

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 441.996	(10) A 1
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (21) NUMERO 14240/74	(22) FECHA 24.10.74	(23) PAIS SUIZA
--	------------------------	--------------------

(27) FECHA DE PUBLICIDAD	(31) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(32) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(34) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZO/5,6/CICLOHEPTA/1,2-c/PIRIDINAS.

CONCEDIDA

(71) SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.

21 Nov. 1977.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)
Jean-Michel Bastian

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

PATENTE DE INVENCION

Case 100-4248
3700/RA/HP.

Memoria Descriptiva

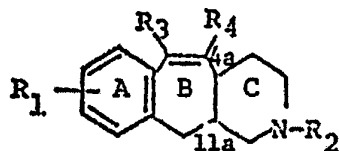
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZO[5,6]CICLO-
HEPTA[1,2-c]PIRIDINAS.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
SUIZA.

La presente invención se relaciona con un pro-
cedimiento para preparar benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piri-
dinas.

Esta invención proporciona particularmente
compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro o bromo,

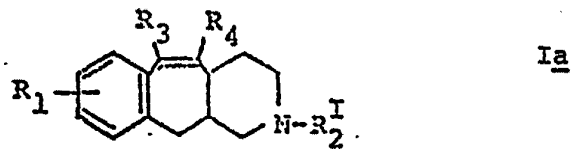
5 R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono, el enlace múltiple de los mismos no siendo adyacente al átomo de nitrógeno del sistema de anillo tricíclico,
10 oxoalquilo de 2 a 5 átomos de carbono, el átomo de oxígeno del mismo estando separado por a lo menos dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno del sistema de anillo tricíclico, o fenilalquilo de 7 a 10 átomos
15 de carbono,

R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

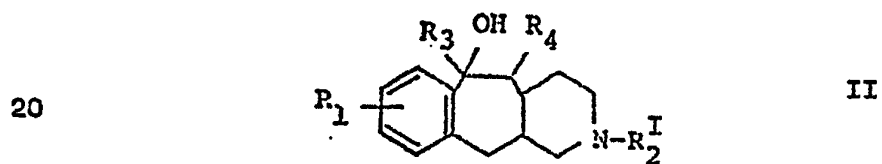
20 La invención también proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque

a) se produce un compuesto de fórmula Ia,



en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados, y

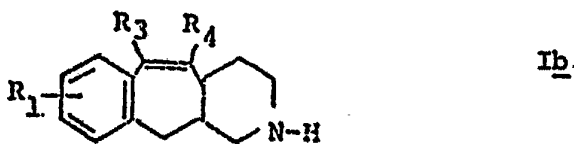
5 R_2^I es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono o cicloalquilalquilo de
5 a 10 átomos de carbono, el radical
cicloalquilo del mismo conteniendo por
lo menos cuatro átomos de carbono,
10 fenilalquilo de 7 a 10 átomos de
carbono, y, cuando R_3 es hidrógeno,
también alqueno o alquinilo, cada uno
de 3 a 6 átomos de carbono, el enlace
múltiple de los mismos no siendo
15 adyacente al átomo de nitrógeno del
sistema de anillo tricíclico, o ciclo-
propilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono,
mediante separación de agua de un compuesto de
fórmula II,



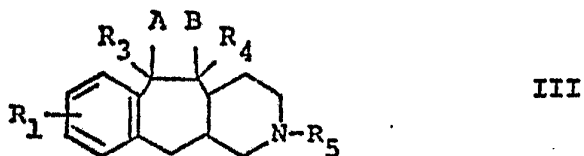
20

en donde R_1 , R_2^I , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados,

o b) se produce un compuesto de fórmula Ib,



5 en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados,
mediante disociación del radical R_5 , y en caso de
que A sea hidroxilo y B sea hidrógeno, también la
disociación de agua de un compuesto de fórmula III,



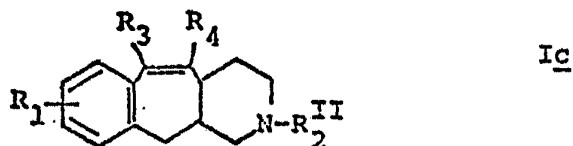
10 en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados,
ya sea A y B juntas significan un enlace
o A es OH y B es H,
con la condición de que cuando R_3 no
es hidrógeno, A y B significan un
15 enlace, y
 R_5 es un radical separable mediante
solvólisis, dicho radical siendo

separable mediante solvólisis en presencia de un ácido cuando A es OH y B es H,

5

llevándose a cabo la solvólisis en presencia de un ácido cuando A es OH y B es H,

o c) se produce un compuesto de fórmula Ic,



en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados previamente indicados, y

10

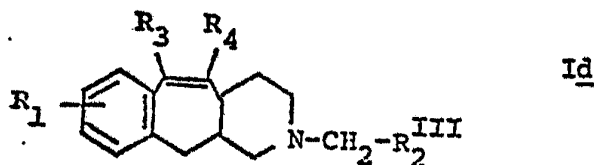
R_2^{II} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, el anillo cicloalquilico del mismo conteniendo por lo menos cuatro átomos de carbono, alquinilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono, el enlace múltiple de los mismos no siendo adyacente al átomo de nitrógeno de la estructura de anillo tricíclico, oxoalquilo de 2 a 5 átomos de carbono, el átomo de oxígeno del mismo estando separado por a lo menos dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno del

15

20

sistema de anillo tricíclico, o fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, mediante alquilación de un compuesto de fórmula Ib,

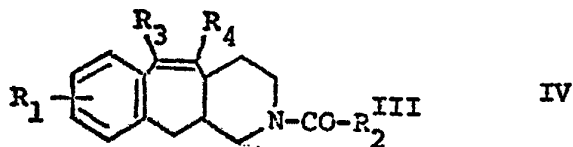
o d) se produce un compuesto de fórmula Id,



en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados previamente indicados, y

R_2^{III} es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 9 átomos de carbono, o fenilo,

10 mediante reducción de un compuesto de fórmula IV,



en donde R_1 , R_2^{III} , R_3 y R_4 tienen los significados previamente indicados.

