



ES	11	NUMERO	A1
	21	450.666	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		13-8-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.593
1697-E

40	PRIORIDADES:	42	FECHA	43	PAIS
	31	NUMERO			
		75-25398	14-8-75		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K, C07C		

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS NUEVOS DERIVADOS DEL AMI HOMETILBENZOCICLOHEPTENO"	

71	SOLICITANTE (S)
ROUSSEL-UCLAF	

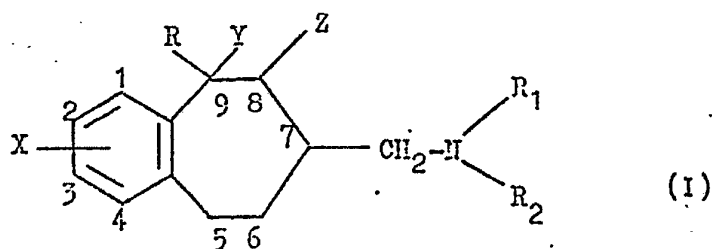
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Bd. des Invalides, 75323 París, Francia

72	INVENTOR (ES)
Lucien Nedelec, André Pierret, Claude Dumont y Marie-Hélène Kannengiesser	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

1 La presente invención tiene por objeto un pro-
 cedimiento de preparación de nuevos derivados del aminome-
 tilbenzociclohepteno y de sus sales de adición con los áci-
 dos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a
 5 la fórmula general I:



10 en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de
 halógeno, con excepción del flúor, encontrándose dicho áto-
 mo de halógeno en posición 2 ó 4 en el núcleo de fenilo;

15 R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que
 contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo, si
 viene al caso sustituido por un átomo de flúor o de cloro,
 un radical metilo o metoxi, un radical bencilo; o bien R
 representa con Y un radical bencilideno; Y representa un
 20 átomo de hidrógeno o, con R, un radical bencilideno, ó Y
 forma con Z un doble enlace carbono-carbono; Z representa
 un átomo de hidrógeno o forma con Y un doble enlace carb-
 no-carbono; R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un
 25 átomo de hidrógeno o un radical metilo, bien entendido que
 cuando R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, R repre-
 senta igualmente un átomo de hidrógeno.

30 En la fórmula I y en lo que sigue, X represen-
 ta con preferencia un átomo de cloro o de bromo, y el tér-
 mino radical alcohilo que contiene de 1 a 3 átomos de car-
 bono designa un radical metilo, etilo, propilo o isopropi-

1 lo.

Las sales de adición con los ácidos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acé-
5 tico, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico y arilsulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, se pueden citar particularmente los derivados que responden a la fórmula I anterior
10 así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la que X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, R representa un átomo de hidró-
15 geno, un radical metilo, un radical fenilo, un radical bencilo o R representa con Y un radical bencilideno, teniendo Y, Z, R₁ y R₂ el significado ya indicado.

Se pueden citar igualmente los derivados que responden a la fórmula I anterior así como sus sales de ad-
20 ción con los ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la que X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, R representa un átomo de hidrógeno, Y representa un átomo de hidrógeno o forma con Z un doble enlace carbono-carbono, Z representa un átomo de hidrógeno o forma con Y un doble
25 enlace carbono-carbono, teniendo R₁ y R₂ el significado ya indicado.

Es innecesario decir que los productos que responden a la fórmula I arriba indicada en la que R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo, o un radical bencilo, e Y represen-
30

1 ta un átomo de hidrógeno o R representa con Y un radical
bencilideno, se pueden presentar en dos formas isómeras de-
signadas en lo que sigue isómeros A y B.

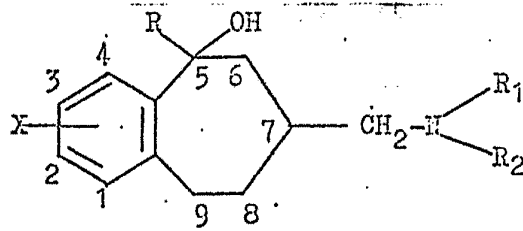
5 La invención concierne, bien entendido, tanto
a las formas racémicas que pueden ser desdobladas por los
métodos conocidos, como a los isómeros A y B de estos nue-
vos productos.

Entre los productos obtenidos por el procedi-
miento objeto de la invención, se pueden citar los produc-
10 tos descritos en los ejemplos, y más particularmente:

- El 7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.
- El 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.
- El 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohep-
teno.
- 15 - El 2-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohep-
teno.
- El 4-cloro-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclo-
hepteno.
- El 4-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohep-
20 teno.

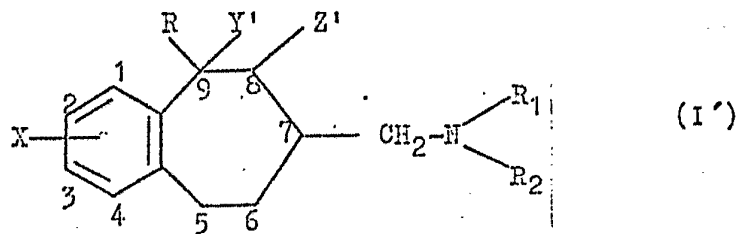
así como sus sales de adición con los ácidos minerales u
orgánicos.

El procedimiento de preparación de los nuevos
derivados definidos por la fórmula I anterior, así como de
25 sus sales, se caracteriza por el hecho de que se deshidrata
un producto de fórmula II:



5

en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, para obtener un producto de fórmula:

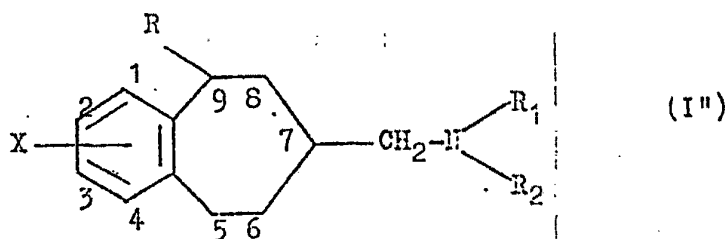


15 en la cual X, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo, si viene al caso sustituido por un átomo de flúor o de cloro, un radical metilo o metoxi, un radical bencilo, o bien R

20 representa con Y' un radical bencilideno, Y' representa con R un radical bencilideno o forma con Z' un doble enlace carbono-carbono, Z' representa un átomo de hidrógeno o forma con Y' un doble enlace carbono-carbono, y por el hecho de que,

25 - o bien se aísla y, si se desea, se salifica este último, - o bien se reduce dicho producto de fórmula I' para obtener el producto de fórmula:

30



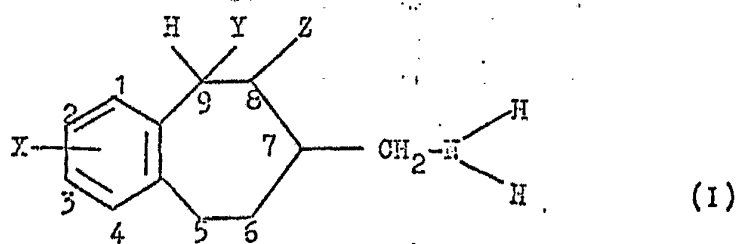
en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, después de lo cual se aísla y, si se desea, se salifica este último.

10 En las condiciones preferentes de realización de la invención, el procedimiento de preparación arriba descrito se caracteriza por el hecho de que:

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 el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, en el seno de un disolvente orgánico tal como el dioxano, o por medio del bisulfato de potasio o del hexametapol.

20 b) La reducción del producto de fórmula I' se efectúa por medio de hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador tal como el paladio.

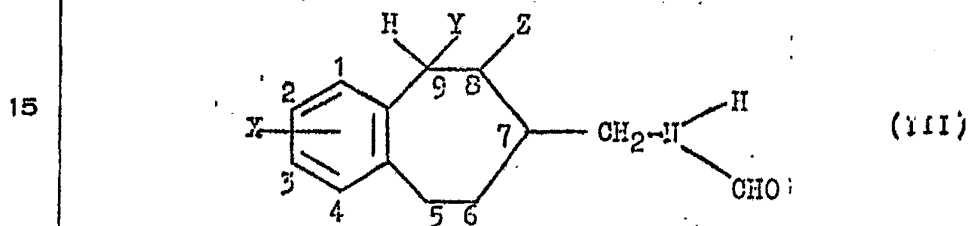
25 La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los derivados definidos por la fórmula I anterior, así como de sus sales, fórmula en la cual R representa un átomo de hidrógeno, R₂ un radical metilo, X, Y, Z y R₁ tienen el significado ya indicado, que consiste en preparar en primer lugar, según el procedimiento indicado arriba, un derivado de fórmula:



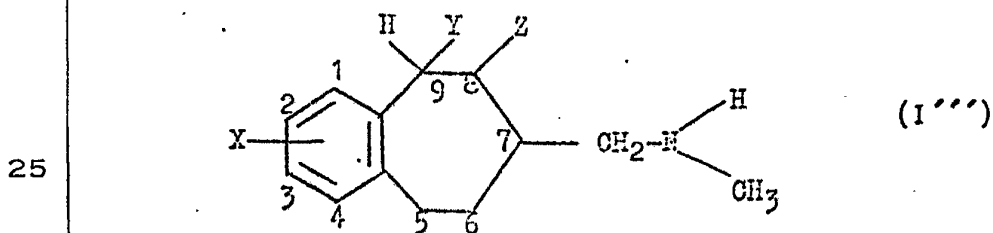
5 (con R, R₁, R₂ = H)

en la cual X, Y y Z tienen el significado ya indicado, caracterizándose dicho procedimiento por el hecho de que se somete dicho producto de fórmula I así preparado,

10 - bien sea a la acción del ácido fórmico, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, para obtener un producto de fórmula:



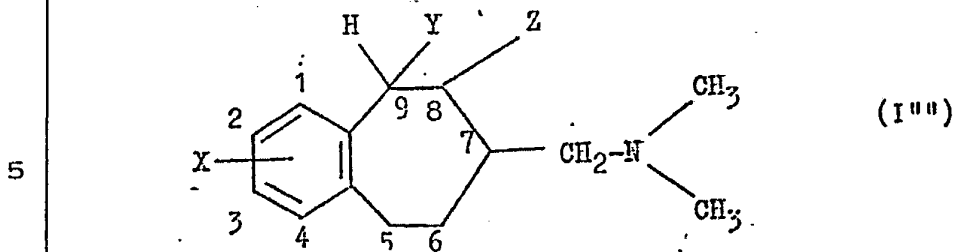
en la cual X, Y y Z tienen el significado ya indicado, y
20 luego se reduce este último, para obtener un producto de fórmula:



en la cual X, Y y Z tienen el significado ya indicado, producto que se puede salificar si se desea,

30 - bien sea a la acción del aldehído fórmico y del cianoboro

1 hidruro de sodio para obtener un producto de fórmula:



en la cual X, Y y Z tienen el significado ya indicado, producto que se puede salificar si se desea.

