

415476



415476

P.- 54.649

File No 756-652 "2"

Div.I

Int. Cl. CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de AYERST, McKENNA & HARRISON, LIMITED

entidad canadiense

establecida en 1025 Laurentien Boulevard, Saint-Laurent,
Quebec, Canadá

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOCICLOHEPTAISO-
QUINOLEINAS" (Clase Internacional CO7d, A61k)

21.7.73
H.M.C.

- 1 -

415476

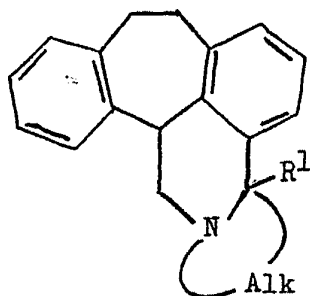


La presente invención se refiere a derivados de benzocicloheptaisoquinoleína, a compuestos intermedios usados en su preparación, y a procedimientos para preparar estos compuestos.

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

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

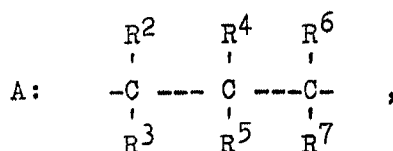
 Los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención pueden representarse por la fórmula



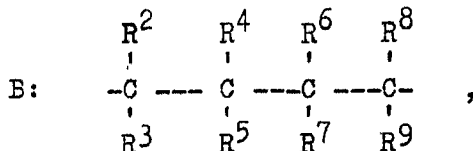
I.

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

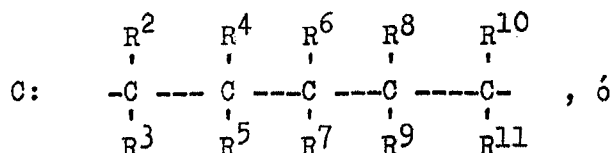
10



15



20



designados por A, B, ó C, respectivamente, y en los que $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ y R^{11} , son iguales o diferentes, y están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno y alcoholo inferior, con la condición de que el átomo de carbono al que se unen R^2 y R^3 está unido

25

415476

17



al átomo de nitrógeno de la fórmula I. La palabra "inferior", en todos los casos anteriores y posteriores de esta Solicitud significa que el radical así denominado contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

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

10 Las sales por adición de ácidos se preparan haciendo reaccionar la forma de base del derivado de benzocicloheptaisoquinoleína con, o bien un equivalente, o preferiblemente un exceso del ácido apropiado en un disolvente orgánico, tal como éter o una mezcla de etanolé-
15 ter. Estas sales pueden emplearse ventajosamente con el fin de aislar y/o purificar los compuestos de esta invención, y pueden transformarse, de manera conocida per se, en las sales correspondientes con ácidos farmacéuti-
20 camente aceptables. Estas sales, al ser administradas a mamíferos, poseen la misma actividad farmacológica que las bases correspondientes. Para muchos fines es preferible administrar las sales en lugar de los compuestos básicos. Entre las sales por adición de ácidos adecuadas para estos fines están las sales tales como el sul-
25 fato, fosfato, lactato, tartrato, maleato, citrato y

415476

17



clorhidrato. Tanto los compuestos de base como las anteriores sales por adición de ácidos tienen la ventaja neta de poseer un grado de toxicidad relativamente bajo.

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

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

15 La útil actividad depresora del sistema nervioso central y la actividad anticonvulsiva de los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de la fórmula I, y de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacéuticamente aceptables, puede demostrarse en ensayos farmacológicos estándar, como por ejemplo los ensayos descritos
20 por R.A. Turner en "Screening Methods in Pharmacology", Academic Press, Nueva York y Londres, 1965, pags. 69-99 y 164-172, respectivamente.

25 Cuando los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención se emplean como agentes depresores

415476



res del sistema nervioso central o anticonvulsivos en mamíferos de sangre caliente, por ej. ratas y ratones, pueden utilizarse sólo o en combinación con vehículos farmacológicamente aceptables, cuya proporción se deter-
5 minará por la solubilidad y naturaleza química del compuesto, la forma de administración elegida y la práctica biológica convencional. Pueden administrarse, por ejemplo, oralmente en forma sólida que contiene excipientes tales como almidón, azúcar de leche, ciertos tipos
10 de arcilla, etc. También pueden administrarse por vía oral en forma de disoluciones, o pueden inyectarse por vía parenteral. Para su administración parenteral, pueden utilizarse en forma de una disolución estéril que contiene otros solutos, por ejemplo, sal o glucosa su-
15 ficientes para hacer isotónica la disolución.

La dosificación de los agentes terapéuticos de la presente invención variarán según la forma de administración y el compuesto particular elegidos. Además, variarán con el paciente particular en tratamiento. En
20 general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, sustancialmente inferiores a las dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias existentes. Lo más deseable, en general,
25 es que los compuestos de esta invención se administren,

415476



para fines depresores del sistema nervioso central y/o anticonvulsivos, a un nivel de concentración que dé en general resultados efectivos sin causar ningún efecto secundario perjudicial o dañino, y preferiblemente a un nivel en el intervalo de desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 500 mg por kilo y por día, aunque como se ha dicho anteriormente puede haber variaciones. No obstante, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación que está en el intervalo de desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por kilo y por día, para conseguir resultados efectivos.

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

Cuando los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención se emplean como agentes antiinflamatorios en animales de sangre caliente, por ej. ratas, pueden administrarse por vía oral, sólo o en comprimidos combinados con excipientes farmacológicamente

415476



aceptables, tales como almidón, azúcar de leche, etc. Pueden administrarse también por vía oral en forma de disoluciones en vehículos adecuados, tales como aceites vegetales.

