

415477



415477

P.- 54.650

File N° 765 652 "2"

Div. II

Int. Cl.:	C07D/A61k
-----------	-----------

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.E. 5-7-75

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 BENZOCICLOHEPTAISOQUINO  
LEINAS" (Clase Internacional C07d, A61k)

415477



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

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

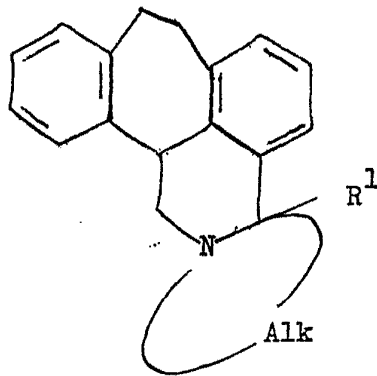
                    La combinación de los atributos indicados anterior  
mente hace a las benzocicloheptaisoquinoleínas de esta in-  
20                    vención útiles y deseables como agentes terapéuticos.

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

415477



5



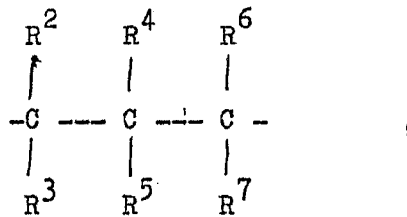
I.

10

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

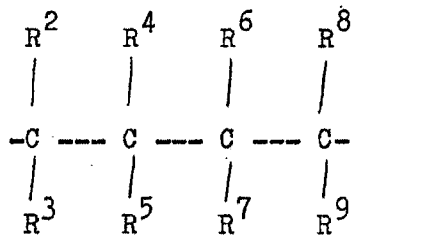
15

A:



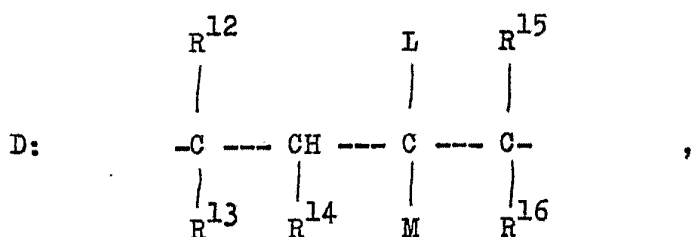
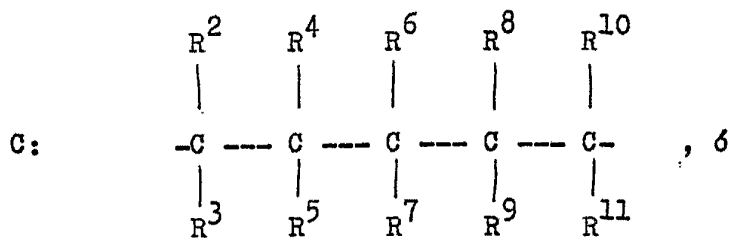
20

B:



25

415477



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

20 L representa un hidróxilo o un hidróxilo esterificado en el que el grupo que forma el éster es un ácido alifático que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y M es hidrógeno, alcohol inferior, alqueno inferior, alquino inferior, un cicloalcohol que contiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido con un alcohol inferior,

25 o un fenilo. La palabra "inferior", en todos los casos ante

415477



riores 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 etanoléter. 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 farmacéuticamente 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 sulfato, fosfato, lactato, tartrato, maleato, citrato y clorhidrato. Tanto los compuestos de base como las anteriores sales por adición de ácidos tienen la ventaja neta de poseer un grado de toxicidad relativamente bajo.

15

20

25

415477



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 isométricas pueden prepararse por métodos diferentes y se purifican fácilmente por cristalización o cromatografía.

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

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

Cuando los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención se emplean como agentes depresores del sistema nervioso central o anticonvulsivos en mamíferos de sangre caliente, por ej. ratas y ratones, pueden utilizarse sólo o en combinación con vehículos farmacológicamente

16.7.73  
C.M.H.

415477



5 aceptables, cuya proporción se determina por la solubilidad  
y naturaleza química del compuesto, la forma de administra-  
ción elegida y la práctica biológica convencional. Pueden  
administrarse, por ejemplo, oralmente en forma sólida que  
10 contiene excipientes tales como almidón, azúcar de leche,  
ciertos tipos de arcilla, etc. También pueden administrar-  
se por vía oral en forma de disoluciones, o pueden inyectar  
se por vía parenteral. Para su administración parenteral,  
pueden utilizarse en forma de una disolución estéril que  
15 contiene otros solutos, por ejemplo, sal o glucosa suficien-  
tes para hacer isotónica la disolución.

