



ESPAÑA

10 ES	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
450166												A1																																																																														
FECHA DE PRESENTACION																																																																																										
26-7-76																																																																																										

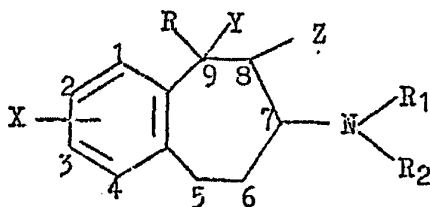
P.- 63.507

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:			32 FECHA			33 PAIS		
31 NUMERO			28-7-75			Francia		
75-23499								
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
			C07C;A61K					
54 TITULO DE LA INVENCION								
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-BENZO CICLOHEPTENO".								
71 SOLICITANTE (S)								
ROUSSEL-UCLAF								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
35 Bd des Invalides, 75323 Paris, Francia:								
72 INVENTOR (ES)								
Lucien NEDLEC, André PIERDET, Claude DUMONT y Marie-Hélène KANNENGLIESSER.								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE								
DON ALBERTO DE ELZABUNU MARQUEZ								

LFG/

1 El presente invento tiene como objeto un pro-  
cedimiento de preparación de nuevos derivados de amino-  
benzociclohepteno y de sus sales por adición con ácidos  
minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la  
5 fórmula general I:



(I)

15 en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo  
de halógeno con excepción del flúor, estando dicho átomo  
de halógeno en posición 2 ó 4 en el núcleo fenilo; Y re-  
presenta un átomo de hidrógeno o forma con Z un doble en-  
lace carbono-carbono; Z representa un átomo de hidrógeno o  
forma con Y un doble enlace carbono-carbono; R representa  
20 un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de  
1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo que eventual-  
mente está sustituido con un átomo de flúor o de cloro,  
un radical metilo o metoxi; R<sub>1</sub> representa un átomo de  
hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 áto-  
25 mos de carbono, un radical alqueno que contiene de 2 a  
5 átomos de carbono; R<sub>2</sub> representa un radical alcohilo que  
contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alqueno  
que contiene de 2 a 5 átomos de carbono o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman,  
conjuntamente con el átomo de nitrógeno N, un heterociclo  
30 saturado que contiene de 4 a 6 átomos de carbono que pue-

1 de llevar, si se desea, otro heteroátomo y que puede  
igualmente estar sustituido con un radical alcoholilo que  
contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

5 En la fórmula general I y en lo que sigue, X  
representa preferentemente un átomo de cloro o de bromo,  
el término radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos  
de carbono designa, por ejemplo, un radical metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo, el tér-  
mino radical alquenilo que contiene de 2 a 5 átomos de  
10 carbono designa, por ejemplo, un radical vinilo, alilo,  
buten-2-ilo o penten-2-ilo, el término heterociclo satu-  
rado que contiene de 4 a 6 átomos de carbono y que puede  
comprender, si se desea, otro heteroátomo y estar susti-  
tuido con un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos  
15 de carbono, designa, por ejemplo, un radical pirrolidino,  
piperidino, morfolino, piperazinilo, N-metil-piperazinilo,  
N-etil-piperazinilo, N-propil-piperazinilo o N-butil-pipe-  
razinilo.

20 Las sales por adición con ácidos minerales u  
orgánicos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con  
los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico,  
sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico,  
fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxí-  
lico, aspártico, alcanosulfónicos tales como los ácidos metano-  
25 sulfónico o etanosulfónico, arilsulfónicos tales como los  
ácidos bencenosulfónico o para-toluenosulfónico, y aril  
carboxílicos.

30 Entre los productos obtenidos por el procedi-  
miento objeto del invento, puede citarse especialmente los  
derivados que responden a la fórmula I antedicha así como

1 sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos,  
en los cuales, en dicha fórmula I, X representa un átomo  
de hidrógeno o un átomo de cloro; R representa un átomo de  
hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo; R<sub>1</sub> repre-  
5 senta un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo, pro-  
pilo o alilo; R<sub>2</sub> representa un radical metilo, etilo, pro-  
pilo o alilo ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjuntamente con el átomo  
de nitrógeno N un radical pirrolidino, piperidino, morfe-  
lino, piperazinilo o N-metilpiperazinilo.

10 Entre estos últimos pueden mencionarse los  
derivados que responden a la fórmula I antedicha así como  
sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos, en  
los cuales, en dicha fórmula I, R representa un átomo de  
hidrógeno o un radical fenilo; R<sub>1</sub> representa un átomo de  
15 hidrógeno, un radical metilo, etilo o alilo; R<sub>2</sub> representa  
un radical metilo, etilo o alilo o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjun-  
tamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino  
o N-metilpiperazinilo.

20 Entre éstos pueden mencionarse, finalmente,  
los derivados que responden a la fórmula I antedicha así  
como sus sales por adición con ácidos minerales u orgáni-  
cos, en los cuales, en dicha fórmula I, R<sub>1</sub> representa un  
átomo de hidrógeno o un radical metilo y R<sub>2</sub> representa un  
radical metilo, etilo o alilo.

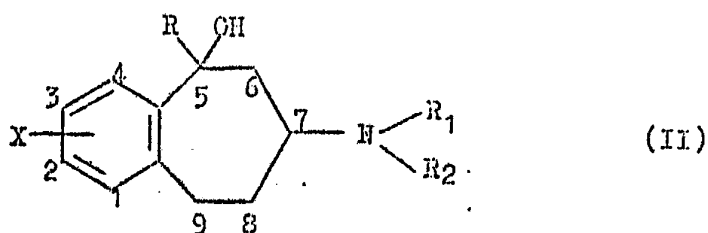
25 Es evidente que los productos que responden  
a la fórmula I antedicha en la cual R representa un radi-  
cal alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un  
radical fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de  
flúor o de cloro, un radical metilo o metoxi e Y y Z re-  
30 presentan un átomo de hidrógeno, pueden presentarse en dos

1 formas isómeras designadas en lo que sigue por isómeros A y B.

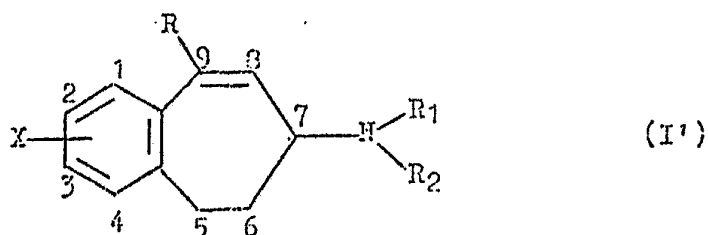
El invento se extiende igualmente al procedimiento de preparación de estos nuevos productos.

5 Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto del invento pueden citarse más particularmente los productos descritos en los ejemplos.

10 El procedimiento de preparación de los derivados definidos por la fórmula I antedicha, así como de sus sales, está caracterizado porque se deshidrata un producto de fórmula

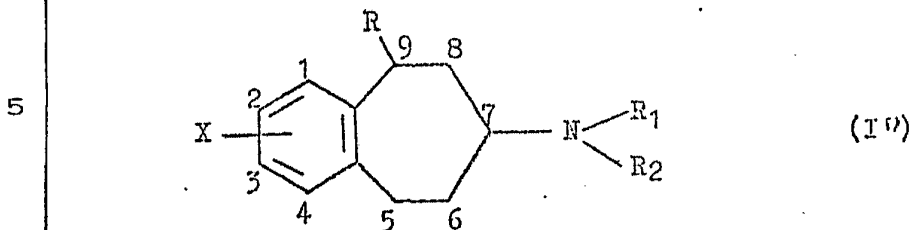


20 en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula



30 en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados y porque o bien se aísla y si se desea se salifica este último, o bien se reduce dicho producto de fórmula I'

1 para obtener un producto de fórmula:

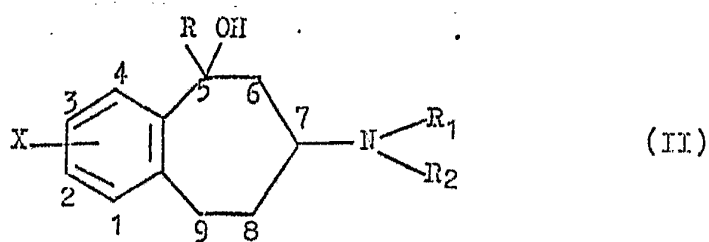


10 en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados y porque se aísla y si se desea, se salifica este último.

