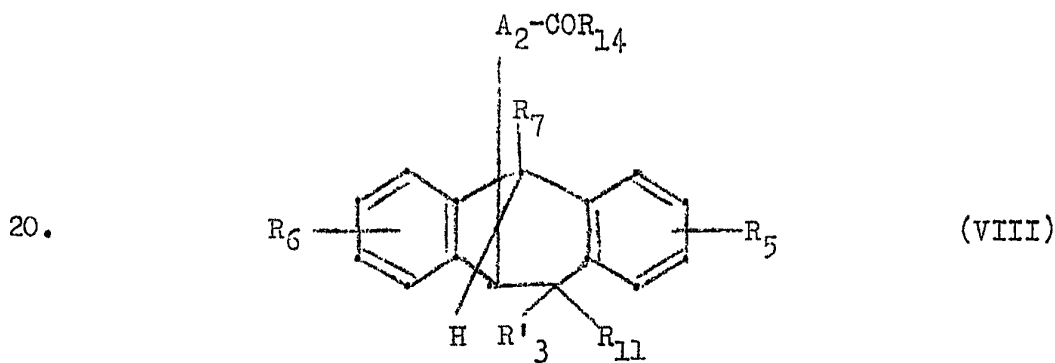


- A₃ representa un grupo alquilénico o alquenilénico que contiene a lo sumo 2 átomos de carbono;
 - A₄ representa un grupo alquenilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo;
5. R₅, R₆ y R₇ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

con un agente reductor;

o bien

- 10. f) para preparar un compuesto de la fórmula I en el que R₃ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, R₄ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílico, o hidroxílico y A represente un grupo alquilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo (estando en posición vecina al átomo de nitrógeno un grupo metilónico o metínico),
- 15. aminando reductivamente un compuesto de la fórmula general



en la que

- R₁₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico (A₂ y R₁₄, juntos, deben tener a lo sumo 2 átomos de carbono); y
- 25.

401531



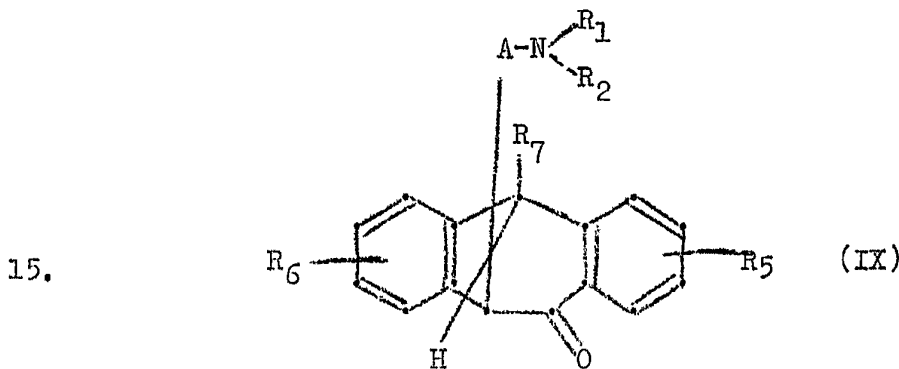
R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{11} y A_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

con una amina de la fórmula III anterior, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente;

5. o bien

g) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 y R_4 representen cada uno un átomo de hidrógeno y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

10. reduciendo un compuesto de la fórmula general



en la que

R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, con tal de que

20. cuando A represente un enlace directo R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

para formar el compuesto metilénico respectivo;

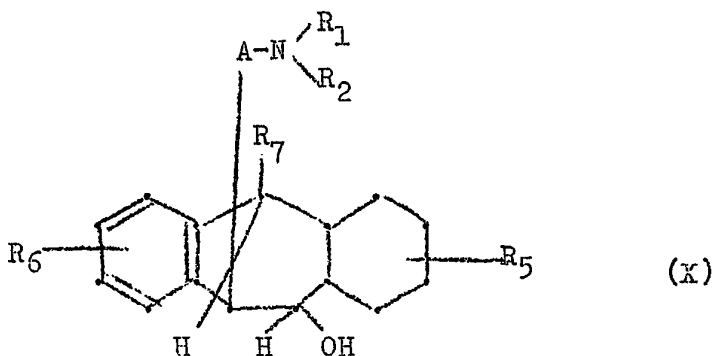
o bien

25. h) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 y R_4 , juntos, representen un grupo oxo y,



cuando A represente un enlace directo, R₁ y R₂ representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, oxidando un compuesto hidroxílico de la fórmula general

5.



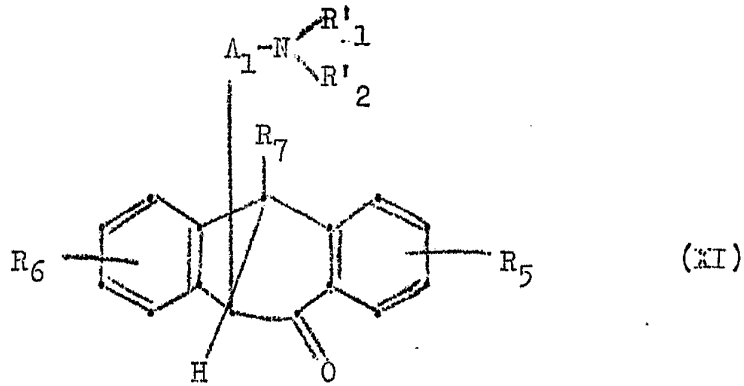
en la que

10. R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, con tal de que cuando A represente un enlace directo R₁ y R₂ representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

15. para formar el respectivo compuesto oxo;

o bien

i) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilénico o alquenilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo, R₁ y R₂ representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, R₃ represente un átomo de hidrógeno y R₄ represente un grupo hidroxílico, reduciendo un compuesto oxo de la fórmula general



en la que

R'_1 y R'_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y

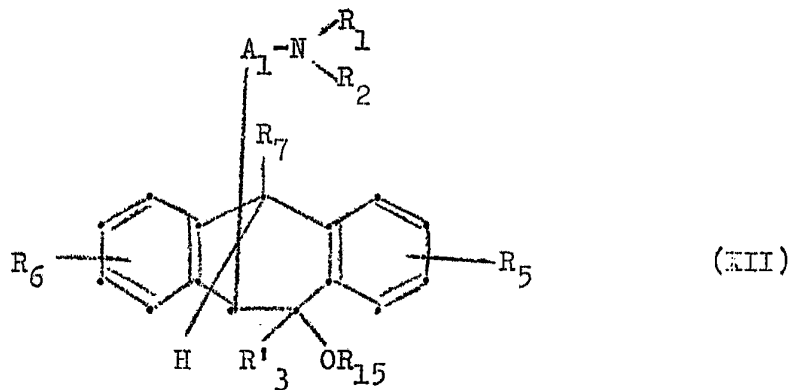
10. R_5 , R_6 , R_7 y A_1 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

para formar el respectivo compuesto hidroxílico;

o bien

15. j) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilónico o alquenilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo, R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un grupo hidroxílico, sometiendo un éter de la fórmula general

20.



401531



en la que

R_{15} representa un grupo alquílico y

$R_1, R_2, R'_3, R_5, R_6, R_7$ y A_1 tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes,

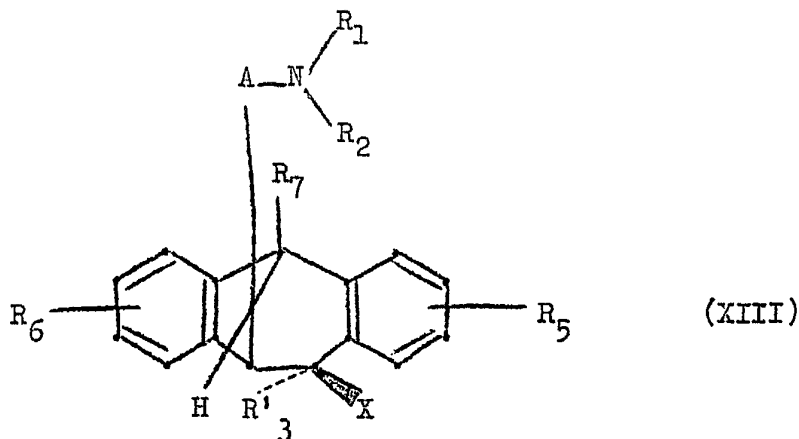
5. a una escisión de éter;

o bien

k) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un átomo de hidrógeno y, cuando

10. A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, eliminando reductivamente el átomo o grupo partiente denotado por X en un compuesto de la fórmula general

15.



20. en la que

$R_1, R_2, R'_3, R_5, R_6, R_7, A$ y X tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes, con tal de que, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un

25.

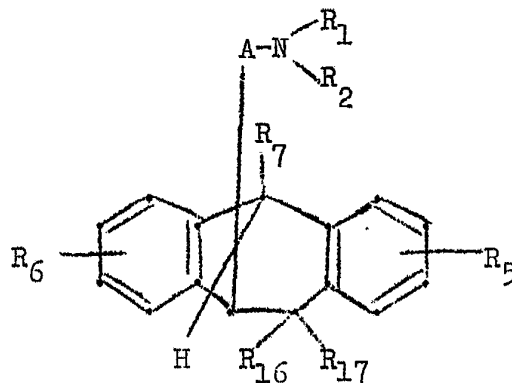
átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;

o bien



- 1) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 y R_4 representen cada uno un átomo de hidrógeno y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, desdoblado hidrogenolíticamente el grupo tiocetálico en un compuesto de la fórmula general
- 5.

10.



(XIV)

en la que

15. R_{16} y R_{17} , juntos, representan un grupo tiocetálico abierto o cíclico y
- R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que de los ha atribuido antes, con tal de que, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,
- 20.

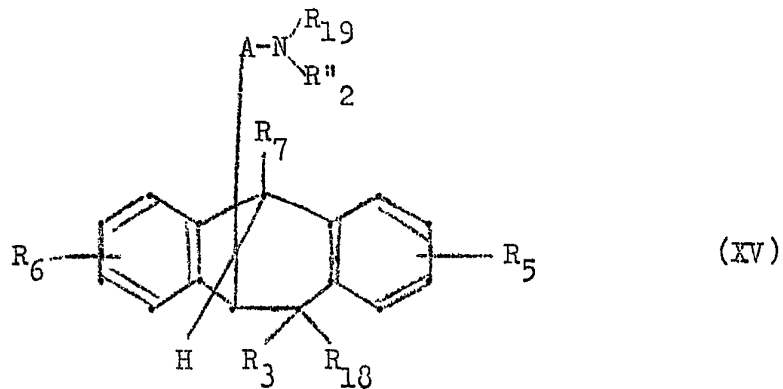
en presencia de níquel de Rancy;

o bien

- m) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_1 represente un átomo de hidrógeno, desdoblado el grupo protector en un compuesto de la fórmula general
- 25.



401531



5.

en la que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y

10.

R_{18} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o, cuando A representa un grupo alquilénico o alquenilónico, R_{18} puede representar también un grupo hidroxílico o aciloxílico; o bien

15.

R_3 y R_{18} , juntos, representan un grupo oxo;

R''_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y

R_{19} representa un grupo protector o bien

R''_2 y R_{19} juntos, representan un grupo protector; y

20.

R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes;

o bien

25.

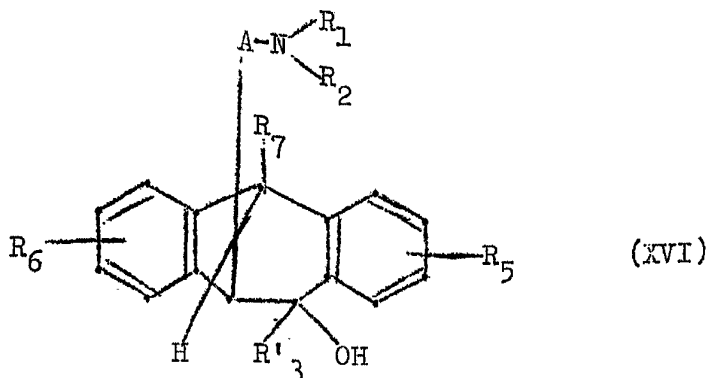
n) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un átomo de hidrógeno y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, desoblando reduc-

401531



tivamente el grupo hidroxílico en un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

10.

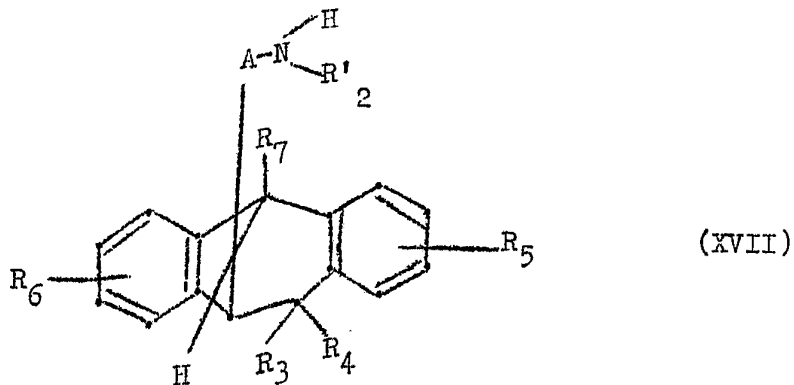
R_1 , R_2 , R'_3 , R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, con tal de que cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;

15.

o bien

o) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_1 represente un grupo alquílico y R_2 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, alquilando un compuesto de la fórmula general

20.



25.

401531



en la que

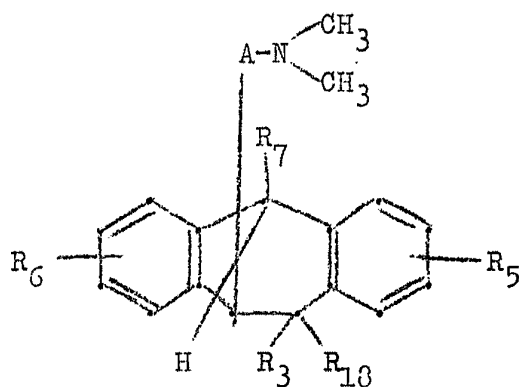
$R'_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

en el átomo de nitrógeno;

5. o bien

p) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_1 represente un átomo de hidrógeno y R_2 represente un grupo metílico, desmetilando un compuesto de la fórmula general

10.



(XVIII)

15.

en la que

$R_3, R_5, R_6, R_7, R_{18}$ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes;

y

20.

q) si se desea, separando de una mezcla isomérica obtenida los isómeros geométricos y/o ópticos y

r) si se desea, convirtiendo en una sal un compuesto o un isómero obtenidos.

25.

La reacción de un compuesto de la fórmula II con una amina de la fórmula III se efectúa por los métodos ya conocidos, de conveniencia en presencia de un exceso de la amina de la fórmula III, en cuyo caso esta amina puede



7 ABR. 1972
7 ABR.

401531

- también servir de disolvente. No obstante, la reacción puede efectuarse asimismo en un disolvente orgánico inerte, como un hidrocarburo (por ejemplo, benceno o tolueno), un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloruro de metileno),
5. un éter (por ejemplo, éter dietílico), etcétera. El exceso de la amina de la fórmula III puede también servir de agente aceptor de ácido. Sin embargo, para este fin pueden usarse también otras bases, como el carbonato potásico, el carbonato sódico, etcétera. La temperatura y la presión no son
10. críticas, y se prefiere efectuar la reacción a temperatura entre 0°C aproximadamente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Cuando se usa una amina gaseosa de la fórmula III, la reacción se efectúa convenientemente con presión de 1 a 100 atmósferas. En cambio, cuando se usa un
15. amina líquida de la fórmula III, la reacción se efectúa, por motivos de conveniencia, a la presión normal.

- La reducción de una amida de ácido de la fórmula IV o de un éster de ácido carbámico de la fórmula V puede realizarse por métodos ya conocidos, con un hidruro complejo de metal, de preferencia con hidruro de litio-aluminio.
20. La reducción se lleva a cabo en disolvente orgánico inerte, de preferencia éter dietílico o tetrahidrofurano, y a temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reducción, de preferencia a la temperatura de reflujo.
- 25.

La descarboxilación de un ácido carbámico de la fórmula VI se produce despacio con el reposo, más rápidamente con calentamiento y de manera espontánea con acidifica-

401531



ción.