La dosificación de los agentes terapéuticos de  
la presente invención variarán según la forma de administra-  
ción y el compuesto particular elegidos. Además, variarán  
15 con el paciente particular en tratamiento. En 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 al-  
canza el efecto óptimo bajo las circunstancias existentes.  
20 Lo más deseable, en general, es que los compuestos de esta  
invención se administren, para fines depresores del siste-  
ma nervioso central y/o anticolvulsivos, a un nivel de con  
centración que de en general resultados efectivos sin cau-  
sar ningún efecto secundario perjudicial o dañino, y prefe-  
25 riblemente a un nivel en el intervalo de desde aproximada-

16.7.73  
C.M.H.

415477



mente 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 pié.

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 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.

La dosis de los derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de esta invención variarán con el compuesto particu

415477



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

10 La sal cuaternaria de la fórmula IV en la que Alk es el radical orgánico A, B ó C puede prepararse por un procedimiento enteramente diferente. En este caso el material de partida es 10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)ciclohepten-5-carboxaldehído (V), que se obtiene fácilmente por acción del reactivo de Grignard preparado a partir de éter clorometil metílico y magnesio, ó 10, 11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)ciclohepten-5-ona, descrita por S. O. Winthrop y otros, J. Org. Chem., 27, 230 (1962). La alcoholación reductora del 10 11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)ciclohepten-5-carboxaldehído con un aminoéster apropiado de la fórmula general  $\text{NH}_2\text{-Alk-COOR}^{17}$ , en la que Alk es el radical orgánico, A, B ó C, y  $\text{R}^{17}$  es un alcohol inferior, según los métodos descritos por A. R. Surrey y Y. F. Hammer, J. Am. Chem. Soc., 66, 2127 (1944), ó A. Skita y W. Stichmer, Patente Alemana Nº 716.668 (Chem. Abstr., 38, 2345, 1944) para la preparación de derivados del

415477



ácido p-aminobenzoico, produce la amida cíclica VI. El tratamiento de este último compuesto según las condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski, descrita anteriormente, da la sal cuaternaria deseada de la fórmula IV, en la que  
5 Alk es como se ha descrito anteriormente y X representa el resto nucleófilo derivado de un agente de condensación empleado en la reacción de Bischler-Napieralski, por ejemplo bromo, cloro o fosfato.

Los aminoésteres apropiados usados en el procedimiento anterior se preparan por los procedimientos usuales de esterificación de sus ácidos libres correspondientes; véase por ejemplo, L. Fieser y M. Fieser, citados anteriormente, págs. 370-380. Los ácidos libres correspondientes,  
10 o bien están disponibles en el comercio, por ejemplo el ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminovalérico ó ácido 6-aminocaproico, o están descritos con una variedad de métodos para su obtención en los textos de química orgánica, tales como el libro de texto "Methoden der Organischen Chemie",  
15 Houben-Weyl, Ed. E., Muller, Vol. XI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, págs. 269-509.

Para las condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski; 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 com  
25

16.7.73  
C.M.H.

415477



5 pleta 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 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.

10 La reducción de la sal cuaternaria de la fórmula IV, obtenida como se ha descrito anteriormente, bien 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 tetrahidrofurano, da un isómero de los compuestos de fórmula I en los que Alk es el radical orgánico A, B ó C y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno. Por conveniencia, este isómero se denomina isómero B y es uno de los isómeros de configuración discutidos anteriormente.

20 Por otro lado, la reducción de las sales cuaternarias 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 de los compuestos de la fórmula I en los que Alk es el radical orgánico A, B ó C y R<sup>1</sup>

16.7.73  
C.M.H.

415477



representa un átomo de hidrógeno. Por conveniencia, este isómero se denomina isómero A.

5 Esta denominación de isómeros A y B para los 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.

10 Además, es posible convertir cualquiera de los dos isómeros A ó B de la fórmula I, en la que Alk es el radical orgánico A, B ó C y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, en el otro. Esta interconversión se efectúa oxidando cualquiera de los isómeros anteriores A y B con acetato mercuríco o tetraacetato de plomo, preferiblemente el primero, y tratamiento posterior con un ácido apropiado de la fórmula XH, en  
15 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 un método descrito anteriormente para dar el isómero diferente al oxidado originalmente, completa la  
20 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  
25 ácido, por ejemplo ácido perclórico o ácido láctico, capaz