En las condiciones preferentes de realización del invento, el procedimiento de preparación antes descrito está caracterizado porque:

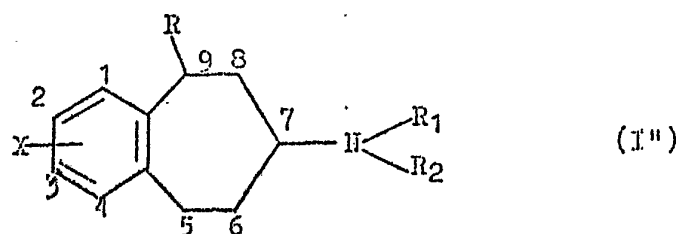
- 15 a) la deshidratación del producto de fórmula II se efectúa a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, por medio de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o por medio de bisulfato de potasio o por calentamiento en hexametapol;
- 20 b) la reducción del producto de fórmula I' se efectúa por medio de hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador tal como paladio.

El invento tiene igualmente como objeto una variante del procedimiento de preparación de los derivados definidos por la fórmula I'' antedicha, estando caracterizada  
25 dicha variante porque se reduce un producto de fórmula:



en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, por medio de un agente reductor enérgico para obtener un producto de fórmula

10



en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, y porque se aísla y si se desea se salifica este último.

20

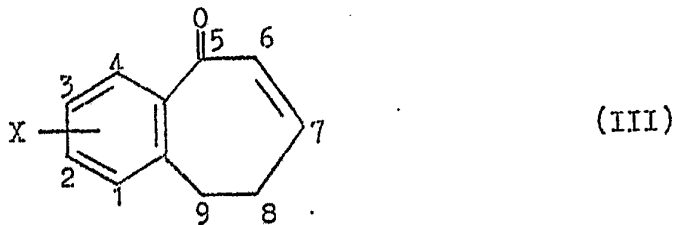
En la realización de esta variante, la reducción del producto de fórmula II se efectúa ventajosamente por medio de sodio en amoníaco líquido y en presencia de un alcohol de bajo peso molecular tal como etanol.

25 Los derivados de las fórmulas I' y I'' tienen un carácter básico. Ventajosamente pueden prepararse las sales por adición de estos derivados haciendo reaccionar, en proporciones sensiblemente estequiométricas, un ácido mineral u orgánico con dichos derivados.

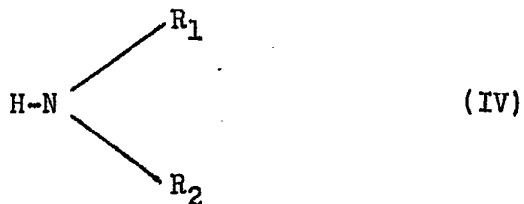
30 Las sales pueden ser preparadas sin aislar las

bases correspondientes.

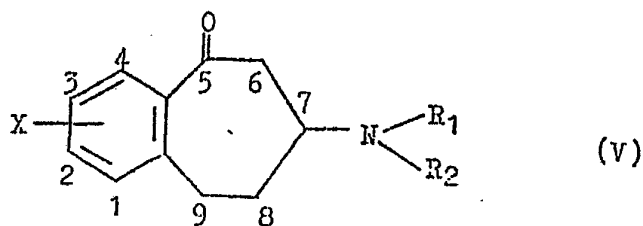
El producto de fórmula II en la cual X, R,  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados puede ser  
preparado por un procedimiento caracterizado porque se  
hace reaccionar un producto de fórmula:



en la cual X tiene los significados ya indicados, con  
una amina de fórmula:



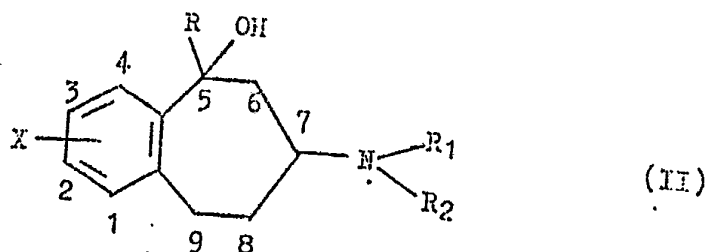
en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados,  
para obtener un producto de fórmula:



1 en la cual X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados,  
 y porque, o bien se hace reaccionar este último con un deri-  
 vado organometálico de fórmula:

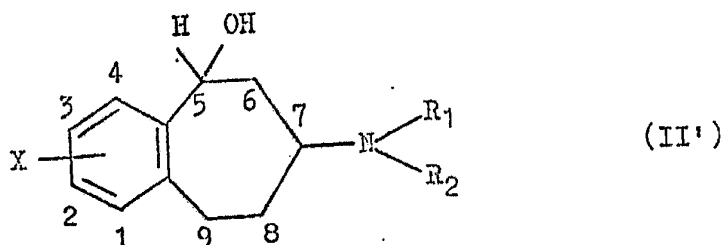


en la cual M representa un átomo de litio o un radical  
 -Mg-Hal en el cual Hal representa un átomo de cloro o de  
 bromo y R tiene los significados ya indicados excepto hi-  
 drógeno, para obtener un producto de fórmula:



20 en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya  
 indicados excepto que R no representa un átomo de hidró-  
 geno, y luego se aísla este último,

o bien se reduce el producto de fórmula V para  
 obtener un producto de fórmula:



1 en la cual X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indica-  
dos y luego se aísla este último.

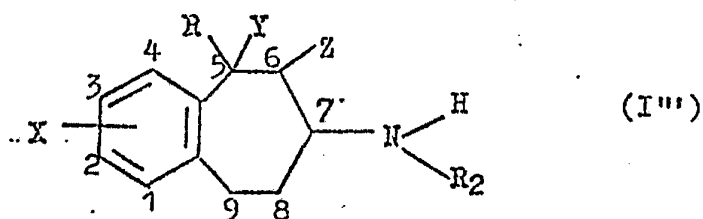
En la realización preferente del procedi-  
miento de preparación de los productos de fórmula II, se  
5 trabaja del siguiente modo:

a) La reacción del producto de fórmula III  
con la amina de fórmula IV se efectúa a la temperatura  
ambiente en el seno de un alcohol de bajo peso molecu-  
lar tal como etanol.

10 b) La reacción del producto de fórmula V  
con un derivado organometálico de fórmula VI se efectúa  
en el seno de un éter anhidro, tal como éter etílico o  
tetrahidrofurano.

15 c) La reducción del producto de fórmula V  
se efectúa por medio de borohidruro de sodio, en presen-  
cia de un alcohol de bajo peso molecular tal como etanol  
o por medio de hidruro de aluminio y litio, en el seno  
de un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano.

20 Los productos de fórmula I en la cual R<sub>1</sub> y  
R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan un radical alcohil  
que contiene 1 a 5 átomos de carbono, un radical al-  
quenilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, X, R, Y  
y Z tienen los significados ya indicados, pueden ser pre-  
parados también por un procedimiento caracterizado por-  
25 que se hace reaccionar un producto de fórmula:

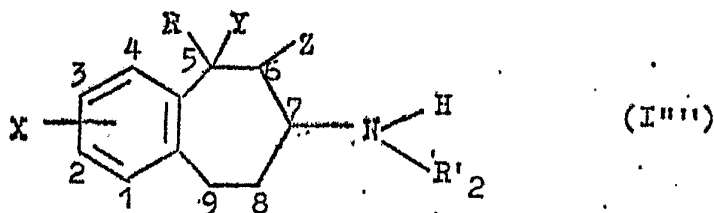


1 en la cual X, R, Y, Z y R<sub>2</sub> tienen los significados ya  
indicados, con un halogenuro de fórmula:



5 en la cual Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo  
y R<sub>1</sub> tiene los significados ya indicados, para obtener  
el producto buscado.

10 Los productos de fórmula I en la cual R<sub>1</sub>  
representa un radical metilo, R<sub>2</sub> representa un radical al-  
coholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, X, R, Y  
y Z tienen los significados ya indicados, pueden ser pre-  
parados además por un procedimiento caracterizado porque  
se somete a un producto de fórmula:



20 en la cual R'<sub>2</sub> representa un radical alcoholo que con-  
tiene de 1 a 5 átomos de carbono, X, R, Y y Z tienen los  
significados ya indicados, a la acción de formaldehído y  
25 de cianoborohidruro de sodio, para obtener el producto bus-  
cado.

Es evidente que los productos de fórmula I  
que comprenden un átomo de carbono asimétrico pueden ser  
desdoblados según métodos conocidos.

30 Los productos, obtenidos por el procedimien-

1 to objeto del presente invento, poseen muy interesantes propiedades farmacológicas; están dotados especialmente de notables propiedades en los ensayos de actividad anti-depresiva.