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

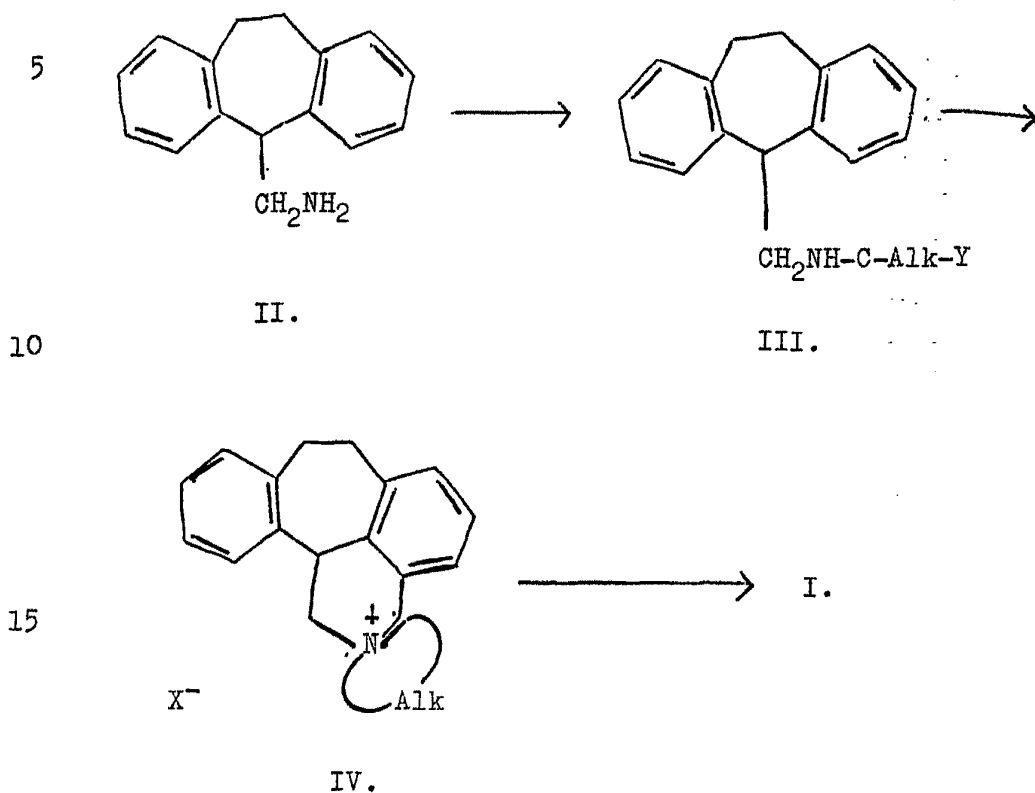
Para la preparación de las benzocicloheptaisoquinoleínas de la fórmula I, en la que Alk representa el radical orgánico A, B ó C, se ha comprobado que es conveniente emplear el proceso ilustrado por la figura 1,
20 en el que R¹ es como se ha definido anteriormente, Alk es el radical orgánico A, B ó C, Y representa el grupo hidroxilo o cloro, bromo o yodo, y X representa el radical nucleofílico derivado de un agente de condensación usado en la reacción de Bischler-Napieralski, por ejemplo
25 bromo, cloro o un fosfato.

415476



Esquema 1

(Alk = radical orgánico A, B ó C)



20 En la práctica del procedimiento anterior, se con-
 densa 10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)ciclohepteno-5-metila-
 mina (II), descrita por L. G. Humber y otros, J. Hetero-
 cyclic Chem., 3, 247 (1966), con una lactona apropiada
 de la fórmula general O-Alk-C=O, en la que Alk es el ra-
 25 dical orgánico A, B ó C, como se ha definido anteriormen-
 te, para producir la correspondiente hidroxiamida de fór-

415476



mula III, en la que Y es el grupo hidroxilo. Las lactonas apropiadas utilizadas en esta condensación son, o bien las disponibles en el comercio, por ejemplo butirolactona, delta-valerolactona ó alfa-metil-gamma-butirolactona, o hay descritos varios métodos para su preparación en los libros de texto de química orgánica, tales como el libro "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl. E. Muller Ed., Vol. VI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, pags. 561-852.

10 Las condiciones convenientes para esta condensación incluyen calentar la dibenzocicloheptenometilamina de la fórmula II y la lactona apropiada conjuntamente a una temperatura de desde 100 a 180°C. durante un período comprendido entre dos y 24 horas.

15 Aunque la condensación puede efectuarse sin empleo de disolvente, se prefiere el uso de un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, o un alcohol inferior, por ejemplo etanol. Cuando esta condensación se lleva a cabo en un disolvente, es
20 preferible efectuar la reacción en el punto de ebullición de la mezcla de reacción, durante un período de siete a 24 horas.

La correspondiente hidroxiamida de fórmula III así obtenida, en la que Y es el grupo hidroxilo, se somete
25 a las condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski;

415476



véase por ejemplo W.M. Whaley y T. R. Govindachari en Organic Reactions, 6 74 (1951). El posterior calentamiento del producto crudo de esta reacción en un disolvente inerte, preferiblemente benceno, favorece que sea completa
5 la conversión en la sal cuaternaria de la fórmula IV; en la que Alk es el radical orgánico A, B ó C, y X es como se ha definido anteriormente. Las condiciones de reacción preferidas para la reacción de Bischler-Napieralski incluyen el empleo de oxiclорuro de fósforo como agente de
10 condensación, temperaturas comprendidas entre 50 y 150°C, un tiempo de reacción de una a cuatro horas, y el empleo de tolueno o benceno como disolvente.

La reducción de la sal cuaternaria de la fórmula IV, obtenida como se ha descrito anteriormente, bien
15 con un borohidruro de metal alcalino, en un disolvente inerte como por ejemplo metanol o agua, o bien por medio de hidrógeno activado catalíticamente, usando preferiblemente catalizadores de níquel Raney o paladio o platino, en disolventes tales como etanol, ácido acético o tetrahi-
20 drofurano, da un isómero de los compuestos de fórmula I en los que Alk es el radical orgánico A, B ó C y R¹ representa un átomo de hidrógeno. Por conveniencia, este isómero se denomina isómero B y es uno de los isómeros de configuración discutidos anteriormente.

25 Por otro lado, la reducción de las sales cuater-

415476

17



narias de la fórmula IV en presencia de un metal, por ejemplo zinc, con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido acético o clorhídrico, usando un disolvente inerte apropiado, por ejemplo etanol, da otro isómero
5 de los compuestos de la fórmula I en los que Alk es el radical orgánico A, B ó C y R¹ representa un átomo de hidrógeno. Por conveniencia, este isómero se denomina isómero A.

Esta denominación de isómeros A y B para los
10 compuestos de esta solicitud se usa, por tanto, para distinguir los isómeros estereoquímicos que tienen diferentes centros asimétricos en la unión de los dos anillos que tienen común el átomo de nitrógeno.

Además, es posible convertir cualquiera de los
15 dos isómeros A ó B de la fórmula I, en la que Alk es el radical orgánico A, B ó C y R¹ representa un átomo de hidrógeno, en el otro. Esta interconversión se efectúa oxidando cualquiera de los isómeros anteriores A y B con acetato mercúrico o tetraacetato de plomo preferiblemente
20 te el primero, y tratamiento posterior con un ácido apropiado de la fórmula XH, en la que X es como se ha definido anteriormente, para regenerar la correspondiente sal cuaternaria de la fórmula IV descrita anteriormente. La subsiguiente reducción de dicha sal cuaternaria, según
25 un método descrito anteriormente para dar el isómero di-

415476



ferente al oxidado originalmente, completa la interconversión.