10 En las condiciones preferentes de realización de la invención, el procedimiento de preparación arriba descrito se caracteriza por el hecho de que:

15 a) La reacción del producto de fórmula I con el ácido fórmico, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como el acetato de etilo.

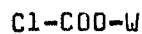
20 b) La reducción del producto de fórmula III se efectúa por medio de un agente reductor tal como el hidruro de aluminio y litio, en el seno de un disolvente orgánico tal como el tetrahidrofurano.

c) La reacción del producto de fórmula I con el aldehído fórmico y el cianoborohidruro de sodio se efectúa a la temperatura ambiente, en el seno de un disolvente orgánico tal como el tetrahidrofurano y en presencia de acetonitrilo.

25 La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los derivados definidos por la fórmula I anterior, así como de sus sales, fórmula en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno, R_2 representa un radical metilo, R, X, Y y Z tienen el significado ya indicado, que consiste en preparar en primer lugar, según el pro-

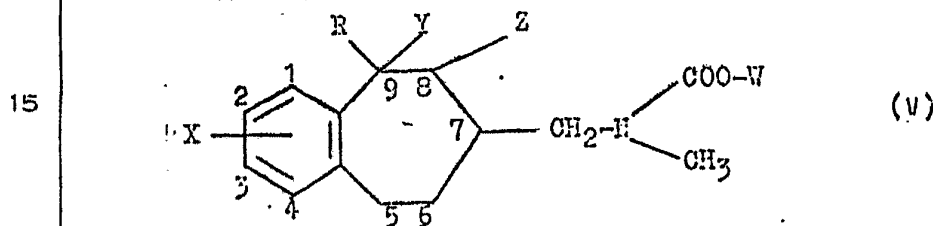
30

1 cedimiento arriba indicado, un producto de fórmula I en la
 2 cual R_1 y R_2 representan un radical metilo, y R , X , Y y Z
 3 tienen el significado ya indicado, caracterizándose dicho
 4 procedimiento por el hecho de que se somete dicho producto
 5 de fórmula I así preparado a la acción de un cloroformiato
 de alcoholo de fórmula:



(IV)

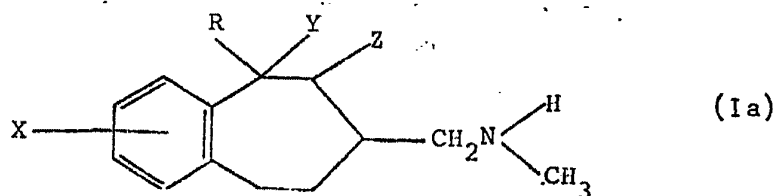
10 en la cual W representa un radical alcoholo que contiene
 de 1 a 3 átomos de carbono, para obtener un producto de fó
 mula:



20 en la cual X , R , Y , Z y W tienen el significado ya indica
 do, y luego se hidroliza este último en medio alcalino para
 obtener un producto de fórmula I en la cual R_1 representa
 un átomo de hidrógeno, R_2 representa un radical metilo, y
 R , X , Y y Z tienen el significado ya indicado, producto que
 se puede salificar si se desea.

25 Los productos de fórmula I, en la cual R_1 y R_2
 representan un radical metilo, y X , R , Y y Z tienen el sig
 nificado previamente indicado, pueden prepararse también
 por un procedimiento, caracterizado por el hecho de que se
 hace reaccionar un producto de fórmula Ia:

30



en la cual X, R, Y y Z tienen el significado previamente citado,

bien sea con un halogenuro de fórmula XX:

10



en la cual Hal representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo,

15 bien sea con el formaldehído y el cianoborohidruro de sodio, para obtener el producto buscado.

Los derivados de fórmula I presentan un carácter básico. Se pueden preparar ventajosamente las sales de adición de estos derivados haciendo reaccionar, en proporciones sensiblemente estequiométricas, un ácido mineral u orgánico con dichos derivados.

Las sales pueden prepararse sin aislar las bases correspondientes.

25 Los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención, poseen propiedades farmacológicas muy interesantes; están dotados particularmente de notables propiedades de acuerdo con los ensayos de actividad antidepresiva.

30 Estas propiedades justifican la utilización de los derivados del aminometilbenzociclohepteno de fórmula

1 la I y de sus sales de adición con los ácidos farmacéutica-
mente aceptables, como medicamentos.

Entre estos medicamentos, se pueden citar, con
preferencia, los que están constituidos por los nuevos deri
5 vados del aminometilbenzociclohepteno 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, un radical fenilo, un radical bencilo o
bien R representa con Y un radical bencilideno, teniendo
10 Y, Z, R₁ y R₂ el significado ya indicado, así como por sus
sales de adición con los ácidos farmacéuticamente acepta-
bles.

Entre éstos, pueden citarse particularmente
los que responden a la fórmula I anterior en la que X re-
15 presenta un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, R repre-
senta un átomo de hidrógeno, Y representa un átomo de hi-
drógeno o forma con Z un doble enlace carbono-carbono, Z
representa un átomo de hidrógeno o forma con Y un doble en-
lace carbono-carbono, teniendo R₁ y R₂ el significado ya
20 indicado, así como sus sales de adición con los ácidos far-
macéuticamente aceptables.

Entre estos últimos, se pueden citar muy par-
ticularmente los productos cuyos nombres se indican a con-
tinuación:

- 25 - El 7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.
- El 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.
- El 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohep-
teno.
- El 2-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohep-
30 teno.

- 1 - El 4-cloro-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro[5H]benzociclohepteno.
- El 4-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro[5H]benzociclohepteno,

5 así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables.

Estos medicamentos hallan empleo, por ejemplo, en el tratamiento de las depresiones, de la melancolía, de las psicosis maníaco-depresivas, de las depresiones reaccionales y por agotamiento, y de las depresiones neuróticas.

10 La dosis usual, variable según el producto utilizado, el paciente tratado y la afección de que se trate, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 300 mg por día, por vía oral, en el caso del hombre.

15 Los nuevos derivados de fórmula I arriba indicados y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno al menos de dichos derivados o una al menos de dichas sales.

20 Como medicamentos, los nuevos derivados del aminometilbenzociclohepteno de fórmula I y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva o parenteral.

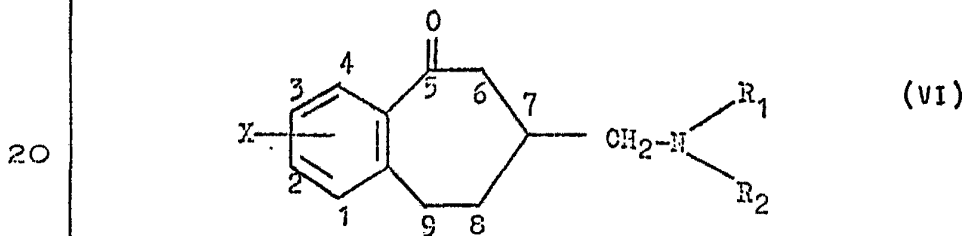
25 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y pueden presentarse en las formas farmacéuticas utilizadas corrientemente en medicina humana, como por ejemplo, los comprimidos, simples o transformados en grageas, las cápsulas de gelatina, los granula-

30

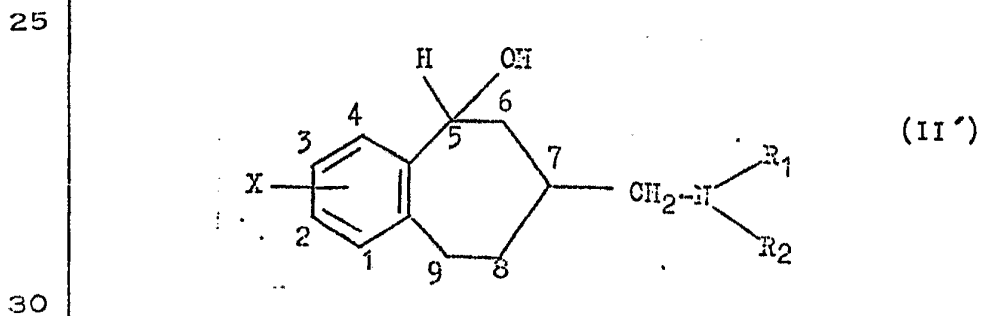
1 dos, los supositorios, y las preparaciones inyectables; y
 las mismas se preparan de acuerdo con los métodos usuales.
 El o los principios activos se pueden incorporar a aquéllas
 en excipientes habitualmente empleados en estas composicio-
 5 nes farmacéuticas, tales como el talco, la goma arábiga,
 la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la mante-
 ca de cacao, los vehículos acuosos o no, los cuerpos gra-
 sos de origen animal o vegetal, los derivados parafínicos,
 los glicoles, los diversos agentes humectantes, dispersan-
 10 tes o emulsificantes, y los agentes de conservación.