5 Estas propiedades justifican la utilización de los derivados de amino-benzociclohepteno de fórmula I y de sus sales por adición con los ácidos farmacéu- camente aceptables, a título de medicamentos.

10 Entre estos medicamentos, se consideran preferentemente los que están constituidos por los nuevos derivados de aminobenzociclohepteno que responden a la fórmula I en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo; R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo, propilo o alilo; 15 R<sub>2</sub> representa un radical metilo, etilo, propilo o alilo o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazini lo o N-metilpiperazinilo, así como sus sales por adición 20 con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre éstos, se consideran especialmente los que responden a la fórmula I en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical fenilo; R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo o alilo; R<sub>2</sub> 25 representa un radical metilo, etilo o alilo o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino o N-metilpiperazinilo, así como sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre estos medicamentos, se consideran fi- 30 nalmente los que responden a la fórmula I en la cual R<sub>1</sub>

1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y  $R_2$  representa un radical metilo, etilo o alilo, así como sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

5 Entre estos últimos, se consideran muy particularmente los productos con los siguientes nombres:

- El 7-dimetilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno;

10 - Los isómeros A y B del 7-dimetilamino-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno;

- El 7-metilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno;

- El 2-cloro-7-metilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno;

15 así como sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

20 Estos medicamentos encuentran empleo por ejemplo, en el tratamiento de depresiones, de melancolía, de psicosis maniaco-depresivas de depresiones de reacción y de agotamiento, de depresiones neuróticas y eventualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

25 La dosis usual, variable según el producto utilizado, el individuo tratado y la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 300 mg por día, por vía oral en un hombre.

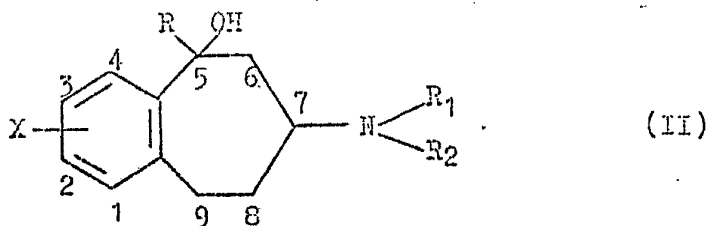
30 Los productos de fórmula I y sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, al menos uno de dichos productos o al menos una de dichas

1 sales.

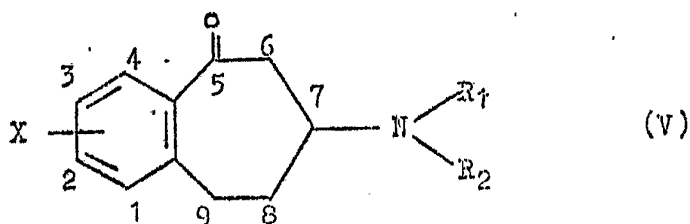
Así, a título de medicamentos, los nuevos derivados de aminobenzociclohepteno de fórmula I y sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva o a la vía parenteral.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y pueden presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, tales como, por ejemplo, comprimidos, simples o convertidos en grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparados inyectables; son preparadas según métodos usuales. El o los principios activos pueden ser incorporados junto con excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, excipientes acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, y agentes de conservación.

El procedimiento del invento permite obtener, a título de productos industriales nuevos, útiles especialmente para la preparación de los derivados que responden a la fórmula I, los productos de fórmula:

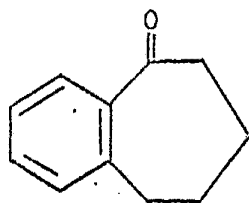


1 en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indi-  
 cados y especialmente el 7-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahi-  
 dro/5H/benzociclohepten-5-ol; el 7-dimetilamino-5-fenil-  
 5 -6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol; el 7-metilami-  
 no-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol; el 7-metil-  
 amino-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol;  
 el 1- y 3-cloro-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzo-  
 ciclohepten-5-ol; el clorhidrato de 7-etilamino-6,7,8,9-  
 tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol; la 1-(5-hidroxi-  
 10 -6,7,8,9-tetrahidro/5H/-7-benzocicloheptenil)-4-metilpi-  
 perazina y el 7-(2-propenilamino)-6,7,8,9-tetrahidro/5H/  
 benzociclohepten-5-ol;  
 - los productos de fórmula:

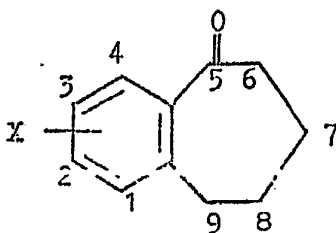


20 en la cual X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indica-  
 dos y especialmente la 7-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/  
 benzociclohepten-5-ona, la 7-metilamino-6,7,8,9-tetrahi-  
 dro/5H/benzociclohepten-5-ona, la 1- y la 3-cloro-7-metil-  
 25 amino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona, el  
 clorhidrato de la 7-etilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzo-  
 ciclohepten-5-ona; la 1-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/-7-  
 -benzocicloheptenil)-4-metilpiperazina, el clorhidrato de  
 7-(2-propenilamino)-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-  
 30 -5-ona.

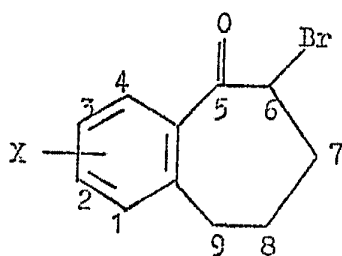
1 Los productos de fórmula III en la cual  
 X no representa un átomo de hidrógeno, cuando no son cono-  
 cidos, pueden ser preparados especialmente por un proce-  
 dimiento caracterizado porque se efectúa una halogenación,  
 5 exceptuando la fluoración, de un producto de fórmula:



10 para obtener un producto de fórmula:

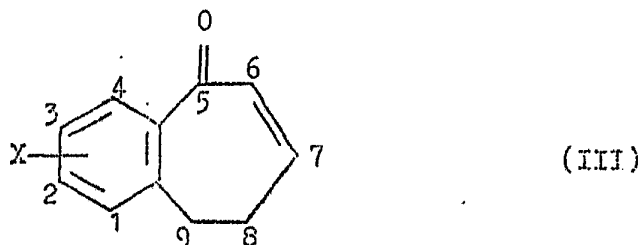


15 en la cual X representa un átomo de halógeno con excepción  
 de flúor, estando dicho átomo de halógeno en posición 1 ó  
 3 en el núcleo fenilo, se hace reaccionar este último pro-  
 ducto con bromuro cúprico, bromo o un complejo bromado tal  
 20 como perbromuro de piridinio en el seno de un disolvente  
 orgánico, para obtener un producto de fórmula:



25 en la cual X tiene los significados ya indicados, se somete  
 30 a desbromhidratación a este último en presencia de bromuro

1 de litio y de carbonato de litio para obtener un producto de fórmula:



10 en la cual X tiene los significados ya indicados.

Ejemplos de tal preparación figuran seguidamente en la memoria descriptiva.

Se van a dar ahora, a título no limitativo, ejemplos de realización del invento.

15 Ejemplo 1: Clorhidrato de 7-dimetilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno

Se mezclan 8 g de 7-dimetilamino-5-hidrox-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno y 80 cm<sup>3</sup> de dioxano, se lleva a reflujo, se añaden 16 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 18 N, se mantiene el reflujo durante 1/2 hora, se añaden 80 cm<sup>3</sup> de dioxano y se mantiene el reflujo de nuevo durante 1/2 hora, se enfría, se lleva a pH superior a 10 por adición de amoníaco concentrado, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con agua salina y luego se seca y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo-trietilamina (7-3-1) y se obtienen 3,6 g del producto esperado en forma básica. Se le disuelve en éter etílico.

20

25

30 Se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter

1 y se filtra con succión el clorhidrato que ha precipitado.  
Se le recrystaliza en isopropanol y se obtienen 2,8 g del  
producto esperado. Punto de fusión: 172°C.

Análisis: C<sub>13</sub> H<sub>18</sub> Cl N.

5 Calculado: C % 69,78 H % 8,10 N % 6,25 Cl % 15,84

Encontrado: 70,0 8,2 6,3 15,8

El 7-dimetilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetra  
hidro/5H/benzociclohepteno de partida se obtiene de la  
manera siguiente:

10 Etapa A : 7-dimetilamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/ben-  
zociclohepteno

Se disuelven 7 g de 5-oxo-6,7-dihidro/5H/ben  
zociclohepteno en 70 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden 12,2 g de  
una solución bencénica de dimetilamina (al 33% en peso),  
15 se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se  
filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 8,7 g del  
producto bruto esperado, utilizado tal como está para la  
etapa siguiente.