Podría añadirse que la definición de X, y a su vez la definición del ácido XH, usado en la anterior descripción de la interconversión de un isómero en el otro, puede ampliarse incluyendo cualquier radical nucleofílico derivado de un ácido, por ejemplo ácido perclórico o ácido láctico, capaz de formar una sal cuaternaria de la clase representada por la fórmula IV. Estas sales cuaternarias, tales como, por ejemplo, las sales cuaternarias de la fórmula IV en la que X representa un perclorato o un lactato, se reducen después de la manera antes indicada, para dar el otro isómero deseado.

En una variación del procedimiento descrito anteriormente, II \rightarrow III \rightarrow IV \rightarrow I, el material de partida de fórmula II es condensado con un halogenuro de ácido omega-haloalcanoico apropiado de la fórmula Z-Alk-COZ¹, en la que Alk es el radical orgánico A, B ó C, y Z y Z¹ son iguales o diferentes, y cada uno representa cloro, bromo o yodo, para producir la correspondiente haloamida de la fórmula III en la que Y es cloro, bromo ó yodo. La condensación se efectúa según las mismas condiciones empleadas anteriormente para la conversión del material de partida de fórmula II en la hidroxiamida de fórmula III en la que Y es el grupo hidroxilo, excepto

415476



en que se emplea un exceso, preferiblemente un exceso de tres a cinco molar, de agente neutralizante, por ejemplo carbonato de sodio, para combinarse con el ácido formado como subproducto durante la reacción.

5 La haloamida de fórmula III así obtenida es sometida después a las condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski, descritas anteriormente, para dar la sal cuaternaria de fórmula IV, que es reducida a compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno y Alk es el radical orgánico A, B ó C, según los métodos descritos
10 anteriormente.

Los halogenuros apropiados de ácido omega-haloalcanoico utilizados en el procedimiento anterior se preparan a partir de sus ácidos correspondientes por tratamiento con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o triyoduro de fósforo. Los ácidos omega-haloalcanoicos correspondientes, o bien están disponibles comercialmente, o se describen con una diversidad de métodos para su preparación en los textos de química orgánica, por ejemplo
15 en la descripción de M. F. Ansell y R. H. Gigg en "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Vol. I, parte C, Ed. S. Coffey, 2ª edic., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1965, pág. 201-214.

Alternativamente, los anteriores halogenuros
25 de ácido omega-haloalcanoico en los que Z y Z^1 son igua-



les, pueden prepararse fácilmente tratando las lactonas de fórmula general $O-\text{Alk}-\text{C}=\text{O}$, en la que Alk es el radical orgánico A, B ó C, con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o triyoduro de fósforo, según métodos tales como los descritos en "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, Ed. E. Muller, Vol. VI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, págs. 561-852.

Asimismo, la práctica del procedimiento de la presente invención y su variación (véase Figura 1, II --> III --> IV --> I), incluye la preparación de las benzociloheptaisoquinoleínas, de la fórmula I, en la que Alk es el radical orgánico A, B ó C, y R^1 representa un alcohol inferior. Los últimos compuestos se obtienen por acción de un halogenuro de alcohol inferior-magnesio sobre la correspondiente sal cuaternaria de fórmula IV, según las condiciones usadas generalmente para la reacción de Grignard. Para una descripción de estas condiciones, véase L. Fieser y M. Fieser, "Advanced Organic Chemistry", Reinhold Publishing Co., Nueva York, 1961, pág. 270. Las condiciones preferidas para esta reacción incluyen un intervalo de temperatura de desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla, un tiempo de reacción de 30 minutos a cuatro horas, y el uso de éter o tetrahidrofurano como disolvente.

415476



EJEMPLO 1

10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-
metilamina (8'5 g) y gamma-butirolactona (3'7 g) se ca-
5 lientan a 150°C. (temperatura interna) durante una ho-
ra. Después de enfriarlo, el residuo sólido se recris-
taliza a partir de benceno para dar N-[(10,11-dihidro-
5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-5-il)metil]-4-hidroxibuti-
ramida, (III, Alk =CH₂CH₂CH₂ a Y = OH), de p. de f.
10 103-105°C.

De la misma manera, pero usando una cantidad
equivalente de:

alfa-metil-, beta-metil-, ó gamma-metil-gamma-butirolac-
tona,
15 alfa-etil-,beta-etil- ó gamma-etil-gamma-butirolactona,
alfa-propil-, beta-propil- ó gamma-propil-gamma-buri-
rolactona,
alfa,alfa-dimetil-, beta,beta-dimetil-, ó gamma,gamma,
dimetil-gamma-butirolactona,
20 alfa,alfa-dietil-, beta,beta,dietil- ó gamma,gamma-
dietil-butirolactona,
alfa,alfa-dipropil-, beta,beta-dipropil- ó gamma,gamma-
dipropil-gamma-butirolactona,
alfa,beta-dimetil-, alfa,gamma-dimetil ó beta,gamma-di-
25 metil-gamma-butirolactona,

415476



- alfa-metil-beta-etil-, alfa-etil-beta-propil-, ó beta-propil-gamma-metil-gamma-butirolactona,
alfa,beta-gamma,trimetil-, alfa-metil-beta-etil-gamma-propil-,
- 5 alfa,alfa,beta,gamma-tetrametil-, alfa,alfa-dimetil-beta-etil-gamma-propil-,
alfa,alfa,gamma-trimetil-beta,beta,dietil-, ó alfa,alfa,beta,beta,gamma-pentametil-gamma-propil-gamma-butirolactona, ó delta-valerolactona,
- 10 alfa-metil-beta-metil-, gamma-metil- ó delta-metil-delta-valerolactona,
alfa-propil-, beta-propil-, gamma-propil- ó delta-propil-delta-valerolactona,
alfa,alfa-dimetil-, beta,beta-dimetil-, gamma,gamma-
- 15 metil- ó delta,delta-dimetil-delta-valerolactona,
alfa,alfa-dietil-, beta,beta-dietil-, gamma,gamma,dietil-, ó delta,delta-dietil-delta-valerolactona,
alfa,beta-dimetil-, alfa,gamma-dimetil-, alfa,delta-dimetil-, ó beta,gamma-dimetil-delta-valerolactona,
- 20 alfa,beta-dietil-, alfa,gamma-dietil-, alfa,delta-dipropil ó beta,gamma-dipropil-delta-valerolactona,
alfa-etil-beta-metil-, ó alfa-propil-delta-metil-delta-valerolactona,
alfa,beta,gamma-trimetil- ó alfa,beta-dimetil-gamma-propil-delta-valerolactona,
- 25