Los productos de fórmula II en la cual X y R
 tienen el significado ya indicado, R₁ representa un átomo
 de hidrógeno o un radical metilo y R₂ representa un radical
 metilo, se pueden preparar por un procedimiento caracteri-
 15 zado por el hecho de que:

- o bien se reduce un producto de fórmula:



en la cual X, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado,
 para obtener un producto de fórmula:

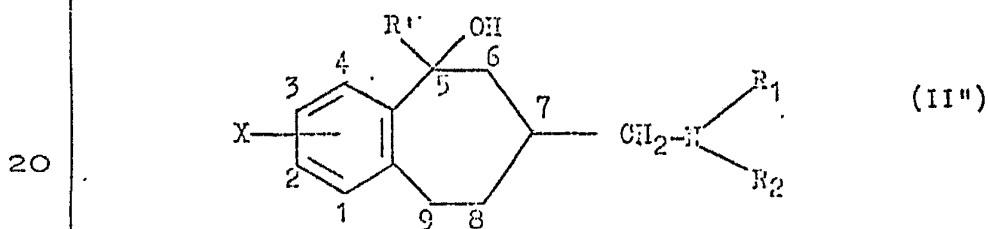


1 en la cual X, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado
(producto de fórmula II en la que R representa un átomo de
hidrógeno),

5 - o bien se hace reaccionar un producto de fórmula VI en la
que X, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, con un
compuesto organometálico de fórmula:

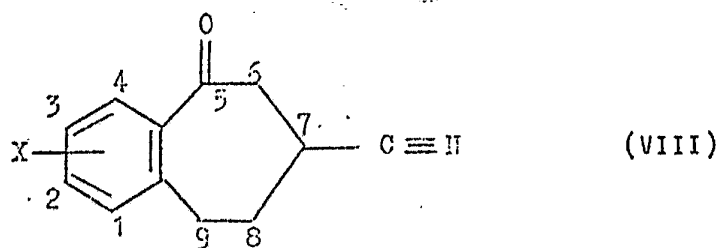


10 en la cual R' representa un radical alcoholo que contiene
de 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo, si viene al
caso sustituido por un átomo de flúor o de cloro, un radi-
cal metilo o metoxi o un radical bencilo, y M representa
15 un átomo de litio o un radical -Mg-Hal' en el que Hal' re-
presenta un átomo de cloro o de bromo, para obtener un pro-
ducto de fórmula:



25 en la cual X, R', R₁ y R₂ tienen el significado ya indica-
do (producto de fórmula II en la que R no representa hidró-
geno).

Los productos de fórmula II en la que R, R₁
y R₂ representan un átomo de hidrógeno, se pueden preparar
por reducción de un producto de fórmula:



5

en la cual X tiene el significado ya indicado.

Los productos de fórmula VI se pueden preparar como se indica en la solicitud de patente francesa nº 10 75-25 397, presentada el 14 de agosto de 1975.

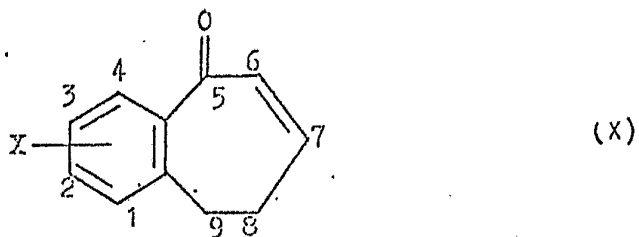
El procedimiento de preparación de estos productos se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar la cianhidrina de la acetona, de fórmula:

15



con un producto de fórmula:

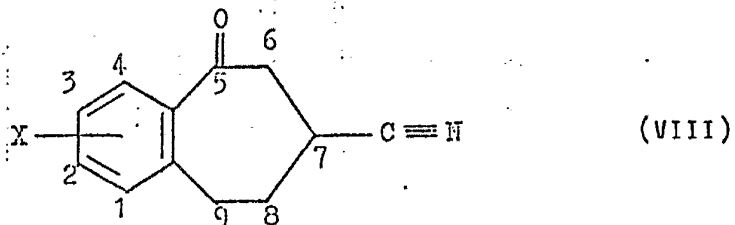
20



25

en la cual X tiene el significado ya indicado, para obtener un producto de fórmula:

30

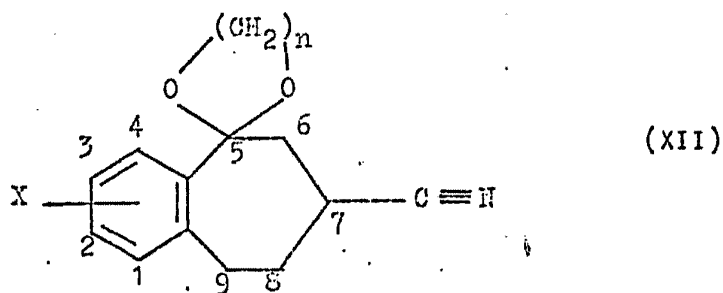


5

en la cual X, tiene el significado ya indicado, se hace reac-
cionar este último con un glicol de fórmula:

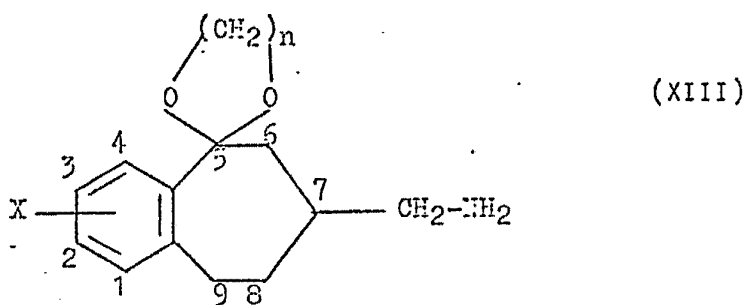


en la cual n representa un número entero igual a 2 ó 3, en
presencia de un ortoformiato de alcohol inferior y de un
ácido arilsulfónico para obtener un producto de fórmula:



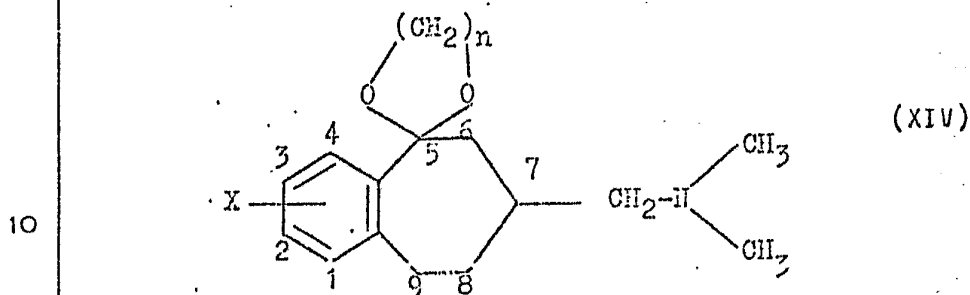
20

en la cual X y n tienen el significado ya indicado, se re-
duce este último para obtener un producto de fórmula:



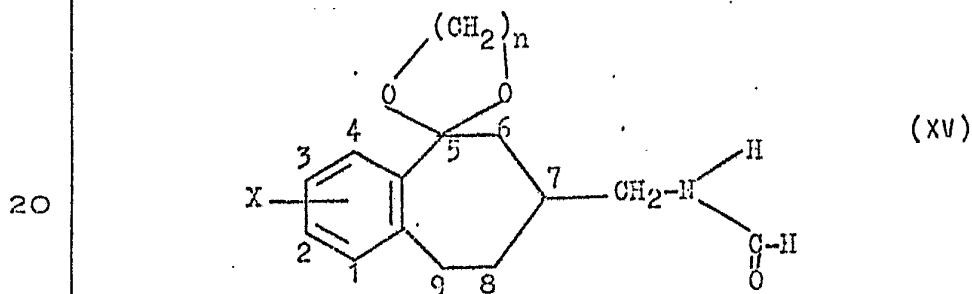
1 en la cual X y n tienen el significado ya indicado, y por el hecho de que,

- o bien se somete este último a la acción del formaldehído y del cianoborohidruro de sodio, para obtener un producto
5 de fórmula:



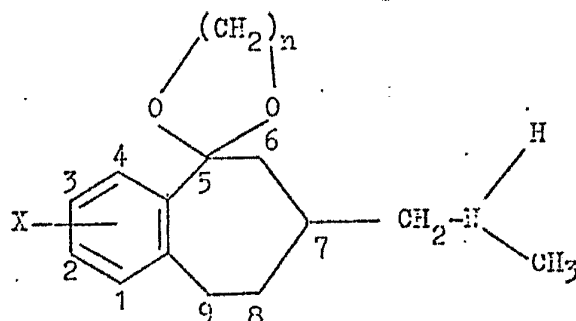
en la cual X y n tienen el significado ya indicado,

- o bien, se hace reaccionar dicho producto de fórmula
15 XIII con el ácido fórmico en presencia de dicitclohexilcarbodiimida para obtener un producto de fórmula:



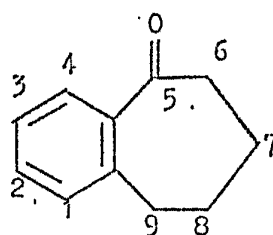
en la que X y n tienen el significado ya indicado, se redu
ce en caliente dicho producto de fórmula XV para obtener
25 un producto de fórmula:

30

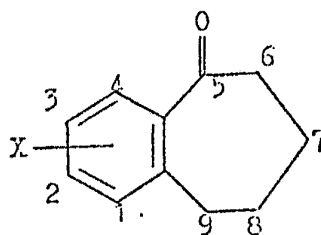


en la que X y n tienen el significado ya indicado, y se hidroliza luego el producto de fórmula XIV o el producto de fórmula XVI para obtener el producto correspondiente de fórmula VI en la que X tiene el significado ya indicado.