- El tratamiento de un compuesto de la fórmula VII con un agente reductor puede efectuarse por los métodos ya conocidos, de conveniencia utilizando hidrógeno activado catalíticamente, en presencia, por ejemplo, de paladio, platino o níquel de Raney. Este tratamiento se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol secundario), y a temperatura entre la del ambiente y unos 100°C. El tratamiento puede realizarse también con presión de 1 a 100 atmósferas si se desea. Asimismo puede tratarse un compuesto de la fórmula VII con un hidruro complejo de metal (de preferencia, hidruro de litio-aluminio) en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, éter dietílico o tetrahidrofurano), a temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla. Si se desea, los compuestos de la fórmula VII puede reducirse también por tratamiento con un metal apropiado.
- 5.
- 10.
- 15.

- La aminación reductiva de un compuesto de la fórmula VIII con una amina de la fórmula III en presencia de hidrógeno activado catalíticamente se realiza por métodos ya conocidos, preferentemente en presencia de níquel de Raney, en un disolvente orgánico (como un alcohol inferior, de preferencia metanol), a temperatura entre la del ambiente y unos 100°C y con presión de 1 a 100 atmósferas.
- 20.
- 25.

La reducción de un compuesto de la fórmula IX se efectúa por métodos ya conocidos, reduciendo el compuesto de la fórmula IX en un sistema bifásico (como benceno, to-



lueno, xileno, etcétera, más ácido acético glacial), en presencia de ácido clorhídrico concentrado, con amalgama de zinc y a la temperatura de reflujo de la mezcla. El compuesto de la fórmula IX puede reducirse también con hidrato de hidracina en un disolvente de punto de ebullición alto (por ejemplo, diglima, etilenglicol, etcétera), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (preferentemente, hidróxido potásico), a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla.

10. La oxidación de un compuesto hidroxílico de la fórmula X se efectúa igualmente de manera ya conocida. Así, la oxidación puede efectuarse utilizando permanganato potásico en un medio alcalino o usando un óxido de cromo (de preferencia, trióxido de cromo) en un disolvente como la piridina, el ácido acético glacial, la acetona, el agua, etcétera, o mezclas respectivas (de preferencia, en acetona acuosa con adición de ácido sulfúrico), a temperatura entre más o menos -20°C y la temperatura ordinaria. La oxidación pueden también efectuarse con dicitclohexilcarbodiimida y ácido fosfórico en sulfóxido de dimetilo, a la temperatura del ambiente.
- 15.
- 20.

25. La reducción de un compuesto oxo de la fórmula XI se realiza según métodos ya conocidos. La reducción puede efectuarse convenientemente utilizando hidrógeno activado catalíticamente, en presencia de platino, paladio o níquel de Rancy, en un disolvente orgánico como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol) y a temperatura entre la del ambiente y unos 100°C . La reducción puede efectuar-



- so también bajo presión de 1 a 100 atmósferas, si se desea. El compuesto de la fórmula XI puede reducirse asimismo con un hidruro complejo de metal; de preferencia, hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico. Cuando se usa el
5. hidruro de litio-aluminio, es conveniente efectuar la reducción en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, éter dietílico o tetrahidrofurano) y a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla. Cuando se usa borohidruro sódico, la reducción puede efectuarse en un al-
10. canol inferior (por ejemplo, metanol o etanol), en una mezcla de un alcanol inferior y agua o en un éter (por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano) y a temperatura entre 0°C y 50°C.

- La escisión etérea de un éter de la fórmula XII se efectúa de manera ya conocida, utilizando un ácido mineral (de preferencia, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico).
15. La escisión etérea se efectúa convenientemente utilizando un ácido bromhídrico o yodhídrico de punto de ebullición constante, en ácido acético glacial y a la temperatura de reflujo de la mezcla.
- 20.

- La eliminación reductiva del átomo o el grupo partiente en un compuesto de la fórmula XIII se efectúa por métodos ya conocidos; por ejemplo, mediante hidrógeno activado catalíticamente, en presencia de un catalizador como platino, paladio o níquel de Raney en un disolvente orgánico como un alcanol inferior (de preferencia, metanol o etanol) o un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, etcétera), a temperatura entre la del ambiente y unos 100°C
- 25.

401531



y con presión de 1 a 100 atmósferas. Cuando X representa un átomo de halógeno, la eliminación reductiva puede efectuarse también utilizando un hidruro complejo de metal (de preferencia, hidruro de litio-aluminio) en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, éter dietílico o tetrahydro-

5. furano) y a temperatura entre 0°C y la de reflujo de la mezcla. La eliminación reductiva puede efectuarse también en presencia de un metal reductor (como el zinc) en un disolvente prótico (como ácido acético glacial o agua o una mezcla respectiva), si se dosca con adición de un ácido mineral (como el ácido clorhídrico), y a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla.

15. El desdoblamiento hidrogenolítico de un grupo tiocotálico en un compuesto de la fórmula XIV se realiza de manera conocida, utilizando níquel de Raney en un disolvente polar (por ejemplo, acetona o etanol) y a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla (de preferencia, a la temperatura de reflujo).

20. El desdoblamiento del grupo protector en un compuesto de la fórmula XV se realiza, según el grupo protector que esté presente, por una diversidad de métodos que ya son conocidos. Cuando el grupo protector es un grupo de acilo, carboalcoxilo o carbofenilalcoxilo, el desdoblamiento se efectúa en las condiciones que son usuales para la
25. hidrólisis ácida o la hidrólisis alcalina; por ejemplo, en presencia de una solución etanólica de ácido clorhídrico, ácido acético, hidróxido sódico o hidróxido potásico, a temperatura entre unos 50°C y la temperatura de reflujo de la

401531



- mezcla. No obstante, se prefiere una hidrólisis alcalina. El desdoblamiento de los grupos protectores sulfurosos, tales como un grupo de alquilsulfonilo o arilsulfonilo, puede realizarse, por ejemplo, empleando ácido bromhídrico en
5. ácido acético glacial, en presencia de un fenol, o empleando un metal alcalino en un alcohol de punto de ebullición alto (por ejemplo, sodio en butanol). Es conveniente efectuar el desdoblamiento a temperatura entre unos 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla. El grupo protector
10. sulfuroso puede desdoblarse también con empleo de un metal alcalino (de preferencia, sodio) en amoníaco líquido. Cuando el grupo protector es el grupo bencílico, éste se desdobra también preferentemente o bien utilizando un metal alcalino (como sodio o litio) en amoníaco líquido o bien
15. hidrogenolíticamente. El grupo ftaloílico puede desdoblarse por los métodos ya conocidos, utilizando hidrato de hidracina en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, etanol o cloroformo), a temperatura entre más o menos -10°C y la temperatura de reflujo de la mezcla (de preferencia, alrededor de la temperatura del ambiente).
- 20.

El desdoblamiento reductivo del grupo hidroxílico en un compuesto de la fórmula XVI puede efectuarse, por ejemplo, en las condiciones que se han descrito antes para el desdoblamiento de un grupo partiente X en compuestos de

25. la fórmula XIII. En otro aspecto, el grupo hidroxílico puede desdoblarse asimismo utilizando ácido yodhídrico y fósforo rojo en un disolvente orgánico, como ácido acético glacial o anhídrido acético) y a temperatura entre la del

401531



ambiente y la de reflujo de la mezcla.

- La N-alquilación de un compuesto de la fórmula XVII se efectúa según métodos ya conocidos; por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XVII con un haluro de alquilo o un sulfato de alquilo, en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, etcétera), en un disolvente orgánico, como un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno), un éter (por ejemplo, éter dietílico o dioxano), dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en cuyo caso un exceso del compuesto de la fórmula XVII puede servir también de agente aceptor de ácido. Esta reacción se efectúa convenientemente a temperatura entre más o menos 0°C y 50°C. Los compuestos de la fórmula XVII pueden también alquilarse reductivamente, por ejemplo, utilizando un aldehído (como formaldehído, acetaldehído, etcétera) en ácido fórmico, a temperatura de unos 100°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- La desmetilación de un compuesto de la fórmula XVIII se efectúa según métodos ya conocidos. En un aspecto particularmente preferido, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII con un haluro de triclorógeno (de preferencia, bromuro de triclorógeno). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como un hidrocarburo (por ejemplo, benceno), un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloruro de metileno), un éter (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano), etcétera, y a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla. El compuesto de N-ciano-N-metilamino así obtenido
- 20.
- 25.



- se hidroliza a continuación en un medio alcalino o ácido, de manera ya conocida, para obtener el compuesto de monometilamino respectivo. Cuando la hidrólisis se realiza en un medio ácido, se obtiene una sal correspondiente de adición de ácido. Según otro aspecto, los compuestos de la fórmula XVIII pueden dosmetilarse por reacción en un disolvente orgánico inerte de punto de ebullición alto (por ejemplo, tolueno, xileno, etcétera), a temperatura entre unos 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla (de preferencia, a la temperatura de reflujo), con un éster de ácido halofórmico, formándose el respectivo carbamato. La porción alcohólica del éster de ácido halofórmico se deriva preferentemente de un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol) o de un fenil-(alcohol inferior) (por ejemplo, alcohol bencílico). El átomo de halógeno es de preferencia un átomo de cloro. El carbamato así obtenido se hidroliza a continuación en un medio alcalino o ácido, de manera ya conocida; por ejemplo utilizando hidróxido potásico en butanol o empleando ácido bromhídrico en ácido acético glacial, a temperatura entre unos 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden separarse en los isómeros geométricos. Los métodos para la separación son ya conocidos. Se prefiere separar los isómeros geométricos mediante cristalización fraccionada de las sales de adición de ácido a partir de un disolvente (por ejemplo, acetona o un alcohol inferior) o a partir de una mezcla de disolventes (por ejemplo, metanol/éter dietílico).

25.

401531



5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales se obtienen en forma de racematos. Un racemato puede ser resuelto en sus isómeros ópticos de manera ya conocida; por ejemplo, mediante reacción con ácidos ópticamente activos, como el ácido tartárico o el ácido canfosulfónico, y cristalización consecutiva.

10. Los materiales de partida para este procedimiento lo mismo que los intermediarios que aparecen en él, pueden ser separados en isómeros geométricos y/o ópticos. De esta manera, el procedimiento puede efectuarse utilizando materiales de partida uniformes geométrica u ópticamente.

15. Los compuestos de la fórmula I son básicos y pueden convertirse en sus sales de adición de ácido. Sales de este tipo son, por ejemplo, las formadas con ácidos orgánicos (como el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido malcoico y el ácido tartárico) y con ácidos inorgánicos (como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico). Las sales de adición de ácido son sólidos cristalinos, que resultan
20. solubles en agua, algo menos solubles en los disolventes polares (como el metanol, el etanol, etcétera) y relativamente insolubles en los disolventes no polares (como el benceno, el éter y el éter de petróleo).

25. Los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en sales cuaternarias por reacción, de manera ya conocida, con un agente alquilante (por ejemplo, yoduro de metilo, éster metílico de ácido p-toluensulfónico, etcétera), en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetoni-

401531

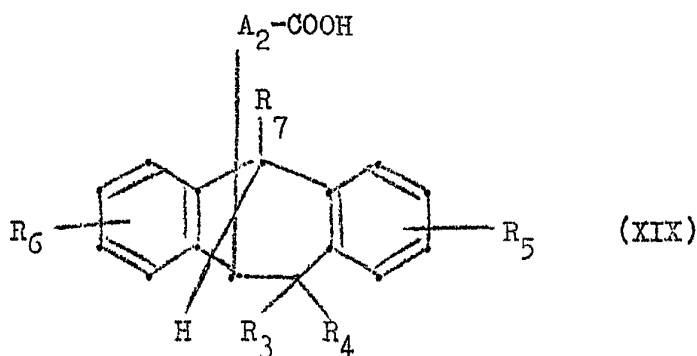


trilo, un alcohol inferior, etcétera) y a temperatura entre la del ambiente y 100°C.

Los compuestos de la fórmula II en los que A₁ no está ramificado en la posición alfa pueden prepararse por ejemplo, a partir de un ácido carboxílico de la fórmula general

5.

10.



en la que

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y A₂ tienen el mismo significado que de les ha atribuido antes.

15.

Así, un ácido carboxílico de la fórmula XIX en que R₃ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R₄ represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílico puede ser reducido con un hidruro complejo de metal (de preferencia, hidruro de litio-aluminio) en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, éter dietílico o tetrahidrofurano), a temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla (de preferencia, a la temperatura de reflujo), para obtener el respectivo alcohol, y el grupo hidroxílico de éste puede ser convertido, de manera ya conocida, en un átomo o grupo partiente X. La reacción de un alcohol resultante con un compuesto que introduzca un

20.

25.

401531



átomo o grupo partiente X, como un haluro de fósforo (por ejemplo, tribromuro de fósforo), un haluro de p-toluensulfonilo (por ejemplo, cloruro de tosilo), etcétera, se realiza convenientemente en un disolvente, como, por ejemplo,

5. éter, piridina o mezclas respectivas, a temperatura entre -20°C y la temperatura del ambiente.

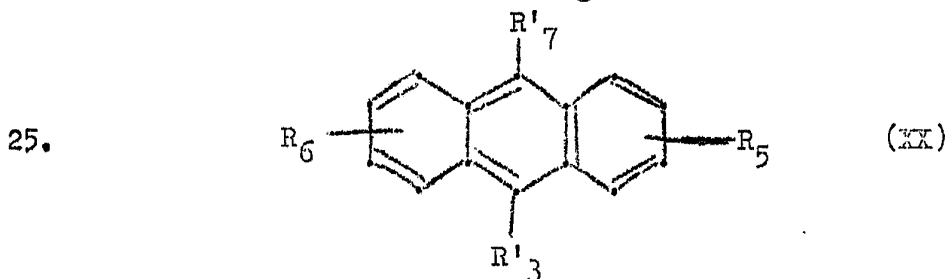
Los compuestos de la fórmula II en los que A₁ está ramificado en la posición alfa pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II en que A₂ representa un enlace directo a un grupo metilénico, R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico y R₁₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico (con tal de que, cuando A₂ represente un grupo metilénico, R₁₄ represente un átomo de hidrógeno) con bromuro de metil-magnesio en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, etcétera) y convirtiendo el grupo hidroxílico del producto en un átomo o grupo partiente X, de la manera que se ha descrito antes.

10.

15.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula XIX son conocidos o pueden prepararse con facilidad de manera análoga a la preparación de los compuestos conocidos. Se los puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de antraceno de la fórmula general

20.



401531



en la que

R'_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de aciloxilo y

R'_3 , R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha

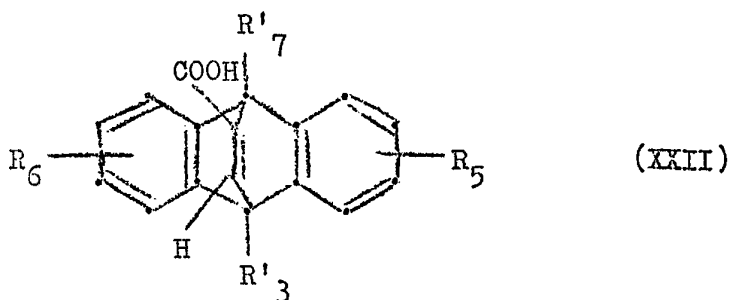
5. atribuido antes,

con un compuesto de la fórmula



en una reacción de Diels-Alder, para obtener un compuesto de la fórmula general

10.



15.

en la que

R'_3 , R_5 , R_6 y R'_7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

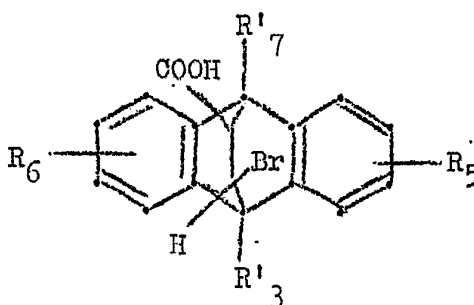
y añadiendo ácido bromhídrico en el enlace doble del producto obtenido, ya sea en un disolvente polar (como el ácido acético glacial), ya sea en un disolvente no polar (como el tolueno), con formación de un compuesto de la fórmula

20.

general



401531



(XXIII)

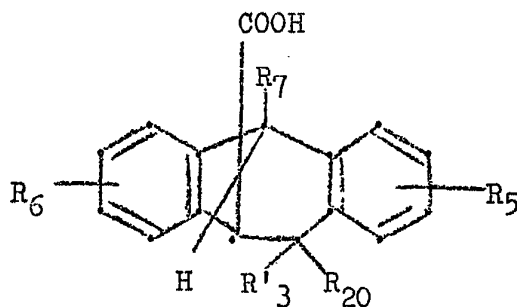
5. en la que

R'_3 , R'_5 , R'_6 y R'_7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

10. Cuando la adición se efectúa en ácido acético glacial, se obtiene un producto trans uniforme, mientras que cuando la adición se efectúa en tolueno, se obtiene una mezcla de producto predominantemente cis junto con una pequeña cantidad de producto trans.