En los compuestos de fórmula I el sustituyente R_1 preferentemente significa hidrógeno. Cuando R_1 es halógeno, éste preferentemente es cloro. Cuando R_1 es alquilo tal como definido previamente, éste especialmente significa metilo.

5

El sustituyente R_2 preferentemente significa hidrógeno o alquilo tal como definido previamente, especialmente metilo o etilo. Cuando R_2 es alqueno o alquino tal como definido previamente, estos grupos preferentemente contienen 3 ó 4 átomos de carbono. Cuando R_2 es oxoalquilo tal como definido previamente, el átomo de oxígeno preferentemente está separado por 2 ó 3 átomos de carbono del átomo de nitrógeno.

10

Cuando R_2 es fenilalquilo tal como definido previamente, éste especialmente significa fenetilo. Cuando R_2 es cicloalquilalquilo tal como definido previamente, la cadena alquilénica del mismo contiene de 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono, y el anillo cicloalquílico contiene de 3 a 6, preferentemente 3 ó 4 átomos de carbono.

15

20

El sustituyente R_3 preferentemente significa alquilo tal como definido previamente y especialmente significa metilo.

El sustituyente R_4 preferentemente significa hidrógeno. Cuando R_4 es alquilo tal como definido

25

previamente, éste especialmente significa metilo.

Los anillos B y C en los compuestos de fórmula I preferentemente están unidos por un enlace trans.

5 Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en donde R_1 es hidrógeno, R_2 es hidrógeno o alquilo tal como definido previamente, especialmente metilo, R_3 es alquilo tal como definido previamente, especialmente metilo, R_4 es hidrógeno, y los anillos
10 B y C están unidos por un enlace trans.

Otro grupo de los compuestos de fórmula I es aquel en donde R_1 y R_3 tienen los significados previamente indicados, R_2 significa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de
15 carbono, alqueno o alquino de 3 a 6 átomos de carbono, el enlace múltiple de los mismos no siendo adyacente al átomo de nitrógeno del sistema de anillo tricíclico, oxoalquilo de 2 a 5 átomos de carbono, el átomo de oxígeno del mismo estando separado por a lo
20 menos dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno del sistema de anillo tricíclico, o bencilo, y R_4 es hidrógeno.

La variante a) del procedimiento puede efectuarse en forma conocida. P.ej., un compuesto de fórmula II puede reaccionarse con un agente separador de agua,
25 adecuado. La reacción puede efectuarse en presencia de

un disolvente orgánico inerte. Agentes de separación de agua, adecuados, que pueden usarse, son los ácidos fuertes o anhídridos de ácido o haluros de ácido. Cuando R_2^I en los compuestos de fórmula II es un grupo alquenoilo o alquinoilo, la reacción se efectúa preferentemente en presencia de anhídridos o haluros de ácido, p.ej. anhídrido acético o cloruro de tionilo. La reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura de 0° a 100°C.

10 La separación del radical R_5 de los compuestos de fórmula III, de acuerdo con la variante b) del procedimiento, puede efectuarse solvolíticamente, especialmente hidrolíticamente, empleando los métodos usuales para la separación de grupos protectores amino de aminas heterocíclicas. Grupos protectores adecuados para un grupo amino heterocíclico, capaces de ser separados solvolíticamente, especialmente hidrolíticamente, son, p.ej.: grupos acilo, preferentemente grupos alcoxi- o arilcarbonilo, especialmente grupos alquiloxicarbonilo inferiores, tal como etoxicarbonilo, o el grupo nitrilo. La separación del radical R_5 puede efectuarse ya sea en un medio ácido, convenientemente en presencia de un ácido mineral fuerte, o en un medio alcalino, p.ej. en presencia de una base inorgánica, el medio preferido dependiendo de la naturaleza del radical R_5 . Cuando R_5 significa

15

20

25

alcoxi- o ariloxycarbonilo, el procedimiento puede efectuarse convenientemente solvolíticamente, empleando las técnicas usuales para la disociación de uretano, p.ej. con un alcohol inferior, tal como etanol o n-butanol, o con agua, convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte que, preferentemente, es miscible con agua, p.ej. en presencia de una solución acuosa o alcohólica de hidróxido de metal alcalino o, alternativamente, en presencia de un ácido mineral, p.ej. un ácido halogenhídrico o ácido sulfúrico, que puede diluirse con agua, si se desea. La reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura de 20 a 150°C. Cuando R₅ significa nitrilo, el procedimiento puede efectuarse convenientemente hidrolíticamente de acuerdo con los métodos usuales para la hidrólisis de cianamidas, preferentemente en presencia de un ácido mineral fuerte.

Cuando A es hidroxilo y B es hidrógeno, el procedimiento puede efectuarse convenientemente en presencia de un ácido fuerte con el fin de efectuar la separación simultánea de agua.

La alquilación de compuestos de fórmula Ib de acuerdo con la variante c) del procedimiento puede efectuarse de acuerdo con los métodos usuales para aminoalquilación. Por alquilación se da a entender la sustitución del átomo de nitrógeno del sistema tricíclico de

los compuestos Ib, con un radical alquilo, cicloalquilalquilo, alquenoilo, alquinoilo, oxoalquilo o fenilalquilo tal como definidos en relación con el sustituyente R_2^{II} .

