

430546

Inventor: COFC

PATENTE DE INTRODUCCION

Ref. Case 1524/2-Spain.

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLOHEPTENO.

=====

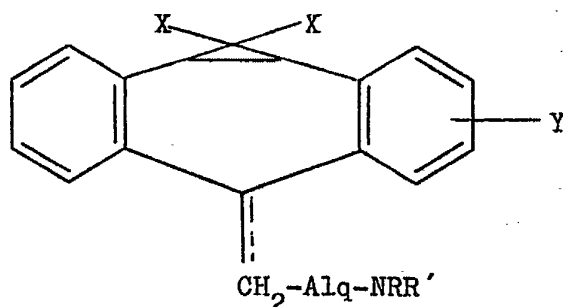
*Solicitante:* G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados aminoalquilo y aminoalquilideno de 1,1a,6,10b-tetrahidro[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno. Mas particularmente, los compuestos preparados mediante esta invención tienen la

5

siguiente fórmula general:

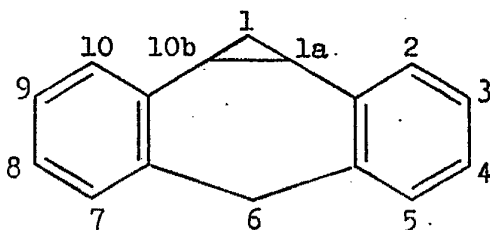


15

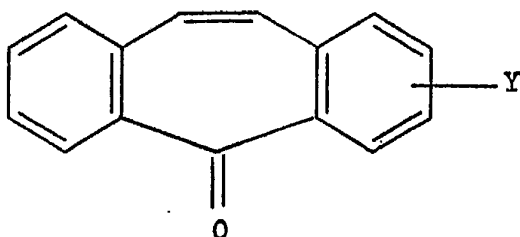
en la que X es hidrógeno ó halógeno; Y es hidrógeno ó halógeno; Alq es etileno ó propileno y -NRR' se elige entre (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, piperidino, carbamoilpiperidino, 4-metil-1-piperazinilo y 4-(2-hidroxi-  
20 etil)-1-piperazinilo; y la línea de trazos indica la presencia opcional de un doble enlace.

Los átomos de halógeno indicados anteriormente incluyen fluor, cloro, bromo e yodo. Los radicales alquileo inferior indicados anteriormente, incluyen etileno, propileno y trimetileno. Los radicales alquilo inferior indicados  
25 anteriormente, contienen hasta 6 átomos de carbono y se pueden ejemplificar por radicales tales como metilo, etilo, propilo y butilo.

La estructura y numeración del sistema anular implicado, es como sigue:



Los compuestos de la presente invención se preparan por la reacción de diclorocarbonylo con una dibenzocicloheptanona de fórmula:



en la que Y se define como anteriormente. El diclorocarbonylo se obtiene preferiblemente por reacción de metóxido sódico con tricloroacetato de etilo. La reacción indicada proporciona una 1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ona. La reducción de esta cetona se puede realizar bien selectivamente para reducir sólo el grupo carbonilo ó bien no selectivamente para reducir la cetona al alcohol y reducir los sustituyentes cloro al mismo tiempo. En el primer caso, puede emplearse un agente reductor tipo hidruro tal como borohidruro sódico mientras que en el último caso el agente reductor es litio y alcohol t-butílico. Cuando se emplea la reducción selectiva, el dicloro-alcohol resultante se puede hacer reaccionar adicionalmente con litio y alcohol t-butílico para reducir los dos átomos de halógeno. En realidad, este procedimiento de dos etapas es el preferido para obtener el alcohol tetracíclico con los átomos de cloro sustituidos en la posición 1. El alcohol tetracíclico se puede oxidar entonces con un agente tal como trióxido de cromo, para dar la correspondiente cetona tetracíclica.

15

20

25

30

Las cetonas tetracíclicas obtenidas anteriormente se pueden hacer reaccionar entonces con un reactivo Grignard aminoalquílico apropiado, para dar el correspondiente aminoalcohol. La deshidratación del alcohol con un agente tal como ácido yodhídrico, proporciona entonces los compuestos insaturados de la presente invención.