415476



alfa.beta,gamma,delta-tetrametil-, alfa,beta,gamma,delta-tetraetil-delta-metil-, alfa,alfa,beta,beta,gamma,gamma,hexametil-, alfa,alfa,beta,beta,gamma,gamma,delta-heptametil- ó alfa,alfa,beta,beta,gamma,gamma,delta, delta-octametil-delta-valerolactona,
5 epsilon-caprolactona, alfa-metil-, beta-metil-, gamma-metil, delta-metil- ó epsilon-metil-epsilon-caprolactona,
alfa,alfa-dimetil-, alfa,gamma-dietil-alfa-propil-epsilon-
10 lon-metil-,
alfa,gamma,delta,epsilon-tetraetil-, alfa-propil-beta, epsilon,epsilon-trietil-gamma-metil-,
alfa,alfa,beta,beta,gamma,gamma-hexametil- ó alfa,alfa,beta,beta,gamma,gamma,epsilon-heptametil-epsilon-etil-
15 epsilon-caprolactona, en lugar de gamma-butirolactona, se obtienen
N- $\left[\left(10,11\text{-dihidro-5H-dibenzo} \left[\begin{smallmatrix} a \\ d \end{smallmatrix} \right] \text{ciclohepten-5-il} \right) \text{metil} \right]$
-4-hidroxi-2-metilbutiramida, -4-hidroxi-3-metilbutiramida, -4-hidroxi-valeramida, de p. de f. 112-113°C.,
20 -4-hidroxi-2-etilbutiramida, -4-hidroxi-3-etilbutiramida,
-4-hidroxi-caproamida, -4-hidroxi-2-propilbutiramida,
-4-hidroxi-3-propilbutiramida, -4-hidroxi-heptanamida,
-4-hidroxi-2,2-dimetilbutiramida,
25 -4-hidroxi-3,3-dimetilbutiramida,

415476



- 4-hidroxi-4-metilvaleramida,
- 4-hidroxi-2,2-dietilbutiramida,
- 4-hidroxi-3,3-dietilbutiramida,
- 4-hidroxi-4-etil-caproamida,
- 5 -4-hidroxi-2,2-dipropilbutiramida,
- 4-hidroxi-3,3-dipropilbutiramida,
- 4-hidroxi-4-propilheptanamida,
- 4-hidroxi-2,3-dimetilbutiramida,
- 4-hidroxi-2,4-dimetilbutiramida,
- 10 -4-hidroxi-3-metilvaleramida,
- 4-hidroxi-2-metil-3-etilbutiramida,
- 4-hidroxi-2-etil-3-propilbutiramida,
- 4-hidroxi-2-propilvaleramida,
- 4-hidroxi-2,3-dimetilvaleramida,
- 15 -4-hidroxi-2-metil-3-etilheptanamida,
- 4-hidroxi-2,2,3-trimetilvaleramida,
- 4-hidroxi-2,2-dimetil-3-etilheptanamida,
- 4-hidroxi-2,2-dimetil-3,3-dietilvaleramida,
- 4-hidroxi-2,2,3,3,4-pentametilheptanamida, -5-hidroxi-
- 20 valeramida, de p. de f. 102°C, -5-hidroxi-2-metilvalera-
- mida,
- 5-hidroxi-3-metilvaleramida, -5-hidroxi-5-metilvalera-
- mida,
- 5-hidroxicaproamida,
- 25 -5-hidroxi-2-etilvaleramida, -5-hidroxi-3-etil-valera-

415476 17



- mida,
- 5-hidroxi-4-etilvaleramida, -5-hidroxi-heptanamida,
 - 5-hidroxi-2-propilvaleramida,
 - 5-hidroxi-3-propilvaleramida, -5-hidroxi-4-propilvale-
 - 5 ramida,
 - 5-hidroxi-octanamida,
 - 5-hidroxi-2,2-dimetilvaleramida,
 - 5-hidroxi-3,3-dimetilvaleramida,
 - 5-hidroxi-4,4-dimetilvaleramida,
 - 10 -5-hidroxi-5-metilcaproamida,
 - 5-hidroxi-2,2-dietilvaleramida,
 - 5-hidroxi-3,3-dietilvaleramida,
 - 5-hidroxi-4,4-dietilvaleramida,
 - 5-hidroxi-5-etilheptanamida,
 - 15 -5-hidroxi-2,3-dimetilvaleramida,
 - 5-hidroxi-2,4-dimetilvaleramida,
 - 5-hidroxi-2-metilcaproamida,
 - 5-hidroxi-3,4-dimetilvaleramida,
 - 5-hidroxi-2,3-dietilvaleramida,
 - 20 -5-hidroxi-2,4-dietilvaleramida,
 - 5-hidroxi-2-propilheptanamida,
 - 5-hidroxi-3,4-dipropilvaleramida,
 - 5-hidroxi-2-etil-3-metilvaleramida,
 - 5-hidroxi-2-propilcaproamida,
 - 25 -5-hidroxi-2,3,4-trimetilvaleramida,

415476



- 5-hidroxi-2,3-dimetiloctanamida,
- 5-hidroxi-2,3,4-trimetilcaproamida,
- 5-hidroxi-2,3-dietil-4,4-dietilcaproamida,
- 5-hidroxi-2,2,3,3,4,4-hexametilvaleramida,
- 5 -5-hidroxi-2,2,3,3,4,4-hexametilcaproamida,
- 5-hidroxi-2,2,3,3,4,4,5-heptametilcaproamida,
- 6-hidroxicaproamida,
- 6-hidroxi-2-metilcaproamida,
- 6-hidroxi-3-metilcaproamida,
- 10 -6-hidroxi-4-metilcaproamida,
- 6-hidroxi-5-metilcaproamida,
- 6-hidroxi-heptanamida,
- 6-hidroxi-2,2-dimetilcaproamida,
- 6-hidroxi-2,4-dietil-2-propilheptanamida,
- 15 -6-hidroxi-2,4,5-trietiloctanamida,
- 6-hidroxi-2-propil-3,5-dietil-4-metiloctanamida,
- 6-hidroxi-2,2,3,3,4,4-hexametilcaproamida, y
- 6-hidroxi-2,2,3,3,4,4,5-heptametiloctanamida.

EJEMPLO 2

20

A una disolución de N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{10,11} \\ \diagdown \end{array} \right]$ diidrido-5H-dibenzo $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{a,d} \\ \diagdown \end{array} \right]$ -ciclohepten-5-il)metil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{5} \\ \diagdown \end{array} \right]$ -5-hidroxivaleramida (24'0 g), preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1, en 400 ml de tolueno, se añade oxiclورو de fósforo (150 ml) y la mezcla de reacción se somete a refluo

25

415476



jo durante tres horas. Después de enfriar, la dilución con éter de petróleo hace precipitar un aceite. La capa que sobrenada se decanta y el aceite residual se disuelve en benceno. La disolución en benceno se lava con agua, disolución de hidróxido de sodio al 10% y después de nuevo con agua, se seca y se somete a reflujo durante 40 minutos para completar la formación de la sal cuaternaria. El precipitado resultante se recristaliza a partir de acetona, dando cloruro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenczo[6,7]diclohepta[1,2,3,-de]-pirido[2,1-a]isoquinolinio (IV, Alk = CH₂CH₂CH₂CH₂, y X = Cl), de p. de f. 205-207°C.

