

F.C. 15-I-76



10 JUN.

P.- 57.493

3.01.2 OA/6554-877

**425809**

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de AKZO N.V.

<p>Clase Internacional CO7D//A61K</p>
---------------------------------------

entidad holandesa

establecida en Ijssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS

TETRACICLICOS SUSTITUIDOS POR AMINO"

(Clase Internacional CO7d, CO7c)

425809

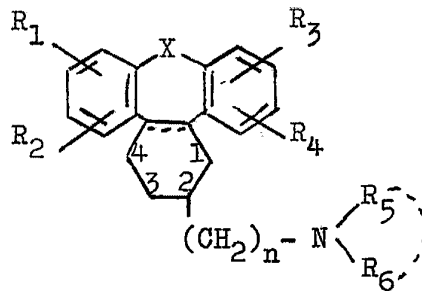
10 JUN



La presente invención se refiere a nuevos compuestos tetracíclicos sustituidos con amino biológicamente activos, y a procedimientos para la preparación de los mismos.

Se halló que los compuestos de fórmula general I:

5



I

10

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

X representa oxígeno, azufre, el grupo  $>NR_7$  o el grupo  $-CR_8R_9-$ ;

15  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoholo (1-6 C), alcoxi (1-6 C), alcoholitio (1-6 C) o trifluorometilo;

$R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno, alcoholo (1-6 C), aralcoholo (7-10 C), o juntos, en combinación con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

20

$R_7$  representa hidrógeno o alcoholo (1-4 C);

$R_8$  y  $R_9$  representan hidrógeno o metilo;

n es el número 0, 1 ó 2; y

25

la línea de puntos representa un enlace C-C opcional,

425809

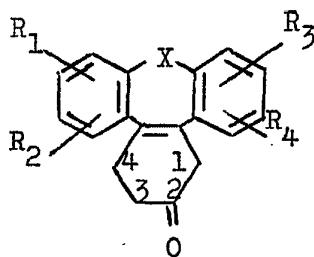


poseen valiosas actividades sobre el sistema nervioso central. La toxicidad de estos compuestos es extraordinariamente baja.

Los compuestos según la invención se pueden preparar de manera comúnmente usada para compuestos análogos.

Un punto de partida muy fácil para la síntesis de los compuestos en cuestión es un compuesto de fórmula general II:

10



II

15

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados mencionados antes. Los compuestos II, por lo que se sabe, son compuestos nuevos.

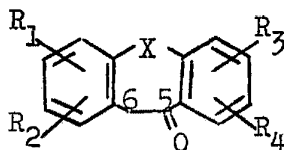
El material de partida II se puede preparar de diversas maneras. El método más simple para preparar el compuesto II es la condensación de vinilmetilcetona

( $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) con un compuesto de fórmula general III:

25

425809

10 JUN 1974



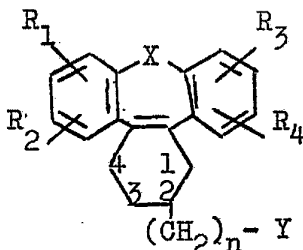
III

5 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados antes mencionados. Esta reacción de condensación para preparar el material de partida II se efectúa en un disolvente adecuado, preferiblemente en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, etóxido sódico o hidruro sódico.

10 Si se desea, se puede aislar, aunque no es necesario hacerlo, un producto intermedio formado en esta reacción de condensación, concretamente un compuesto de fórmula III con un resto de  $\gamma$ -ceto-butilo en posición 6.

15 Partiendo de un compuesto de fórmula II, los productos finales según la fórmula I se pueden preparar de diversas maneras. Todas esas vías son conocidas por sí mismas, y son métodos normales comúnmente usados para la preparación de compuestos similares.

20 El método que se puede usar generalmente para preparar los compuestos I de la invención consiste en la condensación de un compuesto de fórmula general IV:



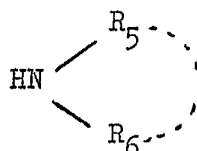
IV

25

425809



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$  y  $X$  tienen los significados especificados antes, e  $Y$  representa un grupo eliminable adecuado, tal como un halógeno o un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, con amoniaco o una amina según la fórmula general V:



V

o una sal de adición de ácido de la misma, donde  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados definidos anteriormente.

Los grupos eliminables son grupos bien definidos, descritos en diversos manuales de química.

Son grupos eliminables adecuados para esta reacción de condensación, por ejemplo, un grupo tosiloxi, un grupo mesiloxi, un grupo p-bromofenil-sulfoniloxi, un átomo de cloro, bromo o yodo.

El compuesto IV requerido para esta reacción de condensación se puede preparar a partir del material de partida II antes descrito, reduciendo el grupo ceto a un grupo hidroxilo, preferiblemente con hidruros metálicos tales como  $\text{LiAlH}_4$ , diborano, o en particular  $\text{NaBH}_4$ , seguido por conversión de este grupo hidroxilo en el grupo eliminable deseado de manera usual, por ejemplo por tosilación, mesilación, reacción con  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PBr}_3$ , etc.

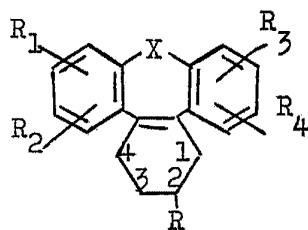
425809



El alargamiento de la cadena de alcoholo (desde  $n = 0$  a  $n = 1$  ó  $2$ ) se puede efectuar de la manera usual, por ejemplo tratando un compuesto IV en el que  $n = 0$  con un cianuro tal como cianuro potásico o sódico. El grupo ciano del compuesto así obtenido puede ser reducido al correspondiente grupo aminometilo o ser hidrolizado al correspondiente grupo carboxilo. El compuesto de aminometilo se trata luego con ácido nitroso a baja temperatura (Piria), mientras que el compuesto de carboxilo se reduce. Ambas reacciones proporcionan el compuesto de hidroximetilo. Finalmente, el compuesto de hidroximetilo así obtenido se convierte en un compuesto en el que el grupo hidroxilo se reemplaza por un grupo eliminable.

Repitiendo las etapas de reacción antes mencionadas se obtiene un nuevo alargamiento de la cadena de alcoholo.

Las aminas primarias según la fórmula general I se pueden preparar además por reducción del grupo cianuro o azido de compuestos de fórmula general VI:



VI

425809

10 JU



donde R representa uno de los siguientes restos:

$-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CN}$  o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}_3$ , y donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, X$  y  $n$  tienen los significados antes indicados. Estas aminas primarias pueden ser convertidas adicionalmente, de manera usual, en las correspondientes aminas secundarias o terciarias I.

La reducción se efectúa de la manera usual para esta clase de compuestos. El grupo cianuro se reduce preferiblemente mediante hidruros metálicos, especialmente hidruro de litio-aluminio, y el grupo azido por un hidruro metálico tal como  $\text{LiAlH}_4$  o  $\text{NaBH}_4$ , o por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como paladio, níquel Raney, etc.