415477



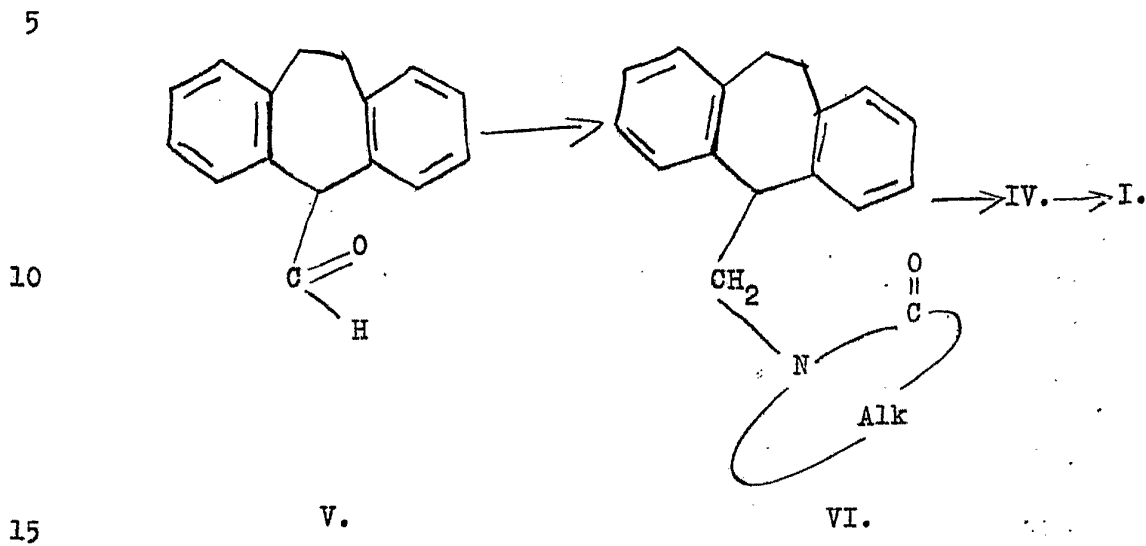
de formar una sal cuaternaria de la clase representada por la fórmula IV. Estas sales cuaternarias, tales como, por ejemplo, las sales cuaternarias de la fórmula IV en la que X representa un perclorato o un lactato, se reducen después de la manera antes indicada, para dar el otro isómero deseado.

Asimismo, la práctica del procedimiento de la presente invención y su variación (véase Figura I, 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<sup>1</sup> 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 tetrahidrofubano como disolvente.

Por consiguiente, la preparación alternativa de la sal cuaternaria de fórmula IV, en la que Alk y X son como se ha definido anteriormente, a partir de otro material de partida, constituye un procedimiento alternativo para la



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



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

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

20

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente esta invención.

25

415477



EJEMPLO 1

Se prepara una solución de éter clorometilmetílico (40,2 g, 0,5 moles, recién destilado) en tetrahydrofurano seco (80 ml), y se añaden aproximadamente 5 ml. de dicha solución a una mezcla agitada de virutas de magnesio (12,0 g, 0,5 átomos gramo) y cloruro mercuríco (500 mg) en tetrahydrofurano (20 ml) hasta que sobreviene una reacción exotérmica. El matraz se enfría a  $0^{\circ} \pm 10^{\circ}$  y el resto de la solución de éter clorometil-metilíco se añade gota a gota con agitación cuidadosa. Una vez completada la adición, se añade gota a gota una solución de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (56,1 g, 0,25 moles) en tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente y la mezcla compleja se hidroliza con solución de cloruro amónico enfriada con hielo. La capa acuosa se extrae con éter (3 x 100 ml) y los extractos reunidos se lavan con solución de cloruro sódico, se secan y se evaporan a presión reducida para dar 10,11-dihidro-5-metoximetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol en forma de un aceite con p. de eb.  $143-144^{\circ}\text{C}/0,05 \text{ mm}$ ,  $\sqrt{\text{película}}_{\text{máx.}} : 3500 \text{ cm}^{-1}, 2820 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 2

Una solución de 10,1-dihidro-5-metoximetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol (52,0 g, 0,21 moles) y ácido fósr

415477



mico (60 ml) se calienta en condiciones de reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría, se diluye con agua (500 ml) y el aceite se extrae en benceno. La evaporación del disolvente produce el aldehído crudo en forma de un aceite viscoso.

5 El producto se agita durante una noche a la temperatura ambiente con una solución del reactivo "Girard-T" (40 g) en metanol (400 ml.). El precipitado se reúne con el residuo obtenido en la evaporación del metanol. El aducto de Girard se disuelve en agua y la solución se extrae con  
10 éter 6 x 100 ml) para separar impurezas no carbonílicas. La hidrólisis del aducto se efectúa agitando la solución acuosa durante una noche (25°) con ácido sulfúrico al 40%. El producto precipitado se separa por filtración, se lava bien con agua y se seca para dar 10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-  
15 ciclohepteno-5-carboxaldehído en forma de un sólido con p. f. 76-77°C. que puede purificarse por destilación (p.eb. 135-138°C/0,2-0,3 mm), o por recristalización en ciclohexano hasta obtener un p. f. de 78°C.  $\int_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$  3: 2700 (extensión  
20 C-H); 1720  $\text{cm}^{-1}$  (CHO).

El compuesto se caracteriza también como la 2,4-  
-dinitrofenilhidrazona, p. f. 217°C. (a partir de ácido acé  
25 tico),  $\int_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$  : 3300 (NH); 1610 (C = N); 1315, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
(NO<sub>2</sub>).