Los compuestos saturados de la presente invención se preparan por reducción del compuesto aminoalquilideno adecuado. Así, por ejemplo, la reducción de 1,1-dicloro-6-(3-dimetilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]-ciclopropa[c]ciclohepteno con litio y alcohol t-butílico, proporciona el 6-(3-dimetilaminopropil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]-ciclopropa[c]ciclohepteno.

En estas reacciones, el tiempo, la temperatura y la presión no constituyen factores críticos.

Las bases orgánicas de esta invención forman sales farmacéuticamente aceptables con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos fuertes. Tales sales se forman con ácidos como son los ácidos sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico, oxálico y ácidos relacionados.

Los compuestos de la presente invención son útiles debido a sus propiedades farmacológicas. En particular, los presentes compuestos son antidepresivos y diuréticos. Además, los presentes compuestos poseen también actividad antibiótica contra varios organismos. Así, los compuestos inhiben el crecimiento de bacterias tales como Diplococcus pneumoniae, protozoos tales como Tetrahymena gellei, y algas tales como Chlorella vulgaris.

Los presentes compuestos inhiben también la germinación de semillas de *Trifolium*.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente la presente invención, sin por ello limitarla. En estos ejemplos, las cantidades se indican en partes en peso a menos que se indique que se trata de partes en volumen, y las temperaturas se expresan en grados centígrados. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que existe entre gramos y mililitros.

#### EJEMPLO 1

A una solución agitada de 60 partes de 5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona en 880 partes de benceno y 200 partes en volumen de hexano, a 0 - 5° C, se añaden 60 partes de metóxido sódico seguido por la adición, en porciones, de 200 partes de tricloroacetato de etilo, en un período de 1 hora. La suspensión resultante se agita a 0 - 5° C. durante 5 horas y se deja entonces que alcance la temperatura ambiente, durante un período de 18 horas. Se añaden 200 partes de agua y se separa el benceno, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente bencénico proporciona un aceite residual que se disuelve en 240 partes de etanol caliente, se trata con carbón vegetal y se filtra. Los cristales se forman casi inmediatamente en el filtrado, y se separan por filtración, se lavan con etanol y se secan para dar 1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[*a,e*]ciclohepten-6-ona, que funde a 129 - 131° C. aproximadamente.

#### EJEMPLO 2

A una suspensión agitada de 10 partes de 1,1-diclo

ro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[*a,e*]ciclopropa[*c*]ciclohepten-6-ona en 240 partes de metanol, se añaden 3 partes de borohidruro sódico. La mezcla se agita durante 15 minutos a 25° C. y se refluje luego durante 2 horas antes de verse en 1.000 partes de agua conteniendo 30 partes de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado sólido formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca al aire para dar 1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[*a,e*]ciclopropa[*c*]ciclohepten-6-ona que funde a 164 - 168° C. aproximadamente.

### EJEMPLO 3

Se prepara y agita una solución de 30 partes de 1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[*a,e*]ciclopropa[*c*]ciclohepten-6-ol en 270 partes de tetrahidrofurano, se añaden 2,5 partes de amida de litio y la suspensión resultante se agita durante 30 minutos. Se añaden 12 partes de niambre de litio y 9 partes de alcohol *t*-butílico, concomitantemente, durante un período de unas 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría de vez en cuando para mantener por debajo de la temperatura de reflujo. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 1 hora y el litio en exceso se descompone por la adición cuidadosa de agua. La mezcla se diluye entonces con agua y se extracta con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. La evaporación del éter proporciona un sólido residual que se recrystaliza en etanol para dar 1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[*a,e*]ciclopropa[*c*]ciclohepten-6-ol, que funde a 142 - 152° C. aproximadamente.

EJEMPLO 4

A una solución agitada de 8,8 partes de 1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropano[c]ciclohepten-6-ol en 16 partes de acetona, se añaden, gota a gota, 14 partes en volumen del reactivo de Jones (una solución de ácido crómico y ácido sulfúrico en agua). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos mas y se vierte en agua. Se extracta luego con éter y los extractos etéreos se lavan bien con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora para dejar un residuo cristalino. Este residuo se recrystaliza en etanol para dar 1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropano[c]ciclohepten-6-ona que funde a 79 - 82° C. aproximadamente.