Los materiales de partida de fórmula VI requeridos en este método se pueden preparar, por ejemplo, tratando un compuesto de fórmula IV con cianuro sódico o azida sódica.

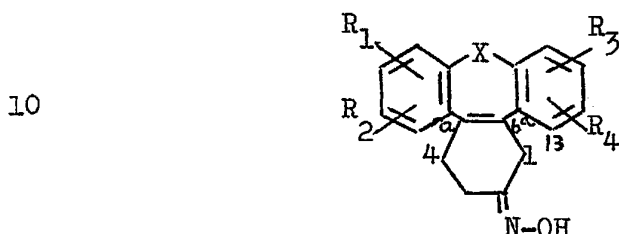
Un método simple y directo para preparar un compuesto I (con  $n = 0$ ) consiste en la reacción del material de partida II con la amina según la fórmula V, en presencia de un agente reductor. En relación con esto, los agentes reductores adecuados son hidruros metálicos, por ejemplo  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaCNBH}_3$ , etc, pero preferiblemente ácido fórmico (reacción de Leuckart) o hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio, paladio sobre carbón ve-



getal, níquel Raney, etc.

Esta aminación con reducción es bien conocida en la química orgánica, y está descrita en cualquier manual de química.

5 Las aminas primarias de la invención (con  $n = 0$ ) se pueden preparar además por reducción del resto oxima de un compuesto de fórmula general VII:



15 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados antes incicados.

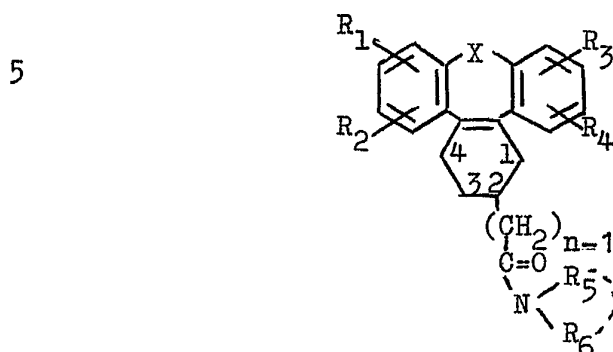
Esta reducción se puede efectuar por hidrogenación, preferiblemente en presencia de un catalizador metálico, o con hidruros metálicos tales como  $\text{LiAlH}_4$ .

20 El compuesto VII se prepara directamente a partir del correspondiente compuesto ceto II, tratando este último con hidroxilamina de la manera usual, o indirectamente a partir del compuesto ceto II haciéndole reaccionar con nitrato de isocamilo/t-butóxido potásico, produciendo el compuesto de 2-ceto-3-oxima, seguido por una reducción de  
25 Wolff-Kishner del grupo ceto.

425809



Un método muy conveniente para la preparación de los compuestos I con  $n \geq 1$  es la reducción de una amida de fórmula general VIII:



10 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , X y n tienen los significados definidos anteriormente.

La reducción se efectúa de manera usual para la reducción de amidas, por ejemplo con hidruros metálicos, especialmente  $\text{LiAlH}_4$ .

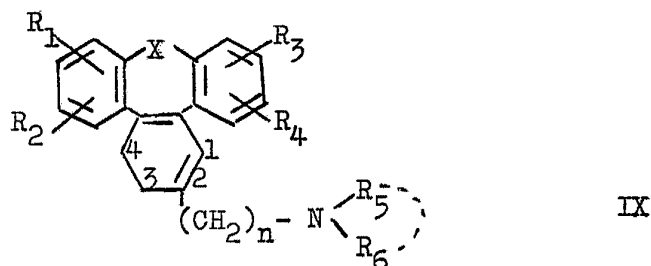
15 Los compuestos de partida VIII para esta reducción se pueden preparar, por ejemplo, por hidrólisis del compuesto ciano de fórmula general VI, produciendo el correspondiente compuesto de carboxilo, el cual compuesto se convierte en la correspondiente amida de la manera usual, por ejemplo halogenando el grupo carboxilo, lo que proporciona el haluro de ácido, seguido por hacer reaccionar el haluro de ácido con una amina de fórmula V. La amida primaria de fórmula VIII puede ser preparada, desde luego, directamente por hidrólisis parcial del compuesto ciano VI.

25 Finalmente, los presentes compuestos de la inven-



ción de fórmula general I se pueden preparar por reducción del doble enlace  $\Delta^{1(2)}$  de un compuesto de fórmula general IX:

5



10

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , X y n tienen los significados mencionados anteriormente.

Esta reducción se efectúa de manera usual, por ejemplo con hidruros metálicos tales como  $\text{LiAlH}_4$ , etc, o por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio, paladio sobre carbón vegetal, níquel Raney, etc.

Los compuestos de partida IX se pueden preparar de diversas maneras. Por ejemplo, un compuesto IX con  $n = 0$  (enamina) se puede preparar tratando la cetona II con una amina de fórmula V, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis tal como  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ , etc.

Un compuesto IX con  $n = 1$  se puede preparar tratando la cetona II con HCN, eliminando el grupo hidroxilo formado, para obtener un doble enlace, y convirtiendo el grupo

25

425809



ciano, de manera usual, en un grupo aminometilo. Otro método  
 consiste en la reacción de la cetona II con el reactivo  
 $(\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{---O}) = \text{CH}_2$ , tras lo cual el compuesto así obtenido  
 se trata con la amina V, seguido por eliminación del grupo  
 5 hidroxilo formado, para obtener un doble enlace.

Un compuesto IX con  $n = 2$  se puede obtener por  
 reacción de Wittig, reacción de Wittig-Horner, reacción de  
 Reformatski o reacción con acetonitrilo, efectuada sobre la  
 cetona II de partida. Los reactivos necesarios en estas  
 10 reacciones son bien conocidos, y están descritos en cualquier  
 manual de química, por ejemplo:  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH-B}$  (Wittig),  
 $(\text{EtO})_2\text{-P}(\text{---O})\text{-CH}_2\text{-COR}'$  en NaH y un disolvente adecuado (Wittig-Horner),  $\text{BrZn-CH}_2\text{-COR}'$  (Reformatski), y  $\text{CH}_3\text{CN}$  en presen-  
 cia de alcóxido sódico, donde Ph representa un grupo arilo,  
 15 en particular un grupo fenilo, B representa un resto

$-\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{array}$  o un grupo que se pueda convertir fácilmente  
 en este resto de aminometilo, tal como un grupo carboxilo,  
 un grupo carboxilo esterificado, un grupo amido, un grupo  
 20 ciano o un grupo hidroxilo, y R' representa un grupo hidro-  
 xilo esterificado.

La reacción de Reformatski requiere una etapa adi-  
 cional para obtener el doble enlace  $\Delta^{1(2)}$  por eliminación  
 del grupo hidroxilo formado, mientras que en todos los métodos  
 25 en que el resto amino no esté ya presente en el reactivo

425809

10 JUN 1974

usado, se ha de efectuar una reacción adicional para convertir el resto presente (carboxilo, hidroxilo, ciano, amido, etc) en el resto amino deseado.