16.7.73  
C.M.H.

415477



EJEMPLO 3

5 Sometiendo una mezcla de 10,11-dihidro-5H-dibenzo  
zo[a,d]ciclohepten-5-carboxaldehído (2,2 g), descrita en el  
Ejemplo 168, éster etílico del ácido 5-amino-valérico (1,45  
g), y polvo de zinc (3,0 g) en 3,0 ml. de ácido acético y  
100 ml de benceno, a reflujo durante 2 horas, seguido por la  
separación del exceso de zinc por filtración, adición de so-  
lución diluida de hidróxido sódico para hacer alcalina la  
10 mezcla, y extracción con benceno, se obtiene la amida cícli-  
ca N-[(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-11)metil]-  
-2-piperidona,  $\int_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3} 3 \text{ 1650 cm}^{-1}$ , en forma de un aceite.

15 El tratamiento ulterior de este aceite de acuerdo con las  
condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski descri-  
tas en el Ejemplo 4, permite obtener un producto idéntico a  
la sal cuaternaria, cloruro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahi-  
drobenzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinolinio,  
obtenida en el Ejemplo 4.

20 El procedimiento del Ejemplo 169 puede seguirse pa-  
ra preparar otras sales cuaternarias de fórmula IV, por ejem-  
plo, las sales cuaternarias descritas en los Ejemplo 3 a 82.  
En todos los casos, se utiliza una cantidad equivalente del  
amino-éster apropiado de fórmula general  $\text{NH}_2\text{-Alk-(COOR}^{17}$ ,  
25 donde Alk es un radical orgánico A, B ó C, y  $\text{R}^{17}$  es un al-

415477



cohilo inferior, en lugar del éster etílico del ácido 5-aminovalérico.

#### EJEMPLO 4

5

A una disolución de N-[10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)metil]-5-hidroxiclivaleramida (24'0 g.), preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1, en 400 ml. de tolueno, se añade oxicloriguro de fósforo (150 ml.) y la mezcla de reacción se somete a reflujo 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 cloriguro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenceno[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]-pirido[2,1-a]isoquinolinio (IV, Alk = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y X = Cl), de p. de f. 205-207°C.

10

15

20

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

16.7.73  
C.M.H.

415477



de la N-[(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)metil]-5-hidroxivaleramida usada en el Ejemplo 2. Los materiales de partida particulares indicados a continuación se describen en el Ejemplo 1.

5

TABLA I

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indicada abajo)	PRODUCTO [(Cloruro de ( <u>Prefijo indicado abajo</u> )-1,4,5,9,10,11,14b-hexahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3,-de]pirrolo[2,1-a]isoquinolinio]
5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	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-a]isoquinolinio, p. de f. 209°C.
6	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-metil-
7	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	4-metil-
8	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	3-metil-
9	$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-etil-
10	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	4-etil-
11	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)$	3-etil-
12	$\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-propil-
13	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2$	4-propil-

415477



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]isoquinolinio)].
5		
	14 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	3-propil-
	15 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dimetil-
10	16 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	4,4-dimetil-
	17 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	3,3-dimetil-
	18 $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dietil-
	19 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2$	4,4-dietil-
	20 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	3,3-dietil-
15	21 $\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dipropil-
	22 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{CH}_2$	4,4-dipropil-
	23 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	3,3-dipropil-
	24 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	5,4-dimetil-
	25 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	5,3-dimetil-
20	26 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$	4,3-dimetil-
	27 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	5-metil-4-etil-
	28 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2$	5-etil-4-propil-
	29 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}(\text{CH}_3)$	4-propil-3-metil-
	30 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$	5,4,3-trimetil-
25	31 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	5-metil-4-etil-3-propil-

415477



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]piroolo [2,1-a]isoquinolinio :
5		
	32 $C(CH_3)_2CH(CH_3)CH(CH_3)$	5,5,4,3-tetrametil-
10	33 $C(CH_3)_2CH(C_2H_5)CH(C_3H_7)$	5,5-dimetil-4-etil-3-propil-
	34 $C(CH_2)_2C(C_2H_5)CH(CH_3)$	5,5,3-trimetil-4,4-dietil-
	35 $C(CH_3)_2C(CH_3)_2C(CH_3)(C_2H_5)$	5,5,4,4,3-pentametil-3-propil-
15		

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].
20		
	36 $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$	6-metil-
25	37 $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$	5-metil-
	38 $CH_2CH_2CH(CH_2)CH_2$	4-metil-

415477



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 indicado abajo)-1,3,4,5,6,10,11,15b-oc- tahidrobenczo/6,7/-ciclohepta- /1,2,3-de/pirido/2,1-a/isoqui- nolinio/.
5		
	39 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	3-metil-
	40 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6-etil-
10	41 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-etil-
	42 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	4-etil-
	43 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$	3-etil-
	44 $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6-propil-
15	45 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-propil-
	46 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2$	4-propil-
	47 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	3-propil-
	48 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6,6-dimetil-
20	49 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dimetil-
	50 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	4,4-dimetil-
	51 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	3,3-dimetil-
25	52 $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6,6-dietil-