EJEMPLO 5

A una solución agitada de 64,5 partes de 2-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-6-ona en 2.650 partes de benceno a 5° C, se añaden 60 partes de metóxido sódico seguido por la adición en porciones de 200 partes de tricloroacetato de etilo, en un período de 1 hora. La reacción se agita a 0 - 5° C, durante 5 horas, y se deja que alcance luego la temperatura ambiente. Se añaden 1.000 partes de agua y la capa bencénica se separa y se lava con agua. El disolvente se evapora para dejar una mezcla residual de cristales y aceite. Se añade etanol a este residuo y el material insoluble se separa por filtración. La solución etanólica se enfría luego y el precipitado formado se separa por filtración y se recrystaliza en etanol para dar 1,1,3-tricloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropano[c]ciclohepten-6-ona que funde a 103 - 110° C. aproximadamente.

EJEMPLO 6

A 2,43 partes de magnesio, en un matraz seco, se añaden 23 partes de tetrahidrofurano que ha sido destilado a partir de hidruro de litio-aluminio y luego, con agitación, una solución de 13,3 partes de bromuro de ciclopropilo en 23 partes de tetrahidrofurano, en porciones. La reacción comienza espontáneamente y la adición se realiza a una velocidad tal que se mantenga el reflujo. Una vez completa la adición, la solución se refluje durante 2 horas y se enfría ligeramente. Entonces se añade en porciones una solución de 18,9 partes de 1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ona en 180 partes de tetrahidrofurano. La mezcla se refluje luego durante 15 minutos y se vierte en agua en exceso conteniendo 20 partes de cloruro amónico. La mezcla resultante se extrae con éter y los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. La evaporación del éter proporciona un aceite amarillo que se cromatografía sobre sílice. La elución de la columna con 30 % de hexano-benceno y la evaporación del disolvente del eluado, deja un sólido que se recristaliza en etanol para dar 6-ciclopropil-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]hepten-6-ol que funde a 140 - 143° C. aproximadamente.

Una solución de 14,3 partes de 6-ciclopropil-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ol en 210 partes de ácido acético, conteniendo 30 partes de ácido clorhídrico concentrado, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se refluje luego durante 1,5 horas. El disolvente se evapora, se añade tolueno al residuo y el tolueno se separa bajo presión reducida para dejar un

aceite de color amarillo claro. Este se tritura con una cantidad mínima de etanol y el precipitado formado se separa por filtración para dar 6-(3-cloropropilideno)-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno, que funde a 97,5 - 98,5° C. aproximadamente.

EJEMPLO 7

Se prepara bromuro de ciclopropilmagnesio a partir de 8 partes de bromuro de ciclopropilo y 1,4 partes de magnesio en 45 partes de tetrahidrofurano, según el procedimiento descrito en el ejemplo 6. A la mezcla resultante se añade una solución de 6,3 partes de 1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ona en 90 partes de tetrahidrofurano, a una temperatura justamente por debajo de la de reflujo. Una vez completa la adición, la mezcla se refluje durante 1 hora y se vierte luego en agua en exceso conteniendo 7 partes de cloruro amónico. Esta mezcla se extrae con éter y los extractos etéreos se combinan y secan sobre sulfato de magnesio. La evaporación del éter deja un aceite amarillo que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La columna se eluye con benceno y la evaporación del benceno del eluado deja un aceite incoloro consistente en 6-ciclopropil-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ol.

Una solución de 0,5 partes de 6-ciclopropil-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ol en 5 partes de ácido acético conteniendo 0,5 partes de ácido clorhídrico concentrado, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se refluje luego durante 1 hora. Una vez enfriada la mezcla, se forma un precipitado cristalino. Este se

separa por filtración y se recristaliza en etanol para dar 6-(3-cloropropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno que funde a 148 - 149° C. aproximadamente.