Los productos de fórmula X, en la que X representa un átomo de halógeno con excepción del flúor, cuando no son conocidos, se pueden preparar por un procedimiento caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un agente de halogenación sobre un producto de fórmula XVII:

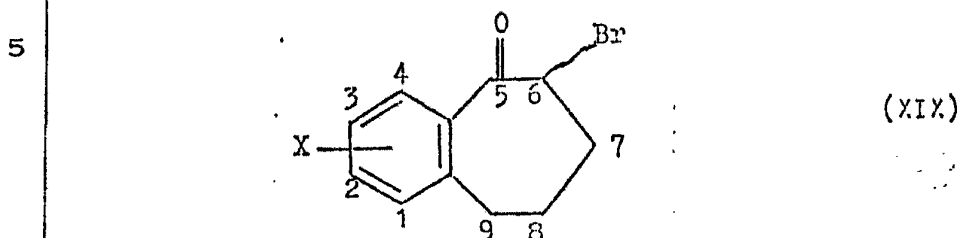


para obtener un producto de fórmula:



30 en la que X representa un átomo de halógeno con excepción

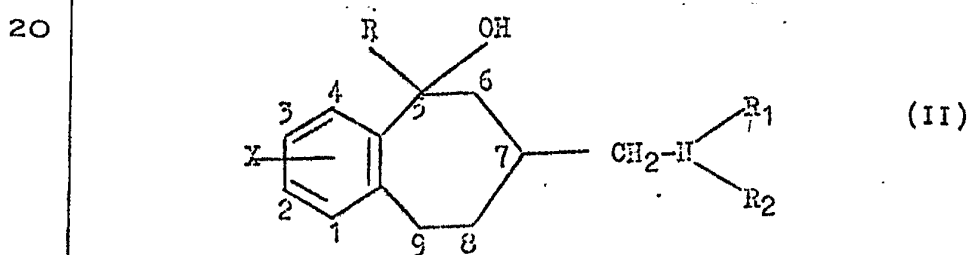
1 del flúor, se somete este último a la acción del bromuro
cúprico, del bromo o de un complejo bromado, para obtener
un producto de fórmula XIX:



10 en la que X representa un átomo de halógeno con excepción
del flúor, y luego se elimina bromuro de hidrógeno de dicho
producto de fórmula XIX, para obtener el producto de fórmu-
la X buscado.

15 El procedimiento de la invención permite pre-
parar, como productos industriales nuevos, útiles particu-
larmente para la preparación de los derivados que respon-
den a la fórmula I, los productos siguientes:

- los productos de fórmula:

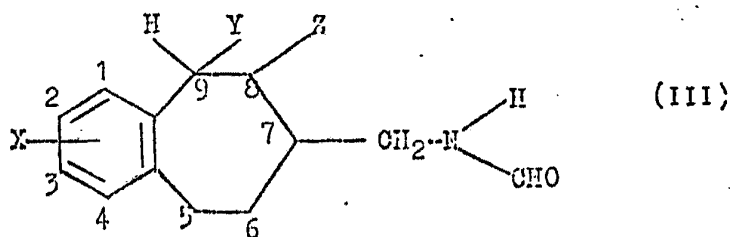


25 en la que X, R, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado
y particularmente los isómeros A y B de 5-hidroxi-7-amino-
metil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepteno, el 5-hidroxi-
-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepte-
30 no, los isómeros A y B del 5-hidroxi-7-metilaminometil-

1 -6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno, los isómeros A y
 B del 7-dimetilaminometil-5-hidroxi-5-fenil-6,7,8,9-tetra
 hidro/5H/benzociclohepteno, el 5-bencil-7-dimetilaminome
 til-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno, el
 5 3-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzo
 ciclohepteno, el 1-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-te
 trahidro/5H/benzociclohepteno y el 1-cloro-5-hidroxi-7-me
 tilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

- Los productos de fórmula:

10

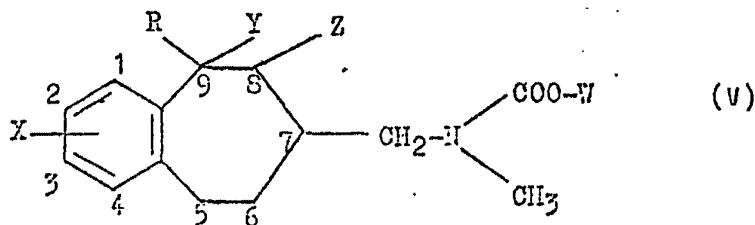


15

en la que X, Y y Z tienen el significado ya indicado y par
 ticularmente el 7-formilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzoci
 clohepteno, y el 2-cloro-7-formilaminometil-6,7-dihidro
 20 /5H/benzociclohepteno.

- Los productos de fórmula:

25



30

en la que X, Y, Z, R y W tienen el significado ya indicado
 y particularmente el 7-metilaminometil-N-etoxicarbonil-9-
 fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

1 Se darán ahora, a título no limitativo, ejemplos de realización de la invención.

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

Se introducen 10 g de 5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 100 cm³ de dioxano y 20 cm³ de ácido sulfúrico 18 N.

10 Se calienta a 100°C durante 1 hora, se lleva a 20°C y se vierte la mezcla de reacción en 400 cm³ de agua y de hielo y 200 cm³ de éter.

15 Se extrae con éter, se alcaliniza la fase neutra por adición de lejía de sosa y se extraen las fracciones básicas de nuevo con éter.

Se lava con agua salada, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se expulsan los disolventes a vacío.

20 Se recogen 10 g de 7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite de color marrón.
Preparación del clorhidrato:

25 Se disuelven 10 g de 7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 500 cm³ de éter y se añade luego una solución saturada de ácido clorhídrico en éter. Se filtra, se lava con éter y se seca a vacío. Se recogen 8,6 g de clorhidrato de 7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de cristales blancos. Punto de fusión = 235°C.

Análisis: C₁₂H₁₆NCl

30 Calculado: C% 68,73; H% 7,69; N% 6,68; Cl% 16,90

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

El 5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro
[5H]benzociclohepteno utilizado como producto de partida se
puede preparar como sigue:

5 Etapa A: 7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepteno-
5-ona

Se introducen 84 g de 8,9-dihidro[5H]benzoci-
clohepteno-5-ona en 1,7 litros de metanol y 170 cm³ de te-
trahidrofurano, se añaden 74 cm³ de cianhidrina de la ace-
10 tona y luego 148 cm³ de una solución acuosa al 10% de car-
bonato potásico.

Se calienta a reflujo la solución obtenida y
se mantiene así durante 3 horas. Se enfría de nuevo, se
añaden 1,5 volúmenes de acetato de etilo, y se lava con
15 agua saturada de cloruro de sodio, añadiendo el mínimo de
ácido acético para neutralizar.

Se extraen de nuevo las aguas madres de lava-
do con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre
sulfato de sodio y se destila a sequedad bajo vacío a 35-
20 40°C.

Se obtienen 107 g de 7-ciano-6,7,8,9-tetrahi-
dro[5H]benzociclohepteno-5-ona, en forma de un aceite par-
do.

Se purifica por cromatografía sobre sílice,
25 se eluye con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo, en propo-
porciones 6/4. Se aíslan 73,8 g de producto impuro, que se
cristaliza en 30 cm³ de 2,2-dimetoxipropano adicionado de
60 cm³ de éter isopropílico.

Se congela, se filtra con succión y se lava
30 con la mezcla dimetoxipropano-éter isopropílico en propor

1 ciones 1/2, reuniéndose 34,8 g de 7-ciano-6,7,8,9-tetrahi
dro/5H/benzociclohepteno-5-ona en forma de cristales blan-
cos que funden a 50°C.

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

Se introducen 3 g de 7-ciano-6,7,8,9-tetrahi
dro/5H/benzociclohepteno-5-ona en 42 cm³ de tetrahidrofura
no anhidro y se añaden en 20 minutos aproximadamente 1.235
g de hidruro de aluminio y litio.

10 Se agita durante 2 horas, se enfría en hielo
y se añaden, a una temperatura inferior a 20°C, 10 cm³ de
agua saturada de cloruro de amonio y luego 10 cm³ de agua
destilada.

15 Se filtra, se extrae con acetato de etilo, se
lava la fase orgánica con agua y se seca luego sobre sulfu
to de sodio, llevándose después a sequedad a vacío.

Se obtienen 2,186 g de 5-hidroxi-7-aminometil-
-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en forma de una
resina anaranjada que se utiliza como tal.

20

Ejemplo 2: Clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7-dihidro
/5H/benzociclohepteno

25

Etapa A: 7-formilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepte
no

Se introducen 20 g de 7-aminometil-6,7-dih
dro/5H/benzociclohepteno (obtenido en el ejemplo 1) en 600
cm³ de acetato de etilo y 48 g de dicitclohexilcarbodiimida.