5 La mayoría de las reacciones descritas para la preparación del material de partida IX implican la reducción de un grupo ciano o un grupo amido. Desde luego, se puede reducir estos restos simultáneamente con el doble enlace  $\Delta^{1(2)}$  presente en la molécula.

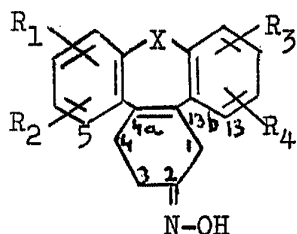
10 En todos los métodos antes mencionados, en los que se ha efectuado una reducción en la última etapa de la síntesis o en una de las etapas anteriores, el doble enlace conjugado entre los núcleos de fenilo no se reduce bajo las condiciones de reacción usuales.

15 Efectuando la reducción en cuestión bajo condiciones fuertemente reductoras, por ejemplo aumentando la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, aumentando la cantidad de agente reductor y/o efectuando la reducción bajo alta presión, es posible aislar también los compuestos I con un enlace C-C saturado en vez del enlace C = C, en particular  
20 cuando se ha usado para la reducción una hidrogenación catalítica con PtO<sub>2</sub> en ácido acético.

Una síntesis más preferida para la preparación de estos compuestos I "saturados" consiste en la reducción del compuesto VII:

25

425809



VII

5 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $X$  tienen los significados antes mencionados, con sodio o amalgama de sodio, en un líquido adecuado, tal como sodio en isopropanol, o por hidrogenación en presencia de óxido de platino (catalizador de Adams) bajo las condiciones usuales, especialmente en ácido acético. En

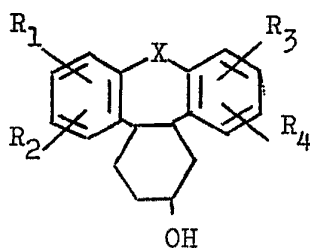
10 esta reducción se reducen simultáneamente el doble enlace  $\Delta$  4a(13b) así como el resto de oxima.

El mejor método para la preparación de los compuestos I en los que el doble enlace 4a(13b) está saturado consiste en una reducción del doble enlace  $\Delta$  4a(13b) de la cetona

15 II.

Una hidrogenación catalítica de la cetona II con óxido de platino en un líquido adecuado, preferiblemente ácido acético, produce cuantitativamente el correspondiente alcohol X, saturado en 4a(13b):

20



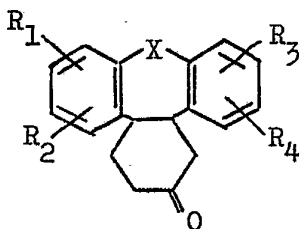
X

25



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados antes definidos. Este alcohol X se puede oxidar a la cetona saturada en 4a(13b), de fórmula general XI:

5



XI

10 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados antes definidos. Esta oxidación se puede efectuar de manera usual, por ejemplo con dióxido de manganeso o complejo de ácido crómico-piridina. Una oxidación muy útil es la bifásica en la que una solución bencénica del alcohol X es agitada con una solución de  $CrO_3$  en una mezcla de ácido acético/agua.

15 Todas las reacciones adicionales antes descritas partiendo de la cetona II "insaturada" o del alcohol correspondiente, produciendo los compuestos I "insaturados", pueden ser también aplicadas a la cetona XI o al correspondiente alcohol X para obtener los compuestos I saturados en 20 4a(13b). En otras palabras, la cetona XI o el alcohol X pueden ser convertidos en los análogos saturados en 4a(13b) de los compuestos IV, VI, VII, VIII o IX, seguido por conversión de estos compuestos en los compuestos I saturados en 25 4a(13b), de la manera descrita. La cetona XI puede ser some-

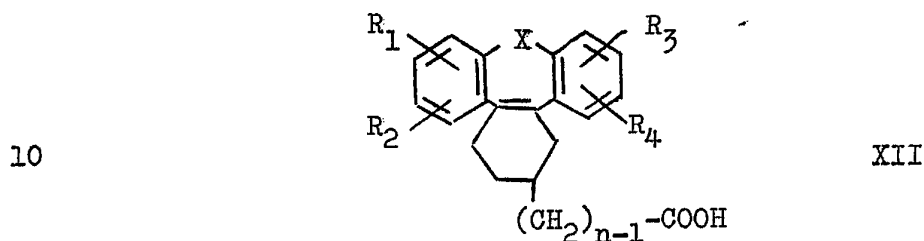


10 JUN. 1962

425809

tida además a la aminación con reducción, según se ha descrito anteriormente.

Una serie específica de compuestos intermedios biológicamente activos, usados en los presentes métodos para la preparación de los compuestos I, son compuestos de fórmula general XII:



así como sales y ésteres de los mismos, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X y n tienen el significado antes mencionado. Estos compuestos intermedios ejercen potente actividad antiinflamatoria. Pueden ser administrados oral, parenteral o localmente, en dosis diaria de 0,1 mg a 10 mg por kg de peso del cuerpo.

Estos compuestos XII se pueden preparar de diversas maneras, ya indicadas en esta memoria descriptiva. En relación con ello, se hace referencia a la hidrólisis de un grupo ciano y a métodos tales como las reacciones de Wittig, Wittig-Horner y Reformatski anteriormente mencionadas. En estos últimos métodos, el doble enlace ( $\Delta^{1,2}$ ) ha de ser reducido adicionalmente mediante hidrogenación catalítica.

Los compuestos XII con  $n = 0$  pueden ser preparados

425809



5 además tratando un compuesto de fórmula IV, donde Y representa halógeno, en particular yodo, con magnesio, tras lo cual el haluro de magnesio así obtenido ( $Y = MgHal$ ) se convierte en el correspondiente compuesto de carboxilo por tratamiento con  $CO_2$ .

10 Los ésteres del compuesto XII se derivan de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos con 1-18 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con grupos hidroxilo o halógeno, especialmente alcoholes alifáticos inferiores con 1-6 átomos de carbono, o alcoholes fe-  
nilalifáticos con 7-10 átomos de C, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, hexanol, alcohol fenético, alcohol bencílico, alcohol fenilpropílico, alcohol p-clorobencílico, alcohol p-hidroxifenético, etc.

15 Los compuestos según la invención contienen un carbono asimétrico en la posición 2 de la molécula tetracíclica. Además del racemato son por tanto posibles antípodas ópticos que también pertenecen a los compuestos según la invención. Estos isómeros ópticos se preparan a partir del correspondien-  
20 te racemato, por resolución de la manera usual. Resolviendo un producto de partida o un producto intermedio de la síntesis también se pueden obtener de manera directa los isómeros ópticos.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos I según la invención son sales de adición de ácido y

425809

10 JUN 1974



compuestos de amonio cuaternario.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden aislar de la mezcla de reacción en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, dependiendo de las condiciones en que se efectúe la reacción. Las sales de adición de ácido se pueden obtener también tratando la base libre con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos que se pueden usar en relación con esto son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico o ácido benzoico.