5 P.ej., un compuesto de fórmula Ib puede reaccionarse en forma conocida con un compuesto de fórmula V,



en donde R_2^{II} tiene el significado previamente indicado, y

10 X es el radical ácido de un éster reactivo, preferentemente halógeno o un radical de ácido sulfónico orgánico.

La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte a una temperatura desde 20°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un
15 agente de condensación básico, p.ej. una amina orgánica o un carbonato de metal alcalino, o en presencia de un exceso de un compuesto de fórmula Ib.

La variante d) del procedimiento puede efectuarse de acuerdo con los métodos usuales para la reducción de
20 amidas a aminas. P.ej., la reducción puede efectuarse con hidruros de metal complejos en un disolvente inerte. Hidruros de metal complejos, adecuados, son, p.ej.: hidruros de aluminio complejos, preferentemente hidruro de litio y aluminio.

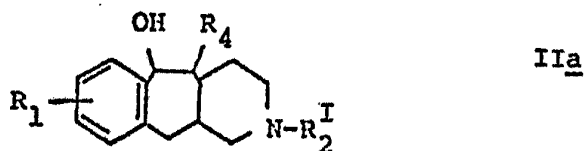
25 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido, y viceversa, en la forma usual.

5 Los compuestos de fórmula I pueden existir como isómeros cis y trans con relación a la unión de anillo 4a,11a. Como la configuración en esta unión del anillo es mantenida, la estereoquímica del producto final en esta unión es igual a la de los materiales iniciales. Cuando se emplea una mezcla isomérica de materiales
10 iniciales, el producto final consiste de una mezcla de isómeros cis y trans que pueden separarse, si se desea, mediante las técnicas usuales.

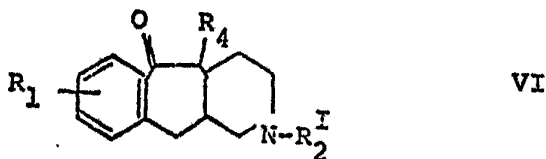
Los materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

15 a') Un compuesto de fórmula IIa,



en donde R_1 , R_2^I y R_4 tienen los significados previamente indicados,

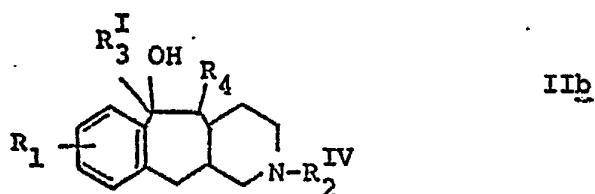
20 puede obtenerse, p.ej., mediante reducción de un compuesto de fórmula VI,



en donde R_1 , R_2^I y R_4 tienen los significados
previamente indicados.

5 La reducción puede efectuarse, p.ej., con hidruro
de litio y aluminio o borohidruro de sodio, o,
cuando R_2^I no significa un grupo alquenoilo o
alquinilo, también mediante hidrogenación catalítica.
Cuando R_2^I es bencilo, el grupo bencilo también es
disociado durante la hidrogenación catalítica.

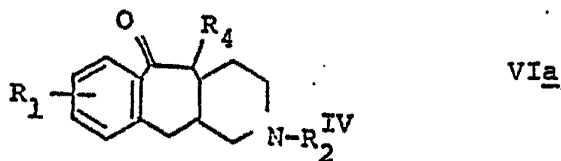
b') Un compuesto de fórmula IIb,



en donde R_1 y R_4 tienen los significados
previamente indicados, y

R_2^{IV} es alquilo, cicloalquilalquilo o fenil-
alquilo tal como definidos previamente
para el sustituyente R_2^I , y

15 R_3^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
puede obtenerse, p.ej., mediante reacción de un com-
puesto de fórmula VIa,



en donde R_1 , R_2^{IV} y R_4 tienen los significados
previamente indicados,
con un compuesto de fórmula VIIa,

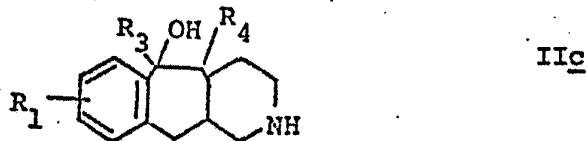


5 o VIIb,



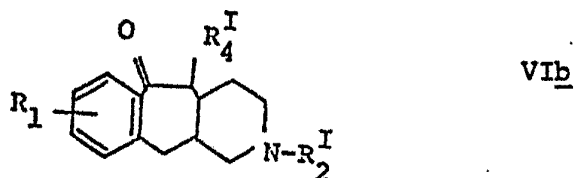
en donde R_3^I tiene el significado previamente
indicado, y
 X^I es cloro, bromo o yodo.

10 c') Un compuesto de fórmula IIC,



en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados,
puede obtenerse, p.ej., mediante desbencilación
15 hidrogenolítica del compuesto N-bencilico
correspondiente.