5

#### EJEMPLO 8

Una solución de 2,7 partes de 6-(3-cloropropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno y 50 partes en volumen de dimetilamina (líquida, fría) en 27 partes de benceno, se calienta a 100° C. en un reactor a presión durante 19 horas. Se evapora el disolvente y se añade agua al residuo el cual se alcaliniza entonces con hidróxido amónico. La mezcla resultante se extrae con éter y los extractos etéreos combinados se secan sobre carbonato potásico y el disolvente se evapora para dejar un aceite ambar residual consistente en 6-(3-dimetilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno. Una solución de este aceite en una cantidad mínima de etanol, se mezcla con una solución etanólica saturada de ácido oxálico. El precipitado formado se separa por filtración para dar oxalato de 6-(3-dimetilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno que funde a unos 195 - 197° C.

10

15

20

25

#### EJEMPLO 9

Se repite el procedimiento del ejemplo 8 empleando 1,5 partes de 6-(3-cloropropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno, 50 partes en volumen de metilamina (líquida, fría) y 27 partes de benceno. El procedimiento proporciona en primer lugar 6-(3-metilaminopro

30

pilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]-hepteno el cual se convierte a la sal oxalato que funde a unos 203 - 205° C.

5 De forma análoga, se hace reaccionar 6-(3-cloropropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]-ciclohepteno con etilamina y dietilamina para dar, respectivamente, 6-(3-etilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]-ciclohepteno y 6-(3-dietilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]-ciclohepteno.  
10

#### EJEMPLO 10

Una solución de 3,1 partes de 6-(3-cloropropilideno)-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]-ciclohepteno y 50 partes en volumen de metilamina (líquida, fría) en 45 partes de benceno, se calienta durante 18 horas a 95° C. en un reactor a presión. La solución resultante se enfría luego y se lava con agua, secándose la solución bencénica resultante sobre carbonato potásico. La evaporación del disolvente deja un aceite residual consistente en 1,1-dicloro-6-(3-metilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]-ciclohepteno. El aceite se disuelve en etanol y la mezcla con una solución etanólica saturada de ácido oxálico. El precipitado formado se separa por filtración y se recrystaliza en etanol para dar oxalato de 6-(3-metilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]-ciclohepteno, que funde a unos 209 - 215° C.  
15  
20  
25

EJEMPLO 11

Se refluje durante 18 horas una solución de 3 partes de 6-(3-cloropropilideno)-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno y 20 partes en volumen de piperidina. La mezcla resultante se enfría y vierte en agua. La mezcla acuosa se extrae con éter y los extractos etéreos combinados se secan sobre carbonato potásico. La evaporación del disolvente proporciona un aceite ambar que se disuelve en etanol y se mezcla con una solución etanólica saturada de ácido oxálico. El precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza en etanol para dar 1,1-dicloro-6-(3-piperidinopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno, que funde a unos 193 - 195° C.

EJEMPLO 12

Una mezcla de 3,5 partes de 6-(3-cloropropilideno)-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno y 3 partes de isonipecotamida, se calienta a 140° C. bajo nitrógeno, durante 18 horas. Tras enfriar se forma un sólido. Este se lava con agua y se disuelve entonces en etanol. La solución etanólica se filtra para separar algo de material insoluble y el disolvente se evapora para dejar un aceite ambar residual que se cristaliza tras el reposo. Este sólido se redisuelve en etanol y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno en 2-propanol para dar el hidrocloreto de 6-[3-(4-carbamoilpiperidino)-propilideno]-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno que funde a unos 242 - 247° C. después de la recristalización en etanol.

EJEMPLO 13

Se calienta a 90 - 100° C., durante 18 horas, una solución de 3,5 partes de 6-(3-cloropropilideno)-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno en 20 partes en volumen de 1-metilpiperazina. La mezcla resultante se tritura con agua y se extrae luego con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan sobre carbonato potásico. La evaporación del éter deja un aceite ambar consistente en 1,1-dicloro-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno]-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno. El aceite se disuelve en etanol y se mezcla con un exceso de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza en etanol para dar el dihidrocloruro de 1,1-dicloro-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propilideno]-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno que funde a unos 215 - 225° C.