El procedimiento del Ejemplo 2 puede seguirse para preparar otras sales cuaternarias de la fórmula IV. En las tablas I, II y III se enumeran ejemplos de estas sales cuaternarias. En cada uno de estos casos se emplea una cantidad equivalente del material de partida que se indica, en lugar de la N-[10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)metil]-5-hidroxiclavaleriana usada en el Ejemplo 2. Los materiales de partida particulares indicados a continuación se describen en el Ejemplo 1.

415476



TABLA I

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indicada abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de (Prefijo indicado abajo)-1,4,5,9,10,11,14b-hexahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pirrolo[2,1-g]isoquinolinio]
5	3 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	sal cuaternaria de la que procede, cloruro de 1,4,5,9,14b-hexahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pirrolo[2,1-g]isoquinolinio, p. de f. 209°C.
	4 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-metil-
10	5 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	4-metil-
	5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	3-metil-
	7 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-etil-
	8 $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	4-etil-
	9 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)$	3-etil-
15	10 $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-propil-
	11 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2$	4-propil-
	12 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	3-propil-
	13 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dimetil-
	14 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	4,4-dimetil-
20	15 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	3,3-dimetil-
	16 $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dietil-
	17 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2$	4,4-dietil-
	18 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	3,3-dietil-
	19 $\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dipropil-
25	20 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{CH}_2$	4,4-dipropil-

415476



TABLA I

	Ejemplo Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indica da abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de (Prefijo indi- cado abajo)-1,4,5,9,10,11, 14b-hexahidro-3H-benzo[6,7] ciclohepta[1,2,3-de]pirrolo [2,1-a]isoquinolinic)].
5	21 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	3,3-dipropil-
	22 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	5,4-dimetil-
	23 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	5,3-dimetil-
	24 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$	4,3-dimetil-
10	25 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	5-metil-4-etil-
	26 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2$	5-etil-4-propil-
	27 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}(\text{CH}_3)$	4-propil-3-metil-
	28 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$	5,4,3-trimetil-
	29 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	5-metil-4-etil-3-propil
15	30 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$	5,5,4,3-tetrametil-
	31 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}$ $(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	5,5-dimetil-4-etil-3-propil-
	32 $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)$	5,5,3-trimetil-4,4-dietil-
	33 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)$ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	5,5,4,4,3-pentametil-3-propil-
20		

415476



TABLA II

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indicada abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de (Prefijo indicado abajo)-1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenczo/6,7'-ciclohepta/1,2,3-de/pirido/2,1-a/isoquinolinio/.
5	34 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6-metil-
	35 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-metil-
	36 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$	4-metil-
	37 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	3-metil-
10	38 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6-etil-
	39 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-etil-
	40 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	4-etil-
	41 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$	3-etil-
	42 $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6-propil-
15	43 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-propil-
	44 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2$	4-propil-
	45 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	3-propil-
	46 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6,6-dimetil-
	47 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dimetil-
20	48 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	4,4-dimetil-
	49 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	3,3-dimetil-
	50 $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6,6-dietil-
	51 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dietil-
	52 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2$	4,4-dietil-
25	53 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	3,3-dietil-

415476



TABLA II

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indi- cada abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de (Prefijo indica- do abajo)-1,3,4,5,6,10,11, 15b-octahidrobenczo/6,7/-ci- clohepta/1,2,3-de/pirido /2,1-a/isoquinolinio/.
5	54	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 6,5-dimetil-
	55	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 6,4-dimetil-
	56	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 6,3-dimetil-
	57	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 5,3-dimetil-
	58	$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 6,5-dietil-
10	59	$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$ 6,4-dietil-
	60	$\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$ 6,3-dipropil-
	61	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$ 5,3-dipropil-
	62	$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 6-etil-5-metil-
	63	$\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$ 6-propil-3-metil-
15	64	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 6,5,4-trimetil-
	65	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}$ (C_3H_7) 6,5-dimetil-3-propil-
	66	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 6,5,4,3-tetrametil-
20	67	$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 6,5,4,4-tetraetil-3-metil-
	68	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ CH_2 6,6,5,5,4,4-hexametil-
	69	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$
25	CHCH_3	6,6,5,5,4,4,3-heptametil-

415476



TABLA II

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indicada abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de (Prefijo indicado abajo)-1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenzo/6,7/-ciclohepta/1,2,3-de/ pirido/2,1-a/isoquinolinio.
5	70 $C(CH_3)_2C(CH_3)_2C(CH_3)_2C(CH_3)$	6,6,5,5,4,4,3,3-octametil-

10

TABLA III

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indicada abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de (Prefijo indicado abajo)-1,3,4,5,6,7,11,12,16b-octahidro-3H-benzo/6,7/-ciclohepta/1,2,3-de/azepino/2,1,-a/isoquinolinio/
15	71 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	sal cuaternaria de la que procede, cloruro de 1,4,5,6,7,11,12,16b-octahidro-3H-benzo/6,7/-ciclohepta/1,2,3-de/azepino/2,1-a/isoquinoleinio.
	72 $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2$	7-metil-
	73 $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$	6-metil-
20	74 $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$	5-metil-
	75 $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$	4-metil-
	76 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$	3-metil-
	77 $C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	7,7-dimetil-
	78 $C(C_2H_5)(C_3H_7)CH_2CH$	
25	$(C_2H_5)CH_2CH_2CH(CH_3)$	7,5-dietil-7-propil-3-metil-

415476



TABLA III

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indicada abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de (Prefijo indicado abajo)-1,3,4,5,6,7,11,12,16b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]azepino[2,1-a]isoquinolinio)].
5	79 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$	7,5,4,3-tetraetil-
	80 $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}$ $(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	7-propil-6,3,3-trietil-5-metil-
10	81 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ CH_2CH_2	7,7,6,6,5,5-hexametil-
	82 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$	7,7,6,6,5,5,3-heptametil-3-etil-

15

EJEMPLO 83

A una disolución de la sal cuaternaria cloruro de 1,4,5,9,10,14b-hexahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirrolo[2,1-a]isoquinolinio (4'0 g), descrita en el Ejemplo 3, en 100 ml de metanol, se añade en porciones borohidruro de sodio (4'0 g). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante una hora. Después de la extracción del disolvente, el residuo se toma en agua y se somete a extracción con éter. El extracto en éter se seca y evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza a partir de hexano, dando 1,3,4,

415476



5,5a,9,10,14b-octahidrobenczo[6,7]-ciclohepta[1,2,3-de]pirrolo[2,1-a]isoquinoleína (Isómero B) (I, R¹ = H y Alk = CH₂CH₂CH₂), de p. de f. 112-113°C. La sal correspondiente por adición de ácido clorhídrico de esta base libre tiene un p. de f. de 253-254°C. (recristalizada a partir de acetona).