415477



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 indicado abajo)-1,3,4,5,6,10,11,15b-oc- tahidrobenzo/6,7/-ciclohepta /1,2,3-de/pirido/2,1-a/isoqui- nolinio/.
5		
	53 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,5-dietil-
	54 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2$	4,4-dietil-
10	55 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	3,3-dietil-
	56 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	6,5-dimetil-
	57 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	6,4-dimetil-
	58 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	6,3-dimetil-
15	59 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	5,3-dimetil-
	60 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$	6,5-dietil-
	61 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	6,4-dietil-
	62 $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	6,3-dipropil-
20	63 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$	5,3-dipropil-
	64 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	6-etil-5-metil-
	65 $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$	6-propil-3-metil-
25	66 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	6,5,4-trimetil-

415477



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 indicado abajo)-1,3,4,5,6,10,11,15b-oc- tahidrobenczo/6,7/-ciclohepta /1,2,3-de/pirido/2,1-a/isoqui- nolinio/.
5	67 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}$ $(\text{C}_3\text{H}_7)$	6,5-dimetil-3-propil-
10	68 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$	6,5,4,3-tetrametil-
	69 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$	6,5,4,4-tetraetil-3-metil-
15	70 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_2$	6,6,5,5,4,4-hexametil-
	71 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CHCH}_3$	6,6,5,5,4,4,3-heptametil-
20	72 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}$ $(\text{CH}_3)$	6,6,5,5,4,4,3,3-octametil-



415477

TABLA III

Ejemplo	Material de partida (Fórmula III en la que Y = OH y Alk es la estructura indi- cada abajo)	PRODUCTO (Cloruro de (Prefijo indicado abajo)-1,3,4,5,6,7,11,12,16b- octahidro-3H-benzo/6,7/ciclo- hepta/1,2,3-de/azepino/2,1-a/ isoquinolinio/.
5		
	73 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	sal cuaternaria de la que pro- cede, 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.
10		
	74 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	7-metil-
	75 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	6-metil-
	76 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5-metil-
15		
	77 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	4-metil-
	78 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	3-metil-
	79 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	7,7-dimetil-
20		
	80 $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}$ $(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	7,5-dietil-7-propil-3-metil-
	81 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$	7,5,4,3-tetraetil-
25		
	82 $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}$ $(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	7-propil-6,3,3-trietil-5-metil-

415477



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		
	83 $C(CH_3)_2C(CH_3)_2C(CH_3)_2$ $CH_2CH_2$	7,7,6,6,5,5-hexametil-
10	84 $C(CH_3)_2C(CH_3)_2C(CH_3)_2$ $CH_2C(CH_3)(C_2H_5)$	7,7,6,6,5,5,3-heptametil-3- etil-.

EJEMPLO 85

15

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/pirrollo/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 1,3,4,5, 5a,9,10,14b-octahidro-benzo/6,7-ciclohepta/1,2,3-de/pirro-

20

25

16.7.73  
C.M.H.

415477



5 10/2,1-a/isoquinoneína (Isómero B) (I, R<sup>1</sup> = H y Alk =  
= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 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 ace-  
tona).

10 El isómero B anterior del Ejemplo 85, así como el  
correspondiente isómero A, puede prepararse también siguien-  
do el procedimiento del Ejemplo 87 (véase más adelante),  
usando una cantidad equivalente de sal cuaternaria indicada  
en el Ejemplo 85 en lugar de la sal cuaternaria indicada en  
el Ejemplo 87. Según ello, se obtiene 1,3,4,5,5a,9,10,14b-  
octahidrobenczo/6,7/ciclohepta/1,2,3-de/7-pirrolo/2,1-a/iso-  
quinoleína (Isómero A), de p. de f. 76-77°C. La correspon-  
diente sal de adición de ácido clorhídrico de este último  
15 compuesto tiene un p. de f. de 226°C.

#### EJEMPLO 86

20 La sal cuaternaria cloruro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-  
-octahidrobenczo/6,7/ciclohepta/1,2,3-de/7-pirido/3,1-a/isoqui-  
nolinio (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 ho-  
25 ras, el catalizador se separa por filtración y el filtrado

415477



se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza a partir de hexano, dando 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) (I, R<sup>1</sup> = H y Alk = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), p. de f. 136°C. La sal correspondiente por adición de ácido clorhídrico de esta base libre tiene un p. de f., de 235-236°C.

EJEMPLO 87

10 Una mezcla de la sal cuaternaria cloruro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenceno/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, y el resto de la mezcla se neutraliza con amoníaco concentrado. 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 sobre 120 g. de alúmina neutra (actividad II).

20 La elución con hexano de 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 recristalización de este isómero A a partir de hexano da cristales, de p. de f. 90-92°C.

25

415477



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 partir de acetona.