Los compuestos de amonio cuaternario, y en particular los compuestos de amonio cuaternario de alcohol inferior (1-4 C), se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general I con un haluro de alcohol, por ejemplo yoduro de metilo o bromuro de metilo.

Se puede naturalmente introducir o modificar los sustituyentes en uno o ambos núcleos fenílicos incluso después de las reacciones de condensación antes descritas. Así, un grupo hidroxilo se puede convertir en un grupo alcoxi, un grupo amino en un grupo hidroxilo o halógeno, un grupo metoxi en un grupo hidroxilo, etc.

Las aminas sin sustituir o monosustituídas de fór-

425809



mula general I ( $R_5$  y/o  $R_6 = H$ ) se pueden alcoholar de la manera usual, por ejemplo por reacción con un haluro de alcoholo o de aralcoholo. Sin embargo, para este fin es más común la acilación del átomo de nitrógeno en cuestión con, por ejemplo  
5 un cloruro o anhídrido de ácido, seguida por reducción del grupo carbonilo del derivado N-acílico así obtenido. Para la introducción de grupos metilo en el átomo de nitrógeno se prefiere el método según Eschweiler-Clarke (calentamiento con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico), o la reacción con  
10 formaldehído y cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

Por grupo alcoholo con 1-6 átomos de carbono se quiere decir un grupo alcoholo ramificado o sin ramificar, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terci-  
15 butilo, n-pentilo, isopentilo y hexilo.

El grupo alcoholo de los restos alcoxi y alcoholitio tiene el mismo significado.

El grupo aralcoholo mencionado en la definición de  $R_5$  y  $R_6$  es preferiblemente un grupo fenilalcoholo en el que el  
20 grupo alcoholo contiene 1-4 átomos de carbono, tal como bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilisopropilo, fenilbutilo y fenilisobutilo.

El anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (definición de  $R_5$  y  $R_6$ ) puede ser saturado o insaturado, tal como un gru-  
25 po pirrolino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un

425809

10.000.000



grupo oxazolidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, etc.

Las aminas según la fórmula general V que se pueden  
usar en las diversas reacciones de condensación para obtener  
los compuestos de la invención, son, por ejemplo, amoniaco,  
5 metilamina, dimetilamina, dietilamina, isopropilamina, dibuti-  
lamina, t-butilamina, bencilamina, feniletilamina, fenilpro-  
pilamina, 2-fenil-1-metil-etilamina, pirrolina, pirrolidina,  
piperidina, oxazolidina, morfolina, piperazina, etc.

Como ya se ha indicado anteriormente, los compuestos  
10 de la invención I ejercen una valiosa actividad sobre el sis-  
tema nervioso central. Esta actividad S.N.C. se puede deducir  
de los resultados de diversos experimentos farmacológicos ta-  
les como el ensayo de antagonismo de la reserpina, ensayo de  
inversión de la reserpina, ensayo de agresión con ratones ais-  
15 lados, ensayo de ambulación, ensayo rotarod, ensayo de resis-  
tencia de prensión, ensayo de inhibición muricida, etc.

La sorprendente alta actividad de los compuestos I  
para antagonizar la hipotermia inducida por la reserpina (en-  
sayo de antagonismo de la reserpina) da fuertes indicaciones  
20 de que los presentes compuestos pueden ser usados como anti-  
depresivos.

Los compuestos I se pueden administrar tanto oral  
como parenteralmente, de preferencia en dosis diaria de 0,1  
a 10 mg por kg de peso del cuerpo.

25 Mezclados con auxiliares adecuados, los presentes

425809

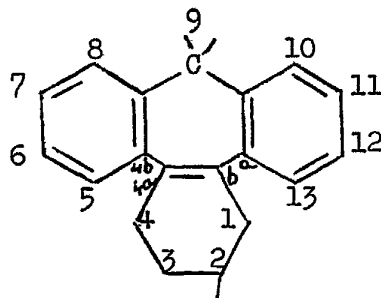


compuestos pueden ser comprimidos en unidades sólidas de dosificación, tales como píldoras, tabletas o tabletas revestidas, o pueden ser introducidas en cápsulas. Con ayuda de líquidos adecuados, los compuestos pueden ser aplicados como preparaciones para inyección en forma de soluciones, emulsiones o suspensiones.

Preferiblemente se usan compuestos I, y en particular compuestos IA, en los que X representa un resto metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) o un resto  $> \text{N}$ -alcohilo, en particular un resto  $> \text{N}-\text{CH}_3$ . Especialmente, este último tipo de compuestos (X =  $> \text{N}$ -alcohilo) destaca por una actividad antidepresiva muy potente.

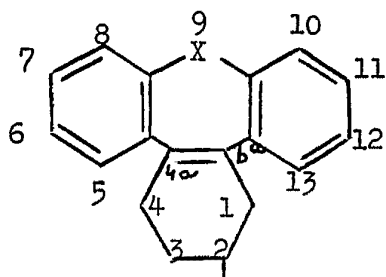
Además, los compuestos I en los que n es 0 o 1 serán preferidos sobre los compuestos I que tienen cadenas laterales más largas (n = 2).

En los ejemplos se han usado la nomenclatura y numeración siguientes:



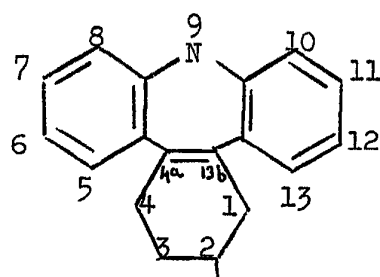
1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-cicloheptatrieno

425809



X = O ó S

1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-  
oxepina o -tiepina



1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-azepina

A título de ejemplo, se presenta la preparación de diversos productos de partida. La preparación de productos de partida análogos transcurre exactamente de la misma manera.

5 Preparación de materiales de partida

1. 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

A una solución de 42 g del compuesto 10-ceto-10,11-dihidro-  
dibenzo(b,f)-oxepina en 200 ml de etanol seco se añade go-  
ta a gota una solución de metóxido sódico (7 g de sodio en  
10 500 ml de etanol). Tras agitar la mezcla durante 30 minutos  
se añaden 16,2 ml de metilvinilcetona en 50 ml de etanol,  
tras lo cual se trata la solución a reflujo durante una ho-  
ra. Luego se enfría la solución y se vierte en HCl 2N.  
Tras extracción en éter, lavado de la capa etérea con agua  
15 (hasta neutralidad) y secado de la fase etérea, se evapora

425809



el disolvente.

El residuo, un aceite de color rojo, se cromatografía después de eso en una columna de alúmina, y se usa para nueva conversión inmediatamente.