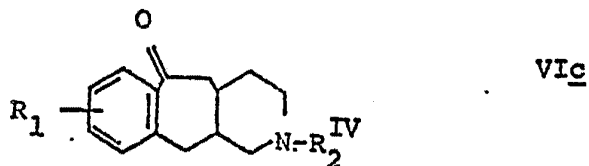
d') Un compuesto de fórmula VIb,



en donde R_1 y R_2^I tienen los significados
previamente indicados, y

R_4^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
puede obtenerse, p.ej., mediante alquilación de un
compuesto de fórmula VIc,

5



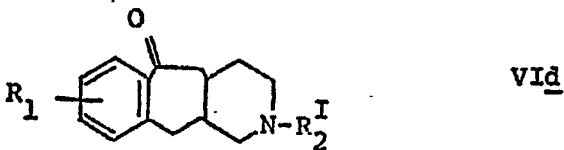
en donde R_1 y R_2^{IV} tienen los significados
previamente indicados,

con una cantidad preferentemente equivalente de un
haluro de alquilo, en presencia de una base fuerte,
p.ej. butilato t de potasio, para obtener el com-
puesto correspondiente en donde R_2^I es R_2^{IV} ,
y los compuestos de fórmula VIb, en donde R_2^I
tiene un significado que no sea R_2^{IV} , pueden pre-
pararse a partir del compuesto N-metílico mediante
conversión de este compuesto en el compuesto NH
y, a continuación, introducción del grupo alquilo
deseado mediante alquilación en forma conocida.

10

15

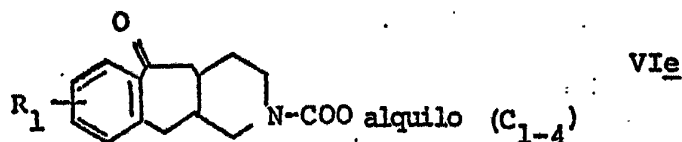
e') Un compuesto de fórmula VI d,



20

en donde R_1 y R_2^I tienen los significados
previamente indicados,

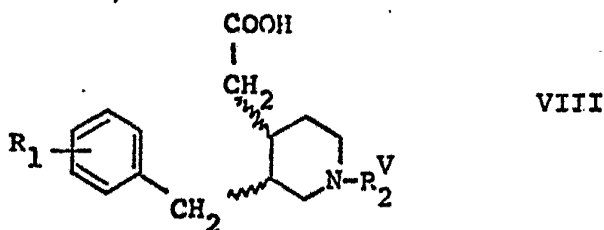
puede obtenerse, p.ej., mediante separación del
grupo alcóxicarbonilo de acuerdo con los métodos
usuales para la disociación de uretano,
de un compuesto de fórmula VIe,



10

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado,
e introducción de cualesquier otros radicales R_2^I
deseados en el compuesto NH resultante mediante
alquilación.

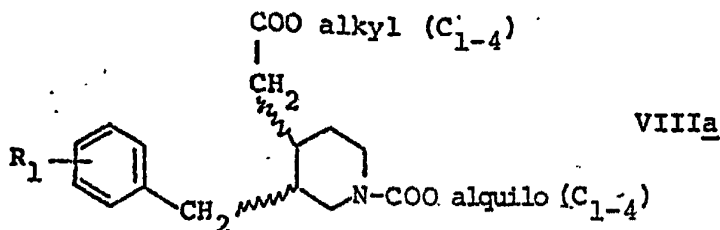
f') Los compuestos de fórmulas VIc y VIe pueden ob-
tenerse, p.ej., mediante ciclización de un compuesto
de fórmula VIII,



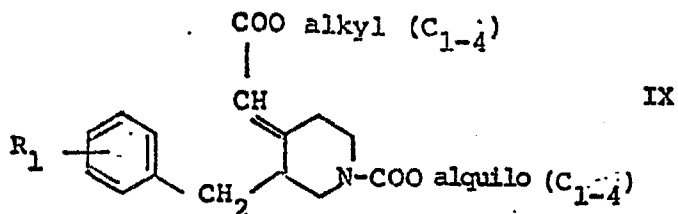
en donde R_1 tiene el significado previamente indicado,
y R_2^V tiene el significado previamente indicado
para R_2^{IV} , o un grupo alcóxicarbonilo,
o de un derivado ácido reactivo del mismo, p.ej.

un haluro de ácido, o un éster, preferentemente en presencia de ácido polifosfórico.

g') Un compuesto de fórmula VIIIa,



5 en donde R₁ tiene el significado previamente indicado, puede obtenerse, p.ej., a partir de un compuesto de fórmula IX,

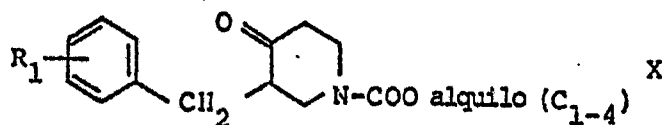


10 en donde R₁ tiene el significado previamente indicado, mediante hidrogenación catalítica, preferentemente en presencia de un catalizador de óxido de platino o de paladio. Esta hidrogenación proporciona mezclas de isómeros de los compuestos de fórmula VIIIa, en donde los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 del anillo piperidínico se encuentran ya sea en
15 una posición cis o trans el uno con relación al otro.

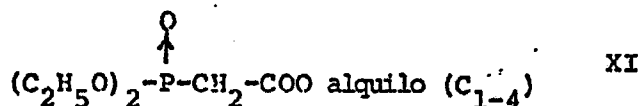
h') Los demás compuestos de fórmula VIII pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula VIIIa

5 mediante hidrólisis de los compuestos últimamente citados, mediante ebullición durante varias horas en ácido clorhídrico concentrado, y a continuación alquilación del ácido 3-bencil-4-piperidin-acético resultante de acuerdo con los métodos usuales para aminoalquilación, con el fin de introducir el radical R_2^V . Cualesquier ésteres de ácidos de fórmula VIII resultantes se hidrolizan a continuación.

10 i') Un compuesto de fórmula IX puede obtenerse, p.ej., mediante reacción de una piperidina de fórmula X,



en donde R_1 tiene el significado previamente indicado, con un fosfono-dietilacetato de fórmula XI.



15 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, p.ej. un alcoholato de metal alcalino.