20 Etapa B : 7-dimetilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/  
benzociclohepteno

Se disuelven 8,7 g del producto obtenido  
en la etapa A en 435 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade una solución  
de 8,7 g de borohidruro de sodio en 87 cm<sup>3</sup> de agua, se  
agita durante 1 hora 30 minutos a 20°C, se vierte en  
25 agua helada, se satura con cloruro de sodio, se extrae  
con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua  
salina, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen  
8 g de producto bruto esperado, que se utiliza tal como  
está para la etapa siguiente.

1                    Ejemplo 2. Clorhidrato de 7-dimetilamino-  
-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

5                    Se mezclan 11,2 g de 7-dimetilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (obtenido de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1), 800 cm<sup>3</sup> de etanol y 11,2 g de paladio sobre carbón (con 10% de Pd (OH)<sub>2</sub>) y se mantiene bajo atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. Cuando ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra y se evapora hasta sequedad el producto filtrado.

10                   Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla de acetato de etilo-benceno-trietilamina (8-2-1) y se obtienen 4,1 g del producto esperado en forma básica.

15                   Se le disuelve en éter etílico y se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter, se filtra y se re-cristaliza el producto en una mezcla de acetato de etilo-cloruro de metileno. Se obtienen 4,3 g de producto esperado. Punto de fusión: 210±0.

Análisis:        C<sub>13</sub>   H<sub>20</sub>   Cl   N.

                    Calculado:       C % 69,16   H % 8,93   Cl % 15,70   N % 6,20

20                   Encontrado:        68,9            8,9            15,9            6,3

Ejemplo 3: Clorhidrato de 7-dimetilamino-9-fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

25                   Se lleva a reflujo, bajo gas inerte, una mezcla de 29,1 g de 7-dimetilamino-5-fenil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno y 290 cm<sup>3</sup> de dioxano, se añaden 60 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 18 N, se agita durante 3 minutos y luego se enfría, se añade hielo, se lleva a pH superior a 10 con amoníaco concentrado, se satura con cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua salina, se seca y se evapora hasta sequedad.

30

1 Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla benceno-trietilamina (10-1) y se obtienen 20,2 g de producto esperado en forma básica.

5 Se disuelven 4 g de este producto en 600. cm<sup>3</sup> de éter etílico, se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter y se filtra con succión el clorhidrato formado. Después de recristalización en isopropanol, se obtienen 3,6 g de producto esperado. Punto de fusión:

> 270°C.

10 Análisis: C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> Cl N.

Calculado: C % 76,1 H % 7,39 Cl % 11,82 N % 4,66

Encontrado: 76,2 7,4 11,6 4,8

15 El 7-dimetilamino-5-fenil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno, utilizado como producto de partida del Ejemplo 3, se obtiene de la manera siguiente:

20 Se enfría a 0, + 5°C, bajo nitrógeno, una solución de 1,2 M de fenil-litio en éter etílico y se introduce en el espacio de 1 hora y 15 minutos una solución de 24,46 g de 7-dimetilamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno obtenido tal como se describe en la Etapa A de la preparación del Ejemplo 1 en 488 cm<sup>3</sup> de éter etílico. Se mantiene la agitación durante 2 horas a 0, + 5°C y luego se añade lentamente a 0, + 15°C, 120 cm<sup>3</sup> de agua saturada con cloruro de amonio y luego 100 cm<sup>3</sup> de agua. Se decanta, se lava la fase etérea con agua, se seca y se obtienen 29,4 g de producto bruto esperado, utilizado tal como está para la etapa siguiente. (Se trata de una mezcla de isómeros al nivel de los sustituyentes en 5).

30 Ejemplo 4. Clorhidrato de 7-dimetilamino-5-

1 -fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

Se disuelven 5 g de 7-dimetilamino-9-fenil-  
-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (obtenido como producto  
intermedio en el Ejemplo 3) en 250 cm<sup>3</sup> de etanol, se  
añaden 5 g de paladio sobre carbón (con 10% de Pd (OH)<sub>2</sub>)  
y se agita bajo atmósfera de hidrógeno a 20°C hasta el fi-  
nal de la absorción. Se filtra, se evapora hasta sequedad  
el producto filtrado, se cromatografía el residuo sobre  
sílice eluyendo con la mezcla de ciclohexano-acetato de  
etilo-trietilamina (9-1-1) y se obtienen 0,52 g de isó-  
mero A (5H ecuatorial) y 2,9 g de isómero B (5H axial)  
del producto esperado en forma básica.

- Preparación del clorhidrato del isómero A:

15 Se disuelven 0,47 g de isómero A en 50 cm<sup>3</sup>  
de éter etílico y se añade una solución saturada de ácido  
clorhídrico en éter. Se filtra con succión el clorhidrato  
y se le recristaliza en una mezcla de acetato de etilo-clo-  
ruro de metileno y se obtienen 0,44 g de producto esperado.  
Punto de fusión 166°C.

20 Análisis: C<sub>19</sub> H<sub>24</sub> Cl N.

Calculado: C % 75,59 H % 8,01 Cl % 11,74 N % 4,63

Encontrado: 75,4 8,1 11,6 4,5

- Preparación del clorhidrato del isómero B.

25 Se trabaja de manera idéntica, partiendo de  
2,8 g de isómero B y se obtienen 2,9 g de producto espe-  
rado. Punto de fusión 202°C.

Análisis: C<sub>19</sub> H<sub>24</sub> Cl N.

Encontrado: C % 75,8 H % 8,1 Cl % 11,9 N % 4,6

30 Ejemplo 5: Clorhidrato de 7-dimetilamino-5-fenil-6,7,8,9-  
-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

1 Se condensan 600 cm<sup>3</sup> de amoníaco y se añaden  
12,4 cm<sup>3</sup> de etanol y luego 12 g de 7-dimetilamino-5-fenil-  
-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (mezcla  
de isómeros, obtenida en la preparación del Ejemplo 3) en  
5 solución en 200 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se añaden seguidamente a -40°C, 2,46 g de sodio y se agita a esta temperatura durante 20 minutos. Se evaporan seguidamente el amoníaco y el tetrahidrofurano, se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad.  
10 Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla de ciclohexano-acetato de etilo-trietilamina (9-1-1) y se obtienen 3,2 g de isómero A (5H ecuatorial) y 6,5 g de isómero B (5H axial) del producto esperado en forma básica.

15 Se obtiene el clorhidrato del isómero A de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4, partiendo de 3,2 g de isómero A, y se obtienen 2,9 g de producto esperado. Punto de fusión 166°C.

Análisis: C<sub>19</sub> H<sub>24</sub> Cl N.

Calculado: C % 74,25 H % 8,01 Cl % 11,74 N % 4,63

20 (Solvatado con acetato de etilo).

Encontrado: 74,2 8,2 11,4 4,5

Ejemplo 6 : Clorhidrato de 7-metilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

25 Se lleva a reflujo una mezcla de 50 g de 7-metilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno y 500 cm<sup>3</sup> de dioxano y luego se introducen en el espacio de 30 minutos 50 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 18 N, se mantiene el reflujo durante una hora, se enfría, se lleva a pH 10 por adición de amoníaco concentrado, se satura con sulfato de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la  
30

1 fase orgánica con agua salina, se seca y se evapora hasta  
 sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyen-  
 do con la mezcla de cloruro de metileno-metanol-trietil  
 amina (95-5-2) y se obtienen 22,8 g de producto esperado  
 5 en forma básica.

Se recoge el producto con 50 cm<sup>3</sup> de aceta-  
 to de etilo, se añade una solución saturada de ácido clorhí-  
 drico en acetato de etilo y se filtran con succión los  
 cristales formados, que se recristalizan en etanol. Se  
 10 obtienen 18 g de producto esperado. Punto de fusión:  
 215°C.

Análisis: C<sub>12</sub> H<sub>16</sub> N Cl.

Calculado: C % 68,72 H % 7,69 Cl % 16,91 N % 6,68

Encontrado: 68,8 7,7 16,8 6,4

15 El clorhidrato de 7-metilamino-6,7-dihí-  
 dro/5H/benzociclohepteno puede ser desdoblado en sus isó-  
 meros ópticamente activos de la manera siguiente:

Se trata el clorhidrato con carbonato de so-  
 dio 2 N y se hace actuar sobre la base obtenida el ácido  
 20 dibenzoiltartárico levógiro. Después de filtración y  
 tratamiento con carbonato de sodio y luego con ácido  
 clorhídrico, se obtiene el clorhidrato dextrógiro espera-  
 do. Punto de fusión 213°C.  $\alpha_D^{20} = +135,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c =  
 0,9% en metanol).