5 Rendimiento: 37% de aceite.

De la misma manera se preparan:

2-ceto-11-metil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;

punto de fusión 146-147°C.

2-ceto-11,12-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;

10 (aceite).

2-ceto-12-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;

punto de fusión 107-108°C.

2-ceto-11-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-

oxepina; (aceite)

15 2-ceto-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;

punto de fusión 128-129°C.

2-ceto-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;

(aceite).

2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiepina; (aceite).

20 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno;

punto de fusión 132-133°C.

2-ceto-12-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclo-

heptatrieno; (aceite).

2-ceto-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclo-

25 heptatrieno; (aceite).

425809



- 2-ceto-11-metil-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).
- 2-ceto-12-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclo-  
heptatrieno; punto de fusión 158-163°C.
- 5 2-ceto-12-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
cicloheptatrieno; (aceite).
- 2-ceto-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclohep-  
tatrieno; (aceite).
- 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina; (aceite).
- 10 2-ceto-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina;  
(aceite).
- 2-ceto-7-metoxi-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
-azepina; (aceite).
- 15 2. 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina  
Se añaden 6,2 g de 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-  
oxepina a una suspensión de 3,7 g de hidruro de litio alumi-  
nio en 300 ml de éter seco. Tras tratar a reflujo durante 2  
horas se añaden cuidadosamente 14,8 ml de agua. La suspen-  
sión obtenida se separa por filtración, y después de ello  
20 el filtrado se seca y se evapora a sequedad.
3. 2-hidroxi-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina  
Se añade 1,0 g de 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-  
25 oxepina a una suspensión de 10 mg de PtO<sub>2</sub> (catalizador de



Adams) en 50 ml de ácido acético glacial). Se pone la mezcla en un aparato de hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno, y se agita durante 3 horas. Tras ese tiempo se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Luego se filtra la mezcla para eliminar el catalizador, tras lo cual el filtrado se evapora bajo vacío, produciendo un aceite amarillo claro.

4. 2-mesiloxi-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

Se añaden 6,2 g de 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo (b,d,f)-oxepina a una mezcla de 16,8 ml de piridina y cloruro de metanosulfonilo, tras lo cual se agita la mezcla durante 2 horas a 0°C y luego otras 2 horas a temperatura ambiente. Tras ello se vierte la mezcla en agua y luego se somete a extracción con éter. Las capas etéreas se secan y se evaporan a sequedad.

5. 2-azido-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

El mesilato obtenido en 3 se pone en una mezcla de 25 ml de dimetilformamida y 4,2 ml de agua, a la que se añaden 1,52 g de azida sódica activada. La mezcla se trata a reflujo durante 5 horas. Tras enfriar se vierte la mezcla en agua y se somete a extracción con éter. Después de ello las capas etéreas se lavan, se secan y se evaporan hasta sequedad.

25

425809

10



6. 2-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

Se disuelven 2,62 g del compuesto 2-hidroxi obtenido en 2,  
en 50 ml de benceno, tras lo cual se añaden 5 g de triyodu-  
ro de fósforo. La mezcla se trata a reflujo durante 2 horas.  
5 Tras enfriar esta mezcla se añade cuidadosamente agua de  
hielo. La capa orgánica se separa, se lava con agua y se se-  
ca. Luego se evapora el disolvente (benceno), produciendo  
3,6 g del compuesto aceitoso de 2-yodo. Este residuo se  
disuelve inmediatamente en 300 ml de dimetilformamida, tras  
10 lo cual se añaden 4 g de cianuro sódico. La mezcla obtenida  
se calienta a 90°C durante una hora, agitando todo el tiempo.  
Luego se vierte la mezcla de reacción en 600 ml de agua,  
y se somete a extracción con éter. El nitrilo crudo se ob-  
tiene tras evaporación del éter, y se usa inmediatamente  
15 para nuevas reacciones.

7. 2-cianometilidén-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

1 g de 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina se  
mezcla con 1 ml de benceno, 15 ml de acetonitrilo y 0,5 g  
20 de tamiz molecular (4 Å). Se añaden 50 mg de etóxido sódico,  
y la mezcla se calienta durante 3 horas (90-100°C).  
Tras enfriar la mezcla, el tamiz molecular se separa por  
filtración y el filtrado se evapora.

Ejemplo I2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

Se añaden 3,7 g de 2-azido-1,2,3,4-tetrahidro-triben-  
 zo(b,d,f)-oxepina a una suspensión de 3 g de hidruro de litio  
 5 aluminio en 100 ml de éter seco. La mezcla se trata a reflujo  
 durante una hora. Tras haber enfriado la mezcla se añaden cui-  
 dadosamente 12 ml de agua, tras lo cual la mezcla se agita du-  
 rante algún tiempo. Se filtra la suspensión y después de ello  
 el filtrado se seca y se evapora a sequedad. El residuo se  
 10 convierte con ácido maleico en el maleato. Punto de fusión del  
 maleato: 198-202°C. Rendimiento 85%.

Ejemplo II

De la manera indicada en el ejemplo I se preparan:

15 2-amino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina;  
 (aceite).

2-amino-7-cloro-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
 azepina; (aceite)

2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno;  
 20 punto de fusión como maleato: 185-188°C.

2-amino-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclo-  
 heptatrieno; punto de fusión como maleato: 165°C  
 (desc.).

2-amino-12-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclohep-  
 25 tatrieno; punto de fusión como maleato: 196-201°C.

425809



- 2-amino-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).
- 2-amino-11-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; (aceite).
- 5 2-amino-11-metil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto de fusión como maleato: 190-192°C.
- 2-amino-12-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto de fusión como maleato: 194-196°C.
- 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiepina; punto de fusión como maleato: 178-180°C.
- 10 2-amino-12-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).
- 2-amino-12-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).

15

Ejemplo III

2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

En un aparato Parr de 500 ml, una mezcla de 20 g de 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno en 300 ml de etanol absoluto y una solución de 6 g de dimetilamina en 20 ml de etanol a la que se añaden 3,9 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal es hidrogenada mediante hidrógeno a una presión de 3 kg/cm<sup>2</sup>.

25

Luego se filtra la mezcla y el filtrado se lava, se

425809

10 JUN.



seca y se evapora a sequedad. El residuo es una sustancia aceitosa. El aceite se cristaliza mediante ácido maleico. Punto de fusión tras recristalización con éter-etanol, 145-150°C y 169-171°C (doble punto de fusión).

5 El tratamiento de la base libre con yoduro de metilo dió como resultado el yodo-metilato.

#### Ejemplo IV

2-dimetilamino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

10

A una mezcla de 10 ml de dimetilamina y 3,1 ml de ácido fórmico al 98%, a -10°C, se añade gota a gota una solución de 11,5 g de 2-ceto-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo (b,d,f)-oxepina en 30 ml de dimetilformamida. La mezcla se trata a reflujo durante 10 horas. Tras enfriar, la mezcla se vierte en agua y se somete a extracción con éter. La capa etérea se lava luego con 300 ml de HCl 2N. La capa acuosa ácida se hace alcalina con NaOH 2N, tras lo cual la solución acuosa alcalina se somete a extracción con éter una vez más. Las capas etéreas se recogen, se secan y luego se evaporan. El aceite obtenido cristaliza como maleato: punto de fusión 171°C.