15. Los compuestos de la fórmula XXIII así obtenidos se reordenan luego en un disolvente polar (como acetona, agua, un alcohol inferior, un ácido carboxílico o mezclas respectivas; de preferencia, en una mezcla de acetona/agua) en presencia de un agente aceptor de halógeno (como el nitrato argéntico). Es conveniente efectuar esta reordenación a temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla (de preferencia, a la temperatura ordinaria), en cuyo caso, según el disolvente que se utilice, se obtiene un compuesto de la fórmula general

20.



(XXIV)

5.

en la que

R_{20} representa un grupo de hidroxilo, alcoxilo o alcanciloxilo y

R'_3 , R_5 , R_6 y R_7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

10.

El sustituyente R_{20} depende del disolvente que se utilice, dado que, después del reordenamiento en la posición 11, se forma intermediariamente un ión de carbenio, que está estabilizado por sustitución con el disolvente.

15.

Los compuestos de la fórmula XXIV pueden convertirse con facilidad en ácidos carboxílicos de la fórmula XIX. Así, por ejemplo, los ácidos carboxílicos de la fórmula XIX en los que A_2 representa un grupo alquilénico o alquenilénico con 2 átomos de carbono a lo sumo pueden obtenerse por alargamiento de la cadena a partir de compuestos

20.

de la fórmula XXIV. Cuando A representa un grupo alquilénico, un compuesto de la fórmula XXIV puede, por ejemplo, ser convertido de manera ya conocida, utilizando cloruro de tionilo en un disolvente orgánico inerte, de conveniencia en presencia de una base (por ejemplo, piridina, piperidina, trietilamina, etcétera) y a temperatura entre 0°C

25.



- y la temperatura de reflujo de la mezcla (de preferencia, a la temperatura del ambiente), en un cloruro de ácido respectivo de un compuesto de la fórmula XXIV y éste puede hacerse reaccionar en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, éter dietílico) con un exceso de diazometano, para obtener una diazocetona respectiva. La diazocetona puede luego ser reordenada utilizando un catalizador (como la plata), convirtiéndola en un ceteno, el cual se hidroliza con agua para formar el ácido carboxílico deseado. Cuando A₂ representa un grupo alquenilénico, un compuesto de la fórmula XXIV, puede, por ejemplo, ser esterificado en presencia de cantidades catalíticas de un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) con un alcohol inferior y el éster obtenido puede a continuación reducirse, en un disolvente orgánico inerte como un hidrocarburo (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, benceno, etcétera, o una mezcla respectiva), con diisobutil-aluminio y a temperatura baja, de preferencia alrededor de -90°C, para obtener un aldehído respectivo. El aldehído puede luego, por ejemplo, hacerse reaccionar con un dietilfosfonato de carboalcoximetilo (obtenible a partir de un éster de ácido alfa-halocarboxílico o cianuro y fosfito de trietilo), en presencia de una base (como un alcoholato alcalino o amida sódica), en un disolvente (como un alcohol inferior, tetrahidrofurano, éter dietílico, etcétera), para obtener un éster alfa, beta-insaturado. Este éster puede obtenerse también por medio de una reacción de Reformatsky, pasando por un éster beta-hidroxiílico respectivo. La hidrólisis de un éster
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



alfa, beta-insaturado de un ácido carboxílico deseado de la fórmula XIX.

5. Los ácidos carboxílicos de la fórmula XIX en los que R_3 y R_4 , juntos, representan un grupo oxo pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula XXIV en los que R'_3 representa un átomo de hidrógeno y R'_{20} representa un grupo hidroxílico, por oxidación, por ejemplo, con permanganato potásico. La oxidación puede efectuarse de la manera que se ha descrito antes para la modalidad h) del procedimiento que se ha expuesto.

10. Los ácidos carboxílicos de la fórmula XIX en los que R_3 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula XXIV en los que R'_3 representa un átomo de hidrógeno y R'_{20} representa un grupo aciloxílico, por desdoblamiento hidrogenolítico del grupo aciloxílico. El desdoblamiento puede efectuarse de la manera que se ha descrito antes para la modalidad k) del procedimiento ya expuesto.

15. Los ácidos carboxílicos de la fórmula XIX en los que R_7 representa un grupo hidroxílico pueden obtenerse hidrolizando compuesto de la fórmula XXIV en los que R'_7 representa un grupo aciloxílico.

20. Las amidas de ácido de la fórmula IV pueden prepararse a partir de los respectivos ácidos carboxílicos de la fórmula XIX, los cuales, si se desea, se han acilado previamente en la posición 11 de la manera que se ha descrito antes. Así, por ejemplo, un ácido carboxílico puede ser convertido, de la manera que se ha descrito antes y



usando cloruro de tionilo, en un cloruro de ácido, y el haluro de ácido puede hacerse reaccionar con una amina de la fórmula III en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno o dioxano) y a temperatura entre más o menos 0°C y la temperatura del ambiente, para obtener una amida de ácido respectiva.

Los ésteres de ácido carbámico de la fórmula V y los ácidos carbámicos de la fórmula VI pueden prepararse a partir de los cloruros de ácido que se han descrito antes.

10. Así, un cloruro de ácido puede hacerse reaccionar, alrededor de 0°C y preferentemente en un sistema de disolventes bifásico (por ejemplo, benceno/agua), con acida sódica, y la acida obtenida puede reordenarse en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno, tolueno, etcétera) y a

15. temperatura entre más o menos la del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla, convirtiéndola en un isocianato respectivo. La alcoholólisis de un isocianato proporciona un éster de ácido carbámico deseado. La hidrólisis de un isocianato proporciona un ácido carbámico de la fórmula VI.

20.

Los compuestos de la fórmula VII pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIII con hidroxilamina o una amina primaria, de manera ya conocida, en un disolvente tal como un alcohol inferior, de preferencia con adición de acetato sódico y a temperatura entre más o menos la temperatura ordinaria y la temperatura de reflujo de la mezcla (de preferencia, a la temperatura de reflujo).

25.

401531



Los nitrilos respectivos pueden prepararse, por ejemplo, a partir de las oximas o amidas de ácido correspondientes, por desdoblamiento de agua utilizando, por ejemplo, pentóxido de fósforo, a temperatura entre unos 50°C y 150°C. Los compuestos nitro pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un aldehído de la fórmula VIII con nitrometano.

10. Los compuestos de la fórmula VIII en los que R_{14} representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse, por ejemplo, a partir de los haluros de ácido de los ácidos carboxílicos de la fórmula XIX, por reducción con hidrógeno activado catalíticamente en presencia de un catalizador de paladio desactivado, por ejemplo, con un compuesto sulfuroso, en un disolvente orgánico inerte (como un hidrocarburo).
15. Los compuestos de la fórmula VIII en los que R_{14} representa un grupo alquílico pueden prepararse por reacción de un haluro de ácido con un compuesto orgánico de cadmio en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno, tolueno, etcétera) y a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla.
- 20.

Los compuestos de la fórmula IX pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula X, por oxidación del grupo 11-hidroxílico de la manera que se ha descrito antes.

25. Los compuestos hidroxílicos de la fórmula X en los que A representa un grupo alquilénico o alquenilénico que contiene a lo sumo 3 átomos de carbono pueden prepararse, por ejemplo, sometiendo un compuesto de la fórmula XII



en el que R'_3 represente un átomo de hidrógeno a una escisión de éter de la manera que se ha descrito antes. Los compuestos hidroxílicos de la fórmula X en los que A representa un enlace directo pueden prepararse convenientemente,

5. por ejemplo, reduciendo un éster de ácido carbámico de la fórmula V en el que A represente un enlace directo, R_3 represente un átomo de hidrógeno y R_9 represente un grupo alcoxílico y sometiendo el producto a una escisión de éter en el grupo 11-alcoxílico de la manera que se ha descrito antes,

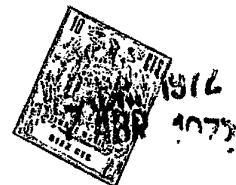
10. o bien descarboxilando un ácido carbámico respectivo de la fórmula VI en el que R_3 represente un átomo de hidrógeno y R_4 represente un grupo hidroxílico y, si se desea, alquilando el grupo amínico del producto resultante de la manera que se ha descrito antes para la modalidad o) del procedimiento antes expuesto.

15. Los compuestos de la fórmula XI pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula VI en los que R_3 y R_4 , juntos, representen un grupo oxo y A represente un grupo alquilénico o alquenilónico con 3 átomos de carbono a lo sumo. El grupo amínico puede, si se desea, ser alquilado de la manera que se ha descrito antes para la modalidad o) del procedimiento en cuestión.

20. Los éteres de la fórmula XII pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula II en los que R'_4 represente un grupo alcoxílico, por reacción con una amina de la fórmula III antes expuesta.

25. Los compuestos de la fórmula XIII pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula XVI, por conver-

401531



sión del grupo hidroxílico, de la manera que se ha descrito antes, en un átomo o grupo partiente X.

5. Los compuestos de la fórmula XIV pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula XIX, por reacción con un tiol, de preferencia etanditiol, en un disolvente orgánico (por ejemplo, ácido acético glacial, cloroformo, etcétera), en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, trifluoruro de boro) o ácido clorhídrico, a temperatura entre unos -10°C y la temperatura ordinaria.
10. Los compuestos de la fórmula XV pueden prepararse según las modalidades g) a l), n) y o) del procedimiento anterior, por introducción previa de un grupo protector en los materiales de partida de estas modalidades del procedimiento. La introducción de grupos protectores en estas modalidades del procedimiento es primordialmente ventajosa cuando se emplean condiciones enérgicas o cuando se desea llegar a aminas secundarias de acuerdo con la modalidad o). Los compuestos obtenidos que lleven un grupo hidroxílico en la posición ll pueden, si es preciso, esterificarse de la
15. manera que se ha descrito antes o esterificarse según métodos ya conocidos. La esterificación se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etcétera), a temperatura entre unos 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla y utilizando un haluro de alquilo en presencia de una base (por ejemplo, un alcoholato de metal alcalino, hidruro sódico, etcétera).
20. Un ejemplo de un grupo protector apropiado es un grupo carboxílico esterificado, como carbometoxilo, carbo-
- 25.

Un ejemplo de un grupo protector apropiado es un grupo carboxílico esterificado, como carbometoxilo, carbo-



toxilo, carboisopropoxilo, carbofenoxilo y carbobenzoxilo. La introducción del grupo carboxílico esterificado se efectúa, por ejemplo, mediante reacción con un éster respectivo de ácido halofórmico, como un éster de ácido clorofórmico.

5. Esta reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente inerte (por ejemplo, cloroformo, xileno o tolueno), a temperatura entre más o menos la del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. Es aconsejable añadir un agente aceptor de ácido (por ejemplo, trietilamina o piridina) a la mezcla reaccional. La reacción se desarrolla entonces con particular rapidez, en muchos casos incluso a la temperatura ordinaria.

15. Otro grupo protector apropiado es un grupo acílico derivado de un grupo carboxílico inferior (por ejemplo, acetilo, isobutilo, benzóilo o fonilacetilo). La introducción de tal grupo protector se realiza, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de acetilo o anhídrido acético, de conveniencia en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo, trietilamina o piridina). La reacción puede efectuarse a temperatura entre más o menos la del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, aunque la temperatura del ambiente suele ser suficiente.

20. Otros grupos protectores apropiados son los grupos de arilsulfoniloxilo y los grupos de alquilsulfoniloxilo. La introducción de un grupo protector de este tipo se efectúa, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de tosilo en piridina. La reacción puede realizarse a temperatura entre más o menos 0°C y 100°C.

401531



1972

Otros grupos protectores apropiados son todavía el grupo bencílico y el grupo ftaloílico. La introducción de estos grupos protectores se realiza ventajosamente mediante reacción de un compuesto de la fórmula II con una

5. amina protegida apropiada que corresponde a la fórmula III (por ejemplo, metilbencilamina, bencilamina, ftalimida potásica), de la manera que se ha descrito antes para la modalidad a) del procedimiento en cuestión. Cuando se usa la ftalimida potásica, se prefiere efectuar la reacción en un

10. disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno, tolueno, etcótera).

Los compuestos de la fórmula XVI puede prepararse, por ejemplo, de manera análoga a la de los compuestos de la fórmula X. En este caso, sin embargo, se usan materiales de partida en los que R_3 representa un átomo de

15. hidrógeno o un grupo alquílico.

Los compuestos de la fórmula XVII pueden prepararse convenientemente a partir de ácidos carbámicos de la fórmula VI, por descarboxilación y, si se desea, alquilación consecutiva.

20.

Los compuestos de la fórmula XVIII pueden prepararse, por ejemplo, a partir de ésteres de ácido carbámico de la fórmula V, por reducción y metilación consecutiva. Si se desea, antes de la metilación puede acilarse u oxidarse el grupo α -hidroxílico.

25.

Los materiales de partida utilizados en el procedimiento antes expuesto son nuevos y se apreciará que forman parte de este invento.



- Los derivados de metanodibenzociclohepteno proporcionados por este invento pueden usarse como antidepresores, antineurolépticos y anticonvulsivantes. La actividad antidepresora se demuestra cuando el derivado en examen se administra a grupos de 5 ratas cada uno, en tres dosis de 50 mg/g per os cada una (dos el día anterior y una el día del experimento). Seis horas después de la última administración, se aplica a las ratas una inyección subcutánea de 20 mg/kg de clorhidrato de 2-hidroxi-2-etil-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11 bH-benzo[a]quinolicina. La misma dosis se admisnitra a un grupo de 5 ratas que no han sido tratadas previamente. La evaluación incluye los síntomas centrales y periféricos que son característicos para los antidepresores tricíclicos (véase Ann. N.Y. Acad. Sci. 96, 279 -1962-). Se observa especialmente la motilidad (trepamiento), la sensibilidad al estímulo, el comportamiento indagante y asimismo la abolición de la ptosis. Estos cambios se expresan en cifras según un esquema de evaluación.
- Los derivados que se reseñan en la tabla 1 que sigue muestran en la prueba antes descrita intensa actividad antidepresora, que se manifiesta en motilidad característica, fuertemente elevada, sensibilidad al estímulo, comportamiento indagante y asimismo abolición completa de la ptosis. Las cifras porcentuales que se exponen están basadas en el valor obtenido con amitriptilina (amitriptilina = 100%).

401531



Tabla

Derivado	Actividad, en % de la actividad de la amitriptilina
Clorhidrato de sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-metilamina	240
clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-metilamina	185
5. clorhidrato de sin-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-metilamina	170
clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-metilamina	170
clorhidrato de 12-anti-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona	165
10. clorhidrato de 12-sin[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona	155
clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-amina	130
clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,alfa-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-metilamina	150
15. oxalato de anti-10,11-dihidro-N,N-11-trimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina (1:1)	240
clorhidrato de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina	185
clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-etilamina	100
20. clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dietil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-metilamina	150

401531



Tabla 1 (continuación)

clorhidrato de anti-3-cloro-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzola, d] ciclohepten-12-metilamina.	145
---	-----

- Los índices de toxicidad de los derivados de metanodibenzociclohepteno proporcionados por este invento son
5. aproximadamente iguales o un poco más favorables que los índices de toxicidad de la amitriptilina.
- Los derivados de metanodibenzociclohepteno proporcionados por este invento pueden usarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que
10. los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un vehículo orgánico o inorgánico que resulte apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Ejemplos de tales vehículos son el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón, el
15. estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, la goma arábica, los polialquilenglicoles, los glicoles de petróleo, la jalea de petróleo, etcétera. Los preparados farmacéuticos pueden hacerse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones).
20. Pueden estar esterilizados y/o contener coadyuvantes, tales como agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras sustancias de
25. utilidad terapéutica.

401531



Las formas convenientes de dosificación farmacéutica contienen alrededor de 1 a 200 mg de un derivado de metanodibenzociclohepteno proporcionado por este invento. La gama conveniente de dosificación oral abarca de 0,1 mg/kg por día, aproximadamente, a 5 mg/kg por día, aproximadamente. La gama conveniente de dosificación parentérica abarca de 0,01 mg/kg por día aproximadamente, a 0,5 mg/kg por día, aproximadamente. No obstante, dichas gamas de dosificación pueden rebasarse en uno u otro sentido según las necesidades individuales y el criterio del facultativo.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por este invento. El éter que se cita en los ejemplos es el éter dietílico. En el caso de los derivados sin, el substituyente en el átomo de carbono 12 está alineado con el anillo bencónico, cuyos átomos de carbono están caracterizados por los números 1 a 4.