EJEMPLO 14

Se calienta a 100 - 110° C., durante 18 horas, 3 partes de 6-(3-cloropropilideno)-1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno y 2,6 partes de 1-(2-hidroxietil)piperazina. El enfriamiento de esta mezcla proporciona un aceite que se tritura con agua y extrae con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan sobre carbonato potásico, evaporándose el disolvente para dejar un aceite residual consistente en 1,1-dicloro-6-(3-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]propilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno. Este aceite se disuelve en una cantidad mínima de etanol y

se mezcla con un exceso de cloruro de hidrógeno en 2-propa  
nol. El precipitado formado se separa por filtración y se re  
cristaliza en etanol para dar dihidrocloruro de 1,1-dicloro-  
-6-(3-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]propilideno)-1,1a,6,  
5 10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno, que  
funde a unos 226 - 228° C.

#### EJEMPLO 15

Se refluye durante 2 horas una solución de 1 parte  
10 de 1,1-dicloro-6-(3-dimetilaminopropil-1,1a,6,10b-tetrahidro  
dibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ol, 4 partes de  
ácido yodhídrico al 47 %, 5 partes de ácido acético y 1 par  
te de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se  
vierte en una solución acuosa de carbonato potásico. Se ex  
15 tracta con éter y los extractos etéreos combinados se lavan  
con agua y se secan sobre carbonato potásico. La evaporación  
del disolvente deja un aceite incoloro consistente en 1,1-di  
cloro-6-(3-dimetilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodi  
benzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno. El aceite se disuel  
20 ve en etanol y se trata con una solución etanólica de ácido  
oxálico. El precipitado formado se separa por filtración y  
se recristaliza en etanol para dar oxalato de 1,1-dicloro-6-  
-(3-dimetilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo-  
[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno que funde a unos 166-167°C.

#### EJEMPLO 16

Se prepara cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio  
a partir de 12 partes de cloruro de 3-dimetilaminopropilo se  
gún el procedimiento descrito en el ejemplo 15. A la solu  
30 ción en tetrahidrofurano resultante se añade, en porciones,

una solución de 11,5 partes de 1,1,3-tricloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ona en 90 partes de tetrahydrofurano y la solución resultante se refluje durante 2 horas. Se enfría luego y se vierte en un exceso de agua conteniendo 20 partes de cloruro amónico. Tras el reposo se forma un material cristalino que se separa por filtración y se recristaliza en etanol para dar 5-(3-dimetilaminopropil)-1,1,3-tricloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ol que funde a unos 168 - 170°C.

#### EJEMPLO 17

Se refluje durante 2 horas una solución de 2 partes de 6-(3-dimetilaminopropil)-1,1,3-tricloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepten-6-ol en 10 partes de ácido acético conteniendo 8 partes en volumen de ácido yodhídrico al 48 % y 2 partes de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se vierte en agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se extracta con éter. Los extractos etéreos se secan sobre carbonato potásico y el disolvente se evapora para dejar un aceite amarillo residual que solidifica tras el reposo. Este se disuelve en etanol caliente y se enfría, separándose por filtración el precipitado que se forma en primer lugar. La restante solución etanólica se mezcla luego con una solución etanólica de ácido oxálico. El precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza en etanol para dar oxalato de 6-(3-dimetilaminopropilideno)-1,1,3-tricloro-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno que funde a unos 162 - 167° C.