30 Se enfría de nuevo a 0-5°C y se introducen, en
15 minutos aproximadamente, 9 cm³ de ácido fórmico. Se man

1 tiene durante 1 hora a 0-5°C, se filtra, se lava con acetato de etilo y se eliminan los disolventes a vacío. Se obtienen 31 g de 7-formilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite marrón que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

5 Etapa B: Clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

Se introducen 13,3 g de hidruro de aluminio y litio en 300 g de tetrahydrofurano.

10 Se enfría a 0-5°C y se añaden 14 g de 7-formilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en solución en 300 cm³ de tetrahydrofurano.

Se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría de nuevo a 0-5°C y se destruye el exceso de hidruro por adición de tetrahydrofurano al 50% en agua.

15 Se decanta, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, a continuación con agua salada, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se eliminan los disolventes a vacío.

20 Se recogen 11,7 g de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite marrón.

Preparación del clorhidrato:

Se prepara el clorhidrato por adición de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico a una solución de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en éter.

25 Se recogen 7,5 g de producto (P.f. = 224°C), que se recristaliza en isopropanol.

30 Se obtienen 6,3 g de clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de cris-

1 tales de color beige. P.f. = 228°C.

Análisis: $C_{13}H_{18}NCl$

Calculado: C% 69,78; H% 8,10; N% 6,26; Cl% 15,84

Encontrado: 69,9 8,1 6,2 16,0

5 Ejemplo 3: Clorhidrato de 7-dimetilaminometil-6,7-dihidro
5H/benzociclohepteno

Se introducen 3,68 g de 5-hidroxi-7-dimetilami-
nometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 74 cm³
de dioxano.

10 Se calienta a reflujo y se introducen 18,4
cm³ de ácido sulfúrico 18 N. Después de 15 minutos a re-
flujo, se congela y se añade luego lentamente amoníaco pas-
ta pH 10.

15 Se extrae con acetato de etilo, se lava con
agua y luego con agua salada. Se extraen las aguas de la-
vado con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas,
se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad.

20 Se recogen 2,93 g de 7-dimetilaminometil-6,7-
dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite que se
purifica por cromatografía sobre sílice. Se eluye con la
mezcla benceno-acetato de etilo-trietilamina en proporcio-
nes 4/6/1. Se aíslan 1,94 g de producto en forma de un acei-
te.

Preparación del clorhidrato:

25

Se disuelven 1,94 g de 7-dimetilaminometil-
-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 250 cm³ de éter etíli-
co.

30 Se añade gota a gota una solución saturada de
ácido clorhídrico en éter hasta que termina la precipita -

1 ción.

Se filtra con succión, se lava con éter, se se-
ca a vacío y se recogen 2,113 g de clorhidrato de 7-dimetil-
aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de
5 cristales de color beige. P.f. = 234°C.

Análisis: C₁₄H₂₀NCl

Calculado: C% 70,71; H% 8,47; N% 5,88; Cl% 14,90

Encontrado: 70,5 8,6 5,6 14,7

El 5-hidroxi-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetra-
10 hidro/5H/benzociclohepteno utilizado como producto de par-
tida puede prepararse como sigue.

Se introducen 3,77 g de 5-hidroxi-7-aminome-
til-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (obtenido como
se ha indicado en el ejemplo 1) en 19,7 g de formaldehido
15 en solución acuosa al 30% y 75 cm³ de acetonitrilo.

Se añaden 2 g de cianoborohidruro de sodio, se
agita a 20-23°C, se añaden 20 cm³ de acetonitrilo, se ca-
lienta a 60°C y se añaden 10 cm³ de tetrahidrofurano.

Se lleva la solución a 20°C y se agita duran-
20 te 30 minutos.

Se añaden 50 cm³ de agua y luego 50 cm³ de
acetato de etilo.

Se decanta, se lava la fase orgánica con agua,
se seca sobre sulfato sódico y se destila a sequedad a va-
25 cío.

Se aíslan 5 g de producto bruto que se purifi-
ca por cromatografía sobre sílice eluyendo con la mezcla
benceno-acetato de etilo-trietilamina en proporciones
4/6/1.

30 Se recogen finalmente 3,68 g de 5-hidroxi-7-

1 -dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno
en forma de un aceite incoloro.

5 Ejemplo 4: Clorhidrato de 7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetra-
hidro/5Hbenzociclohepteno.

Se introducen 3,3 g de 7-dimetilaminometil-
-6,7-dihidro/5Hbenzociclohepteno (preparado como se ha in-
dicado en el ejemplo 3) en 165 cm³ de etanol.

10 Se añaden 3,3 g de paladio al 10% sobre car-
bono, e hidrógeno (volumen absorbido, 580 cm³ en 1 hora y
45 minutos).

Se agita todavía durante 45 minutos bajo hi-
drógeno, se elimina el catalizador por filtración con suc-
ción, y se recoge el filtrado.

15 Se destila a vacío y se recogen 3 g de produc-
to bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice.
Se eluye con la mezcla éter de petróleo-trietilamina en
proporciones 95/5.

20 Se recogen 2,87 g de 7-dimetilaminometil-
-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno (P.f. = 44°C).

Preparación del clorhidrato:

25 Se disuelven 2,84 g de 7-dimetilaminometil-
-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno en 300 cm³ de éter
etílico y se añade gota a gota una solución de ácido clor-
hídrico en éter.

Se filtran con succión los cristales obteni-
dos, se lava con éter y se seca. Se recogen 3,15 g de clor-
hidrato de 7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzo-
ciclohepteno (P.f. = 250°C).

30 Análisis: C₁₄H₂₂ClN

1 Calculado: C% 70,12; H% 9,24; Cl% 14,78; N% 5,84
Encontrado: 70,4 9,4 15,0 5,8

5 Ejemplo 5: Clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7-dihidro

[5H]benzociclohepteno

1) Preparación de la base.

Se introducen 3,9 g de 5-hidroxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno en 39 cm³ de dioxano.

Se lleva a 110°C aproximadamente y se añaden 7,8 cm³ de ácido sulfúrico N/2. Se agita 15 minutos a reflujo en atmósfera de gas inerte. Se enfría rápidamente y se lleva el pH de la solución a un valor mayor que 10 añadiendo amoníaco 11 N.

Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y luego con agua saturada de cloruro de sodio.

Se extraen las aguas de lavado con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se lleva a sequedad a vacío.

Se aíslan 3,64 g de un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con la mezcla acetato de etilo-benceno-trietilamina (8/2/1).

Se recogen finalmente 3,27 g de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/[5H] benzociclohepteno en forma de un aceite amarillo.

2) Preparación del clorhidrato.

Se disuelven 2,44 g de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno en 300 cm³ de éter etílico.

1 Se añade gota a gota, bajo agitación, una solución de éter etílico saturada de ácido clorhídrico.

Se filtra con succión el producto obtenido, se lava con éter, se seca a vacío y se recristaliza en isopropanol.

5 Se recogen 2,60 g de clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5Hbenzociclohepteno en forma de cristales blancos (P.f. = 228°C), (idéntico al producto obtenido en el ejemplo 2).

10 Análisis: C₁₃H₁₈ClN

Calculado: C% 69,78; H% 8,10; N% 6,26; Cl% 15,84

Encontrado: 69,7 8,3 6,2 15,9

El 5-hidroxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno se puede preparar como sigue:

15 Etapa A: 5,5-etilendioxi-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno

20 Se introducen 15 g de 7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepten-5-ona (preparado como se ha indicado en el ejemplo 1) en 150 cm³ de etilenglicol y 15 cm³ de ortoformiato de etilo.

Se calienta a 75°C con agitación, y se añaden luego 750 mg de ácido paratoluensulfónico (monohidratado).

Al cabo de 1 hora, se introducen rápidamente 7,5 cm³ de ortoformiato de etilo.

25 Se agita durante 2 horas más a 75°C±5°C y se enfría a continuación. Se añaden 5 cm³ de trietilamina y a continuación 500 cm³ de agua, y se extrae con acetato de etilo. Se recoge la fase orgánica obtenida, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se lleva a sequedad a vacío. Se recogen 19 g de 5,5-etilendioxi-7-ciano-6,7,8,9-

30

1 -tetrahidro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite par-

do.
Etapa B: 5,5-etilendioxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetra-
hidro/5H/benzociclohepteno.

5 Se introducen 17,25 g de 5,5-etilendioxi-7-cia-
no-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 172 cm³ de
tetrahidrofurano.

Se enfría a aproximadamente 0°C y se añaden,
bajo agitación y en atmósfera de nitrógeno, en 40 minutos
10 aproximadamente 4,3 g de hidruro de aluminio y litio. Se
agita durante 2 horas dejando que la temperatura vuelva a
20-25°C, y se enfría luego nuevamente a 0° a +5°C, introdu-
ciéndose gota a gota, sin sobrepasar los +15°C, 70 cm³ de
agua saturada de cloruro amónico y 70 cm³ de agua destila-
15 da.

Se filtra, se recoge el filtrado y se extrae
con acetato de etilo. Se decanta la fase acuosa y se lava
la fase orgánica con agua saturada de cloruro sódico.

Las aguas de lavado se extraen de nuevo con
20 acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan so-
bre sulfato sódico y se destilan a sequedad bajo vacío a
40°C.

Se aíslan 16,7 g de 5,5-etilendioxi-7-aminome-
25 til-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en forma de un
aceite amarillo.

Etapa C: 5,5-etilendioxi-7-formilaminometil-6,7,8,9-tetra-
hidro/5H/benzociclohepteno.

Se introducen 18,65 g de 5,5-etilendioxi-7-
-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 615
30 cm³ de acetato de etilo.