Ejemplo 1

Se calienta en reflujo por 40 horas una mezcla de 10,6 g (0,04 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-11-oxo-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, 100 g de amalgama de zinc, 120 cc de tolueno, 120 cc de ácido acético glacial y 120 cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego se filtra la mezcla, se diluye el filtrado con 1000 cc de agua y se extrae por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en acetona/hexano proporciona ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto



de fusión 177-178°C.

- Agitando, se añade a gotas una solución de 5 cc (0,068 moles) de cloruro de tionilo en 10 cc de éter absoluto a una suspensión de 7,5 g (0,03 moles) de ácido anti-10, 11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-2-carboxílico en 100 de éter absoluto y 2 gotas de piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más, a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan, bajo presión reducida, el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se disuelve el cloruro de ácido bruto en 70 cc de dioxano. Se añade la solución, a gotas, a una solución de 4,7 g (0,15 moles) de metilamino en 30 cc de dioxano y, terminada la adición, se deja reposar la mezcla por 15 minutos a la temperatura del ambiente, se la vierte en hielo, se la acidifica con ácido clorhídrico y se la extrae dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en acetona/hexano proporciona amida de ácido anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 234-235°C.

- Una solución de 2,6 g (0,01 mol) de la amida de ácido anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto se añade a gotas y agitando, a la temperatura de ambiente, a una suspensión de 0,5 g (0,013 moles) de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahydrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo



por 20 horas. Después del enfriamiento hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado que se forma se separa por filtración y el filtrado se extrae por dos veces con 100 cc de éter cada vez. Los extractos otéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina bruta, en forma de un aceite incoloro.

La amina obtenida según el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Se añade luego éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, con punto de fusión de 233-235°C.

Ejemplo 2

Se hidrogena a la presión normal, en presencia de 0,5 g de carbón paladiado al 5%, una solución de 7 g (0,027 moles) de la lactona de ácido sin-10,11-dihidro-11-hidroxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 1000 cc de etanol. Terminada la absorción de hidrógeno, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se cristaliza el residuo en cloruro de metileno/hexano, lo que da ácido sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 221-222,5°C.

Agitando, se añade a gotas una solución de 2,4 cc (0,03 moles) de cloruro de tionilo en 20 cc de éter absoluto a una suspensión de 5 g (0,02 moles) del ácido sin-10,11-



- dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 100 cc de éter absoluto y 2 gotas de piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más, a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se disuelve el cloruro de ácido bruto en 50 cc de benceno. Se añade esta solución a gotas a una solución, agitada, de 5 g (0,16 moles) de metilamina en 100 cc de dioxano, a la temperatura del ambiente. Terminada esta adición, se agita la mezcla por 15 minutos todavía y luego se la vierte en agua con hielo y se la extrae por dos veces con 300 cc de cloroformo cada vez. Los extractos cloroformicos se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, con solución saturada de bicarbonato potásico y con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da amida de ácido 5-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 219-220°C.
- Se añade a gotas, agitando y a la temperatura del ambiente, una solución de 5 g (0,019 moles) de la amida de ácido sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 150 cc de tetrahydrofurano absoluto a una suspensión de 1 g (0,026 moles) de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de tetrahydrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 12 horas. Después del enfriamiento hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado que se forma se separa por filtración y el filtrado se extrae por dos veces con 200 cc
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

401531



de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de un aceite incoloro.

5. La amina obtenida según el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se añade éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de agujas finas, con punto de fusión de 277-278°C.

Ejemplo 3

15. Se añade a gotas y agitando una solución de 7 cc (0,094 moles) de cloruro de tionilo en 30 cc de éter absoluto a una suspensión de 10 g (0,038 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-11-oxo-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 150 cc de éter absoluto y 5 gotas de piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se disuelve el cloruro de ácido bruto en 100 cc de benceno. Se añade esta solución, a gotas y agitando, a una solución de 7 g (0,156 moles) de dimetilamina en 100 cc de benceno. Terminada la adición, se agita la mezcla por 15 minutos todavía, a la temperatura del ambiente, y luego se la vierte en agua con hielo y se la extrae por dos veces con 300 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan sucesivamente con hidróxido sódico.

401531



- co 2 N, ácido clorhídrico 2 N y agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da amida de ácido anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-11-oxo-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico. Se disuelve el producto bruto cristalino en 200 cc de tetrahydrofurano absoluto y se añade esta solución, a gotas, a una suspensión de 5 g (0,125 moles) de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 12 horas. Después del enfriamiento hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado que se forma se separa por filtración y se lava con 500 cc de éter. Se extrae el filtrado con 200 cc de éter y las soluciones etéreas se combinan, se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da anti-12-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ol.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

- Se disuelven en 200 cc de acetona 7,8 g (0,028 moles) de anti-12-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ol bruto y se trata la solución, a gotas y a 0°C, con una solución de reactivo de Jones (preparada a base de 26,7 g de trióxido de cromo en 30 cc de agua y 23 cc de ácido sulfúrico concentrado y ajustada a 100 cc de agua) hasta que ya no se produce decoloración de la mezcla. Luego se vierte ésta en hielo, se la alcaliniza con hidróxido sódico y se la extrae por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da 12-anti-
- 20.
- 25.

401531



-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-11-ona bruta, en forma de un aceite incoloro.

5. La cetoamina preparada tal como se ha descrito en el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se añade éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de 12-anti-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-
10. -metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona, de punto de fusión 271^o-273^oC.

Ejemplo 5

15. A partir de 4,9 g (0,0185 moles) de ácido sin-10,11-dihidro-11-oxo-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico puede obtenerse de la manera que se ha descrito en el ejemplo 3, amida de ácido sin-10,11-dihidro-
20. -N,N-dimetil-11-oxo-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico. La reducción de la amida de ácido con hidruro de litio-aluminio de la manera que se ha descrito en el ejemplo 3 proporciona 12-sin-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-
25. -10-ol, en forma de cristales incoloros, con punto de fusión de 155-160^oC (reblandecimiento).

25. La hidroxilamina anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se añade éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de 12-sin-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-

401531



-5,10-metano-11-H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ol, de punto de fusión 252-253°C.

Ejemplo 6.

5. A partir de 4,9 g (0,017 moles) de 12-sin-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-11-ol puede obtenerse, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 4, 12-sino-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona, de punto de fusión 255°C (descomposición).
10. Se disuelve en etanol la cetoamina anterior y se trata la solución con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se añade éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de 12-sin-[(dimetilamino)-metil]-5,10-
15. -dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona, de punto de fusión 260°C (descomposición).

Ejemplo 7

20. Se añade a gotas y agitando una solución de 5 cc (0,068 moles) de cloruro de tionilo en 30 cc de éter absoluto a una suspensión de 8,6 g (0,0344 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 100 cc de éter absoluto y 2 gotas de piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más a la temperatura del ambiente. Luego se
25. evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se disuelve el cloruro de ácido bruto en 100 cc de benceno. Se añade esta solución, a gotas y agitando, a una solución de 7 g (0,156 moles) de di-

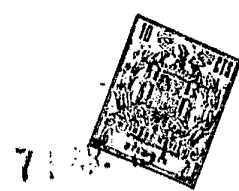
401531



- metilamina en 100 cc de benceno. Terminada esta adición, se agita la mezcla por 15 minutos todavía, a la temperatura del ambiente, y luego se la vierte en hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluído y se extrae por dos veces con 100 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da amida bruta de ácido anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico. Se disuelve la amida de ácido en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto y la solución así obtenida se añade, a gotas y agitando, a una suspensión de 1,8 g (0,047 moles) de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 20 horas. Después de enfriar hasta 0°C, se descompone con éter húmedo de agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado que se forma se separa por filtración y se lava con éter. Se separa la fase acuosa del filtrado y se la extrae con 100 cc de éter. Las soluciones etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-metilamina bruta, en forma de un aceite incoloro.

- Se disuelve en etanol la amina preparada tal como se ha descrito en el párrafo anterior y se trata la solución con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 259-261°C.

401531



Ejemplo 8

5. A partir de 5 g (0,02 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico puede obtenerse, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 7, reemplazando la dimetilamina por dietilamina, amida de ácido anti-10,11-dihidro-N,N-dietil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, con punto de fusión de 132-134°C.

10. La reducción de la amida de ácido anterior y la conversión de la base resultante en el clorhidrato de la manera que se ha descrito en el ejemplo 7 proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dietil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 210,5-211,5°C.

Ejemplo 9

15. A partir de 4,5 g (0,018 moles) de ácido sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico puede obtenerse, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 7, clorhidrato de sin-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 252-253°C.

Ejemplo 10

25. Se disuelven en 40 cc de éter absoluto 2 g (0,008 moles) de ácido sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico y se trata la solución con 2 gotas de piridina absoluta. Se añade a gotas y agitando una solución de 1 cc (0,0125 moles) de cloruro de tionilo en 10 cc de éter absoluto. Terminada la adición, se agita

401531



- la mezcla por 3 horas más a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se disuelve el cloruro de ácido bruto en 50 cc de benceno. Se añade esta solución,
5. gotas y agitando, a una solución de 0,931 g (0,025 moles) de diazometano en 100 cc de éter, a temperatura entre 0° y 5°C. Terminada esta adición, se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente por 15 horas. Luego se evapora hasta sequedad la solución amarilla, bajo presión reducida y a temperatura entre 10 y 20°C, y se disuelve en
10. 50 cc de metanol el residuo cristalino y amarillo de la diazocetona. Se trata la solución con 0,5 g de óxido argéntico y se la calienta en reflujo por 20 minutos. Después de una segunda adición de 0,5 g de óxido argéntico, se vuelve a calentar la mezcla en reflujo por 40 minutos. Después
15. del enfriamiento, se separa por filtración el precipitado y se evapora el filtrado hasta sequedad, bajo presión reducida. La cristalización en acetona/hexano proporciona ácido sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il-acético, de punto de fusión 193-195°C.
- 20.

- Se añade a gotas a una suspensión de 3,8 g (0,015 moles) del ácido sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-il-acético en 100 cc éter absoluto y 2 gotas de piridina absoluta una solución de 2 cc (0,026 moles) de cloruro de tionilo en 20 cc de éter absoluto.
25. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y

401531



- se disuelve el cloruro de ácido bruto en 50 cc de benceno. Se añade esta solución, a gotas y agitando, a una solución de 5 g (0,16 moles) de metilamina en 100 cc de dioxano. Terminada esta adición, se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 30 minutos todavía y luego se la vierte en hielo, se la acidifica con ácido clorhídrico y se la extrae por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da amida de ácido sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[*a*,*d*]-ciclohepten-12-il-acético, de punto de fusión 162-163°C.
- 5.
- 10.

- Se añade a gotas y agitando, a la temperatura del ambiente, una solución de 3,8 g (0,014 moles) de la amida de ácido sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[*a*,*d*]-ciclohepten-12-il acético en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 1 g (0,026 moles) de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 20 horas. Después de enfriar hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado que se forma se separa por filtración, y el filtrado se extrae por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[*a*,*d*]-ciclohepten-12-etilamina, en forma de un aceite incoloro.
- 15.
- 20.
- 25.

La amina obtenida según el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clor.

401531



hídrico etanólico. Se añade luego éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-etilamina, de punto de fusión 204-206°C.

Ejemplo 11

A partir de 3 g (0,012 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico puede obtenerse, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 10, ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il-acético, de punto de fusión 146-148°C.

2 g (0,0076 moles) del ácido acético substituído obtenido según el párrafo anterior se convierten, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 10, en amida de ácido anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohexen-12-il-acético, que, después de cristalización en cloroformo/éter, funde a 177-179°C.

La reducción de la amida de ácido obtenida según el párrafo anterior y la conversión de la base resultante en el clorhidrato, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 10, proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-etilamina, de punto de fusión 228-230°C.

Ejemplo 12

A partir de 5 g (0,019 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il-acético puede obtenerse, de la manera que se ha descrito

401531



en el Ejemplo 10, por reacción con dimetilamina, amida de ácido anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il-acético, de punto de fusión 153-156°C.

5. La reducción de la amida de ácido anterior y la conversión de la base resultante en el clorhidrato, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 10, proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-etilamina, que, después de cristalización en metanol/éter, funde a 244-246°C.
- 10.

Ejemplo 13

- Se añade, a gotas y agitando, una solución de 2,5 cc (0,029 moles) de cloruro de tionilo en 20 cc de éter absoluto a una suspensión de 2,5 g (0,01 mol) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 100 de éter absoluto y 2 gotas de piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más, a la temperatura del ambiente. Se evaporan luego el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida y se disuelve el cloruro de ácido bruto en 50 cc de benceno. Se trata esta solución, a gotas, a 0°C y agitando, con una solución de 2,5 g (0,039 moles) de acido sódica en 10 cc de agua. A continuación se agita la mezcla por dos horas más, a 0°C, se separa la fase orgánica y se la seca a 0°C sobre cloruro cálcico. La solución bencénica desecada se calienta luego en reflujo por dos horas, con lo cual se produce intenso desprendimiento de nitrógeno. Terminado este desprendimiento, se evapora la solución bajo
- 15.
- 20.
- 25.



presión reducida. El isocianato así obtenido se disuelve en metanol absoluto y se calienta en reflujo por dos horas. Evaporando luego el disolvente bajo presión reducida, se obtiene un residuo cristalino de éster de ácido carbámico.

5. Una solución en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto del éster de ácido carbámico obtenido de la manera que se ha descrito en el párrafo anterior se añade a gotas a una suspensión de 0,7 g (0,02 moles) de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 6 horas. Después de enfriamiento hasta 0° C, se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio con éter húmedo y agua. El precipitado que se forma se separa por filtración y se lava con 200 cc de éter. Se separa la fase orgánica del filtrado, se extrae la fase acuosa con 100 cc de éter y las soluciones etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-amina bruta, en forma de un aceite incoloro.
- 10.
- 15.
20. La amina obtenida según el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se añade éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-12-amina, de punto de fusión 265-266° C.
- 25.

Ejemplo 14

Agitando, se añade a gotas una solución de 5 cc



- (0,068 moles) de cloruro de tionilo en 30 cc de éter absoluto a una suspensión de 5 g (0,02 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 150 cc de éter absoluto y 5 gotas de piridina absoluta. Al final de la adición, se agita la mezcla por tres horas más, a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el cloruro de ácido bruto en 100 cc de benceno absoluto y se añade la solución,
5. a gotas, a una solución agitada de 2,2 g (0,025 moles) de morfolina en 100 cc de benceno. Terminada la adición, se agita la mezcla por tres horas más, a la temperatura del ambiente, y luego se la vierte en agua con hielo y se la extrae por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, con hidróxido sódico 1 N y con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización en acetona/hexano proporciona 4-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il)-carbonil]-morfolina, de punto de fusión 179-181°C.
- 10.
- 15.
- 20.

- Una solución en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto de la amida de ácido obtenida tal como se ha descrito en el párrafo anterior se añade a gotas y agitando a una suspensión de 1,8 g (0,047 moles) de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición, se agita la mezcla por 12 horas, a 50°C. Después de enfriamiento hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipi-
- 25.

401531



tado que se forma se separa por filtración y se lava con 200 cc de éter. Se separa la fase acuosa del filtrado y se la extrae con 200 cc de éter. Las soluciones etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que

5. da 4-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-anti-il)-metil]-morfolina, en forma de un aceite incoloro.

La amina obtenida según el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Se añade luego éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de 4[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il)-metil]-morfolina, con punto de fusión de 280-281°C.

10.

15. Ejemplo 15.

Agitando, se añade a gotas una solución de 5 cc (0,068 moles) de cloruro de tionilo y 30 cc de éter absoluto a una suspensión de 5 g (0,02 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-carboxílico en 150 cc de éter absoluto y 5 gotas de piridina absoluta.

20. Al final de la adición, se agita la mezcla por tres horas más, a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el cloruro de ácido bruto en 100 cc de benceno absoluto y se añade esta solución, a gotas, a una solución agitada de 2,5 g (0,025 moles) de metil-piperacina en 100 cc de benceno. Terminada la adición, se agita la mezcla por tres horas más, a la temperatura del ambiente, y

25.