15

20

#### Ejemplo V

2-dimetilamino-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

25

42580310 JUN 1974



500 mg de 2-ceto-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno en 2,7 ml de metanol se tratan con 150 mg de borohidruro sódico y 0,14 ml de solución metanólica de HCl (5N). Tras mezclar durante 10 horas a una temperatura elevada, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se somete a extracción con éter. La capa etérea se lava, se seca y se evapora. El aceite obtenido se cromatografía luego en una columna de alúmina. Punto de fusión como sal de HCl: 210°C. Rendimiento 30%.

10

#### Ejemplo VI

De la manera indicada en el ejemplo III se preparan:

2-dimetilamino-7-metoxi-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina; (aceite).

15 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; punto de fusión como maleato: 183-185°C.

2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; punto de fusión como maleato: 162-165°C.

2-dimetilamino-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f) cicloheptatrieno; punto de fusión de la sal de HCl: 210°C (desc.).

20 2-dimetilamino-12-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto de fusión del maleato: 195-196°C.

2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiepina; punto de fusión de la sal de HCl: 250-255°C (desc.).

25

425809



- 2-morfolino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiepina; (aceite).
- 2-dimetilamino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
azepina, (aceite); sal maleato 212-218°C.
- 2-metilamino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
5 azepina; (aceite).
- 2-piperidino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
azepina; (aceite).
- 2-bencilamino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
azepina; (aceite).
- 10 2-bencilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclohepta  
tatrieno; (aceite).
- 2-fenétilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclohepta  
trieno; (aceite).
- 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiazepina, (aceite);  
15 punto de fusión del maleato: 178°C.
- 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiazepina,  
(aceite); punto de fusión de la sal de HCl:  
250°C (desc.).
- 2-dimetilamino-7-hidroxi-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-triben-  
20 benzo(b,d,f)-azepina; (aceite).
- 2-dimetilamino-9,12-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-azepina; (aceite).
- 2-dimetilamino-9-metil-11-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-  
9H-tribenzo(b,d,f)-azepina; (aceite).

25

425809



Ejemplo VII

De la manera indicada en el ejemplo IV se preparan:

- 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; punto de fusión del maleato: 145-150°C y  
5 169-171°C.
- 2-dimetilamino-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; p.f. de la sal de HCl: 210°C.
- 2-dimetilamino-12-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; p.f. del maleato: 198-201°C.
- 10 2-dimetilamino-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).
- 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto de fusión del maleato: 103-108°C.
- 2-dimetilamino-11-metil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto de fusión del maleato: 140-142°C.
- 15 2-dimetilamino-11,12-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; (aceite).
- 2-dimetilamino-12-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto de fusión del maleato: 195-196°C.
- 20 2-dimetilamino-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto de fusión del maleato: 182-183°C.
- 2-dimetilamino-11-metil-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).
- 25 2-morfolino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).



- 2-piperidino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
azepina; (aceite).
- 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiepina;  
punto de fusión de la sal de HCl: 250-255°C.
- 5 2-dimetilamino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
azepina; punto de fusión del maleato: 210-220°C  
(desc.).
- 2-dimetilamino-11-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo  
(b,d,f)-oxepina; (aceite).
- 10 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina;  
(aceite).

#### Ejemplo VIII

- De la manera indicada en el ejemplo V se preparan
- 15 los compuestos siguientes:
- 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; punto  
de fusión del maleato: 198-200°C.
- 2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;  
(aceite).
- 20 2-morfolino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;  
(aceite).
- 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina;  
punto de fusión del maleato: 105-110°C.
- 25 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclohep-  
tatrieno; punto de fusión del maleato: 145-150°C

425809



(y 168-170°C).

- 2-dimetilamino-12-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
cicloheptatrieno; punto de fusión del maleato:  
198-200°C.
- 5 2-dimetilamino-12-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).
- 2-dimetilamino-11-metil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)  
-oxepina; punto de fusión del maleato: 138-142°C.
- 2-amino-11-metil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina  
10 punto de fusión del maleato: 190-193°C.
- 2-pirrolidino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclohep-  
tatrieno; (aceite).
- 2-dietilamino-12-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
cicloheptatrieno; punto de fusión del maleato:  
15 187-192°C.
- 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiepina; punto  
de fusión del maleato: 178-180°C.
- 2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiepina;  
punto de fusión de la sal de HCl: 250°C (desc.).
- 20 2-dimetilamino-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
-azepina; punto de fusión del maleato: 210-228°C  
(desc.).
- 2-dimetilamino-12-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tri-  
benzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite).
- 25

425609

10



Ejemplo IX

2-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina

Se disuelven 1,7 g de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-  
tribenzo(b,d,f)-oxepina en 47,2 ml de ácido fórmico y 47,2 ml  
5 de una solución al 40% de formaldehído en agua. La mezcla se  
calienta a 100°C durante 5 horas, tras lo cual se enfría la  
mezcla. Luego se vierte la solución en agua y se hace alcalina  
con hidróxido sódico diluído. Después de ello se some-  
te la mezcla a extracción con éter, y las capas etéreas ob-  
10 tenidas se secan y se evaporan. El aceite obtenido cristaliza  
con ácido maleico como maleato: punto de fusión 103-  
108°C. Obtenido de esta manera: 53%.

Ejemplo X

15 2-dimetilamino-12-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-cicloheptatrieno

A una solución de 1 g de 2-amino-12-metoxi-1,2,3,4-  
tetrahidro-9H-tribenzo-cicloheptatrieno en 15 ml de aceto-  
nitrilo se añaden 2,7 ml de una solución de formaldehído al  
20 40% en agua y 660 mg de cianoborohidruro. La reacción es  
exotérmica. Tras agitar durante una hora se añaden 0,8 ml  
de ácido acético, tras lo cual la mezcla se agita durante  
otras 2 horas. Se hace alcalina la solución después de eso,  
y luego se somete a extracción con éter. La capa etérea se  
25 seca y se evapora. Punto de fusión de la sal de HCl: 210°C.

425809



Ejemplo XI

2-dimetilaminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
cicloheptatrieno

5 Se añaden gota a gota 22,50 g de fosfonoacetato  
de trietilo (preparado mediante la reacción de Michaelis-  
Arbuzow), a 20°C, a una suspensión de hidruro sódico al 50%  
(4,9 g) en 200 ml de 1,2-dimetoxi-etano seco. Tras la adi-  
ción se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a tempe-  
ratura ambiente, hasta que cesó el desprendimiento de gas.  
10 Luego se añaden lentamente 26 g de 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-  
9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno, a velocidad tal que la  
temperatura se mantenga por debajo de 40°C. Tras un cuarto  
de hora adicional se vierte la mezcla en gran exceso de  
agua, y la solución acuosa se somete a extracción con éter.  
15 La capa etérea, tras ser secada sobre sulfato sódico y eva-  
porada, da 26,0 g de 2-etoxicarbonilmetil-3,4-dihidro-9H-  
tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno.