1 Se añaden 33,1 g de dicitclohexilcarbodiimida,
se enfría a 0° a +5°C. A esta temperatura, con agitación y
en atmósfera de gas inerte, en 20 minutos aproximadamente,
se añade gota a gota una solución de 7,38 g de ácido fórmico
5 puro en 40 cm³ de acetato de etilo.

Se lava con 5 cm³ de acetato de etilo y se agi-
ta 45 minutos a 0° a +5°C, en atmósfera de nitrógeno.

Se filtra la urea, se recoge el filtrado, se
lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se destila
10 a sequedad a vacío.

Se aíslan 28,1 g de producto bruto que se cro-
matografía sobre sílice eluyendo con la mezcla acetato de
etilo-benceno-trietilamina, en proporciones 8/2/1.

Finalmente, se aíslan 19,6 g de 5,5-etilendioxi-
15 xi-7-fórmilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepte-
no, que se recrystaliza en acetato de etilo (P.f. = 135°C).

Análisis: C₁₅H₁₉NO₃

Calculado: C% 68,94; H% 7,32; N% 5,35

Encontrado: 69,2 7,1 5,3

20 Etapa D: 5,5-etilendioxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahi-
dro[5H]benzociclohepteno

Se introducen 14,2 g de hidruro de aluminio y
litio en 425 cm³ de tetrahidrofurano, se agita la suspen-
sión bajo gas inerte, se enfría a una temperatura inferior
25 a +15°C y se añade en 15 minutos una solución de 19,6 g de
5,5-etilendioxi-7-formilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]ben-
zociclohepteno en 196 cm³ de tetrahidrofurano.

Se calienta a reflujo y se mantiene así duran-
te 3 horas y 30 minutos.

30 Se congela y se añaden lentamente entre +5 y

1 +20°C, 40 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y 40 cm³ de agua destilada.

Se filtra, se recoge el filtrado, se lava con agua saturada de cloruro sódico y se seca luego sobre sulfato sódico, concentrándose a continuación a sequedad a vacío.

Se aíslan 18,42 g de 5,5-etilendioxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepteno en forma de una resina anaranjada.

10 Etapa E: 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepten-5-ona.

Se introducen 18,42 g de 5,5-etilendioxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepteno en 184 cm³ de ácido acético al 70%.

15 Se calienta a 80°C con agitación y bajo gas inerte, y se mantiene 4 horas en estas condiciones.

Se congela y se añaden gota a gota, a +5° a +15°C, 250 cm³ de una solución concentrada de amoníaco de 22° B \acute{e} .

20 Se extrae con acetato de etilo, se recoge la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad a vacío.

Se aíslan 15,4 g de un producto bruto que se purifica en una columna de sílice eluyendo con la mezcla acetato de etilo-benceno-trietilamina, en proporciones 8/2/1.

25 Se recogen finalmente 13,4 g de 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepten-5-ona en forma de una resina incolora.

30

1 Etapa F: 5-hidroxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno.

Se introducen 6,2 g de 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepten-5-ona en 88 cm³ de tetra
5 hidrofurano y luego, a una temperatura próxima a +5°C y en 45 minutos aproximadamente, 2,59 g de hidruro de aluminio y litio.

Se agita durante 2 horas dejando que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente.

10 Se congela y se hidroliza a 0°C añadiendo en 45 minutos aproximadamente 20 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro amónico, y a continuación 20 cm³ de agua.

15 Se filtra, se lava el filtro con 100 cm³ de acetato de etilo, se lava el filtrado con agua semi-saturada de cloruro sódico, se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se destila a sequedad. Se obtienen 5,53 g de producto bruto que se toma de nuevo en 30 cm³ de éter isopropílico.

20 Después de empastado, congelado, filtración con succión y lavado con éter isopropílico, se aíslan 3,13 g de 5-hidroxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno en forma de un sólido cristalizado blanco que funde a 145°C.

25

Ejemplo 6: Clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno.

30 Se introducen 2,51 g de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno (preparado como se ha indicado en los ejemplos 2 ó 5) en 125 cm³ de etanol.

1 Se añaden 2,51 g de paladio al 10% sobre carbono, e hidrógeno (volumen absorbido, 345 cm³ en 26 minutos).

5 Se agita durante otros 45 minutos bajo hidrógeno, se elimina el catalizador por filtración, y se recoge el filtrado.

Se concentra a vacío y se recogen 2,40 g de producto bruto que se purifica por cromatografía.

10 Se eluye con la mezcla cloroformo-trietilamina en proporciones 9/1.

Se recogen 2,30 g de 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno en forma de cristales blancos (P.f. = 56°C).

Preparación del clorhidrato

15 Se disuelven 2,30 g de 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno en 275 cm³ de éter etílico y se añade gota a gota una solución de ácido clorhídrico en éter.

20 Se filtran con succión los cristales obtenidos, se lavan con éter y se secan. Se recogen 2,68 g de clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno en forma de cristales blancos (P.f. = 250°C).

Análisis: C₁₃H₂₀ClN

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

25 Encontrado: 69,4 8,9 6,3 15,7

Ejemplo 7: Clorhidrato de 7-dimetilaminometil-9-fenil-6,7-dihidro/5Hbenzociclohepteno

30 Se introducen 5,20 g de 7-dimetilaminometil-5-

1 -hidroxi-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno
(mezcla de los isómeros A y B) en 52 cm³ de dioxano.

Se calienta a 120°C y se añaden, a reflujo,
10,4 cm³ de ácido sulfúrico 18N.

5 Se mantiene el reflujo 15 minutos y luego se
enfía de nuevo, se añade hielo, y se agregan 20 cm³ de
amoníaco 11 N.

Se extrae con acetato de etilo, se lava la fa-
se orgánica con agua semi-saturada de cloruro sódico y lue-
10 go con agua saturada de cloruro sódico.

Se extraen las aguas de lavado con acetato de
etilo, se reúnen las fases orgánicas, se seca sobre sulfato
sódico y se concentra a vacío. Se obtienen 4,71 g de un pro-
ducto bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice.
15 Se eluye con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo-trietil
amina en proporciones 8/2/1.

Se recogen 4,2 g de 7-dimetilaminometil-9-fe
nil-6,7,-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de una resi-
na de color amarillo pálido, que cristaliza.

20 Preparación del clorhidrato.

Se disuelven 4,2 g de 7-dimetilaminometil-9-
-fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 500 cm³ de éter
etílico, y se añaden luego gota a gota 3,5 cm³ de una solu-
ción de ácido clorhídrico en éteretílico.

25 Se filtra con succión, se lava con éter etíli-
co, y se seca a vacío.

Se recogen 4,52 g de clorhidrato que se recrís-
taliza en la mezcla de acetato de etilo (100 cm³) y metanol
(10 cm³).

30 Se obtienen 3,26 g de clorhidrato de 7-dimetil

1 aminometil-9-fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de cristales blancos (P.f. = 254°C).

Análisis: C₂₀H₂₄NCl

Calculado: C% 76,53; H% 7,70; N% 4,46; Cl% 11,29

5 Encontrado: 76,8 7,7 4,4 11,4

El 7-dimetilaminometil-5-hidroxi-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno utilizado como producto de partida se puede preparar como sigue:

10 Etapa A: 5,5-etilendioxi-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

15 Se introducen 14 g de 5,5-etilendioxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (preparado como se ha indicado en la etapa B de la preparación que figura en el ejemplo 5), en 280 cm³ de acetonitrilo y 70 cm³ de tetrahidrofurano.

Bajo agitación, y en atmósfera de gas inerte, se añaden 60,5 g de formaldehído en solución acuosa al 30% y luego rápidamente 11,35 g de cianoborohidruro de sodio.

Se agita mientras que se mantiene a 20-23°C.

20 Después de 35 minutos, se añade agua y se extrae luego con acetato de etilo.

Se seca sobre sulfato sódico y se destila a sequedad a 40°C.

25 Se recogen 17,25 g de 5,5-etilendioxi-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite pardo.

Etapa B: 7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona.

30 Se introducen 11,1 g de 5,5-etilendioxi-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en

1 110 cm³ de ácido acético al 70%.

Se calienta a 75°C ± 5°C en 40 minutos, y se mantiene así durante 4 horas y 30 minutos, con agitación y bajo gas inerte.

5 Se congela y se vierte la solución así obtenida, lentamente, en 500 cm³ de agua saturada de bicarbonato sódico.

Se ajusta el pH a 8 por adición de bicarbonato sódico, y se extrae con acetato de etilo.

10 Se lava la fase orgánica con agua y luego con ayuda de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se destila a sequedad.

Se aíslan 8,95 g de 7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno-5-ona en forma de un
15 aceite amarillo.

Etapa C: 7-dimetilaminometil-5-hidroxi-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

A partir de 190 cm³ de éter etílico, 43 g de bromobenceno y 4,01 g de litio, se prepara una solución etérea de fenil-litio.
20

Se enfrían a 0° a +5°C 55 cm³ de esta solución y se añaden, en 20 minutos aproximadamente, 1,49 g de 7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno-5-ona disueltos en 15 cm³ de éter etílico.

25 Se agita durante 6 horas dejando que la temperatura vuelva a 20-25°C, se congela y se añaden lentamente 30 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y luego 30 cm³ de agua destilada.

30 Se decanta la fase etérea, se extrae la fase acuosa con éter, se lavan las fases orgánicas reunidas con

1 agua y luego con agua saturada de cloruro sódico.

Después de secado sobre sulfato sódico y concentración a sequedad, se aíslan 3,14 g de producto bruto que se purifica sobre sílice. Se eluye con la mezcla benceno-acetato de etilo 95/5 para eliminar el reactivo y luego con la mezcla benceno-acetato de etilo-trietilamina 95/5/10.