401531



5. luego se la vierte en agua con hielo y se la extrae dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da 1-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il)-carbonil]-4-metil-piporacina.

10. Una solución en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto de la amida de ácido obtenida tal como se ha descrito en el párrafo anterior se añade, a gotas y agitando, a una suspensión de 1,8 g (0,047 moles) de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición, se agita la mezcla por 5 horas más, a 50°C. Después de enfriamiento hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado que se forma se separa por filtración y se lava con 300 cc de éter. Luego se separa la fase acuosa del filtrado y se la extrae con 100 cc de éter. Las soluciones etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da 1-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il-metil)-4-metil-piporacina, en forma de un aceite incoloro.
- 15.
- 20.

25. La amina obtenida de la manera que se ha descrito en el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se añade éter y se separa por filtración el diclorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona diclorhidrato de 1-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il)-metil]-4-metil-piporacina, de punto de fusión 268-269°C.

401531



Ejemplo 16

- Agitando, se añade a gotas una solución de 3 cc (0,040 moles) de cloruro de tionilo en 20 cc de éter absoluto a una suspensión de 3 g (0,012 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-carboxílico en 100 cc de éter absoluto y 5 gotas de piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más, a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el cloruro de ácido bruto en 100 cc de benceno absoluto y se añade la solución, a gotas, a una solución agitada de 1,7 g (0,013 moles) de N-(beta-hidroxi-til)-piperacina en 100 cc de benceno. Al final de la adición, se agita la mezcla por tres horas más, a la temperatura del ambiente, y luego se la vierte en agua con hielo y se la extrae por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da 4-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[2,d]ciclohepten-12-anti-il)-carbonil]-1-piperacino-etanol.
- 5.
- 10.
- 15.
20. Una solución en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto de la amida de ácido obtenida según el párrafo anterior se añade, a gotas y agitando, a una suspensión de 1 g (0,029 moles) de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición, se agita la mezcla por 5 horas más, a 50° C. Después de enfriamiento hasta 0° C, se descompone con éter húmedo y con agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado que se forma se separa por filtración y se lava con 200 cc de éter.
- 25.

401531



- Se separa la fase acuosa del filtrado y se la extrae con 200 cc de éter. Las soluciones etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da 4-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il)-metil]-1-piperacino-etanol, en forma de un aceite incoloro.
- 5.

- La amina obtenida según el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Se añade luego éter y se separa por filtración el diclorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona diclorhidrato de 4-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il)-metil]-1-piperacina, de punto de fusión 267-268°C.
- 10.

Ejemplo 17

15. Se disuelven en 30 cc de tetrahydrofurano absoluto 3 g (0,012 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico y se añade la solución, a gotas, a una suspensión de 0,8 g (0,02 moles) de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahydrofurano absoluto, a 0°C. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 3 horas. Después de enfriar la mezcla, se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio con éter húmedo y con solución saturada de cloruro amónico. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava el filtrado con agua, se le seca y se le evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter/hexano da anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metanol, de punto de fusión 124-125°C.
- 20.
- 25.



- Agitando y a -70° C, se añaden a gotas 0,3 cc (3 milimoles) de tribromuro de fósforo a una solución de 2,0 g (8,5 milimoles) del anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metanol en 50 cc de éter absoluto. Terminada la adición, se agita la mezcla a -70° C por tres horas más, y luego se le añaden alrededor de 5 g de hielo y se agita todavía por una hora. A continuación se separa la fase orgánica, se la lava rápidamente con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, se la seca y se la evapora, lo que da un aceite incoloro. La filtración de este aceite en gel de sílice proporciona bromuro de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilo, de punto de fusión $89-91^{\circ}$ C.
- 0,5 g (1,7 milimoles) del bromuro de trans-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilo se disuelven en 30 cc de benceno y, después de añadir 1 g (32 milimoles) de metilamina en 20 cc de alcohol, se calienta la mezcla a 100° C por 12 horas en tubo cerrado. Luego se enfría la mezcla, se la vierte en hielo y, después de acidificarla con ácido clorhídrico diluído, se la extrae con 100 cc de éter. Se alcaliniza la fase acuosa con hidróxido sódico diluído y se la extrae por dos veces con 100 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. La amina así obtenida, en forma de aceite, se convierte en su clorhidrato de la manera ordinaria y, después de cristalización en etanol/éter, se obtiene clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

401531



de fusión 235-237°C.

Ejemplo 18

5. Se calienta en reflujo durante 7 días una mezcla de 22,5 g (0,11 moles) de 2-cloro-antraceno, 10,4 g (0,105 moles) de éster etílico de ácido propiólico y 120 cc de xileno. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 40 cc de metanol, se trata la solución con 100 cc de una solución acuosa al 18 % de hidróxido sódico y se
10. la calienta en reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se diluye la mezcla con agua y se la extrae con 100 cc de éter. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido y se la extrae con éter, y los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cris-
15. talización del residuo en etanol proporciona ácido 2-cloro-9,10-eteno-9,10-dihidro-antracon-11-carboxílico, de punto de fusión 214-218°C.

20. Se agita a la temperatura del ambiente durante 12 horas una solución de 68 g (0,24 moles) del ácido 2-cloro-9,10-eteno-9,10-dihidro-antracon-11-carboxílico en 700 cc de una solución al 30-33 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, lo que hace que se separe ácido 2-
25. -cloro-12-bromo-9,10-etano-9,10-dihidro-antracon-11-carboxílico. Se separa por filtración este producto bruto y se le lava con una mezcla de etanol y éter de petróleo (1:4). Se obtiene así un producto con punto de fusión de 245-255°C (descomposición).

Se añade a gotas una solución de 16 g (0,094 mo-



- les) de nitrato argéntico en 15 cc de agua a una solución de 32 g (0,088 moles) de ácido 2-cloro-12-bromo-9,10-etano-9,10-dihidro-antracén-11-carboxílico en 600 cc de acetona, a la temperatura del ambiente y agitando, lo que hace
5. que se separe un precipitado de bromuro argéntico. Terminada la adición, se agita la mezcla por 10 horas más, a la temperatura del ambiente, se separa por filtración el precipitado y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo se disuelve en éter y se lava con agua. El secado
10. y la evaporación de la solución etérea da ácido anti-3-cloro-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]cicloheptén-12-carboxílico, en forma de un aceite viscoso.
- Se calienta a 100° C una solución de 26 g (0,084 moles) del ácido anti-3-cloro-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,
15. 10-metano-5H-dibenzo[a,d]cicloheptén-12-carboxílico bruto anterior en 500 cc de solución 1 N de hidróxido sódico y, agitando, se la trata en porciones con 20 g (0,127 moles) de permanganato potásico. Terminada la adición, se calienta la mezcla por una hora todavía. Luego se reduce el ex-
20. ceso de permanganato potásico a dióxido de manganeso con solución de sulfito sódico y se separa por filtración el dióxido de manganeso. Después del enfriamiento, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico y el ácido anti-3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]cicloheptén-12-carboxílico que así se separa se aparta por filtra-
25. ción, luego se disuelve el producto bruto en unos 2 litros de éter y se concentra la solución hasta cristalización in-
cipiente. El producto así obtenido funde a 285° C (descom-



401531

posición).

- Se calienta en reflujo por 12 horas una mezcla de 17 g (0,057 moles) de ácido anti-3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-6,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico.
5. 200 g (3,1 moles) de amalgama de zinc, 250 cc de tolueno, 250 cc de ácido acético glacial y 250 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento, se decanta la mezcla aparte del zinc, se lava el zinc con tolueno y las soluciones, combinadas, se diluyen con agua. Se separa la
10. fase toluénica, se la lava con agua, se la seca y se la evapora. El residuo, cristalizado en éter/éter de petróleo, da ácido anti-3-cloro-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 230-235°C.
15. Agitando, se añade a gotas una solución de 5 cc (0,068 moles) de cloruro de tionilo en 30 cc de éter absoluto a una suspensión de 5,7 g (0,02 moles) de ácido anti-3-cloro-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 150 cc de éter absoluto y 5 gotas de
20. piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 3 horas más, a la temperatura del ambiente. Luego se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el cloruro de ácido bruto en 100 cc de benceno absoluto y se añade esta solución,
25. a gotas, a una solución agitada de 4,7 g (0,15 moles) de metilamina en 50 cc de dioxano. Terminada la adición, se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 15 minutos todavía, se la vierte en hielo, se la acidifica con ácido

401531



clorhídrico diluído y se la extrae por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, lo que da amida bruta de ácido anti-3-cloro-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 248-250° C.

5.

Se disuelven 5,6 g (0,019 moles) de la amida bruta de ácido anti-3-cloro-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto y se añade esta solución, a gotas y agitando, a una suspensión de 1 g (0,026 moles) de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de tetrahydrofurano absoluto.

10.

Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 12 horas. Después de enfriarla hasta 0° C, se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio con éter húmedo y agua.

15.

El precipitado resultante se separa por filtración y el filtrado se extrae dos veces con 200 cc de éter cada vez. Se lavan con agua los extractos etéreos, se secan y se evaporan, lo que da anti-3-cloro-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de un aceite incoloro.

20.

La amina preparada tal como se ha descrito en el párrafo anterior se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se añade éter y se separa por filtración el clorhidrato bruto. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-3-cloro-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 200-210° C

25.

401531



(descomposición),

Ejemplo 19

- A partir de 0,8 g (3,2 milimoles) de ácido sin-10, 11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico y 0,75 cc (0,01 mol) de cloruro de tionilo puede obtenerse, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 2, el cloruro de ácido respectivo. Este cloruro de ácido, se disuelve en 20 cc de benceno absoluto y se añade, a gotas y agitando, a 2 g de amoníaco en 50 cc de benceno. Después de agitar por 12 horas, se vierte la mezcla en hielo y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con solución diluída de hidróxido sódico, con ácido clorhídrico diluído y con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter proporciona amida de ácido sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 192-193°C.

- A gotas y agitando, se añade una solución de 0,7 g (2,8 milimoles) de la amida de ácido sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 0,2 g (5,3 milimoles) de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 12 horas. Después de enfriar hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y con agua el exceso de hidruro de litio-aluminio, se separa por filtración el precipitado y se extrae el filtrado con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan. Tra-



tando el residuo con ácido clorhídrico etanólico y cristalizando el clorhidrato bruto en etanol/éter, se obtiene clorhidrato de sin-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 283-285^o C.

5.

Ejemplo 20

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 19, a partir de 5 g (0,02 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-carboxílico puede obtenerse amida de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 164-165^o C (en cloruro de metileno/éter).

10.

La reducción de la amida de ácido anterior y la conversión de la base resultante en el clorhidrato proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 260-262^o C.

15.

Ejemplo 21

Se disuelven en 20 cc de dimetilformamida 8 g (0,03 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-11-exo-hidroxi-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-carboxílico y, después de añadir 25,5 g (0,18 moles) de yoduro de metilo y 27,7 g (0,12 moles) de óxido argéntico, se agita a la temperatura del ambiente por 12 horas. Luego se trata la mezcla con agua y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da un residuo cristalino de éster metílico de ácido anti-10,11-dihidro-11-exo-metoxi-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohep-

20.

25.



- ten-12-carboxílico. Se disuelve este éster en solución metanólica 2 N de hidróxido potásico y se calienta en reflujo por 2 horas. Luego se diluye la mezcla con agua, se evapora el metanol bajo presión reducida, se acidifica la solución residual con ácido clorhídrico diluido y se la extrae con éter. Después de lavar, secar y evaporar los extractos etéreos, se obtiene ácido anti-10,11-dihidro-11-exo-metoxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 235-240°C.
- 5.
10. A partir de 6,5 g (0,023 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-11-exo-metoxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico y 5 cc (0,068 moles) de cloruro de tionilo puede obtenerse, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, el cloruro de ácido respectivo. Se disuelve este cloruro de ácido en 50 cc de benceno y se añade la solución, a gotas, agitando y a la temperatura del ambiente, a una solución de 4,5 g (0,15 moles) de metilamina en 100 cc de benceno. Terminada la adición, se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 20 minutos más y luego se la vierte en hielo y se la extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con solución de bicarbonato sódico, con ácido clorhídrico diluido y con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización en acetona/hexano da amida de ácido anti-10,11-dihidro-N-metil-11-exo-metoxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 222-225°C.
- 15.
- 20.
- 25.

Se añade, a gotas y agitando, una solución de 5,9 g (0,022 moles) de la amida de ácido anti-10,11-dihidro-



dri-N-metil-11-exo-metoxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-carboxílico en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 1,8 g (0,047 moles) de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto.

5. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 12 horas. Después de enfriar la mezcla hasta 0°C, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. El precipitado resultante se separa por filtración y se extrae el filtrado con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan, lo que da anti-
10. -10,11-dihidro-11-oxo-metoxi-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de aceite incoloro. Esta amina se convierte en el clorhidrato de la manera ordinaria. La cristalización del clorhidrato bruto en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-
15. -11-exo-metoxi-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 279-280°C (descomposición).

Ejemplo 22

20. Se convierten 2,0 g (8 milimoles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en el cloruro de ácido respectivo, con 2 cc (27 milimoles) de cloruro de tionilo, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Se disuelve este cloruro de
25. ácido en 25 cc de benceno absoluto y se añade la solución, a gotas, agitando y a 0°C, a 2 g (31 milimoles) de acida sódica en 10 cc de agua. Al final de la adición, se agita la mezcla a 0°C por 2 horas más, se separa la fase orgánica



y se la seca a 0° C durante 10 horas sobre cloruro cálcico. La solución bencénica desecada se calienta despacio en reflujo y luego se calienta por unas 2 horas más hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. Evaporando el benceno bajo presión reducida, se obtiene 12-isocianato cristallino de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

10. 1 g (4 milimoles) del 12-isocianato de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se calienta en reflujo por 12 horas en una mezcla de 50 cc de ácido sulfúrico 2 N, 10 cc de ácido acético glacial y 50 cc de benceno. Se vierte la mezcla en hielo y se la extrae con 50 cc de éter. Se alcaliniza la fase acuosa con solución diluida de hidróxido sódico y se la extrae con éter. El lavado, el secado y la evaporación de los extractos etéreos proporcionan anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-amina, en forma de un aceite incoloro, que se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico de la manera ordinaria. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-amina, de punto de fusión 272-274° C.

Ejemplo 23

25. A 0° C, se añade a gotas una solución de 15 g (0,06 moles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 4 g (0,1 mol) de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano ab-

401531



- soluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 3 horas, luego se la enfría y se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio. Se separa por filtración el precipitado resultante y se le
5. lava con éter. Se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca y se la evapora. La cristalización del residuo en éter/hexano proporciona anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metanol, de punto de fusión 124-125°C.
10. A una solución de 12 g (0,05 moles) del anti-10, 11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metanol en 300 cc de sulfóxido de dimetilo se añaden 30 g (0,15 moles) de dicitclohexilcarbodiimida y 2,5 g (0,025 moles) de ácido fosfórico cristalino. Se agita la mezcla por
15. 2 horas a la temperatura del ambiente, se añade luego una solución de 5 g (0,055 moles) de ácido oxálico en 30 cc de metanol y se agita la mezcla por 0,5 horas todavía. Después de añadir 100 cc de agua, se separa por filtración la urea resultante y se extrae el filtrado con éter. Los extractos etéreos se lavan, se socan y se evaporan. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/hexano proporciona anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxialdehído, de punto de fusión 95-98°C.
20. Una solución de 6,5 g (0,028 moles) del anti-10,11-
25. -dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxialdehído en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto se instila, a temperatura de -10°C a -5°C, en 15 cc de una solución 3-molar, agitada, de cloruro de metil-magnesio en tetrahi-

401531



- drofurano (0,054 moles). Terminada la adición, se agita la mezcla por 15 minutos más a la temperatura del ambiente, y luego se la vierte en hielo al que se ha añadido un poco de ácido clorhídrico diluido y a continuación se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan, lo que da anti-10,11-dihidro-alfa-metil-5,10-metano-5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-12-metanol bruto, que aparece uniforme en la cromatografía de capa fina. A este alcohol bruto se añade a gotas, a 0°C y agitando, reactivo de Jones (obtenido a base de 26,7 g de trióxido de cromo en 30 cc de agua y 23 cc de ácido sulfúrico concentrado y ajustado a 100 cc con agua) suficiente para que persista una coloración amarillo-anaranjada. Se descompone con etanol el exceso de reactivo de Jones y, después de añadir 100 cc de agua, se extrae la mezcla con éter. Los extractos etéreos se lava, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/hexano proporciona [anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il]-metilcetona, de punto de fusión 105-107°C.