25 Se trata el producto filtrado, procedente  
 de la filtración antedicha, con ácido dibenzoiltartárico  
 dextrógiro, y luego se trabaja de la manera descrita pre-  
 cedentemente y se obtiene el clorhidrato levógiro espe-  
 rado. Punto de fusión 213°C  $\alpha_D^{20} = -138,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c =  
 30 0,9% en metanol).

1 El 7-metilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahi-  
dro/5H/benzociclohepteno de partida se obtiene de la ma-  
nera siguiente:

5 Etapa A : 7-metilamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclo-  
-----  
hepteno  
-----

10 Se disuelven 40 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/ben-  
zociclohepteno en 400 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade una solución  
de 22,7 g de monometilamina en 160 cm<sup>3</sup> de benceno, se agi-  
ta durante 2 horas y 30 minutos, se concentra hasta seque-  
dad y se obtienen 47,5 g de producto bruto esperado utili-  
zado tal como está para la etapa siguiente.

15 Etapa B : 7-metilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/ben-  
-----  
zociclohepteno  
-----

20 Se disuelven 47,5 g de producto bruto obte-  
nido en la etapa A en 2,4 litros de etanol, se añade len-  
tamente una solución de 47,5 g de borohidruro de sodio  
en 475 cm<sup>3</sup> de agua, se mantiene la agitación durante 2  
horas 30 minutos, se concentra hasta 500 cm<sup>3</sup>, se vierte  
en 2 litros de agua salina, se extrae con acetato de  
etilo, se lava la fase orgánica con agua salina, se seca  
y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 50 g de pro-  
ducto bruto esperado, utilizado tal como está en la eta-  
pa siguiente.

25 Ejemplo 7 : Clorhidrato de 7-metilamino-6,7,8,9-tetrahi-  
dro/5H/benzociclohepteno.

30 Se mezclan 3,4 g de 7-metilamino-6,7-dihí-  
dro/5H/benzociclohepteno (obtenido de modo intermedio en  
el Ejemplo 6), 200 cm<sup>3</sup> de etanol y 3,4 g de paladio sobre

1 carbón (con 10% de Pd (OH)<sub>2</sub>), se mantiene bajo atmósfera de hidrógeno hasta el final de la absorción, se filtra, se expulsa el disolvente en vacío y se obtienen 2,9 g de producto esperado en forma básica.

5 Se le disuelve en 300 cm<sup>3</sup> de éter, se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter, se filtran con succión los cristales formados, se les recristaliza en la mezcla de acetato de etilo-metanol (8-2) y se obtienen 2,6 g de producto esperado. Punto de fusión:  
10 270°C.

Análisis: C<sub>12</sub> H<sub>18</sub> Cl N.

Calculado: C % 68,07 H % 8,57 Cl % 16,74 N % 6,62

Encontrado: 67,9 8,5 16,7 6,6

Ejemplo 8 : Clorhidrato de 7-metilamino-9-fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno

15 Se disuelven 4,62 g de 7-metilamino-5-fenil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 90 cm<sup>3</sup> de dioxano, se lleva a reflujo, se añaden 9,2 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 18 N, se mantiene a reflujo durante 15  
20 minutos, se enfría, se vierte en agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua salina, se seca y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla de benceno-acetato de etilo-trietilamina (2-8-1) y luego con  
25 cloroformo-metanol-trietilamina (95-5-1) y se obtienen 3,3 g de producto esperado en forma básica.

30 Se le disuelve en 500 cm<sup>3</sup> de éter y se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter, se filtran con succión los cristales formados, se les recristaliza en isopropanol y se obtienen 2,3 g de producto espe-

1 rado. Punto de fusión: 244°C.

Análisis: C<sub>18</sub> H<sub>20</sub> Cl N.

Calculado: C % 75,63 H % 7,05 Cl % 12,40 N % 4,90

Encontrado: 75,4 7,2 12,2 4,7

5 El 7-metilamino-5-fenil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno utilizado como compuesto de partida del Ejemplo 8, puede ser obtenido de la manera siguiente:

10 Se disuelven 10,8 g de 7-metilamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (obtenido en la etapa A del Ejemplo 6) en 200 cm<sup>3</sup> de tolueno, se añaden 440 cm<sup>3</sup> de una solución 1,35 M de bromuro de fenil-magnesio en tolueno (obtenido a partir de 26,76 g de magnesio, 105 cm<sup>3</sup> de bromobenceno, 600 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 600 cm<sup>3</sup> de tolueno, reemplazando el tetrahidrofurano expulsado por destilación a volumen constante cuando se ha sintetizado el magnesio), se lleva a reflujo durante 2 horas y 30 minutos bajo gas inerte, se enfría, se añaden lentamente a 15°C como máximo, 200 cm<sup>3</sup> de agua saturada con cloruro de amonio, se filtra, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con las mezclas de benceno-acetato de etilo (9-1), de benceno-acetato de etilo-trietilamina (2-8-1) y de cloroformo-metanol-trietilamina (95-5-10).  
20 y se obtienen 8,7 g de producto esperado en forma de una mezcla de los dos isómeros al nivel del carbono en 5.

25 Ejemplo 9: Clorhidrato de 7-metilamino-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

30 Se mezclan 2,47 g de 7-metilamino-9-fenil-

1 -6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (obtenido de modo inter-  
 medio en el Ejemplo 8), 130 cm<sup>3</sup> de etanol y 3,67 g de pa-  
 ladio sobre carbón (con 10% de Pd (OH)<sub>2</sub>). Se mantiene  
 5 bajo atmósfera de hidrógeno hasta el final de la absor-  
 ción, se filtra y se concentra el producto filtrado hasta  
 sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyen-  
 do con la mezcla de benceno-acetato de etilo-trietilamina  
 (4-6-1) y se obtienen 1,82 g de producto esperado en forma  
 básica.

10 Se le disuelve en 250 cm<sup>3</sup> de éter etílico,  
 se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en  
 éter, se filtran los cristales formados, se les recrís-  
 taliza en isopropanol y se obtienen 1,35 g de producto  
 esperado. Punto de fusión 265°C.

15 Análisis: C<sub>18</sub> H<sub>22</sub> Cl N.

Calculado: C % 75,10 H % 7,70 Cl % 12,31 N % 4,86

Encontrado: 75,0 7,9 12,5 4,6

Ejemplo 10 : Clorhidrato de 2- y de 4-cloro-7-metilamino-  
-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

20 Se lleva a reflujo durante 24 horas una  
 mezcla de 41,5 g de 1- y de 3-cloro-5-hidroxi-7-metil  
 amino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno y 800 cm<sup>3</sup>  
 de ácido clorhídrico 2 N, se enfría, se lava con acetato  
 de etilo, se alcaliniza y se extrae con acetato de etilo.  
 25 Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra  
 hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice  
 eluyendo con la mezcla de acetato de etilo-metanol-trietil  
 amina (8-2-1) y se obtienen 14,1 g de producto esperado  
 en forma básica, que consiste en una mezcla de isómeros  
 30 2-cloro y 4-cloro. Se separan estos isómeros por cromato-

1 grafía sobre sílice eluyendo con la mezcla de acetato de etilo-metanol-trietilamina (95-5-1) y se obtienen 8,7 g de isómero 4-cloro y 2,5 g de isómero 2-cloro.

5 Se forman los clorhidratos de estos isómeros en éter por adición de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter y se obtienen 1,5 g de clorhidrato del isómero 2-cloro (después de recristalización en isopropanol), punto de fusión: 195°C y 9,6 g de clorhidrato de isómero 4-cloro, punto de fusión: 225°C.

10 Análisis: (isómero 2-Cl) C<sub>12</sub> H<sub>14</sub> Cl N.

Calculado: C % 59,03 H % 6,19 Cl % 29,04 N % 5,74

Encontrado: 59,1 6,4 29,2 5,7

15 La mezcla de los 1- y 3-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzocicloheptenos de partida se obtiene de la manera siguiente:

Etapa A : Mezclas de las 1- y 3-cloro-benzosubero-  
suberona.