Se aíslan así 412 mg de isómero A del 7-dimetilaminometil-5-hidroxi-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (el isómero más móvil, Rf = 0,2) en forma de una resina de color amarillo pálido, y luego 1,44 g de isómero B del 7-dimetilaminometil-5-hidroxi-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (el isómero menos móvil, Rf = 0,13) cristalizado (p.f. = 122°C).

Análisis: C₂₀H₂₅ON (isómero B).

15 Calculado: C% 81,31; H% 8,53; N% 4,73

Encontrado: 81,2 8,6 4,8

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

20 Etapa A: 7-(N-metil-N-etoxicarbonil)aminometil-9-fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

Se introducen 7,74 g de 7-dimetilaminometil-9-fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (preparado como se ha indicado en el ejemplo 7) en 77 cm³ de benceno y se añaden 7,7 cm³ de cloroformiato de etilo.

Se calienta a reflujo durante 6 horas, se añaden 2,5 cm³ de cloroformiato de etilo, y se mantiene durante 1 hora y 30 minutos más a reflujo. Se deja enfriar y se lleva a sequedad a vacío.

30 Se obtienen 10,47 g de 7-(N-metil-N-etoxicar

1 bonil)aminometil-9-fenil-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno
en forma de una resina amarilla.

Etapa B: 7-metilaminometil-9-fenil-6,7-dihidro/[5H]benzoci-
clohepteno.

5 Se introducen 10,47 g de 7-(N-metil-N-etoxicar-
bonil)aminometil-9-fenil-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno
en 104 cm³ de n-butanol.

Se añaden 10,4 g de hidróxido de potasio, y
se calienta a reflujo en atmósfera de gas inerte. Después
10 de aproximadamente 4 horas, se añaden 5 g de hidróxido po-
tásico y se mantiene todavía a reflujo durante 3 horas.

Se deja enfriar, se extrae con acetato de eti-
lo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se
destila a sequedad a vacío.

15 Se aíslan 8,69 g de producto bruto que se pu-
rifica por cromatografía sobre sílice. Se eluye con la mez-
cla benceno-acetato de etilo-trietilamina 95/5/10.

Se aíslan 7,4 g de 7-metilaminometil-9-fenil-
-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno en forma de un aceite ama-
20 rillo.

Etapa C: Clorhidrato de 7-metilaminometil-9-fenil-6,7-dihi-
dro/[5H]benzociclohepteno.

Se disuelven 5 g de 7-metilaminometil-9-fenil-
-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno en 500 cm³ de éter etíli-
25 co y se añade luego gota a gota una solución de ácido
clorhídrico en éter etílico.

Se filtra con succión, se lava con éter, se
seca y se obtienen 5,5 g de clorhidrato de 7-metilaminome-
til-9-fenil-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno que se recris-
30 taliza en isopropanol.

1 Se recogen 4,9 g de producto en forma de cristales blancos (P.f. = 246°C).

Análisis: $C_{19}H_{22}NCl$

Calculado: C% 76,10; H% 7,39; N% 4,67; Cl% 11,82

5 Encontrado: 76,3 7,5 4,5 12,1

Ejemplo 9: Clorhidrato de 7-metilaminometil-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepteno.

10 Se introducen 1,14 g de 7-metilaminometil-9-fenil-6,7-dihidro[5H]benzociclohepteno (preparado en el ejemplo 8) en 60 cm³ de etanol y se añaden luego 1,14 g de paladio al 10% sobre carbono.

15 Se hidrogena hasta la absorción de 132 cm³ de hidrógeno en 50 minutos aproximadamente. Se deja todavía 1 hora en agitación e hidrogenación, después de lo cual se elimina el catalizador.

20 Se recoge el filtrado y se lleva a sequedad. Se obtienen 1,23 g de producto bruto, al que se añaden 2,26 g de producto idéntico preparado en las mismas condiciones en un ensayo precedente.

Se purifica el todo, o sea los 3,5 gramos, por cromatografía sobre sílice, eluyendo con la mezcla benceno-acetato de etilo-trietilamina 7/3/1.

25 Se aíslan 2,8 g de 7-metilaminometil-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro[5H]benzociclohepteno.

Preparación del clorhidrato.

30 Se disuelven 2,8 g del producto anterior en 500 cm³ de éter etílico y se añade gota a gota una solución de éter etílico saturada de ácido clorhídrico.

1 Se filtra con succión, se lava con éter y se obtienen 2,75 g de clorhidrato impuro, que se recristaliza en metanol.

5 Se obtienen 2,11 g de clorhidrato de 7-metilaminometil-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno en forma de cristales blancos (p.f. = 315°C).

Análisis: $C_{19}H_{24}NCl$

Calculado: C% 75,59; H% 8,01; N% 4,63

Encontrado: 75,6 8,2 4,5

10 Ejemplo 10: Clorhidrato de 9-bencil-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5Hbenzociclohepteno.

15 Etapa A: 9-bencil-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5Hbenzociclohepteno e isómeros A y B del 9-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno.

20 Se introducen 5,99 g de 5-bencil-7-dimetilaminometil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno en 60 cm³ de dioxano. Se calienta a 120°C y se añaden 12 cm³ de ácido sulfúrico 18 N. Se agita 10 minutos a reflujo, se deja enfriar, se añade hielo y luego amoníaco 11 N hasta obtención de un pH superior a 10.

25 Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y con agua saturada de cloruro sódico.

Se extraen las aguas de lavado con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se seca sobre sulfato sódico, y se lleva a sequedad.

30 Se aíslan 6,2 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice. Se eluye con una

1 mezcla éter de petróleo-trietilamina 95/5 y se aísla en el orden:

a) 592 mg de isómero A del 9-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

5 Espectro I.R.: cloroformo

C = C, a 1632 cm^{-1}

aromático, a 1600 cm^{-1} , 1574 cm^{-1} , 1492 cm^{-1} y 1484 cm^{-1} .

Espectro U.V.: etanol

Inflexión hacia 224 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 840$

10 Máximo a 264 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 440$ $\epsilon = 12800$

b) 283 mg de isómero B del 9-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

Espectro I.R.: cloroformo

C = C, a 1634 cm^{-1}

15 aromático, a 1603 cm^{-1} , 1578 cm^{-1} , 1498 cm^{-1} , 1487 cm^{-1}

3ª banda aromática $\sim 1500\text{ cm}^{-1}$.

Espectro U.V.: etanol

Máximo a 262 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 524$ $\epsilon = 15250$

20 c) 2,7 g de 9-bencil-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

Espectro I.R.: cloroformo

C = C, a 1634 cm^{-1}

aromático, a 1606 cm^{-1} , 1498 cm^{-1} , 1489 cm^{-1} .

Espectro U.V.: etanol

25 Máximo a $248,5\text{ nm}$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 330$ $\epsilon = 9600$

Etapa B: Clorhidrato de 9-bencil-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

30 Se disuelven 2,7 g de 9-bencil-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 320 cm^3 de éter etílico y se añade gota a gota una solución saturada de áci

1 do clorhídrico en éter.

Se filtra con succión, se lava con éter y se
seca a vacío.

5 Se obtienen 2,82 g de clorhidrato que se recris-
taliza en la mezcla acetato de etilo-metanol y luego en iso-
propanol.

Se recogen finalmente 2,54 g de clorhidrato de
9-bencil-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepte-
no en forma de cristales blancos (P.f. = 221°C).

10 Análisis: C₂₁H₂₆ClN

Calculado: C% 76,92; H% 7,99; N% 4,27; Cl% 10,81

Encontrado: 76,9 8,1 4,5 10,9

El 5-bencil-7-dimetilaminometil-5-hidroxi-
-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno utilizado como pro-
15 ducto de partida, se puede preparar como sigue:

En 196 cm³ de solución de cloruro de benzilma-
nesio en tetrahidrofurano (concentración 1,1 moles/litro),
enfriada al baño de hielo, se añaden gota a gota a 5°C, en
3 horas 15 minutos aproximadamente, 4,68 g de 7-dimetilami-
20 nometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona (pre-
parada como se ha indicado en la etapa B de la preparación
que figura en el ejemplo 7) y 94 cm³ de tetrahidrofurano.

Se enjuaga con 10 cm³ de tetrahidrofurano, se
agita 1 hora a 0°C a +5°C y luego se deja volver a la tempe-
25 ratura ambiente. Se agita 18 horas, se congela y se añaden
lentamente 50 cm³ de una solución acuosa saturada de cloru-
ro amónico.

Se filtra, se extrae con acetato de etilo, se
lava con agua, luego con agua saturada de cloruro sódico,
30 se seca sobre sulfato sódico y se lleva a sequedad a vacío.

1 Se recogen 17 g de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo-trietilamina 5/5/1.

5 Se aíslan 5,99 g de 5-bencil-7-dimetilaminometil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en forma de una resina.

10 Ejemplo 11: Clorhidrato del isómero A del 9-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

15 Se disuelven 557 mg de isómero A del 9-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (obtenido en la etapa A del ejemplo 10) en 67 cm³ de éter etílico y se añade gota a gota una solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico.

20 Se filtra con succión, se lava con éter y se seca a vacío. Se obtienen 596 mg de clorhidrato que se recristaliza en la mezcla acetato de etilo-cloruro de metileno. Se elimina el cloruro de metileno por destilación, se enfría en hielo, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca.

25 Se recogen 529 mg de clorhidrato del isómero A del 5-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en forma de cristales blancos (P.f. = 208°C).

Análisis: C₂₁H₂₆ClN

Calculado: C% 76,92; H% 7,99; N% 4,27; Cl% 10,81

Encontrado: 76,6 8,2 4,5 10,5

1 Ejemplo 12: Clorhidrato del isómero B del 9-benciliden-7-
-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzo
ciclohepteno.