El isómero B anterior del Ejemplo 83, así como el correspondiente isómero A, puede prepararse también siguiendo el procedimiento del Ejemplo 85 (véase más adelante), usando una cantidad equivalente de sal cuaternaria indicada en el Ejemplo 83 en lugar de la sal cuaternaria indicada en el Ejemplo 85. Según ello, se obtiene 1,3,4,5,5a,9,10,14b-octahidrobenczo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]-pirrolo[2,1-a]isoquinoleína (Isómero A), de p. de f. 76-77°C. La correspondiente sal de adición de ácido clorhídrico de este último compuesto tiene un p. de f. de 226°C.

EJEMPLO 84

La sal cuaternaria cloruro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenczo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolinio (1.3 g) descrita en el Ejemplo 2, se disuelve en 50 ml de etanol y se somete a hidrogenación a temperatura ambiente bajo presión atmosférica, en presencia de óxido de platino (50 mg). Después de un tiempo de reacción de dos horas, el catalizador se se-

415476



para por filtración y el filtrado se evapora hasta se-
quedad. El residuo se cristaliza a partir de hexano,
dando 1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ci-
clohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleína (Isómero
5 B) (I, R¹ = H y Alk = CH₂CH₂CH₂CH₂), p. de f. 136°C.
La sal correspondiente por adición de ácido clorhídri-
co de esta base libre tiene un p. de f., de 235-236°C.

EJEMPLO 85

Una mezcla de la sal cuaternaria cloruro de
10 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenczo[6,7]ciclohepta[1,
2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolinio (2'0 g) y polvo de
zinc (4'0 g) en 40 ml de ácido clorhídrico concentrado
y 150 ml de etanol, se calienta sobre un baño de vapor
durante una hora. El alcohol se elimina por evaporación,
15 y el resto de la mezcla se neutraliza con amoníaco con-
centrado. Después, la mezcla se somete a extracción con
benceno. El extracto en benceno se seca y se evapora
hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía so-
bre 120 g de alúmina neutra (actividad II). La elución
20 con hexano da 1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo-
[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleína
(Isómero B), idéntica al producto descrito en el Ejemplo
84. La elución subsiguiente con benceno da el isómero
A. La recrystalización de este isómero A a partir de
25 hexano da cristales, de p. de f. 90-92°C.

415476



La sal por adición de clorhidrato de la 1,4,5,
6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,
3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleína (Isómero A) tiene un
p. de f. de 255-260°C., después de recristalizada a
5 partir de acetona.

Los procedimientos de los Ejemplos 83, 84 y 85
pueden seguirse para preparar los isómeros B ó A; res-
pectivamente, de los compuestos de la fórmula I indi-
cados en esos ejemplos, u otros derivados de benzocci-
10 cloheptaisoquinoleína de fórmula I en los que R¹ es un
hidrógeno. En cada uno de los casos se usa una cantidad
equivalente de material de partida apropiado, una sal
cuaternaria de fórmula IV, para dar el producto desea-
do, en lugar de las sales cuaternarias indicadas en los
15 Ejemplos 83, 84 y 85. Los ejemplos de estos derivados
de benzocicloheptaisoquinoleínas que pueden prepararse
por estos procedimientos se enumeran en las Tablas IV,
V y VI, con una indicación referente a la fuente del
material de partida apropiado.

415476



TABLA IV

Ejemplo	Núm. del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	PRODUCTO (Prefijo indicado abajo)- 1,3,4,5,5a,9,10,14b-octa- hidrobenzo/6,7/ciclohepta 1,2,3-de/pirrol/2,1-a/ isoquinoleína	
5			
	86	4	5-metil-
	87	5	4-metil-
	88	6	3-metil- el isómero B tiene las siguientes características en su espectro nmr:
10			(CDCl ₃): 7,8 (H), 7,4-6,65(6H) 4,49 (H), 3,3-1,6 (12 H), 1,38 (CH ₃)
	89	7	5-etil-
	90	8	4-etil-
15	91	9	3-etil-
	92	10	5-propil-
	93	11	4-propil-
	94	12	3-propil-
	95	13	5,5-dimetil-
20	96	14	4,4-dimetil-
	97	15	3,3-dimetil-
	98	16	5,5-dietil-
	99	17	4,4-dietil-
	100	18	3,3-dietil-
25	101	19	5,5-dipropil-

415476



TABLA IV

Ejemplo	Núm. del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	PRODUCTO (Prefijo indicado abajo)	
5		1,3,4,5,5a,9,10,14b-octahidrobenczo/6,7/ciclohepta/1,2,3,-de/pirrol/2,1-a/isoquinoleína/	
	102	20	4,4-dipropil-
	103	21	3,3-dipropil-
	104	22	5,4-dimetil-
	105	23	5,3-dimetil-
10	106	24	4,3-dimetil-
	107	25	5-metil-4-etil-
	108	26	5-etil-4-propil-
	109	27	4-propil-3-metil-
	110	28	5,4,3-trimetil-
15	111	29	5-metil-4-etil-3-propil-
	112	30	5,5,4,3-tetrametil-
	113	31	5,5-dimetil-4-etil-3-propil-
	114	32	5,5,3-trimetil-4,4-dietil-
	115	33	5,5,4,4,3-pentametil-3-propil-
20			

415476



TABLA V

Ejemplo	Número del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	Número del ejemplo	PRODUCTO (Prefijo indicado abajo)
5	116	34	6-metil-
	117	35	5-metil-
	118	36	4-metil-
	119	37	3-metil-
10	120	38	6-etil-
	121	39	5-etil-
	122	40	4-etil-
	123	41	3-etil-
	124	42	6-propil-
15	125	43	5-propil-
	126	44	4-propil-
	127	45	3-propil-
	128	46	6,6-dimetil-
	129	47	5,5-dimetil-
20	130	48	4,4-dimetil-
	131	49	3,3-dimetil-
	132	50	6,6-dietil-
	133	51	5,5-dietil-
	134	52	4,4-dietil-
25	135	53	3,3-dietil-