- Se calienta en reflujo por 5 horas una mezcla de 4,1 g (0,0165 moles) de [anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il]-metilcetona, 80 cc de piridina absoluta y 5,0 g (0,072 moles) de clorhidrato de hidroxilamina. Luego se evapora la piridina bajo presión reducida, se disuelve el residuo en éter, se lava la solución etérea con agua, se la seca y se la evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter/pentano pro-

401531




porciona [anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il]-metil-cetoxima, de punto de fusión 150°C aproximadamente.

- Se disuelven en 100 cc de metanol 2 g (0,0075 moles) de la [anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il]-metil-cetoxima y se hidrogena la solución en presencia de níquel de Raney. Terminada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, se evapora el metanol bajo presión reducida y se disuelve el residuo en éter. La solución etérea se extrae con ácido clorhídrico diluido y la fase acuosa se alcaliniza con solución diluida de hidróxido sódico y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en pentano proporciona anti-10,11-dihidro-alfa-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 101-102°C.

Ejemplo 24

- Se disuelven 5,3 g (0,028 moles) de [anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-il]-metil-cetona en 200 cc de metanol, y después de añadir 1 g (0,032 moles) de metilamina y 1 g de níquel de Raney, se hidrogena por 18 horas a 90°C y con presión de 100 atmósferas. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura del ambiente, se separa el catalizador por filtración, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo en éter. La solución etérea se extrae con ácido clorhídrico diluido y la fase acuosa se alcaliniza con

401531 

- solución diluída de hidróxido sódico y se extrae con éter. El lavado, el secado y la evaporación de los extractos etéreos proporcionan anti-10,11-dihidro-N-alfa-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma
5. de un aceite incoloro, que se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico de la manera ordinaria. La cristalización del clorhidrato bruto en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-,alfa-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de
10. punto de fusión 225-228°C (descomposición).

Ejemplo 25

- Se disuelven 0,5 g (1,8 milimoles) de anti-12-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona en una mezcla de 10 cc de xileno, 10 cc de ácido acético glacial y 10 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de añadir 5 g de amalgama de
15. zinc, se calienta la mezcla en reflujo por 12 horas. A continuación se la enfría, se separa por filtración el zinc, se vierte la mezcla en hielo, se alcaliniza con solución
20. diluída de hidróxido sódico y se extrae con éter. El lavado, el secado y la evaporación de los extractos etéreos proporcionan anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de un aceite incoloro, que se convierte en el clorhidrato de la manera ordinaria. La cristalización del clorhidrato bruto
25. en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 258-260°C.



401531

Ejemplo 26

- Se disuelven 1,5 g (5,35 milimoles) de anti-10,11-dihidro-11-exo-metoxi-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina en 30 cc de ácido bromhídrico al 48% y se calienta la solución en reflujo por una hora. Luego se vierte la mezcla en hielo, se alcaliniza con solución diluída de hidróxido sódico y se extrae con éter. El lavado, el secado y la evaporación de los extractos etéreos proporcionan una mezcla de dos aminas. La separación por cromatografía en columna de gel de sílice, con éter, proporciona anti-11-bromo-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 101-102°C (el clorhidrato funde a unos 255°C, con descomposición), y anti-10,11-dihidro-11-exo-hidroxi-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 174-177°C.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 27

- Se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso por una mezcla, enfriada hasta 0°C, de 1,0 g (3,6 milimoles) de anti-12-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona en 30 cc de cloroformo y 10 cc de etanditiol, durante 6 horas y con agitación. Se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente por 12 horas y a continuación se la evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter proporciona anti-5',10'-dihidro-N,N-dimetil-spiro-[1,3-ditiolan-2,11'-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten]-12'-metilamina, de punto de fusión 270-271°C.
- 20.
- 25.

401531



- Se calienta en reflujo por 2 horas, bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de 5 g de níquel de Raney, una solución de 500 mg (1,4 milimoles) de la anti-5',10'-dihidro-N,N-dimetil-spiro-[1,3-ditiolan-2,11'-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten]-12'-metilamina en 50 cc de etanol. Después de enfriar la mezcla, se separa por filtración el catalizador y se evapora el disolvente. El residuo se trata con ácido clorhídrico etanólico de la manera ordinaria y el clorhidrato bruto se cristaliza en etanol/éter. Se obtienen clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 259-261°C.

Ejemplo 28

- Agitando y a la temperatura del ambiente, se añaden a gotas 5 g (0,018 moles) de anti-12-[(dimetilamino)-metil]-5,10-dihidro-5,10-metano-11H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-ona en 80 cc de éter absoluto a una solución de Grignard preparada a base de 1,5 g (0,06 átomos-gramo) de magnesio y 9,9 g (0,07 moles) de yoduro de metilo. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo durante 5 horas. La mezcla enfriada se vierte en hielo al que se han mezclado unos 10 g de cloruro amónico, se alcaliniza con solución diluida de hidróxido sódico y se extrae con éter. Se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se seca y se evapora, lo que da anti-10,11-dihidro-N,N-11-trimetil-11-hidroxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina. Una muestra de esta amina que se convierte en el clorhidrato de la manera ordinaria presenta,

401531



después de cristalización en etanol/éter, un punto de fusión de 254-256°C.

- 3,4 g (0,012 moles) de la anti-10,11-dihidro-N,N,11-trimetil-11-hidroxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-12-metilamina se disuelven en 50 cc de ácido acético glacial y, después de añadir 3,1 g (0,1 gramo-átomo) de fósforo rojo y 16 cc de ácido yodhídrico al 57% en ácido acético glacial, se calienta en reflujo por 3 horas. Luego se filtra la mezcla caliente y se lava el residuo con agua caliente. Después de enfriar, se alcaliniza el filtrado con solución concentrada de hidróxido sódico y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con solución de tiosulfato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora, lo que da anti-10,11-dihidro-N,N,11-trimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de un aceite incoloro. Se disuelve esta amina en acetona, se la trata con ácido oxálico en acetona y se separa por filtración el precipitado resultante. La cristalización en etanol/éter proporciona oxalato de anti-10,11-dihidro-1N,N-11-trimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina (1:1), de punto de fusión 178-180°C.

Ejemplo 29

- Se calienta a 90-100°C, por 12 horas, una mezcla de 0,75 g (3 milimoles) de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, 7,5 cc de ácido fórmico y 0,45 cc de una solución de formalina al 35%. La mezcla reaccional, enfriada, se alcaliniza y lue-



401531

go se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan, lo que da un aceite que se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico. La cristalización del clorhidrato bruto en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 259-261°C.

Ejemplo 30

10. Agitando, se añade a gotas una solución de 1,4 g (5,3 milimoles) de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina en 20 cc de benceno absoluto a una solución de 1,6 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 10 cc de benceno absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo durante 15. 20 horas. Después de enfriar, se diluye la mezcla con benceno y se la extrae con ácido clorhídrico diluido. Se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca y se la evapora, lo que da anti-10,11-dihidro-N-metil-N-carboetoxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina bruta. Se disuelve esta amina en 25 cc de n-butanol y, después de añadir 1,4 g (3,6 milimoles) de hidróxido potásico, se calienta por 17 horas en reflujo y agitando, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla enfriada se diluye con benceno y se extrae con ácido clorhídrico diluido. Se 25. separa la fase acuosa, se la alcaliniza con solución diluida de hidróxido sódico y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan, y el aceite resultante se trata con ácido clorhídrico etanólico.

401531



lico. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohexen-12-metilamina, de punto de fusión 230-232°C.

5.

Ejemplo 31

- Se añaden a gotas 9,6 g (0,045 moles) de (diethylfosfono)-acetato de etilo en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto a una suspensión, agitada, de 1,6 g (0,04 moles) de amida sódica en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto. Terminada la adición, se agita la mezcla a 60°C, por 1 1/2 horas todavía. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura de -5°C a 0°C, se le instila una solución de 4,7 g (0,02 moles) de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxialdehído en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla a 40-50°C por 2 horas. Luego se la enfría hasta 0°C y se la trata con solución saturada de cloruro sódico. Después de extracción con éter y lavado, secado y evaporación de los extractos etéreos, se obtiene éster etílico de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-acrílico, en forma de un aceite incoloro. Se disuelve este éster en solución metanólica 2 N de hidróxido potásico y se calienta la solución en reflujo por 2 horas. Después de evaporar el metanol bajo presión reducida y de diluir con agua, se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico diluido y se la extrae con éter. Los extractos etéreos, se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en cloruro de meti-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



leno/hexano proporciona ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-acrílico, de punto de fusión 213-216° C.

5. 2,8 g (0,01 mol) del ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-acrílico se disuelven en 100 cc de dioxano y se hidrogenan en presencia de 0,2 g de carbón paladiado. Terminada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad, lo que proporciona ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-propiónico, de punto de fusión 169-170,5° C.
10. 2,8 g (0,01 mol) del ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-propiónico se convierten en el cloruro de ácido con 1,4 cc (0,02 moles) de cloruro de tionilo, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Se disuelve este cloruro de ácido en 50 cc de benceno y se añade esta solución, a gotas y agitando, a una solución de 1,2 g (0,04 moles) de metilamina en 40 cc de benceno. Terminada la adición, se agita la mezcla por 30 minutos más y luego se la vierte en hielo y se la extrae con éter. Los extractos otóreos se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, con solución de bicarbonato sódico y con agua, se secan y se evaporan, lo que da amida bruta de ácido anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-propiónico.
15. 20. 25.

Una solución de 2,8 g (0,0096 moles) de la amida bruta de ácido anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-propiónico en 100 cc de éter ab-

40153



- soluto se añade, a gotas y agitando, a una suspensión de 0,76 g (0,02 moles) de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de éter absoluto. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo por 12 horas. Después de enfriar la mezcla,
5. se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca y se la evapora. La anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-propilamina resultante se convierte en el clorhidrato de la manera ordinaria, con ácido clorhídrico etanólico. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-propilamina, de punto de fusión 183-184° C.
- 10.

Ejemplo 32

15. Se agita por 4 horas a la temperatura del ambiente una solución de 1 g (3,8 milimoles) de ácido anti-10,11-dihidro-11-exo-hidroxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 20 cc de piridina absoluta y 0,75 cc (7,5 milimoles) de anhídrido acético. Se vierte la mezcla en hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter/hexano proporciona ácido anti-11-exo-acetoxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 227-228° C.
- 20.
- 25.

Una solución de 1 g (3,3 milimoles) del ácido anti-11-exo-acetoxi-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 30 cc de éter absoluto



- y 5 gotas de piridina absoluta se trata con 0,75 cc (0,01 mol) de cloruro de tionilo y se agita a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se evaporan bajo presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el cloruro de ácido bruto en 50 cc de benceno y se añade la solución, a gotas, a unos 3 g (0,067 moles) de dimetilamina en 50 cc de benceno. Terminada la adición, se agita la mezcla por 30 minutos más, se la vierte en hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en cloroformo/éter proporciona amida de ácido anti-11-exo-acetoxi-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, de punto de fusión 218-220° C.
5. Una solución de 0,8 g (2,4 milimoles) de la amida de ácido anti-11-exo-acetoxi-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto se añade, a gotas y a -10° C, a una suspensión agitada de 200 mg (5,3 milimoles) de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de éter. Terminada la adición, se calienta despacio la mezcla hasta la temperatura del ambiente y a continuación se la calienta en reflujo por 5 horas más. Después del enfriamiento de la mezcla, se descompone con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio y se separa por filtración el precipitado resultante. Se separa la fase etérea, se la lava con agua, se la seca y se la evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter/hexano proporciona anti-10,11-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

401531



-dihidro-N,N-dimetil-11-exo-hidroxi-5,10-metano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 161-163º C.

5. Una solución de 0,5 g (1,8 milimoles) de la anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-11-exo-hidroxi-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina en 20 cc de piridina absoluta se trata con 0,38 g (3,6 milimoles) de anhídrido acético. Se deja reposar la mezcla por 24 horas a la temperatura del ambiente y luego se la vierte en hielo. Se alcaliniza con solución diluída de hidróxido sódico y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter/hexano proporciona anti-11-exo-acetoxi-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 120-121º C.
- 10.
- 15.

- 0,5 g (1,55 milimoles) de la anti-11-exo-acetoxi-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina se disuelven en 100 cc de etanol y se hidrogena la solución por 12 horas en presencia de carbón paladiado, con presión de 100 atmósferas y a 50º C. Se separa por filtración el catalizador, se evapora el filtrado hasta sequedad y se trata el residuo cristalino con ácido clorhídrico etanólico. Después de evaporar el exceso de ácido clorhídrico etanólico, se cristaliza en etanol/éter el residuo obtenido, lo que da clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 259-261º C.
- 20.
- 25.

Ejemplo 33

**POOR
QUALITY**

401531



- A gotas y a la temperatura del ambiente, se añaden 1,5 g (5,6 milimoles) de tribromuro de fósforo a una solución agitada de 4,5 g (0,016 moles) de anti-12-[(dimetilamino)-metil]-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-endo-ol en 100 cc de éter absoluto y 5 gotas de piridina absoluta. Terminada la adición, se agita la mezcla por 12 horas más, a la temperatura del ambiente, se la vierte en hielo, se la alcaliniza con solución diluida de hidróxido sódico y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan lo que da un aceite incoloro, que se filtra sobre gel de sílice con éter. La evaporación del filtrado y la cristalización del residuo en éter proporcionan anti-11o-exo-bromo-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 98-100° C.
- 2 g (0,0058 moles) de la anti-11o-exo-bromo-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina se disuelven en 100 cc de dioxano y se hidrogenan a la temperatura del ambiente en presencia de unos 2 g de níquel de Raney. Terminada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo oleoso se trata con ácido clorhídrico etanólico y se evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 253-254° C.

Ejemplo 34



5. A) Se disuelven en 30 cc de benceno 0,5 g (1,7 milimoles) de bromuro de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilo y, después de añadir 0,36 g (3 milimoles) de N-bencilmetilamina, se calienta en reflujo durante 5 horas. La mezcla enfriada se extrae con ácido clorhídrico diluído y se alcaliniza la fase acuosa. La extracción con éter y el lavado, el secado y la evaporación de los extractos etéreos proporcionan anti-N-bencil-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de un aceite incoloro. El clorhidrato preparado de la manera ordinaria a partir de la amina anterior funde a 195-198° C, después de cristalización en acetona/éter.

15. B) Se convierte 1 g (4 milimoles) de ácido anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en el cloruro de ácido con 0,75 cc (0,01 mol) de cloruro de tionilo. A la temperatura del ambiente y agitando, se añaden a gotas 1,2 g (10 milimoles) de N-bencilmetilamina a una solución del cloruro de ácido anterior en benceno y se agita la mezcla por 12 horas más. Luego se la vierte en hielo al que se ha agregado un poco de ácido clorhídrico diluído y se extrae con éter. El lavado, el secado y la evaporación de los extractos etéreos proporcionan amida de ácido anti-N-bencil-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico, en forma de un aceite incoloro.

25. Una solución de 1,3 g (3,7 milimoles) de amida bruta de ácido anti-N-bencil-10,11-dihidro-N-metil-5,10-me-

401531



- tano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-carboxílico en 50 cc de éter se añade a gotas, a la temperatura del ambiente, a una suspensión agitada de 150 mg (4 milimoles) de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de éter absoluto. Terminada la adición, se agita la mezcla por una hora más, a la temperatura del ambiente. Se descompone luego con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio y se separa por filtración el precipitado resultante. Se separa la fase etérea y se la lava con agua. El secado y la evaporación de la fase orgánica proporcionan anti-N-bencil-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de un aceite inodoro. El clorhidrato preparado a partir de la amina anterior de la manera ordinaria funde a 195-198° C después de cristalización en acetona/éter.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 1 g (3 milimoles) de la anti-N-bencil-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina se disuelve en 100 cc de ácido acético glacial y se hidrogena en presencia de carbón paladiado. Terminada la absorción de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El aceite que queda se trata con ácido clorhídrico etanólico. La cristalización en etanol/éter proporciona clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 232-234° C.