La hidrogenación catalítica de 15 g de este produc-  
to en metanol y catalizador de paladio/carbón vegetal da el  
20 compuesto 1,2,3,4-tetrahidro. Tras evaporación del metanol  
hasta un volumen de 70 ml la mezcla se trata con 30 g de  
dimetilamina, en una ampolla, a 100°C durante 14 horas, dan-  
do el compuesto de 2-dimetilamino-carbonilmetilo, 13,5 g.  
Este producto se reduce con 15 g de hidruro de litio-alumi-  
25 nio en éter (8 horas a temperatura de ebullición), de la

425809



manera usual, produciendo 13,0 g del compuesto del título. El residuo aceitoso se convierte en el maleato, punto de fusión 131-133°C.

5 El mismo producto se obtiene efectuando la hidrogenación con paladio sobre carbón vegetal en la última etapa de la síntesis, en vez de efectuar esta hidrogenación antes de la formación de amida y subsiguiente reducción del resto amida con  $\text{LiAlH}_4$ .

De la misma manera se preparan:

10 2-dimetilaminoetil-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina; y  
2-aminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina.

#### Ejemplo XII

15 2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

1,4 g del compuesto 2-ciano, preparado de manera similar a la descrita (véase "materiales de partida", 6) se disuelven en 50 ml de tetrahidrofurano, tras lo cual se añaden 1,5 g de  $\text{LiAlH}_4$ . Se hierve la mezcla durante 4 horas. Tras enfriar se añaden lentamente 12 ml de agua, con agitación. La filtración y evaporación del disolvente producen 2,4 g del compuesto de 2-aminometilo, en forma de aceite. Punto de fusión de la sal maleato: 125-132°C.

25 De la misma manera se preparan:

425809

10



2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina.

2-aminometil-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
azepina.

5 2-aminometil-7-metoxi-10-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9H-triben-  
zo(b,d,f)-cicloheptadieno.

Ejemplo XIII

2-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxe-  
pina

10 1,5 g de 2-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,  
f)-oxepina ("material de partida 6") se suspenden en 80 ml  
de dietilenglicol y 65 ml de una solución acuosa de KOH  
(40%). La mezcla se trata a reflujo durante 5 horas. Tras  
enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente se vierte en  
15 450 ml de agua. La mezcla acuosa se somete a extracción con  
éter para eliminar el material no ácido. La fase acuosa se  
acidifica hasta pH aproximadamente 3, tras lo cual la mez-  
cla se somete a extracción con éter. Los extractos etéreos  
se lavan, se secan y luego se evaporan, produciendo 0,80 g  
20 de la 2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina  
cruda. Este compuesto de carboxilo se convierte en la di-  
metilamida de la manera usual, y luego se reduce con  $\text{LiAlH}_4$ ,  
produciendo 0,5 g del producto del título, en forma de  
aceite.

25 De la misma manera se preparan:



2-dimetilaminometil-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-azepina; (aceite).

2-dimetilaminometil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
cicloheptatrieno; (aceite).

5 2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclo-  
heptatrieno; (aceite).

2-bencilaminometil-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-azepina; (aceite).

10

Ejemplo XIV

2-aminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-ciclohep-  
tatrieno

15 Se introduce gas diborano, obtenido de 1,2 g de  
NaBH<sub>4</sub> y 5,2 ml de eterato de BF<sub>3</sub>, en una solución de 200 mg  
de 2-cianometiliden-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
-cicloheptatrieno (obtenido de manera similar a la descri-  
ta en "materiales de partida", 7) en 15 ml de THF, bajo  
atmósfera de nitrógeno.

20 Tras ello se trata la mezcla a reflujo durante  
1 hora. El exceso de B<sub>2</sub>H<sub>5</sub> presente se descompone luego añan-  
diendo etanol, tras lo cual se evapora la solución.

25 Se disuelve el residuo en 18 ml de una mezcla de  
HCl concentrado y agua (1:1), tras lo cual la solución se  
calienta durante algún tiempo. La capa acuosa ácida es en-  
friada, hecha alcalina y sometida luego a extracción en

10 JUN 1953  
425809



éter. La evaporación del disolvente produce 85 mg del compuesto del título, en forma de aceite.

De la misma manera se preparan:

2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina.

5 2-aminometil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina.

Ejemplo XV

2-amino-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

10 Se suspenden 10 g de 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno en 400 ml de etanol, y subsiguientemente se añaden 20 g de hidroxilamina.HCl y 40 ml de piridina. Tras tratar la mezcla a reflujo durante 30 minutos se concentra la mezcla hasta un aceite diluído,

15 bajo vacío, del cual cristaliza lentamente la oxima. El precipitado se filtra con succión y se lava con agua. La oxima seca se suspende en isopropanol. Durante un periodo de 3 horas se añaden 20 g de sodio con agitación. La mezcla de reacción se concentra hasta 1/4 de su volumen por

20 evaporación (Rotavap), y luego se diluye con agua y se somete a extracción con éter. El extracto etéreo se secó sobre carbonato potásico anhidro, y finalmente se evaporó a sequedad. El aceite obtenido se convierte en su maleato, punto de fusión 212-213°C. Rendimiento 7,3 g.

25 De la misma manera se preparan:

10 JUN. 1944



425809

2-amino-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina; y  
2-amino-9-metil-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)  
-azepina.

5 Usando paladio sobre carbón vegetal (10%) se hidrogena la oxima al compuesto insaturado en 4a,13b:  
2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno; (aceite); punto de fusión del maleato: 181-186°C.

Ejemplo XVI

10 2-dimetilamino-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

15 4 g de la amina primaria preparada según el ejemplo XV se metilan con una mezcla de formaldehído/ácido fórmico (1:1) durante 5 horas a 100°C (método de Clarke-Eschweiler). Se obtienen 4,2 g del producto dimetilamino, que se convierte en su clorhidrato, punto de fusión 256-263°C.

Ejemplo XVII

20 2-dimetilamino-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

25 De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo IV se hace reaccionar el compuesto 2-ceto-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno, obtenido por oxidación del alcohol correspondiente con ácido crómico

425800

10 JUN 1974



en benceno, ácido acético y agua a temperatura ambiente, con dimetilamina y ácido fórmico en dimetilformamida, a temperatura de reflujo. Punto de fusión de la sal de HCl: 260-263°C.