415476



TABLA V

Ejemplo	Número del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	Número del ejemplo	PRODUCTO (Prefijo indicado abajo)	
			1,4,5,6,6a,10,11,15b-octa hidro-3H-benzo[6,7]ciclo- hepta[1,2,3,-de]pirido [2,1-a]isoquinoleína.	
5		136	54	6,5-dimetil-
		137	55	5,4-dimetil-
		138	56	6,3-dimetil-
		139	57	5,3-dimetil-
10		140	58	6,5-dietil-
		141	59	6,4-dietil-
		142	60	6,3-dipropil-
		143	61	6,3-dipropil-
		144	62	6-etil-5-metil-
15		145	63	6-propil-3-metil-
		146	64	6,5,4-trimetil-
		147	65	6,5-dimetil-3-propil-
		148	66	6,5,4,3-tetrametil-
		149	67	6,5,4,4-tetraetil-3-metil-
20		150	68	6,6,5,5,4,4-hexametil-
		151	69	6,6,5,5,4,4,3-heptametil-
		152	70	6,6,5,5,4,4,3,3-octametil-

415476



TABLA VI

Ejemplo	Núm. del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	PRODUCTO (Prefijo indicado abajo)	
5	153	71	1,3,4,5,6,7,7a,11,1e,16b-decahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]-azepino[2,1-a]isoquinoleína
	154	72	base original 1,3,4,5,6,7,7a,11,12,16b-decahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]-azepino[2,1-a]isoquinoleína.
10	155	73	7-metil-
	156	74	6-metil-
	157	75	5-metil-
	158	76	4-metil-
15	159	77	3-metil-
	160	78	7,7-dimetil-
	161	79	7,5-dietil-7-propil-3-metil-
	162	80	7,5,4,3-tetraetil-
	163	81	7-propil-6,3,3-trietil-5-metil-
20			7,7,6,6,5,5-hexametil-7,7,6,6,5,5,3-heptametil-3-etil-

EJEMPLO 165

A una solución moderadamente caliente de la benzocicloheptaisoquinoleína, 1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pirido[2,1-a]iso-



quinoleína (Isómero B) (0,7 g), descrita en el Ejemplo 84, en 18 ml de agua, 4 ml de ácido acético y 5 ml de tetrahidrofurano, se añade en porciones acetato mercurí-
 5 recoge el acetato mercurioso sólido en un filtro y el filtrado se hace alcalino con hidróxido sódico acuoso al 10% y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca, y se trata luego con ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado resultante se recoge y se recristaliza en acetona para proporcionar un producto idéntico al cloruro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenczo[6,7]ciclohepta
 10 [1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolinio obtenido en el Ejemplo 2.

Se obtiene el mismo producto cuando se utiliza como material de partida el correspondiente Isómero A, descrito en el Ejemplo 85, en lugar del Isómero B arriba
 15 indicado.

De la misma manera, pero utilizando cualquiera de las benzocicloheptaisoquinoleínas indicadas en los Ejemplos 83, 86 a 164 y 189 a 292, que pueden verse más
 20 adelante, en lugar de la benzocicloheptaisoquinoleína de este Ejemplo, se obtienen las correspondientes sales cuaternarias de fórmula IV.

EJEMPLO 166

25 Una mezcla de 10,11-dihidro-5H-dibenczo[a,d]-ci-

415476



clohepteno-5-metilamina (20,0 g), cloruro del ácido
5-clorovalérico (19,2 g) y carbonato sódico (35,0 g)
en 250 ml de benceno se agita y se somete a reflújo
durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con
5 agua. La capa de benceno se separa y se lava con agua,
se seca y se evapora a sequedad. El residuo se crista-
liza en benceno-hexano para proporcionar la haloamida-
N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (10,11\text{-dihidro-5H-dibenzo} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{a,d} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{diclohepten-5-il})\text{me-}$
til-5-clorovaleramida (III, Alk = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, e
10 Y = Cl), p. f., 98-99°C.

Puede seguirse el procedimiento del Ejemplo 166
para obtener otras haloamidas de esta invención de fórmu-
la III en las cuales Alk es como se ha definido arri-
ba e Y es cloro, utilizando un haluro de ácido ω -ha-
15 loalcanoico apropiado, descrito arriba, en lugar de
cloruro del ácido 5-clorovalérico.

La N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (10,11\text{-dihidro-5H-dibenzo} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{a,d} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{ciclohepten-}$
5-il)metil-5-cloro-valeramida anterior, y las otras
haloamidas de esta invención pueden convertirse en las
20 correspondientes sales cuaternarias de fórmula IV de
esta invención, por ejemplo en las sales cuaternarias
descritas en los Ejemplos 2 a 82, sometiendo dichas ha-
loamidas a las condiciones de la reacción de Bischler-
Napieralski, por ejemplo, a las condiciones descritas
25 en el procedimiento del Ejemplo 2.

415476

EJEMPLO 167

La sal cuaternaria, cloruro de 1,3,4,5,6,10,11, 15b-octahidrobenczo[6,7]ciclohepta 1,2,3,-de pirido- 2,1-a isoquinolinio (0,001 moles), descrita en el Ejem- 5 plo 2, se añade por porciones al haluro de alcohol mag- nesio, yoduro de metil magnesio (0,002 moles) en 100 ml de éter. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 40 minutos. El exceso de yoduro de metil mag- nesio se destruye por adición lenta de una solución sa- 10 turada de cloruro amónico. Se separa la capa etérea, se seca y se concentra a sequedad. El residuo se somete a cromatografía sobre alúmina (actividad = 1). La elución con benceno da 6a-metil-1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro- 3H-benczo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquino- 15 leína (I, R¹ = CH₃ y Alk = CH₂CH₂CH₂CH₂); p.f. 119-120°C después de recristalización en hexano. La correspondien- te sal por adición de ácido clorhídrico de este deriva- do de benzocicloheptaisoquinoleína tiene un p.f. de 270°C (descomp.) después de recristalización en meta- 20 nol-éter.