5 Los procedimientos de los Ejemplo 85, 86 y 87 pueden seguirse para preparar los isómeros B ó A, respectivamente, de los compuestos de la fórmula I indicados en esos ejemplos, u otros derivados de benzocicloheptaisoquinoleína de fórmula I en los que R<sup>1</sup> es un hidrógeno. En cada uno de  
10 los casos se usa una cantidad equivalente de material de partida apropiado, una sal cuaternaria de fórmula IV, para dar el producto deseado, en lugar de las sales cuaternarias indicadas en los Ejemplos 85, 86 y 87. Los ejemplos de estos derivados de benzocicloheptaisoquinoleínas que pueden pre-  
15 pararse por estos procedimientos se enumeran en las Tablas IV, V y VI, con una indicación referente a la fuente del material de partida apropiado.

415477



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-octahidrobenzo/6,7/ciclohepta/1,2,3,-de/pirrol/2,1-a/isoquinoleína/	
	88	6	5-metil-
	89	7	4-metil-
10	90	8	3-metil-/el isómero B tiene las siguientes características en su espectro nmr: (CDCl <sub>3</sub> ): 7,8 (H), 7,4-6,65 (6H) 4,49 (H), 3,3-1,6 (12 H), 1,38 (CH <sub>3</sub> )/
15	91	9	5-etil-
	92	10	4-etil-
	93	11	3-etil-
	94	12	5-propil-
20	95	13	4-propil-
	96	14	3-propil-
	97	15	5,5-dimetil-
	98	16	4,4-dimetil-
25			

415477



Ejemplo	Núm. del ejemplo que describe el material de par- tida 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	99	17	3,3-dimetil-
	100	18	5,5-dietil-
	101	19	4,4-dietil-
	102	20	3,3-dietil-
	103	21	5,5-dipropil-
10	104	22	4,4-dipropil-
	105	23	3,3-dipropil-
	106	24	5,4-dimetil-
	107	25	5,3-dimetil-
	108	26	4,3-dimetil-
15	109	27	5-metil-4-etil-
	110	28	5-etil-4-propil-
	111	29	4-propil-3-metil-
	112	30	5,4,3-trimetil-
	113	31	5-metil-4-etil-3-propil-
20	114	32	5,5,4,3-tetrametil-
	115	33	5,5-dimetil-4-etil-3-propil-
	116	34	5,5,3-trimetil-4,4-dietil-
	117	35	5,5,4,4,3-pentametil-3-propil-
25			

415477



TABLA V

Ejemplo	Número del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	PRODUCTO (Prefijo indicado abajo)	
5		1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2,3-de]pirido[2,1-a]isoquinoleína/.	
	118	36	6-metil-
	119	37	5-metil-
	120	38	4-metil-
10	121	39	3-metil-
	122	40	6-etil-
	123	41	5-etil-
	124	42	4-etil-
	125	43	3-etil-
15	126	44	6-propil-
	127	45	5-propil-
	128	46	4-propil-
	129	47	3-propil-
	130	48	6,6-dimetil-
20	131	49	5,5-dimetil-
	132	50	4,4-dimetil-
	133	51	3,3-dimetil-
	134	52	6,6-dietil-
	135	53	5,5-dietil-
25	136	54	4,4-dietil-

415477



Ejemplo	Número del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	PRODUCTO /(Prefijo indicado abajo)
		1,4,5,6,6a,10,11,15b-octahidro-3H-benzo/6,7/ciclohepta/1,2,3-de/piridó/2,1-a/isoquinoleína.
5	137	55 3,3-dietil-
	138	56 6,5-dimetil-
	139	57 6,4-dimetil-
	140	58 6,3-dimetil-
10	141	59 5,3-dimetil-
	142	60 6,5-dietil-
	143	61 6,4-dietil-
	144	62 6,3-dipropil-
	145	63 6,3-dipropil-
15	146	64 6-etil-5-metil-
	147	65 6-propil-3-metil-
	148	66 6,5,4-trimetil-
	149	67 6,5-dimetil-3-propil-
	150	68 6,5,4,3-tetrametil-
20	151	69 6,5,4,4-tetraetil-3-metil-
	152	70 6,6,5,5,4,4-hexametil-
	153	71 6,6,5,5,4,4,3-heptametil-
	154	72 6,6,5,5,4,4,3,3-octametil-
25		

415477



TABLA VI

Ejemplo	Núm. del ejemplo que describe el material de partida de la sal cuaternaria	PRODUCTO (Prefijo indicado abajo)	
5		1,3,4,5,6,7,7a,11,12,16b-decahidrobenzo/6,7/ciclohepta/1,2,3-de/azepino/2,1-a/isoquinoleína/	
	155	73	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	156	74	7-metil-
	157	75	6-metil-
	158	76	5-metil-
	159	77	4-metil-
15	160	78	3-metil-
	161	79	7,7-dimetil-
	162	80	7,5-dietil-7-propil-3-metil-
	163	81	7,5,4,3-tetraetil-
	164	82	7-propil-6,3,3-trietil-5-metil-
20	165	83	7,7,6,6,5,5-hexametil-7,7,
	166	84	6,6,5,5,3-heptametil-3-etil-