5 El mismo producto se obtiene convirtiendo 2-hidroxi-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno, obtenido hidrogenando el correspondiente compuesto de 2-ceto-1,2,3,4-tetrahidro con PtO<sub>2</sub> en ácido acético glacial, en 2-mesiloxi-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo  
10 (b,d,f)-cicloheptatrieno, de la misma manera que se ha descrito en "materiales de partida", 3 y 4, y tratando este compuesto de mesiloxi con dimetilamina.

De la misma manera se preparan:

15 2-dimetilamino-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina.  
2-dimetilamino-9-metil-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina.  
2-dimetilamino-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-tribenzo(b,d,f)-tiazepina.  
20 2-dimetilamino-12-metil-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno.  
2-metilamino-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-tribenzo(b,d,f)-oxepina.  
2-dimetilamino-7-metoxi-9-metil-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-  
25 9H-tribenzo(b,d,f)-azepina.  
2-morfolino-9-metil-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-azepina.

425809 JUN. 1974



Ejemplo XVIII

2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

5 De la manera descrita en el ejemplo XIII se hidrolizan 2,3 g de 2-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo (b,d,f)-cicloheptatrieno al compuesto de 2-carboxilo correspondiente. La recristalización con benceno da 1,2 g del compuesto de carboxilo puro, punto de fusión 196-202°C, que luego se convierte en el éster metílico, butílico, ben-  
10 cílico y fenético.

De la misma manera se preparan:

2-carboxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
cicloheptatrieno.

15 2-carboxi-7-metoxi-10-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo (b,d,f)-cicloheptatrieno.

2-carboxi-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-  
azepina y el compuesto de 7-metoxi correspondiente.

2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidro-tribenzo(b,d,f)-tiazepina.

20 2-carboxi-12-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f) cicloheptatrieno.

Ejemplo XIX

2-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

25 10 g del compuesto de etoxicarbonilmetilo obteni-

425809

10 JUN 1974



do en el ejemplo XI se calientan en una mezcla de 15 g de hidróxido potásico, 10 ml de agua y 200 ml de etanol, durante 2 horas a temperatura de ebullición. La mezcla se concentra bajo vacío hasta aproximadamente 50 ml. se diluye con agua y se acidifica hasta pH 3 con ácido clorhídrico. La extracción con benceno y evaporación del disolvente da 9,5 g del compuesto del título.

De la misma manera se prepara:

2-carboximetil-9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-cicloheptatrieno.

Ejemplo XX

2-aminometil-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno

Se convierte 2-hidroxi-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo(b,d,f)-cicloheptatrieno en el correspondiente compuesto de 2-mesiloxi, de la misma manera que se ha descrito en "materiales de partida", 4, y luego se trata con cianuro sódico, para obtener el compuesto de 2-ciano. Este compuesto se reduce inmediatamente con  $\text{LiAlH}_4$  en éter según se ha descrito anteriormente, produciendo el compuesto de 2-aminometilo en forma de un aceite.

La conversión de este aceite con ácido maleico produce el maleato; punto de fusión: 128-132°C.

De la misma manera se prepara:



425809

2-aminometil-9-metil-1,2,3,4,4a,13b-hexahidro-9H-tribenzo  
(b,d,f)-azepina.

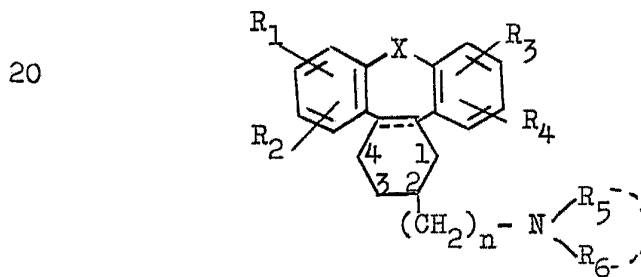
Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en Holanda, el 2 de Mayo de 1973, con el nº 73.06069, se  
5 acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Esta-  
tuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención, propia y nueva, que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de  
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los  
15 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de com-  
puestos tetracíclicos sustituidos por amino de fórmula  
general:



I

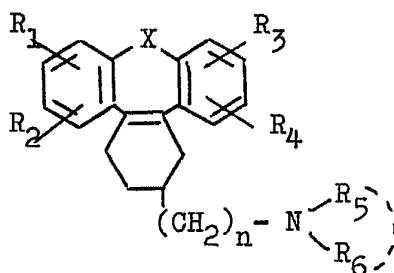
25

425809 10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X representa oxígeno, azufre, el grupo  $>NR_7$  o el grupo  $-CR_8R_9-$ ;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcohilo (1-6 C), alcoxi (1-6 C), alcohiltio (1-6 C) o trifluorometilo;  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno, alcohilo (1-6 C), analcohilo (7-10 C), ó  $R_1 + R_2$ , junto con el átomo de nitrógeno, representan un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros;  $R_7$  representa hidrógeno o alcohilo (1-4 C);  $R_8$  y  $R_9$  representan hidrógeno o metilo; n es el número 0, 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional; caracterizado porque el compuesto en cuestión se prepara de manera conocida para compuestos análogos.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, para preparar un compuesto de fórmula general I A:



I A

y sales del mismo, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , X y n

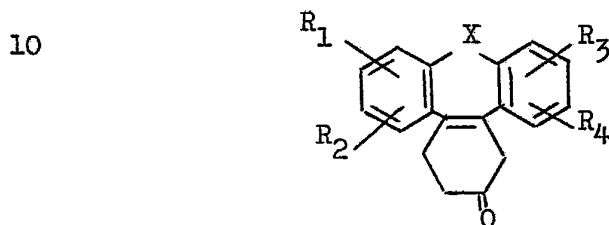
425809



tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el compuesto en cuestión se prepara por uno de los diversos métodos descritos en la memoria descriptiva, y/o en los ejemplos de detalle, o mediante un equivalente obvio de los mismos.

4ª.- Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general II:



II

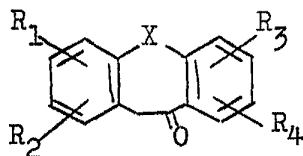
15 que son valiosos compuestos intermedios en el procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1ª, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, caracterizado porque estos compuestos se preparan de manera conocida para compuestos similares.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque se condensa con vinilmetilcetona un compuesto de fórmula general III:

25



425809

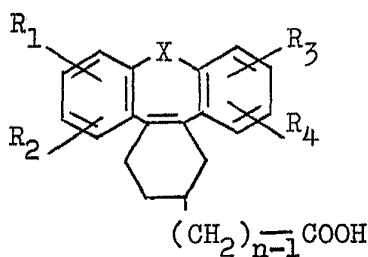


III

5        donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1<sup>a</sup>.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general XII:

10



XII

15

o una sal o un éster del mismo, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el compuesto en cuestión se prepara de la manera indicada en la memoria descriptiva y/o en los ejemplos de detalle, o por un equivalente químico obvio de los mismos.

20

7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de compuestos tetracíclicos sustituidos por amino.

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

25

*cr/*



425800

Esta memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,  
10 JUN. 1974

Fernando de Lisaburo  
Per Focen

10/