El procedimiento del Ejemplo 167 puede seguirse para preparar los derivados restantes de benzociclohep- taisoquinoleína de esta invención de la fórmula I, en los cuales R¹ representa un alcohol inferior, utili- 25 zando la sal cuaternaria apropiada de fórmula IV, por

415476



ejemplo las sales cuaternarias descritas en los Ejemplos
2 a 82, y 165 junto con el haluro de alcohol-inferior-
magnesio apropiado. Por ejemplo, de esta manera se ob-
tien los análogos de 6a-metilo, 6a-etilo y 6a-propilo
5 de los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína des-
critos en los Ejemplos 83-164, utilizando el mismo ma-
terial de partida de la sal cuaternaria empleado en los
Ejemplos indicados junto con los haluros de alcohol-
magnesio bromuro de metil-, etil- ó propil-magnesio,
10 respectivamente.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Estados Unidos de América, el 10 de Febrero
de 1970, bajo el Nº 10306 y el 21 de Diciembre de 1970
bajo el Nº 97481, se acoge a los beneficios del Artícu-
15 lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los que
25 se recogen en las reivindicaciones siguientes:

21.7.73
H.M.C.

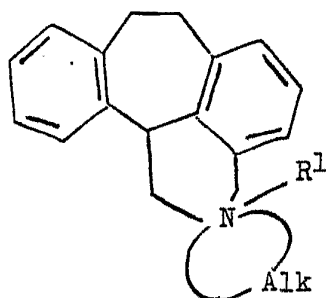
- 40 -

415476



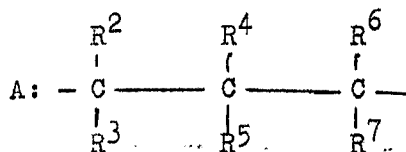
1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I

5

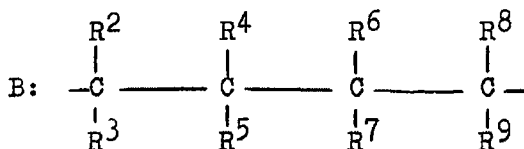


I.

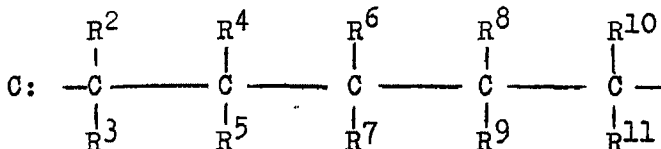
10 en la que R¹ es hidrógeno y Alk es un radical orgánico seleccionado entre los de las fórmulas A, B y C



15



20



25 en que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno o alcoholo inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, estando unidos al átomo de nitrógeno dichos radicales orgánicos, mediante el átomo de carbono que soporta R² y R³, y sus sales de adición de ácido,

21.7.73
H.M.C.

- 41 -

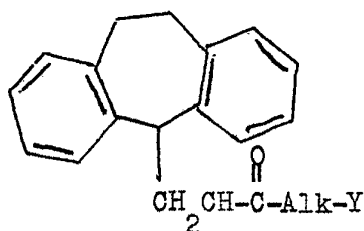
[Handwritten signature]

415476



que comprende tratar 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-
hepteno-5-metilamina, con un reactivo seleccionado del
grupo compuesto por lactonas de fórmula $\overline{\text{O-Alk-O}}=\text{O}$ y ha-
luros de ácido ω -haloalcanoicos de fórmula Z-Alk-COZ^1
5 en que Alk es como se ha definido anteriormente, y Z y
 Z^1 , que son iguales o diferentes, son cloro, bromo o
iodo, para obtener la hidroxiamida o haloamida corres-
pondiente de fórmula III

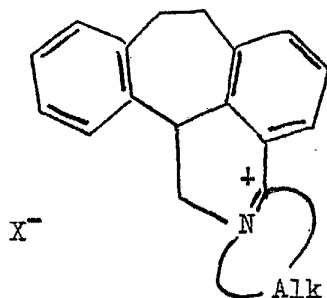
10



III.

en la que Alk es como se ha definido anteriormente e Y
15 es hidroxilo, cloro, bromo o iodo; tratar dicho compues-
to citado en último lugar con un agente de condensación
en las condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski,
para obtener la sal cuaternaria correspondiente de fór-
mula IV

20



IV.

25

21.7.73
H.M.C.

415476



en la que Alk es como se ha definido anteriormente y X es el residuo nucleófilo que deriva de dicho agente de condensación; tratar dicha sal cuaternaria, citada en último lugar, con un agente reductor para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R¹ y Alk son como se ha definido anteriormente; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.

2ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la Reivindicación 1ª, en el que el agente reductor se selecciona del grupo compuesto por borohidruro de metal alcalino, níquel Raney e hidrógeno con níquel Raney, paladio o platino, y se obtiene el isómero B del compuesto de fórmula I.

3ª.- Un procedimiento como se reivindica en la Reivindicación 1ª, en el que el agente reductor es un metal y un ácido, y se obtiene el isómero A de la sal de adición de ácido respectiva, del compuesto de fórmula I.

4ª.- Un procedimiento, como se reivindica en la Reivindicación 1ª, en el que el agente reductor es zinc y ácido clorhídrico y se obtiene la sal clorhidrato del isómero A del compuesto de fórmula I.

5ª.- Un procedimiento como se reivindica en la Reivindicación 1ª, que comprende tratar, además, la sal cuaternaria de fórmula IV, con un haluro de magnesio

21.7.73
H.M.C.

- 43 -

415476



de alcoholo inferior, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R^1 es un alcoholo inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y Alk es un radical orgánico de las fórmulas A, B ó C, en que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno o alcoholo inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.

10 6ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 5ª, en el que el compuesto de fórmula I así obtenido se trata con un ácido y se aísla la sal de adición de ácido correspondiente.

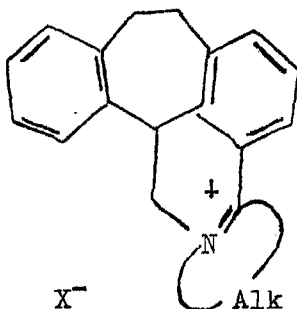
15 7ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 5ª, en el que el ácido es uno farmacéuticamente aceptable.

20 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se trata el isómero B del producto de fórmula I con acetato mercúrico o tetraacetato de plomo, seguido por tratamiento con un ácido para obtener la sal cuaternaria correspondiente de fórmula

415476



5



IV.

en la que Alk es según se ha definido en la reivindi-
 10 cación I y X es el anión del ácido anteriormente utili-
 zado; se trata la misma sal cuaternaria últimamente men-
 cionada con un metal y un ácido para obtener la sal de
 adición de ácido correspondiente del isómero A del co-
 rrespondiente compuesto de fórmula I en la que R¹ es
 15 hidrógeno y Alk es según se ha definido en la reivin-
 dicación 1ª y se aísla dicha sal de adición de ácido
 últimamente mencionada del isómero A del correspondien-
 te compuesto de fórmula I.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
 20 en el que el metal es zinc y el ácido es ácido clorhí-
 drico, y se obtiene el clorhidrato del isómero A del
 correspondiente compuesto de fórmula I.

10ª.- Un procedimiento para preparar benzociclo-
 heptaisoquinoleínas.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

21.7.73
 H.M.C.

415476



cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 de Julio de 1973

P.A.

Alberto de la Torre
Por Encargo

21.7.73
H.M.C.

- 46 -