415477



EJEMPLO 167

5 A una solución moderadamente caliente de la benzo-  
cicloheptaisoquinoleína, 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) (0,7 g), descrita en el Ejemplo 84, en 18 ml.  
de agua, 4 ml. de ácido acético y 5 ml. de tetrahidrefurano,  
se añade en porciones acetato mercuríco (3,08 g). La mezcla  
se hierve durante 1 hora. Se recoge el acetato mercurioso  
10 sólido en un filtro y el filtrado se hace alcalino con hi-  
dróxido sódico acuoso al 10% y se extrae con éter. El ex-  
tracto etéreo se seca, y se trata luego con ácido clorhídri-  
co gaseoso. El precipitado resultante se recoge y se recrís-  
taliza en acetona para proporcionar un producto idéntico al  
15 cloruro de 1,3,4,5,6,10,11,15b-octahidrobenczo/6,7/ciclohep-  
ta/1,2,3-de/pirido/2,1-a/isoquinolinio obtenido en el Ejem-  
plo 4.

20 Se obtiene el mismo producto cuando se utiliza co-  
mo material de partida el correspondiente Isómero A, descri-  
to en el Ejemplo 87, en lugar del Isómero B arriba indicado.

25 De la misma manera, pero utilizando cualquiera de  
las benzocicloheptaisoquinoleínas indicadas en los Ejemplo  
85, 88 a 166, en lugar de la benzocicloheptaisoquinoleína  
de este Ejemplo, se obtienen las correspondientes sales cua-  
ternarias de fórmula IV.

415477

EJEMPLO 168

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  
5 isoquinolinio (0,001 moles), descrita en el Ejemplo 4, se  
añade por porciones al haluro de alcohol magnesio, 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 magnesio se destruye por adición  
10 lenta de una solución saturada de cloruro amónico. Se sepa-  
ra 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/  
15 isoquinoleína (I;  $R^1 = CH_3$  y  $Alk = CH_2CH_2CH_2CH_2$ ); p.f. 119-  
120°C. después de recristalización en hexano. La correspon-  
diente sal por adición de ácido clorhídrico de este deriva-  
do de benzocicloheptaisoquinoleína tiene un p.f. de 270°C.  
(descomp.) después de recristalización en metanol-éter.

20 El procedimiento del Ejemplo 168 puede seguirse pa-  
ra preparar los derivados restantes de benzocicloheptaisoqui-  
noleína de esta invención de la fórmula I, en los cuales  $R^1$   
representa un alcohol inferior, utilizando la sal cuaterna  
25 rias apropiada de fórmula IV, por ejemplo las sales cuaterna-  
rias descritas en los Ejemplos 4 a 84 y 167 junto con el ha



415477

luro de alcohol-inferior-magnesio apropiado. Por ejemplo,  
de esta manera se obtienen los análogos de 6a-metilo, 6a-eti  
lo, 6a-propilo de los derivados de benzocicloheptaisoquino  
leína descritos en los Ejemplos 85-166, utilizando el mismo  
5 material de partida de la sal cuaternaria empleado en los  
Ejemplos indicados junto con los haluros de alcohol-magne  
sio bromuro de metil-, etil- ó propil-magnesio, respectiva  
mente.

La presente solicitud, que corresponde a la presen  
10 tada en Estados Unidos de América, el 10 de Febrero de 1970,  
bajo el N° 10306 y el 21 de Diciembre de 1970, bajo el N°  
97481, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigen  
te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

#### REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que se pre  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
25 Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen

16.7.73  
C.M.H.

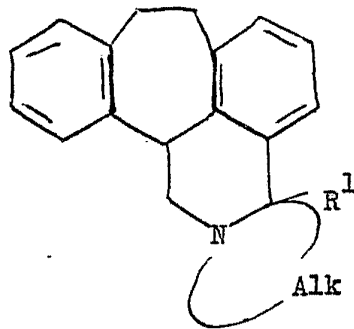


415477

en las reivindicaciones siguientes:

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

5

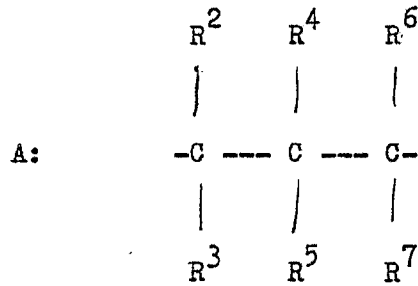


I

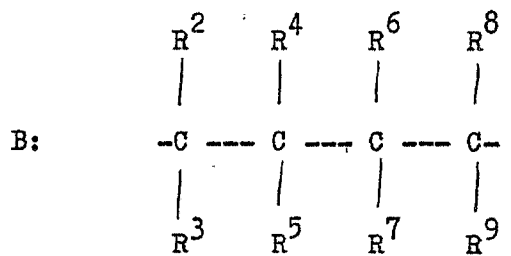
10

en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno y Alk es un radical orgánico seleccionado entre los de las fórmulas A, B y C