20 j') Un compuesto de fórmula III, en donde R_5 es alquiloxi- o ariloxicarbonilo o nitrilo, puede obtenerse a partir del compuesto N-metilo correspondiente en forma conocida mediante reacción con un éster de ácido clorofórmico adecuado o con bromuro

de cianógeno. Otros compuestos de fórmula III pueden producirse en la forma usual.

5 k') Un compuesto de fórmula IV puede obtenerse mediante acilación del compuesto correspondiente de fórmula I_b, p.ej. mediante reacción del compuesto de fórmula I_b con un cloruro de ácido de fórmula XII,



en donde R_2^{III} tiene el significado previamente indicado.

10 Los compuestos de fórmulas VIII y VIIIa pueden existir como isómeros cis y trans. Si se desea, los isómeros pueden separarse después de su producción o, alternativamente, puede usarse la mezcla de isómeros, en cuyo caso las mezclas de producto isomérico resultantes pueden separarse después de la terminación de cualquier
15 etapa (incluyendo la última etapa para la producción de los compuestos I) en la secuencia de reacción. La separación de los isómeros puede efectuarse en la forma usual.

20 En cuanto no describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales. Los compuestos

exhiben particularmente una actividad antideprimente como lo demuestran los ensayos usuales en animales, p.ej. en los ensayos siguientes:

5 1) En un ensayo standard de acuerdo con el método de G.Stille [Arz.Forsch. 14, 534-7 (1964)] se observa un antagonismo de la ptosis y catalepsia inducidas en ratas por la tetrabenacina. Los compuestos se aplican i.p. a dosis de aprox. 10 a aprox. 100 mg/kg de peso del cuerpo del animal. La tetrabenacina se aplica
10 i.p. 30 minutos después de la aplicación de los compuestos a una dosificación de 10 mg/kg de peso del cuerpo del animal.

 2) En otro ensayo standard de acuerdo con el método de A.H.Anton y D.F.Sayre, Un estudio de los
15 factores que afectan el procedimiento óxido de aluminio-trihidroxiindol para la análisis de catecolaminas. J.Pharmac.exp.Therap. 138, 360-375 (1962), se observa una inhibición de la absorción de noradrenalina exógena por el tejido del cerebro de la rata. En este ensayo se
20 inyecta ³H-noradrenalina estereotáxicamente en los ventrículos laterales del cerebro de la rata. Después de la homogeneización, la ³H-noradrenalina no metabolizada y sus metabolitos desaminados se separan de los metabolitos de noradrenalina metilados en la forma usual
25 usando óxido de aluminio. Se observa el porcentaje de

5 cambio de ³H-noradrenalina no metabolizada y desaminada en las ratas de control y las ratas previamente tratadas con 40 mg/kg de peso del cuerpo del animal de la substancia de ensayo. La inhibición de la absorción de noradrenalina se determina de la disminución de metabolitos de noradrenalina no metabolizada y desaminada y el aumento simultáneo de la cantidad de metabolitos de noradrenalina metilada.

10 3) En otro ensayo de acuerdo con el método de Gillespie y Muir [Brit.J.Pharmacol. 30, 78 (1967) y 40, 257 (1970)], los compuestos refuerzan la respuesta presora inducida por noradrenalina en la rata con espinazo perforado. La noradrenalina se aplica i.v. a una dosificación de 1 microgramo para cada rata. Se registra la presión sanguínea aumentada en la arteria carótida.

En este ensayo los compuestos se aplican i.v. a dosis de aprox. 0,01 a aprox. 0,5 mg/kg de peso del cuerpo del animal.

20 4) En otro ensayo standard basado en el método de P.S.J.Spencer, Brit.J.Pharmacol. 25, 442 (1965), se observa un antagonismo de la hipotermia y temblores inducidos por oxotremorina. En este ensayo se aclimatan ratones a las condiciones de laboratorio durante la noche. Se aplican s.c. 2 mg/kg de peso del

25

5 cuerpo del animal de metilnitrato de atropina; 10 minutos más tarde se aplica la sustancia de ensayo. 20 minutos más tarde se toman las temperaturas rectales con una sonda. También se determina la presencia de temblores. Luego se aplica oxotremorina s.c. a una dosis de 0,5 mg/kg de peso del cuerpo del animal. Luego se determinan la hipotermia y la inhibición de temblores.

10 Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como antideprimentes. Una dosificación/diaria adecuada indicada es de 5 mg a 500 mg, aplicada preferentemente en dosis divididas de 1,5 mg a 250 mg o en forma de preparación de acción retardada.

15 Los compuestos de fórmula I pueden usarse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, poseyendo estas formas de sal el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Los ácidos adecuados para la formación de sales incluyen: los ácidos inorgánicos, p.ej. ácido clorhídrico, y los ácidos orgánicos, p.ej. ácido fumárico.

20 Para tal uso, los compuestos de fórmula I pueden mezclarse con los soportes o diluyentes, farmacéuticamente aceptables, usuales, y facultativamente con otros excipientes, y pueden aplicarse, p.ej., en forma de tabletas o cápsulas.

EJEMPLO 1: Trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina
[variante a) del procedimiento]

5 a) Ester etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidiliden-acético (compuesto IX)

67 g de butilato t de potasio se añaden en porciones a una solución de 136 g de éster trietílico del ácido fosfonoacético en 125 cc de dimetilformamida mientras se enfría con hielo. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se añade por gotas una solución de 105 g de éster etílico del ácido 3-bencil-4-oxo-1-piperidincarboxílico en 90 cc de tolueno absoluto, de tal modo que la temperatura interna no exceda 35°. Después de la adición por gotas, la mezcla de la reacción se agita a 70° durante 18 horas, se enfría hasta 0-10°, y se le añade por gotas 400 cc de ácido clorhídrico 2,5 normal. Después de diluir con 800 cc de benceno, la mezcla se agita durante 30 minutos más, la fase orgánica se separa, se lava con una solución de carbonato de potasio al 10 % y luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El residuo se destila en alto vacío, con lo cual destila el éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidiliden-acético a 160-165°/0,005 mm Hg.