20 Se disuelven 400 g de benzosubero-  
na en 1600 cm<sup>3</sup> de 1,1,2,2-tetracloroetano, y se introducen a 0°C en 20 minutos, 797 g de cloruro de aluminio, se introducen seguidamente a 20°C, en 5 horas 30 minutos, 166 cm<sup>3</sup> de cloro condensado y se mantiene a 20-25°C durante una noche. Se vierte lentamente la mezcla a 17°C en una mezcla  
25 de agua-hielo-ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico y luego con agua y con bicarbonato de sodio, se seca, se evapora hasta sequedad y se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con benceno. Se obtienen 217 g de la mezcla  
30 de isómeros esperada.

1                    Etapa B : Mezcla de las 1- y 3-cloro-6-bro-  
mo-benzosuberonas

5                    Se lleva a reflujo durante 45 minutos una  
mezcla de 656 g de bromuro cúprico y 3.200 cm<sup>3</sup> de acetato  
de etilo, se introduce seguidamente en el espacio de 1  
hora a reflujo, una solución de 328 g de la mezcla de  
isómeros obtenida en la etapa A, en 1.600 cm<sup>3</sup> de cloroformo,  
10                   se mantiene el reflujo durante 3 horas añadiendo 151  
g de bromuro cúprico, se enfría, se filtra, se lava el  
producto filtrado con agua salina, se seca y se evapora  
el disolvente. Se obtienen 465 g de producto bruto espera-  
do, utilizado tal como está para la etapa siguiente.

15                   Etapa C : Mezcla de los 1- y 3-cloro-5-oxo-  
-8,9-dihidro/5H/benzocicloheptenos.

20                   Se disuelven 465 g de la mezcla obtenida en  
la etapa precedente en 5 litros de dimetilformamida y se  
añaden 459 g de carbonato de litio y 459 g de bromuro de  
litio, se calienta a 110°C durante 2 horas y 30 minutos,  
se enfría, se filtra, se diluye con cloruro de metileno,  
se lava la solución con agua salina, se seca y se evapora  
el disolvente. Se obtienen 397 g de producto bruto espera-  
do, utilizado tal como está para la etapa siguiente:

25                   Etapa D : Mezcla de los 1- y 3-cloro-5-oxo-  
-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzo-  
cicloheptenos

30                   Se agita durante 2 horas una mezcla de 100 g  
del producto obtenido en la etapa C, 500 cm<sup>3</sup> de etanol y

1 200 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de monometilamina en etanol, se evapora el disolvente, se recoge el residuo con  
5 1 litro de acetato de etilo, se extrae con ácido clorhídrico 1 N, se alcaliniza la fase ácida con carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua salina, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 67,2 g de producto oleoso bruto esperado, utilizado tal como está para la etapa siguiente.

10 Etapa E : Mezcla de los 1- y 3-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzocicloheptenos.

15 Se disuelven 67,2 g del producto obtenido en la etapa D en 2 litros de etanol, se introduce una solución de 67,2 g de borohidruro de sodio en 800 cm<sup>3</sup> de agua, se mantiene durante 4 horas con agitación a 20°C, se añaden 2 litros de acetato de etilo, se decanta, se concentra la fase orgánica a 1 litro, se extrae con ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza la fase ácida y se extrae con acetato de etilo. Se evapora hasta sequedad, se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla  
20 de acetato de etilo-metanol-trietilamina (8-1-1) y se obtienen 41,5 g de producto esperado.

Ejemplo 11: Clorhidrato de 4-cloro 7-metilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

25 Se disuelven 14 g de 1-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 280 cm<sup>3</sup> de hexametilfosforotriamida, se lleva a 220°C durante 50 minutos, se concentra hasta 50 cm<sup>3</sup>, se enfría, se añaden 500 cm<sup>3</sup> de agua y de hielo, se añade amoníaco concentrado hasta pH 10, se extrae con acetato de etilo, se lava  
30

1 la fase orgánica con agua y se seca. Se concentra hasta  
sequedad, se cromatografía el residuo sobre sílice elu-  
yendo con acetato de etilo y luego con la mezcla de aceta-  
to de etilo-metanol-trietilamina (95-5-10) y se obtienen  
5 2,2 g de producto esperado en forma básica.

Se disuelven 2,19 g de base en 260 cm<sup>3</sup> de  
éter etílico, se añade 2 cm<sup>3</sup> de eter saturado con ácido  
clorhídrico, se filtra con succión el clorhidrato, se lo  
recristaliza en la mezcla de metanol-acetato de etilo y se  
10 obtienen 2,1 g de producto esperado. Punto de fusión: 228°C.

Análisis: C<sub>12</sub> H<sub>15</sub> Cl<sub>2</sub> N.

Calculado: C % 59,02 H % 6,19 Cl % 29,04 N % 5,73

Encontrado: 58,9 6,3 28,7 5,7

15 El 1-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-  
tetrahidro/5H/benzociclohepteno de partida se obtiene de  
la manera descrita en la preparación que sigue al Ejemplo  
10, la cloración descrita en la etapa A se realiza a 0°C,  
y se obtiene el isómero 1-cloro. La continuación de la  
síntesis es idéntica.

20 Ejemplo 12: Clorhidrato de 7-etilamino-6,7-  
-dihidro/5H/benzociclohepteno.

Se disuelven 2,3 g de 7-etilamino-5-~~1~~-hi-  
droxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 4,6 cm<sup>3</sup>  
de dioxano a reflujo y se añaden 4,6 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúri-  
co 18 N. Se mantiene a reflujo durante 30 minutos, se  
25 concentra a 15 cm<sup>3</sup>, se enfría, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua  
helada y luego amoníaco concentrado. Se extrae con cloruro  
de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca  
y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 1,85 g del pro-  
ucto esperado en forma básica.  
30

1 Se disuelve la base en 5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo, se filtra con succión el clorhidrato, se le recrystaliza en una mezcla de metanol-acetato de etilo y se obtienen 1,7 g  
5 de producto esperado. Punto de fusión 180°C.

Análisis: C<sub>13</sub> H<sub>18</sub> Cl N..

Calculado C % 69,78 H % 8,11 Cl % 15,85 N % 6,26

Encontrado: 69,8 8,3 15,9 6,2

10 Por tratamiento del isómero 5β-OH en las condiciones antes descritas, se obtiene el mismo producto. Punto de fusión 180°C,

Los 5α-OH- y 5β-OH-7-etilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzocicloheptenos de partida se obtienen de la manera siguiente:

15 Etapa A: Clorhidrato de 7-etilamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno

20 Se disuelven 4,74 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/benzociclohepteno en 20 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden 20 cm<sup>3</sup> de una solución de etilamina en etanol (al 13%), se agita durante 30 minutos a 20°C, se evapora hasta sequedad, se recoge el residuo con metanol y se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en metanol. Se evapora el disolvente, se recoge el residuo con acetona y se filtran con succión los cristales obtenidos. Se recogen 5,2 g de  
25 producto esperado. Punto de fusión: 212°C.

Análisis: C<sub>13</sub> H<sub>18</sub> Cl NO.

Calculado: C % 65,12 H % 7,57 Cl % 14,79 N % 5,84

Encontrado: 65,2 7,8 15,1 5,8

30 Etapa B: 7-etilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno

1 Se disuelven 0,96 g del producto obtenido en  
la etapa A en una mezcla de 10 cm<sup>3</sup> de etanol y 2 cm<sup>3</sup> de  
carbonato de sodio 2 N, se añade seguidamente, con len-  
titud, 1 g de borohidruro de sodio y se agita durante 30  
5 minutos a 20°C. Se añaden 30 cm<sup>3</sup> de agua, se evapora el  
etanol, se enfría y se extrae con cloruro de metileno.  
Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora  
hasta sequedad. Se recoge el residuo en éter isopropílico  
y se filtran con succión los cristales obtenidos.

10 Se obtienen 0,5 g del isómero  $\beta$ -OH del pro-  
ducto esperado. Punto de fusión: 131°C.

Se llevan hasta sequedad las aguas madres de  
cristalización antes obtenidas y se obtienen 0,4 g del  
isómero  $\alpha$ -OH del producto esperado, amorfo.

15 Ejemplo 13: Difumarato de 7-(4-metil-piperaz-  
in-1-il)-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

Se disuelven 9 g de 7-(4-metil-piperazin-1-il)-  
-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 180  
cm<sup>3</sup> de dioxano, se lleva a reflujo y se añaden 18 cm<sup>3</sup> de  
20 ácido sulfúrico 18 N. Se mantiene el reflujo durante 30  
minutos, se concentra, se enfría 20°C, se añaden 100 cm<sup>3</sup>  
de mezcla de hielo-agua, se lava con acetato de etilo,  
se alcaliniza la fase acuosa por adición de amoníaco con-  
centrado, se extrae con cloruro de metileno, se seca la  
25 fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtienen  
6,2 g de producto esperado en forma básica.