EJEMPLO 18

A 2,4 partes de magnesio en un matraz seco, se aña  
de un cristal de yodo y 27 partes de tetrahidrofurano. Esta  
mezcla se agita con una parte de bromuro de etilo y se aña-  
5 den entonces, en porciones, 15 partes de cloruro de 3-dimetil  
amino-2-metilpropilo recién destilado en 27 partes de tetra-  
hidrofurano. Una vez completa la adición, la mezcla se reflu  
ye durante 10 minutos y se enfría luego ligeramente antes de  
añadir en porciones 10 partes de 1,1-dicloro-1,1a,6,10b-tetra  
10 hidrodibenzo[a,e]ciclopropano[c]ciclohepten-6-ona en 67 par  
tes de tetrahidrofurano. La mezcla se agita entonces duran-  
te 2 horas a reflujo antes de que se enfríe y se vierta en  
agua conteniendo 20 partes de cloruro amónico. La mezcla re-  
sultante se extracta con éter y los extractos etéreos combi-  
15 nados se lavan con agua y se secan sobre carbonato potásico.  
La evaporación del disolvente deja un aceite amarillc que se  
disuelve en etanol y se mezcla luego con una solución satura  
da de ácido oxálico en etanol. El precipitado formado se se-  
para por filtración y se recrystaliza en etanol para dar oxa  
20 lato de 1,1-dicloro-6-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-1,1a,6,  
10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropano[c]ciclohepten-6-ol  
que funde a unos 171 - 173° C.

EJEMPLO 19

A una solución agitada de 7,3 partes de 1,1-diclo  
25 ro-6-(3-dimetilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodiben  
zo[a,e]ciclopropano[c]ciclohepteno en 55 partes de tetra-  
hidrofurano, se añaden 0,46 partes de amida de litio y la  
suspensión resultante se agita durante 1 hora. La adición de  
30 3 partes de alcohol t-butílico seguido por 4 partes de clam-

bre de litio, en un período de 1 hora, proporciona una reacción exotérmica. La mezcla se agita entonces durante 1 hora mas y se descompone por la adición cuidadosa de agua. A continuación se diluye mas con agua, se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con éter. Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre carbonato potásico. La evaporación del disolvente proporciona un aceite oscuro, El aceite se mezcla con etanol y el material insoluble se separa y desecha. El restante aceite se cromatografía en una columna de alúmina. La columna se eluye con benceno conteniendo cantidades incrementadas de acetato de etilo. El disolvente se evapora de la porción eluida con 5 % de acetato de etilo en benceno, para dejar un aceite residual consistente en 6-(3-dimetilaminopropil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno. Este aceite se disuelve en etanol y se mezcla con una solución etanólica de ácido oxálico. La solución etanólica resultante se diluye además con éter, tras lo cual se forma un precipitado. Este precipitado se separa por filtración y se recristaliza en etanol para dar oxalato de 6-(3-dimetilaminopropil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno que funde a unos 175 - 178° C.

#### EJEMPLO 20

A una solución agitada de 5,3 partes de 1,1-dicloro-6-(3-metilaminopropilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno en 45 partes de tetrahydrofurano, se añaden 0,3 partes de amida de litio y la suspensión se agita durante 1 hora. Entonces, se añaden 2 partes de alcohol t-butílico seguido por 2 partes de alambre de litio, cortado en pequeñas piezas, en un período de 40 minu-

tos. La mezcla se agita entonces durante 1 hora más antes de su descomposición por la adición cuidadosa de agua. La mezcla resultante se extracta con éter y los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan sobre carbonato potásico. La evaporación del disolvente deja un aceite marrón. Este se mezcla con etanol y se desecha la porción insoluble. La evaporación del disolvente de la solución proporciona un aceite marrón que se cromatografía sobre alúmina neutra. La columna se eluye con soluciones conteniendo cantidades en incremento de acetato de etilo en benceno y a continuación con soluciones que contienen cantidades en incremento de metanol en acetato de etilo. El eluado obtenido a partir de la elución con 10 % de metanol en acetato de etilo, es separado y el disolvente se evapora para dejar un aceite residual consistente en 6-(3-metilaminopropil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]heptano. Este aceite se disuelve en etanol y se mezcla con una solución etanólica saturada de ácido oxálico. El precipitado formado se separa por filtración para dar oxalato de 6-(3-metilaminopropil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]cicloheptano que funde a unos 207 - 209° C.