10

15

20

25

b) Ester etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidin-acético

(compuesto VIIIa - mezcla de isómeros)

5 Una solución de 114 g de éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidiliden-acético en 120 cc de acetato de etilo se hidrogena en presencia de 15 g de paladio al 10 % sobre carbón a 11 atmós- a una temperatura de 10 feras y 50° durante 18 horas. Después de separar el catalizador, se separa el disolvente mediante evapo- ración a presión reducida. El éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidin-acético (mezcla de isómeros), obtenido como residuo, se usa en la etapa siguiente sin purificación.

c) Ester etílico del ácido 3-bencil-1-metil-4-piperidin-acético

(compuesto VI - mezcla de isómeros)

15 Una mezcla de 114 g de éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidin-acético y 20 2 litros de ácido clorhídrico concentrado se calienta hasta ebullición, con agitación, durante 24 horas. La solución resultante se evapora luego hasta sequedad y se seca en alto vacío a 100° durante 2 a 3 horas. El clorhidrato del ácido 25 3-bencil-4-piperidin-acético bruto (mezcla de isómeros) resultante se usa para la etapa siguiente. El producto bruto puede recristalizarse de acetona, con lo cual se obtiene el isómero α con un P.F. de 178-179°.

Una mezcla de 95 g de clorhidrato del ácido
3-bencil-4-piperidin-acético (mezcla de isómeros),
30 cc de solución concentrada de amoníaco, 900 cc de
solución de formaldehído al 33 % y 140 cc de ácido
5 fórmico al 90 % se calienta hasta ebullición
durante 18 horas. Después de enfriar hasta tempera-
tura ambiente y de añadir 120 cc de ácido clorhídrico
concentrado, la mezcla se evapora hasta sequedad a
presión reducida, y el residuo se seca a 100° en alto
10 vacío durante 5 horas. El clorhidrato del ácido
3-bencil-1-metil-4-piperidin-acético bruto (mezcla
de isómeros) resultante se usa para la reacción
siguiente sin purificación.

El clorhidrato bruto arriba obtenido se disuelve en
15 2,5 litros de etanol absoluto, se añaden 12 cc de
ácido sulfúrico concentrado, se calienta hasta
ebullición durante 24 horas, luego se añaden otros
12 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta
nuevamente hasta ebullición durante 24 horas. La
20 mezcla de la reacción se concentra hasta aprox.
500 cc a presión reducida, se diluye con 2 litros de
agua de hielo, se lava con éter y se alcaliniza con
solución concentrada de sosa cáustica. El aceite que
se separa se extrae con éter, los extractos se lavan
25 con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se con-
centran mediante evaporación. El residuo se destila

en alto vacío, con lo cual destila el éster etílico del ácido 3-bencil-1-metil-4-piperidin-acético (mezcla de isómeros) a 120-125°/0,02 mm Hg.

5 d) 1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo-
[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona
(compuesto V - mezcla de isómeros)

27 g de éster etílico del ácido 3-bencil-1-metil-4-piperidin-acético se añaden lentamente a 250 g de ácido polifosfórico previamente calentado hasta 100°,
10 la temperatura se aumenta hasta 130°, y la mezcla de la reacción se agita a esta temperatura durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se vierte la mezcla de la reacción sobre 1 litro de agua, se lava la solución resultante con éter y se
15 alcaliniza con carbonato de potasio (pH 9 a 10). La 1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo-[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona que se separa en forma de aceite, se extrae con éter, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de
20 sodio, se concentran mediante evaporación y se destilan en alto vacío. P.E. de la mezcla de isómeros: 135-140°/0,05 mm Hg.

Separación de los isómeros: Una solución de 48 g de ácido fumárico en 1000 cc de etanol se añade a una
25 solución de 95 g de la mezcla de isómeros en 300 cc de etanol, y se deja reposar a temperatura ambiente

durante 48 horas, con lo cual cristaliza el hidrogenfumarato de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-6-ona. P.F. 201-202° (después de recrystalizar de etanol).

5

El licor madre restante en la primera cristalización se evapora hasta sequedad. Al residuo se le añade agua y cloruro de metileno, y la mezcla se alcaliniza mediante la adición de solución de sosa cáustica.

10

Después de separar la solución orgánica, la fase acuosa se extrae tres veces con cloruro de metileno, las soluciones orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación. El residuo se disuelve

15

en isopropanol y se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico en éter. Después de reposar durante varias horas a 0°, se separa el clorhidrato de cis-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona mediante filtración y se recrystaliza de isopropanol. P.F. 241-243°.

20

e) Trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol
(compuesto II)

25

Una solución de 10,0 g de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 200 cc de éter anhidro se añade por gotas, a temperatura ambiente, a una suspensión

de 8,0 g de hidruro de litio y aluminio en 550 cc de éter anhidro, la mezcla de la reacción se agita a la misma temperatura durante 1 hora, y se le añaden por gotas 150 cc de acetato de etilo a 0-10°. Después de la adición por gotas de 80 cc de agua, el residuo inorgánico se filtra, se lava con éter, el agua separada se elimina del filtrado, y la solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio. Después de separar el disolvente mediante evaporación, el trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol resultante puede recristalizarse de acetona. P.F. 193-194°.

f) Trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina (compuesto Ia)

Una solución de 12,0 g de trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol en 30 cc de ácido clorhídrico concentrado y 30 cc de agua se hierve al reflujo durante 15 minutos, se enfría, se diluye con 200 cc de agua y se alcaliniza (pH 14) con una solución de sosa cáustica al 20 %. El aceite que se separa se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua hasta que quede neutra, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El residuo aceitoso se disuelve en 20 cc de etanol. Luego se añade una solución de 6,0 g de ácido fumárico en 40 cc de etanol, y el

hidrogenfumarato del compuesto del título, que cristaliza, se filtra después de enfriar y se recristaliza de etanol. P.F. 215-216°.