Ejemplo 35

Se agita a 40° C. durante 12 horas, una mezcla



- de 0,4 g (0,0012 moles) de bromuro de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilo, 20 cc de dimetilformamida y 0,2 g (0,0012 moles) de ftalimida potásica. Luego se vierte la mezcla en agua y se la extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, se secan y se evaporan. Filtrando el residuo con éter sobre gel de sílice y evaporando el eluato, se obtiene N-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-11)-metil]-ftalimida.
- 5.
10. 0,15 g (0,4 milimoles) de la N-[(10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-11)-metil]-ftalimida se suspenden en 20 cc de etanol y, después de añadir 0,1 cc de hidrato de hidracina, se calienta la suspensión en reflujo por 4 horas. A continuación se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico diluído y se la calienta por breve tiempo. Después del enfriamiento, se extrae la mezcla con éter, se alcaliniza la fase acuosa y se la extrae con éter. El lavado, el secado y la evaporización de los extractos etéreos proporcionan anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, en forma de un aceite incoloro, que se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico. La cristalización en etanol/éter da clorhidrato de anti-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina, de punto de fusión 260-262° C (descomposición).
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 36

A -30° C, se añade a gota una solución de 4,5 g (0,015 moles) de éster etílico de ácido anti-10,11-dihidro-



dro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-acrílico en 100 cc de éter absoluto a una suspensión agitada de 1,4 g (0,036 moles) de hidruro de litio-aluminio y 1 g (0,0076 moles) de cloruro de aluminio en 100 cc de éter absoluto.

5. Terminada la adición, se agita la mezcla por 15 minutos más a -30°C . Se descompone luego con éter húmedo y agua el exceso de hidruro de litio-aluminio y cloruro de aluminio, se repara por filtración el precipitado resultante y se le lava con éter. La solución etérea se lava con agua, se seca y se evapora, lo que da 3-[10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il]-2-trans-propen-1-ol, en forma de un aceite incoloro.

15. A una solución de 2 g (7,6 milimoles) del 3-[10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-anti-il]-2-trans-propen-1-ol en 50 cc de éter absoluto y 5 gotas de piridina se añade, a gatas y a -70°C , una solución de 0,26 cc (2,5 milimoles) de tribromuro de fósforo en 10 cc de éter absoluto. Terminada la adición, se agita la mezcla a -70°C por 15 minutos todavía y luego se la calienta despacio hasta la temperatura del ambiente, se la vierte en hielo y se la extrae con éter. Se lavan los extractos etéreos, se secan y se evaporan. El aceite incoloro que queda se filtra por gel de sílice con hexano/éter (5 %) y se evapora el eluato hasta sequedad. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/hexano da anti-12-(3-bromo-trans-propenil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, de punto de fusión $139-142^{\circ}\text{C}$.

A una solución de 1,3 g (4 milimoles) del anti-



5. -12-(3-bromo-trans-propenil)-10,11-dihidro-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 100 cc de benceno absoluto se añade a gotas, agitando y a la temperatura del ambiente, una solución de 1 g aproximadamente (22 milimoles) de dimetilamina en 50 cc de benceno. Terminada la adición, se agita la mezola durante 15 minutos y luego se la vierte en hielo y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter proporciona anti-10,11-dihidro-
10. -N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-trans-alilamina, de punto de fusión 99-101° C.

El clorhidrato respectivo se prepara tratando la amina anterior con ácido clorhídrico etanólico. La cristalización en etanol/éter da clorhidrato de anti-10,11-dihidro-

15. -N,N-dimetil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-trans-alilamina, de punto de fusión 238-240° C (descomposición).

Ejemplo 37

Se disuelven en etanol hirviente 200 mg de una

20. mezcla 1:1 de clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina y clorhidrato de sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina y luego se enfría despacio la solución. Cristalizan así 50 mg de clorhidrato

25. de sin-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina. Por concentración de las aguas madres y cristalización pueden obtenerse 20 mg más de este clorhidrato.

401531



Se tratan las aguas madres con pentano, hasta enturbiamiento, y luego se las deja reposar para que cristalicen. Se obtienen así 30 mg de clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina.

5.

Los ejemplos que siguen ilustran preparaciones farmacéuticas típicas que contienen los derivados de metanodibenzociclohepteno proporcionados por este invento.

Ejemplo A

10. Se producen pastillas de 200,00 mg de peso y que contienen los ingredientes siguientes:

clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina

25,00 mg

15.

lactosa

110,00 mg

almidón de maíz

61,00 mg

talco

3,40 mg

estearato de magnesio

0,60 mg

20.

mezclando íntimamente los ingredientes entre sí y comprimiento la mezcla en pastillas de 200 mg de peso cada una.

Las pastillas se revisten a continuación con etil-celulosa y carbowax.

Ejemplo B

25. Se producen cápsulas que contienen los ingredientes siguientes:

clorhidrato de anti-10,11-dihidro-N-metil-5,10-metano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-12-metilamina

25,00 mg



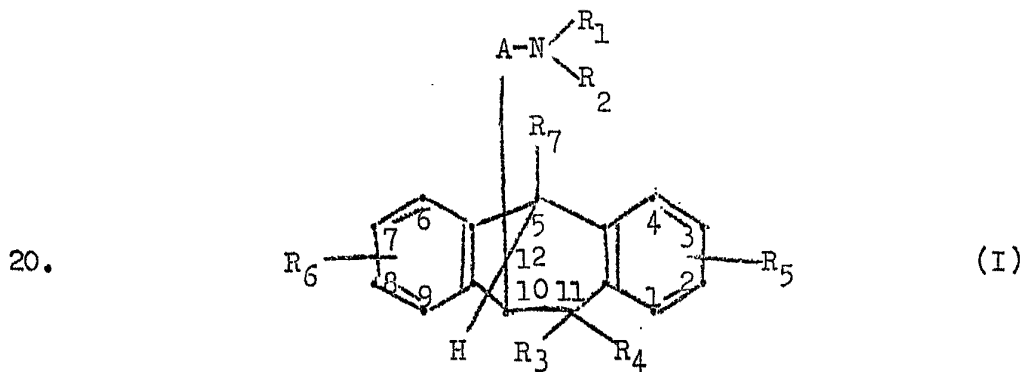
lactosa	141,00 mg
almidón de maíz	30,00 mg
talco	4,00 mg

5. mezclando el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada, pasando la mezcla por una máquina desmemuzadora, devolviendo a la mezcladora la mezcla desmemuzada, añadiendo el talco y envasando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura por medio de una máquina apropiada.

10. REIVINDICACIONES
=====

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad patente suiza nº 5226/71 del 8.4.71.

15. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de metanodibenzociclohepteno de la fórmula general



en la que

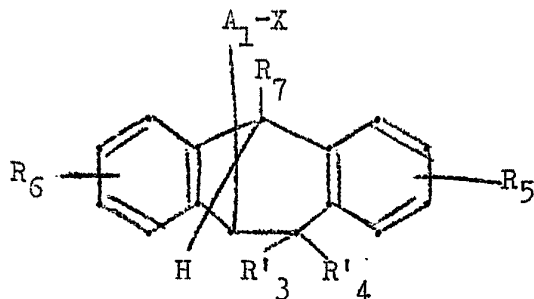
25. A representa un enlace directo o un grupo alquilénico o alquencilénico que contiene a lo sumo 3 átomos de carbono;

R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno





- o un grupo alquílico, o bien R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un anillo heterocíclico, el cual puede contener un átomo de oxígeno u otro átomo más de nitrógeno, optativamente substituído por un grupo de alquilo o hidroxi-alquilo;
5. R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;
- y
10. R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o bien, cuando A representa un grupo alquilénico o alquenilénico, R_4 puede representar también un grupo hidroxílico o R_3 y R_4 , juntos, representan un grupo oxo;
15. R_5 y R_6 representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno;
- y
- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico,
20. isómeros geométricos y/o ópticos de estos compuestos y sales de dichos compuestos y dichos isómeros, caracterizado por:
- a) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilénico o alquenilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo, R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico, hacerse reaccionar un
25. compuesto de la fórmula general



(II)

5.

en la que

A_1 representa un grupo alquilénico o alquenilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo;

X representa un átomo o grupo partiente;

10.

R'_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;

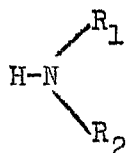
R'_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico;

y

15.

R_5 , R_6 y R_7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación,

con una amina de la fórmula general



(III)

20.

en la que

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación;

o bien

25.

b) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilénico o alquenilénico con 3 átomos de carbono a lo sumo (estando presente

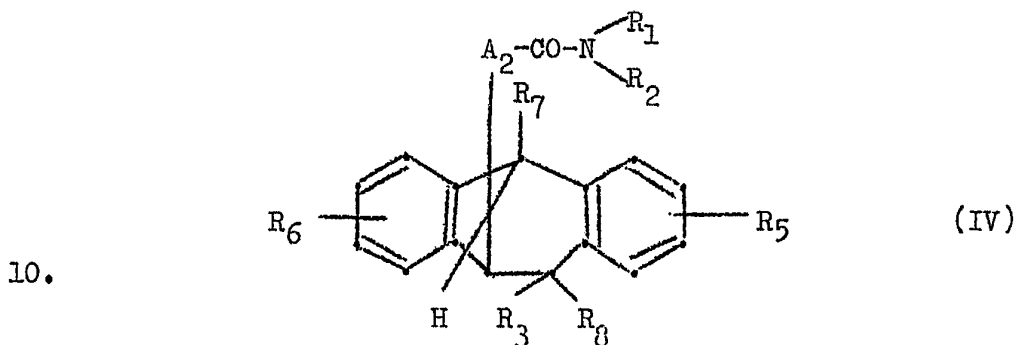


401531



un grupo metilénico en posición vecina al átomo de nitrógeno), R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílico o hidroxílico,

5. reducirse una amida de ácido de la fórmula general



en la que

15. A_2 representa un enlace directo o un grupo alquílico o alquénilénico con 2 átomos de carbono a lo sumo;

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;

y

20. R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílico, hidroxílico o aciloxílico;

o bien

R_3 y R_4 , juntos, representan un grupo oxo;

y

25. R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y R_7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación,

con un hidruro complejo de metal, para obtener el compuesto amínico respectivo;

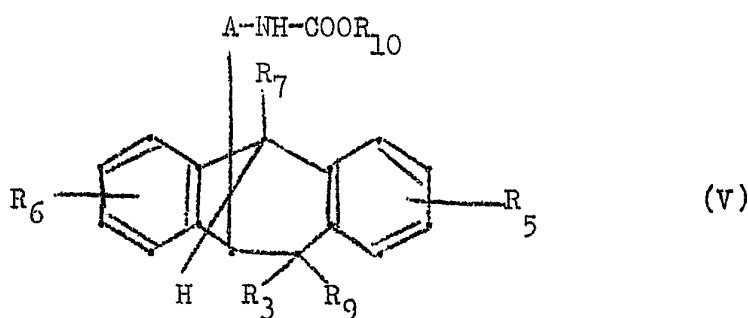


o bien

c) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R_1 represente un átomo de hidrógeno, R_2 represente un grupo motílico, R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílico o, cuando A represente un grupo alquilónico o alquenilónico, R_4 pueda representar también un grupo hidroxílico,

5. reducirse un éster de ácido carbámico de la fórmula general

10.



15.

en la que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y

R_9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílico o bien, cuando A representa un grupo

20.

alquilónico o alquenilónico, R_9 puede representar también un grupo hidroxílico o aciloxílico;

o bien

R_3 y R_9 juntos, representan un grupo oxo;

R_{10} representa un grupo alquílico;

25.

y

R_5 , R_6 y R_7 tienen el mismo significado que se les ha



atribuido antes en esta reivindicación,
con un hidruro complejo de metal, para obtener el respec-
tivo compuesto metilemínico;

o bien

5. d) para la formación de un compuesto de la fórmula I
en el que R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidró-
geno,

descarboxilarse un ácido carbámico de la fórmula general



15. en la que

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que
se les ha atribuido antes en esta reivindi-
cación,

para obtener el respectivo compuesto amínico;

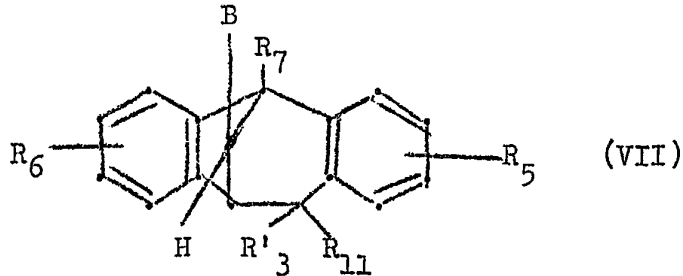
20. o bien

25. e) para la formación de un compuesto de la fórmula I
en el que A represente un grupo alquilénico con tres áto-
mos de carbono a lo sumo, R_3 represente un átomo de hidró-
geno o un grupo alquílico, R_4 represente un átomo de hidró-
geno o un grupo alcoílico o hidroxílico, R_1 represente un
átomo de hidrógeno y R_2 represente un átomo de hidrógeno o
un grupo alquílico, con tal de que cuando R_2 represente un



grupo alquílico un grupo metilénico se halle en posición vecina al átomo de nitrógeno, tratarse un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

10. B representa uno de los grupos A_3-R_{12} y A_4-NO_2 ;
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o hidroxílico;
- R'_{3} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;
15. R_{12} representa uno de los grupos $-CH=N-R_{13}$, $-CH=N-OH$ y $-C\equiv N$;
- R_{13} representa un grupo alquílico;
- A_3 representa un grupo alquilénico o alqueni-
lénico que contiene a lo sumo dos átomos de carbono;
20. A_4 representa un grupo alquilénico con tres átomos de carbono a lo sumo;
- y
25. R_5 , R_6 y R_7 tienen el mismo significado que se los ha atribuido antes en esta reivindicación, con un agente reductor;

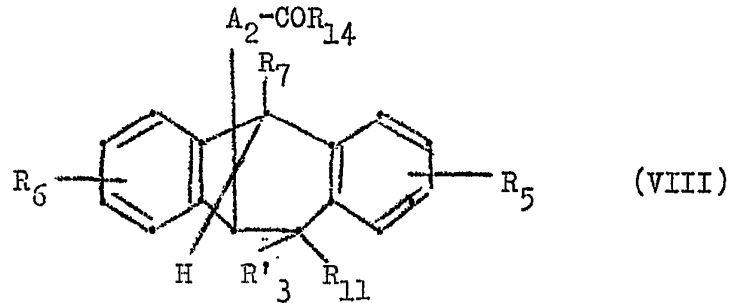


o bien

f) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxílico o hidroxílico y A represente un grupo alquilénico con tres átomos de carbono a lo sumo (estando en posición vecina al átomo de nitrógeno un grupo metilénico o metínico),

aminarse reductivamente un compuesto de la fórmula general

10.



15. en la que

R_{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico (A_2 y R_{14} , juntos, deben tener a lo sumo dos átomos de carbono);

y

20. R'_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{11} y A_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación,

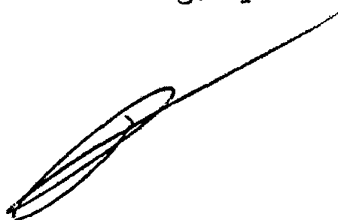
con una amina de la fórmula III expuesta en esta reivindicación, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente;

25.

te;

o bien

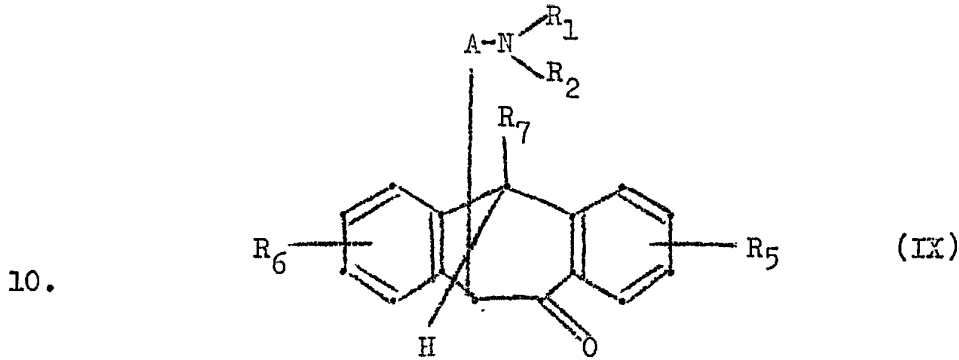
g) para la formación de un compuesto de la fórmula I





en el que R_3 y R_4 representen cada uno un átomo de hidrógeno y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

5. reducirse un compuesto de la fórmula general



en la que

15. R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, con tal de que, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

20. para formar el compuesto metilénico respectivo; o bien

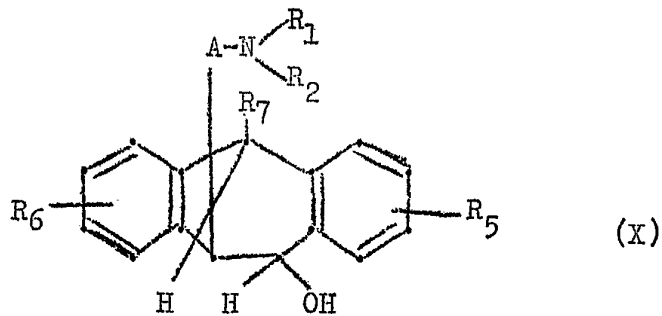
h) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 y R_4 , juntos, representen un grupo oxo y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

25. oxidarse un compuesto hidroxílico de la fórmula general



1016

5.



en la que

10. R_1, R_2, R_5, R_6, R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, con tal de que, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

para formar el respectivo compuesto oxo;

15.