N O T A

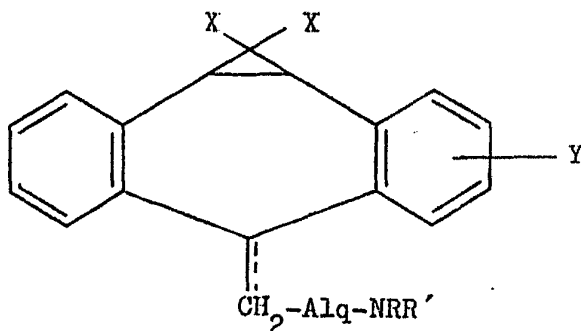
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO

TO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLOHEPTENO; caracterizandose por lo siguiente:

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar derivados de ciclohepteno, en particular 6-(aminoalquilo y aminoalquilideno)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenzo[a,e]ciclopropa[c]cicloheptenos, de fórmula general:

5

10

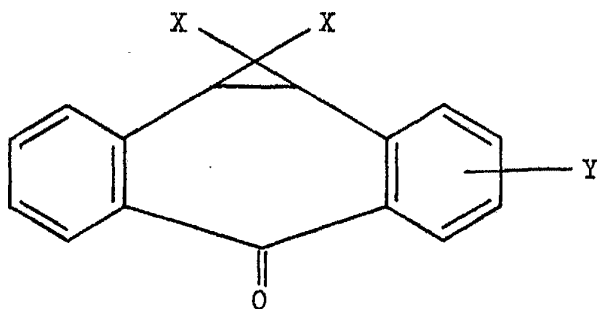


15

en la que X es hidrógeno ó cloro; Y es hidrógeno ó halógeno; Alq es etileno ó propileno; y -NRR' es (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, piperidino, carbamoilpiperidino, 4-metil-1-piperazinilo ó 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinilo; y la línea de trazos indica la presencia opcional de un doble enlace; caracterizado porque comprende poner en contacto un compuesto de fórmula general:

20

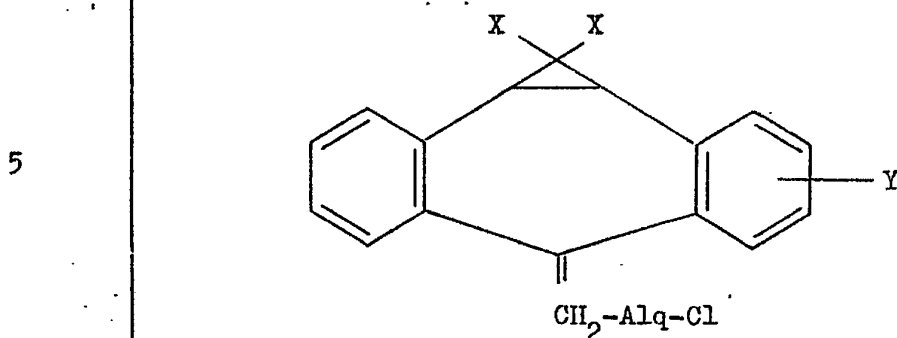
25



30

con bromuro de ciclopropilmagnesio; someter a transposición el alcohol 6-ciclopropílico resultante; poner en contacto al

compuesto resultante de fórmula general:



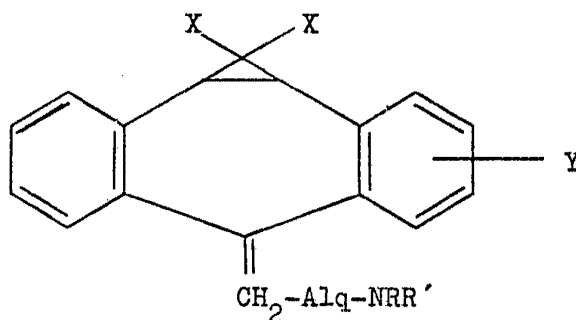
con una amina de fórmula:

10



y cuando se desean los compuestos 6-saturados, se pone en contacto el compuesto de fórmula general:

15



20

con un agente reductor.

25

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido clorhídrico efectúa la transposición del alcohol 6-ciclopropílico.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor es litio y alcohol t-butílico.

42.- Procedimiento para preparar derivados de ciclohepteno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 23 ENE. 1975

G.D. SEARLE & CO.

HUMEZ ACEDO Y MUÑOZ  
p. Firmados L. Goeta Fernández