Se recoge la base con 80 cm<sup>3</sup> de metanol, se  
añaden 6 g de ácido fumárico, se deja cristalizar duran-  
te algunas horas, se filtran con succión los cristales,  
30 se les recrystaliza en metanol y se obtienen 9 g de pro-

ducto esperado. Punto de fusión : 210°C.

Análisis: C<sub>24</sub> H<sub>30</sub> N<sub>2</sub> O<sub>8</sub>

Calculado: C % 60,75 H % 6,37 N % 5,90

Encontrado: 60,6 6,4 5,7

El 7-(4-metil-piperazin-1-il)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno de partida se obtiene de la manera siguiente:

Etapa A : 7-(4-metil-piperazin-1-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno

Se disuelven 6,32 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/benzociclohepteno en 40 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade en 5 minutos una solución de 8 g de N-metil-piperazina en 80 cm<sup>3</sup> de etanol, se agita durante 4 horas a 20°C, se evapora hasta sequedad, se recoge con ácido clorhídrico 0,5 N, se lava la solución con acetato de etilo, se alcaliniza por adición de amoníaco concentrado, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se evapora el disolvente. Se obtienen 8,8 g de producto esperado.

Etapa B: 7-(4-metil-piperazin-1-il)-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/-benzociclohepteno.

Se disuelven 8,8 g del producto obtenido en la etapa A en 88 cm<sup>3</sup> de etanol y 8,8 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden en 20 minutos, a 22-26°C, 8,8 g de borohidruro de sodio, se agita durante 1 hora a 20°C, se evapora el etanol, se añade agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 9 g de producto bruto esperado, utilizado tal como está para la continuación de la síntesis. (El producto obtenido es una mezcla de isómeros 5 $\alpha$  y 5 $\beta$ -OH).

1 Ejemplo 14 : Clorhidrato de 7-alilamino-6,7-  
-dihidro/5H/benzociclohepteno.

5 Se disuelven 6,2 g de 7-alilamino-5-hidroxi-  
-6,7,8,9--tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 124 cm<sup>3</sup> de  
dioxano a reflujo, se añaden 12,4 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico  
18 N y se mantiene el reflujo durante 30 minutos. Se en-  
fría, se concentra a 40 cm<sup>3</sup>, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua  
helada, se lava la fase acuosa con acetato de etilo, se  
10 alcaliniza por adición de amoníaco concentrado, se extrae  
con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con  
agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen  
4,5 g de producto esperado en forma básica.

15 Se disuelve este producto en 5 cm<sup>3</sup> de acetato  
de etilo y se añade, a 15-20°C, una solución saturada de  
ácido clorhídrico en acetato de etilo. Se evapora segui-  
damente el disolvente, se cristaliza el residuo en isopro-  
panol, se le recristaliza en metiletilcetona y se obtienen  
3,6 g de producto esperado. Punto de fusión: 148°C.

Análisis: C<sub>14</sub> H<sub>18</sub> Cl N.

20 Calculado: C % 71,32 H % 7,69 Cl % 15,04 N % 5,94

Encontrado: 71,2 7,9 14,8 5,9

El 7-alilamino-5-hidroxi-6,7,8,9--tetrahidro  
/5H/benzociclohepteno de partida se obtiene de la manera  
siguiente:

25 Etapa A : Clorhidrato de 7-alilamino-5-oxo-6,7,8,9-

-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

30 Se disuelven 6,33 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/  
benzociclohepteno en 30 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade seguida-  
mente una solución de 4,6 g de alilamina en 46 cm<sup>3</sup> de eta-

1        nol, se agita durante 1 hora a 20°C y se evapora hasta  
sequedad. Se recoge el aceite obtenido con 30 cm<sup>3</sup> de  
etilo, se añade una solución saturada de ácido clorhídri-  
co en acetato de etilo, se filtran con succión los cris-  
5        tales y se obtienen 7,3 g de producto esperado. Punto de  
fusión: 170°C.

Etapa B : 7-alilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/ben-  
-----  
zociclohepteno  
-----

10        Se disuelven 7,3 g del producto obtenido en  
la etapa A en 73 cm<sup>3</sup> de etanol y 7,3 cm<sup>3</sup> de agua, se en-  
fría y se añaden en 30 minutos, a 15°C, 7,3 g de boro-  
hidruro de sodio. Se agita durante 1 hora a 20°C, se  
neutraliza con ácido clorhídrico y luego se alcaliniza  
15        por adición de carbonato de sodio concentrado. Se eva-  
pora el etanol, se añade agua, se extrae con cloruro de  
metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca  
y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 6,2 g de pro-  
ucto esperado. El producto obtenido es una mezcla de  
20        isómeros 5 $\alpha$ - y 5 $\beta$ -OH).

Ejemplo 15: Fumarato de di-/7-(pirrolidin-1-  
-il)-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

25        Se agita durante 5 minutos a 220°C una mezcla  
de 5 g de 5-hidroxi-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahi-  
dro/5H/benzociclohepteno y 5 g de sulfato ácido de po-  
tasio anhidro. Se enfría a 25°C, se recoge con agua,  
se lava con éter, se alcaliniza por adición de amoníaco  
concentrado, se extrae con cloruro de metileno, se seca  
y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 3,3 g del pro-  
30        ducto bruto.

1 Se disuelven los 3,3 g de producto bruto arriba obtenido en 25 cm<sup>3</sup> de isopropanol y se añaden 870 mg de ácido fumárico. Se calienta hasta disolución, luego se mantiene durante 2 horas a 20°C, se filtra con succión, se  
5 lava con isopropanol y luego con éter. Se obtienen 1,75 g de producto esperado (punto de fusión 190°C, luego 200°C) que se puede recrystalizar en metanol. Punto de fusión inalterado.

Análisis: C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

10 Calculado: C% 75,24 H% 7,80 N% 5,16

Encontrado: . 75,0 8,2 5,1

El 5-hidroxi-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno de partida se obtiene de la manera siguiente:

15 Etapa A : 5-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

20 Se disuelven 7,9 g de 5-oxo-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 30 cm<sup>3</sup> de etanol y se añade una solución de 7,1 g de pirrolidina en 30 cm<sup>3</sup> de etanol. Se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se evapora hasta sequedad y se obtienen 11,5 g de producto esperado.

25 Etapa B : 5-hidroxi-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno

30 Se disuelven 11,5 g del producto obtenido en la etapa A en 11,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 11,5 cm<sup>3</sup> de agua, se enfría a 10°C y se añaden lentamente 5,75 g de borohidruro de sodio. Se agita durante 1 hora a 20°C, se evapora el

1 etanol y se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 11,35 g de producto esperado.

5 Ejemplo 16: Clorhidrato de 2-cloro-7-metilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno

Se lleva a reflujo una solución de 3,7 g de 3-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 37 cm<sup>3</sup> de dioxano, se añaden 7,4 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado, se mantiene el reflujo durante 10 20 minutos, se enfría a 20°C y se añaden 50 cm<sup>3</sup> de agua y luego se alcaliniza por adición de lejía de sosa. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 3,5 g de producto, que se disuelven en 5 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se añade 15 a 10°C una solución de gas clorhídrico en acetato de etilo, se filtran con succión los cristales formados y se obtienen 3,3 g de producto esperado. Punto de fusión: 195°C, idéntico al producto descrito en el Ejemplo 10.

20 El 3-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno de partida se obtiene de la manera siguiente:

Etapa A : 3-cloro-5-oxo-8,9-dihidro/5H/benzociclohepteno

25 Se disuelven 7,1 g de 3-cloro-benzosuberona (descrita en J. Chem. Soc. C. 2176 - 1969) en 10,5 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se añaden a 80°C en 10 minutos, 12 g de perbromuro de piridinio en 10 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se mantiene a 80°C durante 15 minutos, se introduce esta 30 solución en 20 minutos a 120°C en una mezcla de 7 cm<sup>3</sup> de

1 dimetilformamida, 12,4 g de carbonato de litio y 10 g de  
bromuro de litio. Se mantiene con agitación a 120°C du-  
rante 2 horas y 20 minutos, se enfría a 50°C, se vierte  
5 sobre una mezcla de 60 cm<sup>3</sup> de agua, 120 g de hielo y 23  
cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico, se extrae con éter, se lava con  
agua, se seca, se trata con carbón activo, se filtra y  
se evapora el disolvente. Se obtienen 7 g de producto bru-  
to esperado, utilizado tal como está para la etapa siguien-  
te.