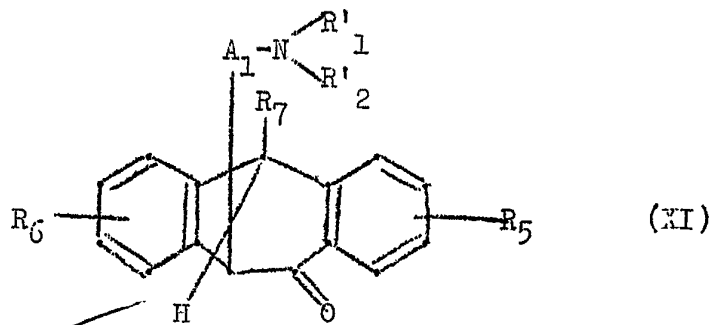
o bien

i) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilénico o alquenilénico con tres átomos de carbono a lo sumo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, R_3 represente un átomo de hidrógeno y R_4 represente un grupo hidroxílico,

20.

reducirse un compuesto oxo de la fórmula general

25.



401531



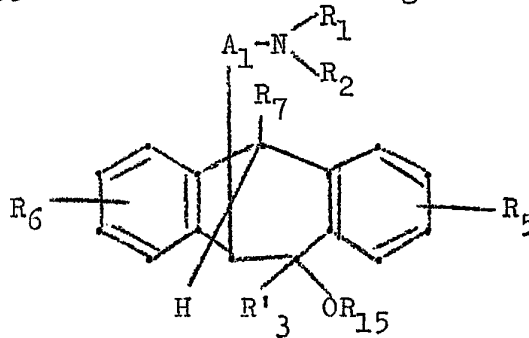
en la que

R'_1 y R'_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y

5. R_5 , R_6 , R_7 y A_1 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, para formar el respectivo compuesto hidroxílico; o bien

10. j) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que A represente un grupo alquilénico o alqueni-
nico con tres átomos de carbono a lo sumo, R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un grupo hidroxílico, someterse un éter de la fórmula general

15.



(XII)

20. en la que

R_{15} representa un grupo alquílico y R_1 , R_2 , R'_3 , R_5 , R_6 , R_7 y A_1 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación

25. a una escisión de éter, o bien

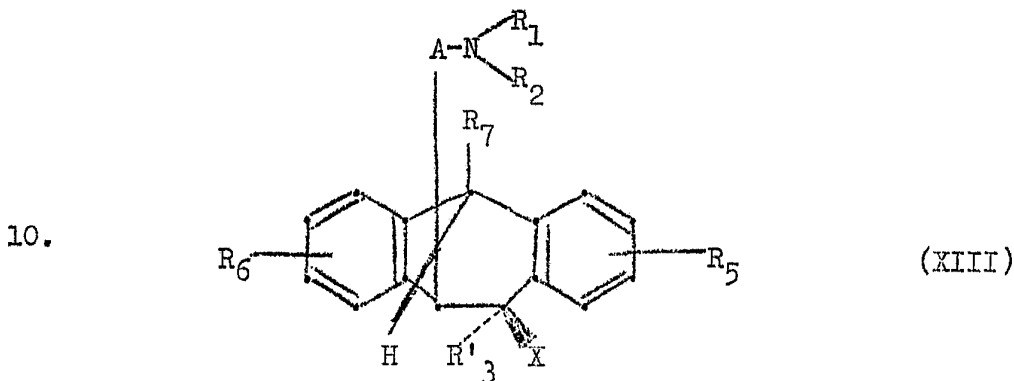
k) para la formación de un compuesto de la fórmula I





en el que R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un átomo de hidrógeno y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

5. eliminarse reductivamente el átomo o grupo partiente denotado por X en un compuesto de la fórmula general



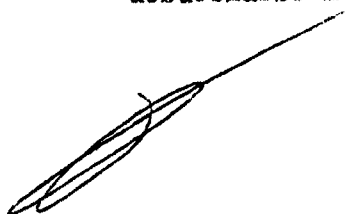
en la que

15. $R_1, R_2, R'_3, R_5, R_6, R_7, A$ y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, con tal de que, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;

20. o bien

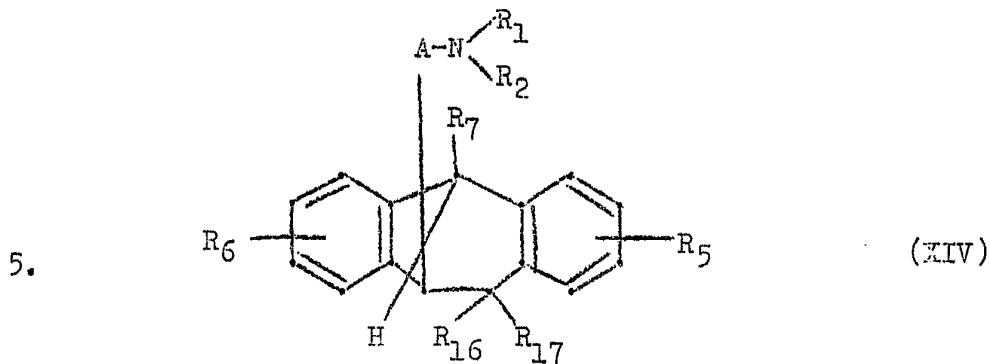
1) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 y R_4 representen cada uno un átomo de hidrógeno y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,

25. desdoblarse hidrogenolíticamente el grupo tiocetalico en





un compuesto de la fórmula general



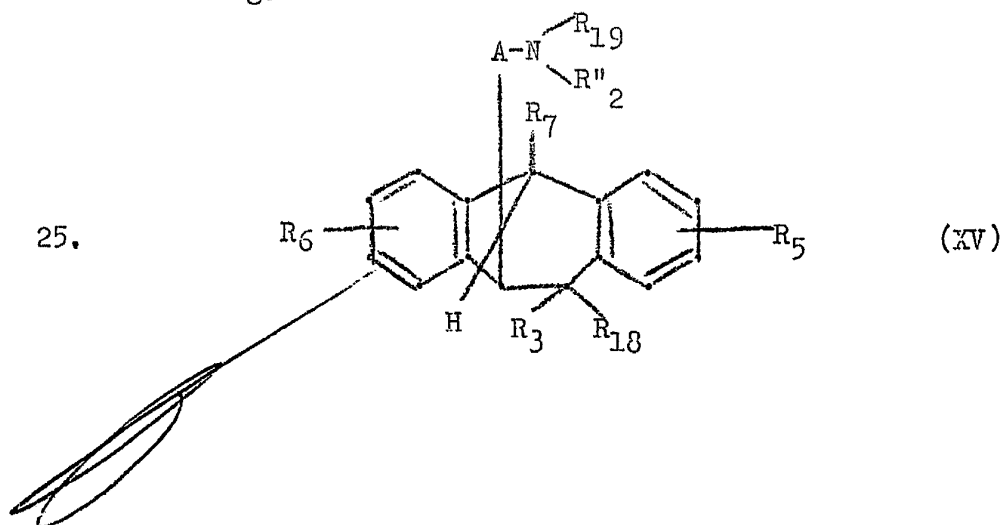
en la que

10. R_{16} y R_{17} , juntos, representan un grupo tiocetalico abierto o cíclico y

15. R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, con tal de que, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, en presencia de níquel de Rancy;

o bien

20. m) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R_1 represente un átomo de hidrógeno, desdoblarse el grupo protector en un compuesto de la fórmula general



401531



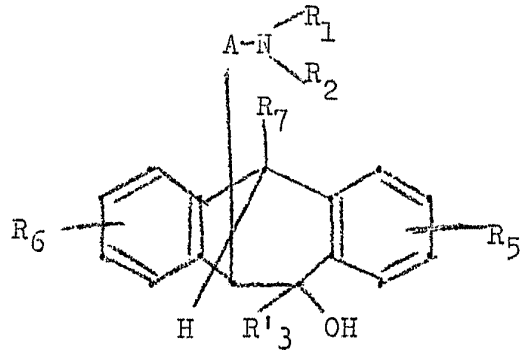
en la que

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y
- R_{18} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílico o, cuando A representa un grupo alquilénico o alquenilénico, R_{18} puede representar también un grupo hidroxílico o aciloxílico;
- o bien
10. R_3 y R_{18} juntos, representan un grupo oxo;
 R''_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y
 R_{19} representa un grupo protector;
- o bien
15. R''_2 y R_{19} juntos, representan un grupo protector;
- y
- R_5 , R_6 , R_7 y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación;
- o bien
20. n) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R_3 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_4 represente un átomo de hidrógeno y, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico,
25. desdoblarse reductivamente el grupo hidroxílico en un compuesto de la fórmula general
-

401531



5.



(XVI)

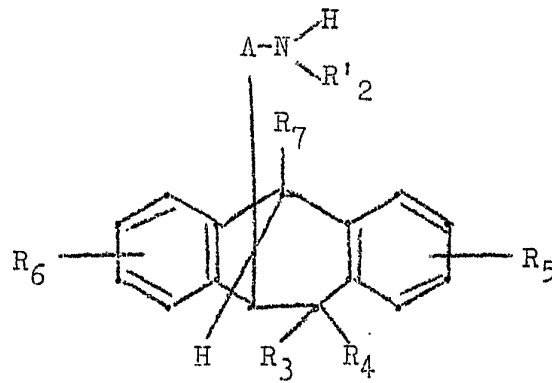
en la que

10. $R_1, R_2, R'_3, R_5, R_6, R_7$ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, con tal de que, cuando A represente un enlace directo, R_1 y R_2 representen cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico;

o bien

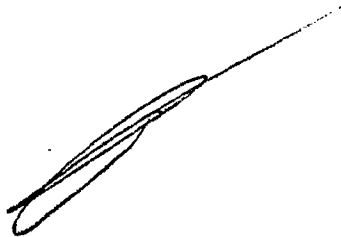
15. o) para la formación de un compuestos de la fórmula I en el que R_1 represente un grupo alquílico y R_2 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, alquilarse un compuesto de la fórmula general

20.



(XVII)

25. en la que



401531



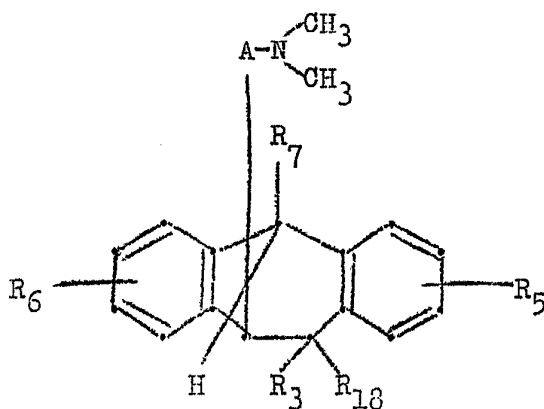
R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación

en el átomo de nitrógeno;

5. o bien

p) para la formación de un compuesto de la fórmula I en el que R₁ represente un átomo de hidrógeno y R₂ represente un grupo metílico, desmetilarse un compuesto de la fórmula general

10.



(XVIII)

15.

en la que

R₃, R₅, R₆, R₇, R₁₈ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación;

20.

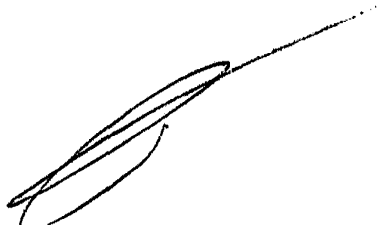
y

q) si se desea, separarse de una mezcla isomérica obtenida los isómeros geométricos y/o ópticos y

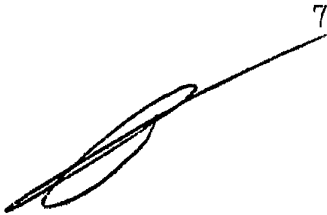
r) si se desea, convertirse en una sal un compuesto o un isómero obtenidos.

25.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por realizarse el proceso según la parte a),





- b), c), d), e), f), h), i), j), k), l), n), o), p), q) o r) de la reivindicación 1, o bien por realizarse el proceso según la parte g) y efectuarse la reducción por medio de amalgama de zinc y ácido clorhídrico, o bien realizarse el proceso según la parte m) y usarse como material de partida un compuesto de la fórmula XV en el que R''_2 represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_{19} represente un grupo protector, o bien R''_2 y R_{19} , juntos, representen el grupo ftaloílico.
- 5.
10. 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que, en el caso de representar A un grupo metilénico, uno a lo menos de los símbolos R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es distinto de hidrógeno y/o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un anillo heterocíclico que contiene otro átomo de nitrógeno más, el cual está substituído por un grupo alquílico o hidroxialquílico.
- 15.
4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que A representa un grupo alquilénico o alquenilénico que contiene a lo sumo 3 átomos de carbono.
- 20.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que A representa un grupo metilénico.
6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_2 representa un grupo alquílico.
- 25.
7. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
- 



vindicaciones 1 a 6, caracterizado en que R_2 representa un grupo metílico.

5. 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que R_1 y R_2 representan cada uno un grupo metílico.

10. 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo de morfolino, N-hidroximetil-piperacino o N-metilpiperacino.

15. 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que R_3 y R_4 , juntos, representan un grupo oxo.

12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que R_3 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

20. 13. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_2 representa un grupo metílico y R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

25. 14. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo metílico y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

15. Un procedimiento según las reivindicaciones



1 ó 2, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo etílico y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

5. 16. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo de morfolino y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

10. 17. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que A representa un grupo metilénico y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

15. 18. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo metílico, R_4 representa un grupo hidroxílico y R_3 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

20. 19. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo metílico, R_3 y R_4 , juntos, representan un grupo oxo y R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

25. 20. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo etilénico, R_2 representa un grupo metílico y R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representa cada uno un átomo de hidrógeno.

21. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo etilénico, R_1 y



R_2 representan cada uno un grupo metílico y R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

5. 22. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un enlace directo, R_2 representa un grupo metílico y R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

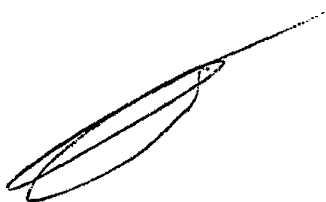
10. 23. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo de N-metilpiperacino y R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

15. 24. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo de N-hidroxiethylpiperacino y R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

20. 25. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_2 representa un grupo metílico, R_5 representa un átomo de cloro en la posición 3y y R_1, R_3, R_4, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

25. 26. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_2 representa un grupo metílico, R_4 representa un grupo metoxílico, y R_1, R_3, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

27. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un enlace directo y $R_1,$





R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

5. 28. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico metil-substituído y $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

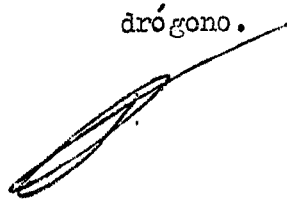
10. 29. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico metil-substituído, R_2 representa un grupo metílico y R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

15. 30. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_2 representa un grupo metílico, R_4 representa un grupo hidroxílico y R_1, R_3, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

20. 31. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo metilénico, R_1, R_2 y R_3 representa cada uno un grupo alquílico y R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

20. 32. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo propilénico, R_2 representa un grupo metílico y R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

25. 33. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que A representa un grupo beta, gamma-propilidónico, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo metílico y R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.



401531



34. Un procedimiento para la preparación de derivados de metano-dibenzociclohepteno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 115 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 7 abril 1972

p.a.

JAMES ISEKIN

Firmado por J. RODRIGUEZ