15



20

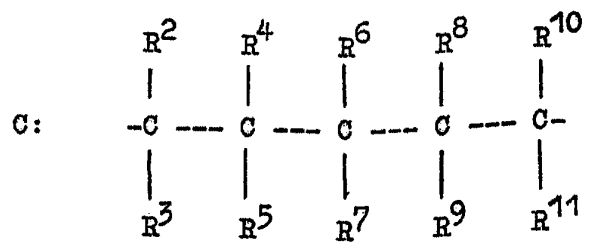


25

16.7.73  
C.M.H.



415477



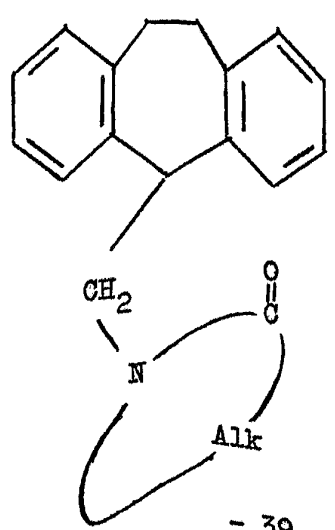
5

en las que  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  son hidrógeno o alcoholo inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, estando unidos al nitrógeno dichos radicales orgánicos mediante el átomo de carbono que soporta  $R^2$  y  $R^3$ , y sus sales de adición de ácido, que comprende tratar 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-carboxaldehído con un aminoéster, de fórmula  $NH_2-Alk-COOR^{17}$  en la que Alk es como se ha definido anteriormente y  $R^{17}$  es alcoholo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, para obtener la amida cíclica correspondiente de fórmula VI.

10

15

20



VI.

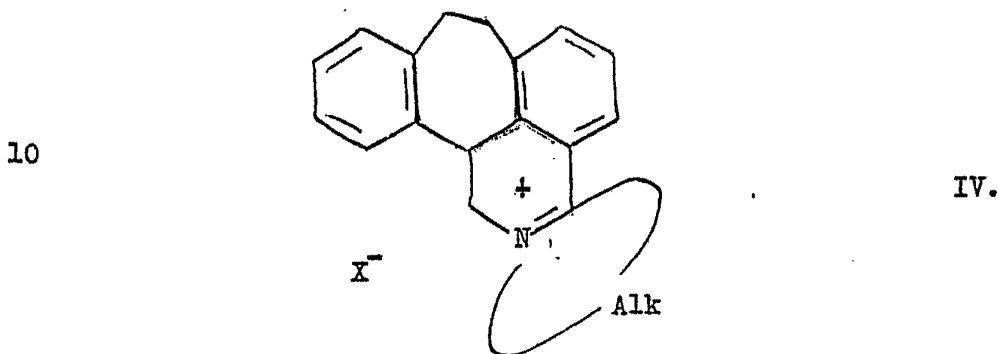
25

20.9.73.

415477



5 en la que Alk es como se ha definido anteriormente; tratar dicho compuesto 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 fórmula IV



15 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  $R^1$  y Alk son como se ha definido anteriormente; y aislar dicho compuesto de fórmula I, citado en último lugar.

20

25 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 plati-

16.7.73  
C.M.H.



415677

no, y se obtiene el isómero B del compuesto de Fórmula I.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento, como se reivindica en la Reivindicación 1<sup>a</sup>, 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.

5

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento, como se reivindica en la Reivindicación 1<sup>a</sup>, 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.

10

5<sup>a</sup>.- Un procedimiento como se reivindica en la Reivindicación 1<sup>a</sup>, que comprende tratar, además, la sal cuaternaria de fórmula IV, con un haluro de magnesio de alcohol inferior, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es un alcohol 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<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno o alcohol inferior que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; y aislar dicho compuesto de fórmula I citado en último lugar.

15

20

6<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup>, 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.

25

7<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones

16.7.73  
C.M.H.

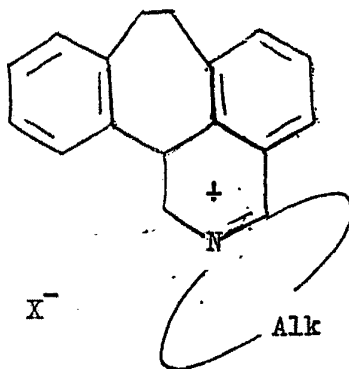


415477

1ª y 5ª, en el que el ácido es uno farmacéuticamente aceptables.

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

10



15

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

20

25

16.7.73

C.M.H.

415477



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

5                    10ª.- Un procedimiento para preparar benzocicloheptaisoquinoleínas.

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

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

17 de ...

Madrid,

P.A.

16.7.73  
C.M.H.