10 Se puede purificar el producto por cromato-  
grafía sobre sílice eluyendo con la mezcla de ciclohexano-  
-acetato de etilo (8,2) y recristalización en éter. Punto  
de fusión: 55°C.

15 Etapa B: Clorhidrato de 3-cloro-5-oxo-7-metil-  
amino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

20 Se añaden a 20°C, 60 cm<sup>3</sup> de una solución eta-  
nólica de monometilamina 5 N a una solución de 9 g de  
producto obtenido en la etapa A en 50 cm<sup>3</sup> de etanol. Se  
agita durante una hora, se evapora hasta sequedad, se re-  
coge con ácido clorhídrico N y se lava con éter. Se en-  
fría a 10°C, se alcaliniza por adición de amoníaco con-  
centrado, se extrae con éter, se lava con agua, se seca,  
se trata con carbón activo, se filtra y se evapora hasta  
25 sequedad. Se obtienen 7,6 g de producto, que se disuel-  
ven en 5 cm<sup>3</sup> de metanol. Se enfría a 10°C, se añade una  
solución de gas clorhídrico en acetato de etilo, se fil-  
tran con succión los cristales formados y se obtienen 4,6  
g de producto esperado. Punto de fusión: 218°C.

30 Etapa C: 3-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-

1 -6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

5 Se ponen en suspensión los 4,6 g de producto obtenido en la etapa B en 100 cm<sup>3</sup> de agua, se enfría a 10°C y se añade lejía de sosa. Se extrae con cloruro de metileno, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 4 g de producto oleoso que se disuelven en 40 cm<sup>3</sup> de etanol y 4 cm<sup>3</sup> de agua. Se añaden seguidamente, a 20°C, 2 g de borohidruro de sodio y se mantiene bajo agitación durante una hora. Se evapora hasta sequedad, se recoge con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se lava con éter isopropílico y se obtienen 3,7 g de producto esperado. Punto de fusión 90°C.

10 Ejemplo 17: Fumarato de 2-cloro-7-dimetilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

15 Se introducen 4,7 g de clorhidrato de 2-cloro-7-metilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (preparado tal como se indica en el Ejemplo 16) en 47 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se añaden 7,7 cm<sup>3</sup> de formaldehído en solución acuosa al 40% y luego 4,5 g de cianoborohidruro de sodio. Se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se añade ácido acético hasta pH 7, se agita de nuevo durante 45 minutos a la temperatura ambiente y se lleva a sequedad bajo vacío.

20 Se obtienen 2,6 g de 2-cloro-7-dimetilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite.

25 Por adición de ácido fumárico en metanol se obtienen 3,3 g de fumarato de 2-cloro-7-dimetilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno. Punto de fusión 160°C.

30 Análisis: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl N, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> = 337,795

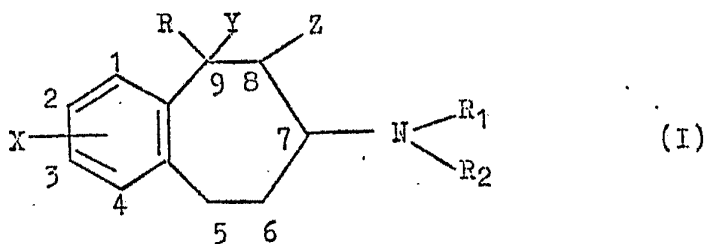


1 hidro/5H/benzociclohepteno 25 mg  
- Excipiente c.s. para un comprimido  
terminado con 200 mg  
5 (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, es-  
tearato de magnesio).

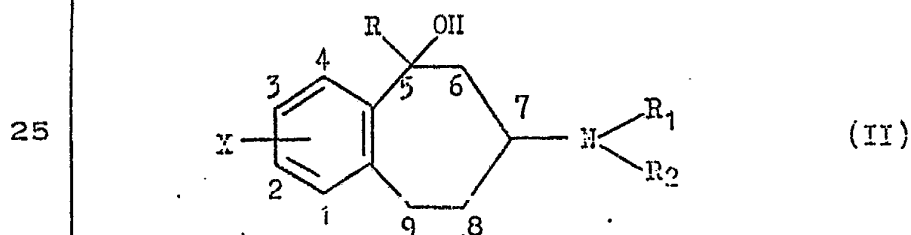
10 - REIVINDICACIONES -

15 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

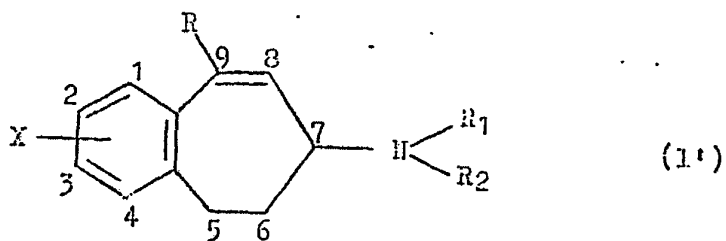
20 1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de aminobenzociclohepteno y de sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula I :



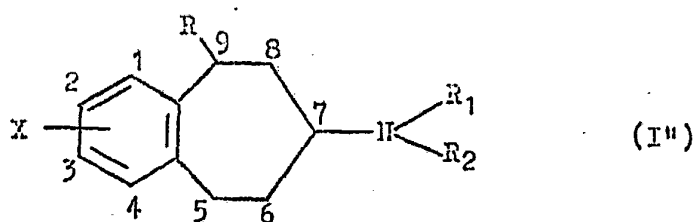
1 en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo  
de halógeno con excepción de flúor, estando dicho átomo de  
halógeno en posición 2 ó 4 en el núcleo fenilo; Y representa  
un átomo de hidrógeno o forma con Z un doble enlace carbo-  
5 no-carbono; Z representa un átomo de hidrógeno o forma con  
Y un doble enlace carbono-carbono; R. representa un átomo  
de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5  
átomos de carbono o un radical fenilo, eventualmente sus-  
tituído con un átomo de flúor o cloro, un radical metilo  
10 o metoxi; R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical  
alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radi-  
cal alquenilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono; R<sub>2</sub>  
representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos  
de carbono, un radical alquenilo que contiene de 2 a 5 áto-  
15 mos de carbono o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman conjuntamente con el átomo  
de nitrógeno N un heterociclo saturado que contiene de 4 a  
6 átomos de carbono, que puede llevar, si se desea, otro  
heteroátomo y que igualmente puede estar sustituído con  
un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbo-  
20 no, estando caracterizado dicho procedimiento porque se  
deshidrata un producto de fórmula:



30 en la cual X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indi-  
cados, para obtener un producto de fórmula I'



10 en la cual  $X$ ,  $R$ ,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados y porque, o bien se aísla y si se desea se salifica este último, o bien se reduce dicho producto de fórmula I' para obtener un producto de fórmula I'':



20 en la cual  $X$ ,  $R$ ,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados ya indicados, y porque se aísla y si se desea se salifica este último.

25 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se preparan derivados que responden a la fórmula I de la reivindicación 1<sup>a</sup>, así como sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos, fórmula I, en la cual  $X$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,  $R$  representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo;  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo, propio o ali-

30 lo;  $R_2$  representa un radical metilo, etilo, propilo o

alilo, o  $R_1$  y  $R_2$  forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazinilo o N-metil-piperazinilo.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación  
5 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se preparan derivados que responden a la fórmula I según la reivindicación 2<sup>a</sup>, así como sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical fenilo;  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo o alilo;  $R_2$  representa un radical metilo,  
10 etilo o alilo; o  $R_1$  y  $R_2$  forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino o N-metil-piperazinilo.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación  
15 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se preparan derivados que responden a la fórmula I según la reivindicación 3<sup>a</sup>, así como sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y  $R_2$  representa un radical metilo,  
20 etilo o alilo.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según una cualquiera de  
las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque: a) la deshidratación del producto de fórmula II se efectúa, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, por  
25 medio de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o por medio de bisulfato de potasio o por calentamiento en hexametapol; b) la reducción del producto de fórmula I' se efectúa por medio de hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador tal como paladio.

30 6<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de nuevos

derivados de amino-benzociclohepteno.

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

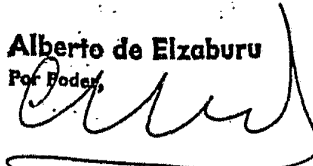
Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.AGO.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poderes



5

10

15

20

25

30

30077

MPB.-