5 EJEMPLO 2: Cis-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina
[variante a) del procedimiento]

10 El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de 8,5 g de cis-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol (producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 g) mediante
15 reducción de cis-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona, P.F. 140-144°), 26 cc de ácido clorhídrico concentrado y 26 cc de agua, y se aísla en forma de hidrogenfumarato. P.F. 116-120°
(de etanol/éter).

EJEMPLO 3: Trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-2,6-dimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina
[variante a) del procedimiento]

20 a) Trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2,6-dimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol
(compuesto II)

Una solución de 13,0 g de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 250 cc de benceno anhidro se añade por gotas, a temperatura ambiente y en el transcurso de 1 hora, a una solución de 73 cc de metilo-litio 2 molar en éter y 250 cc de éter anhidro. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, se vierte sobre 700 cc de solución de cloruro de amonio al 20 %, la solución orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación, y el trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2,6-dimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol resultante se usa como tal para la reacción siguiente.

b) Trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-2,6-dimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina
12,5 g de trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2,6-dimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol se calientan hasta ebullición en 180 cc de ácido clorhídrico concentrado y 120 cc de agua durante 15 minutos, se evapora hasta sequedad a presión reducida, y el clorhidrato del compuesto del título, obtenido como residuo sólido, se recristaliza 2 veces de acetona.
P.F. 234-236°.

EJEMPLO 4: Trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-2,5,6-trimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

5 a) Trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2,5-dimetil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona
(compuesto VI)

5,9 g de butilato terc. de potasio se añaden lentamente, con agitación, a una solución previamente calentada hasta 50° de 10,0 g de trans-

10 1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 300 cc de ciclohexano. La mezcla de la reacción se agita a la misma temperatura durante 15 minutos, se enfría hasta 20°, y se le añaden por gotas 7,2 g de yoduro

15 de metilo y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 4 horas más. Después de la adición de 300 cc de agua y 200 cc de benceno, la solución orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación.




20 La trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2,5-dimetil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona, obtenida como residuo, se recristaliza 2 veces de éter/hexano. P.F. 101-102°.

25 b) Trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2,5,6-trimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol
(compuesto II)

El trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2,5,6-trimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 a), a partir de 6,5 g del producto arriba
5 obtenido en 120 cc de benceno anhidro y 34,5 cc de metilo-litio 2 molar en éter y 120 cc de éter anhidro, y se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

c) Trans-2,3,4,4a-11,11a-hexahidro-2,5,6-trimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina
10 7,0 g de trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-2,5,6-trimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol se calientan hasta ebullición durante 30 minutos en 100 cc de ácido clorhídrico concentrado y 70 cc de agua. se enfría
15 hasta 10°, la mezcla de la reacción se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. y el compuesto del título obtenido como aceite se convierte en el hidrogenfumarato y se recristaliza.
P.F. 184-185° (de isopropanol).

20 Los siguientes derivados de 2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en los Ejemplos 1 a 4 mediante separación de agua de los
2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-1H-benzo[5,6]ciclohepta-
25 [1,2-c]piridin-6-oles correspondientes:

Ejemplo No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
4 A	H	-CH ₃	-CH ₃	H
4 B	H	H	H	H
4 C	H	H	-CH ₃	H
4 D	H	H	-CH ₃	H
4 E	H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H
4 F	H	$\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ -\text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	-CH ₃	H
4 G	H	-CH ₃	H	-CH ₃
4 H	H	-CH ₃	H	-CH ₃
4 I	8-CH ₃	H	H	H
4 J	8-Cl	-CH ₃	H	H
4 K	8-Cl	-CH ₃	-CH ₃	H
4 L	H	-CH ₂ - 	-CH ₃	H
4 M	H	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	H
4 N	H	-CH ₂ -CH ₂ - 	-CH ₃	H

Ejemplo No.	Estructura	P.F.
4 A	cis	ClH*: 284-285°
4 B	trans	ClH*: 246-247°
4 C	trans	ClH*: 233-234°
4 D	cis	ClH*: Z** desde 255°
4 E	trans	hfu***: 189-190°
4 F	trans	hfu***: 220-221°
4 G	trans	hfu***: 215-216°
4 H	cis	ClH* : Z** desde 262°
4 I	trans	hfu***: 184-186°
4 J	trans	hfu***: Z** desde 184°
4 K	trans	hfu***: Z** desde 206°
4 L	trans	
4 M	trans	
4 N	trans	hml****: 174-175°

* ClH = clorhidrato

** Z = descomposición

*** hfu = hidrogenfumarato

**** hml = hidrogenmaleato

EJEMPLO 5: Trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-6-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina
[variante b) del procedimiento]

110 cc de ácido acético glacial y 110 cc de
5 ácido bromhídrico al 48 % se añaden a 11,0 g de éster
etílico del ácido trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-6-
metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-2-carboxílico
(obtenido mediante reacción de trans-2,3,4,4a,11,11a-
hexahidro-2,6-dimetil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]-
10 piridina con ésteretílico del ácido clorofórmico), y
la mezcla se calienta hasta ebullición durante 1 hora y
media. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la
mezcla de la reacción se vierte sobre 1 litro de agua,
se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica
15 (pH 14) y el producto que se separa se extrae con
benceno. Las soluciones de benceno se lavan con agua,
se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante
evaporación. El compuesto del título obtenido en forma
de aceite se convierte en su clorhidrato en acetona.
20 P.F. 233-234° (recristalizado 2 veces de isopropanol/
acetona).

Los compuestos indicados en los Ejemplos
4 B, 4 D y 4 I también pueden obtenerse en forma
análoga a la descrita en el Ejemplo 5 mediante separa-
25 ción del grupo protector amino de los compuestos
correspondientes de fórmula III.

EJEMPLO 6: Trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-1H-benzo-
[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-2-propan-2-ona
 [variante c) del procedimiento]

Una solución de 3,6 g de cloroacetona en
 5 20 cc de N,N-dimetilformamida se añade por gotas, a 70°,
 en el transcurso de 30 minutos, a una mezcla de 9,0 g de
 clorhidrato de trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-1H-benzo-
 [5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina y 8,1 g de carbonato de
 sodio en 50 cc de N,N-dimetilformamida, la mezcla de la
 10 reacción se agita a la misma temperatura durante 2 horas,
 se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte sobre
 300 cc de agua de hielo. La suspensión acuosa se extrae
 con cloruro de metileno, el extracto se lava con agua,
 se seca sobre carbonato de potasio y se concentra
 15 mediante evaporación. El compuesto del título obtenido
 como aceite se convierte en el hidrogenmaleato en
 etanol/éter. P.F. 132-133° (recristalizado 2 veces de
 etanol/éter).

Los compuestos indicados en los Ejemplos
 20 1, 2, 3, 4, 4 A, 4 E, 4 F, 4 G, 4 H, 4 J, 4 K, 4 L,
 4 M y 4 N, así como el compuesto siguiente pueden
 obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6
 mediante alquilación de los compuestos NH correspondientes:

Ejemplo No.	Estructura	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
6 A	trans	H	-CH ₂ -C≡CH	CH ₃	H	hml* 164-165°

* hml = hidrogenmaleato

EJEMPLO 7: Trans-2-ciclopropilmetil-2,3,4,4a,11,11a-
hexahidro-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina
[variante d) del procedimiento]

Una solución de 10,0 g de trans-2-ciclo-
5 propilcarbonil-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-1H-benzo[5,6]-
ciclohepta[1,2-c]piridina (obtenida mediante reacción
de trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-1H-benzo[5,6]ciclo-
hepta[1,2-c]piridina con cloruro de ácido ciclo-
propanocarboxílico) en 150 cc de tetrahidrofurano
10 anhidro se añade por gotas, a 10-15°, con agitación, a
una solución de 2,5 g de hidruro de litio y aluminio
en 350 cc de tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla de la
reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.
La mezcla de la reacción se descompone a 0-5° mediante la
15 adición por gotas de 12 cc de solución saturada de
sulfato de sodio, la parte inorgánica se separa mediante
filtración y se lava con cloruro de metileno. Los
filtrados combinados se secan sobre sulfato de sodio,
se concentran mediante evaporación, y el compuesto del
20 título obtenido como residuo aceitoso se convierte en
el hidrogenfumarato en isopropanol/acetona y se re-
cristaliza. P.F. 157-159°.

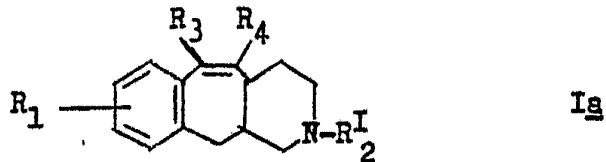
Los compuestos indicados en los Ejemplos
1, 2, 3, 4, 4 A, 4 E, 4 G, 4 H, 4 J, 4 K, 4 L, 4 M y
25 4 N se obtienen en forma análoga a la descrita en el
Ejemplo 7 mediante reducción de los compuestos acíclicos
correspondientes.

N O T A

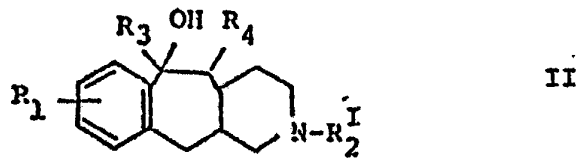
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una sociedad de patente presentada en Suiza con el número y fecha siguiente: nº 14240/74 de 24 de octubre de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZO[5,6]CICLOHEPTA[1,2-c]-PIRIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridinas, de fórmula I,



5 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fluor, cloro o bromo, R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R_4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_2^I es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo alquilo de 5 a 10 átomos de carbono, conteniendo el radical cicloalquilo del mismo por lo menos cuatro átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, y, cuando R_3 es hidrógeno, también alqueni-
10 lo o alquinilo, cada uno de 3 a 6 átomos de carbono, no siendo el enlace múltiple de los mismos adyacente al átomo de nitrógeno del sistema de anillo tricíclico, o ciclopropilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono,
15 caracterizado porque se separa agua de un compuesto de fórmula II



20 en donde R_1 , R_2^I , R_3 y R_4 tienen los significados previamente indicados, por reacción del compuesto de fórmula II con un agente separador de agua, en caso dado en

presencia de un disolvente orgánico inerte, a una temperatura entre 0 y 100°C.

2.- Procedimiento para preparar benzo/5,6/
ciclohepta/1,2-c/piridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAR. 1977

SANDOZ, A.G.

J. JIMÉNEZ AGUILO Y CAJAL
C. P. Madrid, L. 16 MAR. 1977