5 Se disuelven 220 mg de isómero B del 9-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno (obtenido en la etapa A del ejemplo 10) en 26 cm³ de éter etílico y se añade gota a gota una solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico.

10 Se filtra con succión, se lava con éter y se seca a vacío. Se obtienen 229 mg de clorhidrato que se recristaliza en la mezcla acetato de etilo-cloruro de metileno. Se elimina el cloruro de metileno por destilación, se congela, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca.

15 Se recogen 195 mg de clorhidrato del isómero B del 9-benciliden-7-dimetilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno en forma de cristales blancos (P.f. = 224°C).

20 Análisis: C₂₁H₂₆ClN

Calculado:	C% 76,92	H% 7,99	N% 4,27	Cl% 10,81
Encontrado:	76,6	8,2	4,5	11,1

25 Ejemplo 13: 7-aminometil-2-cloro-6,7-dihidro/[5H]benzociclo
hepteno.

Se introducen 24,8 g de 3-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno en 500 cm³ de dioxano.

30 Se calienta a 120°C y se añaden 50 cm³ de ácido

1 sulfúrico 18N.

Se mantiene a reflujo durante 2 horas, se deja enfriar, se añaden 200 g de hielo y luego amoníaco 11N hasta obtención de un pH superior a 10.

5 Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se lleva a sequedad a vacío. Se obtienen 22,1 g de producto bruto que se cromatografía sobre sílice. Se eluye con la mezcla benceno-metanol-trietilamina 9/1/1 y se obtienen 9,1 g de 7-aminometil-10 -2-cloro-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno en forma de un aceite amarillo.

Análisis: $C_{12}H_{14}NCl$

Calculado: Cl% 17,0.- Encontrado: Cl% 16,9.

15 El 3-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno, utilizado como producto de partida, se puede preparar como sigue:

Etapa A: Mezcla de las 1 y 3-cloro-benzosuberonas.

20 Se disuelven 400 g de benzosuberona en 1600 cm^3 de 1,1,2,2-tetracloroetano, y se añaden a 0°C en 20 minutos 797 g de cloruro de aluminio; se introducen a continuación a 20°C en 5 horas y 30 minutos 166 cm^3 de cloro condensado, y se mantiene a 20-25°C durante una noche. Se vierte lentamente la mezcla a 17°C en una mezcla agua-hielo-ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno, se 25 lava la fase orgánica con ácido clorhídrico y luego con agua y bicarbonato sódico, se seca, se evapora a sequedad y se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con benceno. Se obtienen 217 g de la mezcla de los isómeros esperados.

30 Etapa B: Mezcla de las 1 y 3-cloro-6-bromo-benzosuberonas.

1 Se lleva a reflujo durante 45 minutos una mez-
cla de 656 g de bromuro cúprico y 3200 cm³ de acetato de
etilo, se introduce a continuación en 1 hora a reflujo una
solución de 328 g de la mezcla de isómeros obtenida en la
5 etapa A, en 1600 cm³ de cloroformo, se mantiene el reflujo
durante 3 horas añadiendo 151 g de bromuro cúprico, se deja
enfriar, se filtra, se lava el filtrado con agua salada, se
seca y se evapora el disolvente. Se obtienen 465 g del pro-
ducto esperado bruto, utilizado como tal para la etapa si-
10 guiente.

Etapa C: Mezcla de las 1 y 3-cloro-8,9-dihidro/5H/benzoci-
clohepten-5-onas.

Se disuelven 465 g de la mezcla obtenida en
la etapa precedente en 5 litros de dimetilformamida y se
15 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
deja enfriar, se filtra, se diluye con cloruro de metileno,
se lava la solución con agua salada, se seca y se evapora el
disolvente. Se obtienen 397 g del producto esperado bruto,
20 utilizado como tal para la etapa siguiente.

Etapa D: 1 y 3-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzoci-
clohepten-5-ona.

Se introducen 54,6 g de la mezcla obtenida en
la etapa precedente en 1100 cm³ de metanol, 110 cm³ de tetra
25 hidrofurano, 55 cm³ de cianhidrina de la acetona y 110 cm³
de solución acuosa de carbonato potásico de concentración
10 g por 100 cm³. Se calienta a reflujo durante 1 hora y 30
minutos, se deja enfriar a 20°C, se añaden 9,1 cm³ de ácido
acético y se concentra luego a vacío a 400 cm³.

30 Se añaden 500 cm³ de acetato de etilo, se de -

1 canta, se lava con agua y con agua saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad.

Se obtienen 68 g de una mezcla de 1 y 3-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona que se purifica por cromatografía sobre sílice.

Se eluye (a presión de 2,5 kg) con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (8/2).

Se aíslan en primer lugar 20,28 g de 1-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro-/5H/benzociclohepten-5-ona y luego 15,74 g de 3-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona.

a) Cristalización de la 1-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona.

Se toman de nuevo en 40 cm³ de éter isopropílico los 20,28 g de 1-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona obtenidos arriba, se congela, se filtra con succión y se lava con éter isopropílico.

Después de secado, se aíslan 15,1 g de 1-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona en forma de cristales blancos (P.f. = 75°C).

Análisis: C₁₂H₁₀ONCl

Calculado: C% 65,61 H% 4,58 N% 6,37 Cl% 16,11

Encontrado: 65,6 4,6 6,4 16,0

b) Cristalización de la 3-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona.

Se toman de nuevo en 30 cm³ de éter isopropílico los 15,74 g de 3-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona obtenidos arriba, se filtra con succión y se lava con éter isopropílico.

Después de secado, se aíslan 10,91 g de 3-clo

1 ro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona en forma de cristales blancos (P.f. = 77°C).

Análisis: C₁₂H₁₀ONCl

Calculado: C% 65,61 H% 4,58 N% 6,37 Cl% 16,11

5 Encontrado: 65,8 4,5 6,4 15,9

Etapa E: 3-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro
/5H/benzociclohepteno.

Se introducen 21,9 g de 3-cloro-7-ciano-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona en 330 cm³ de tetra
10 hidrofurano.

Se enfría a +5 a +10°C y se añaden en 45 minutos aproximadamente, 7,6 g de hidruro de aluminio y litio. Se agita 2 horas dejando que se eleve la temperatura, se enfría de nuevo a +5 a +10°C y se añaden 40 cm³ de agua saturada de cloruro amónico.
15

Se filtra, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y con agua saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se obtienen 15,7 g de 3-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetra
20 hidro/5H/benzociclohepteno en forma de una resina amarilla que se utiliza como tal.

Ejemplo 14: Clorhidrato de 2-cloro-7-metilaminometil-6,7-
-dihidro/5H/benzociclohepteno.

25

Etapa A: 2-cloro-7-formilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

Se introducen 5,21 g de 7-aminometil-2-cloro-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (obtenido como se ha indicado en el ejemplo 13) en 78 cm³ de acetato de etilo.
30

1 Se deja enfriar y se añaden, a 0° a +5°C, 10,4 g de dicitclohexilcarbodiimida y luego, en 25 minutos aproximadamente, una solución de 2,32 g de ácido fórmico en 11,5 cm³ de acetato de etilo.

5 Se agita 45 minutos, se filtra y se recoge el filtrado. Se lava con agua, con agua saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se lleva a sequedad.

10 Se recogen 8 g de producto bruto que se cromatografía sobre sílice. Se eluye con la mezcla benceno-acetato de etilo-trietilamina 3/7/1.

Se aíslan 5,5 g de 2-cloro-7-formilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno cristalizado (P.f. = 80°C).

Etapa B: 2-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

15 Se enfrían a 0° a +10°C, 210 cm³ de tetrahidrofurano y se añaden en fracciones pequeñas 7 g de hidruro de aluminio y litio, y luego, a la misma temperatura y en 20 minutos aproximadamente, una solución de 8,67 g de 2-cloro-7-formilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 87 cm³ de tetrahidrofurano.

20 Se calienta a reflujo durante 3 horas y 30 minutos. Se enfría de nuevo al baño de hielo y se introducen lentamente 60 cm³ de una solución saturada de cloruro amónico.

25 Se filtra, se concentra el filtrado a 100 cm³, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua semi-saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad.

30 Se obtienen 8 g de un aceite amarillo que se cromatografía sobre sílice. Se eluye con la mezcla acetato

1 de etilo-benceno-trietilamina 7/3/1 y se aíslan dos fraccio
nes constituidas por 2,07 g de 2-cloro-7-metilaminometil-
-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno en forma de una re
sina y por 2,08 g de 2-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro
5 [5H]benzociclohepteno en forma de una resina.

Etapa C: Clorhidrato de 2-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihid
dro/[5H]benzociclohepteno.

Se disuelven 2,08 g de 2-cloro-7-metilaminome
til-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno en 240 cm³ de éter etí
lico saturado de ácido clorhídrico.

Se filtra con succión, se lava con éter, se
disuelve en la cantidad mínima de etanol, se filtra y se
añaden en caliente 100 cm³ de acetato de etilo. Se concen-
tra, se congela, se filtra con succión y se lava con aceta
15 to de etilo.

Después de secado, se obtienen 1,62 g de clor
hidrato de 2-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro/[5H]benzo
ciclohepteno (P.f. = 240°C).

Análisis: C₁₃H₁₇Cl₂N

20	Calculado: C%	60,47	H%	6,63	N%	5,42	Cl%	27,46
	Encontrado:	60,6	6,8	5,5	27,2			

Ejemplo 15: Clorhidrato de 2-cloro-7-metilaminometil-
-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno.

25 Se disuelven 1,23 g de 2-cloro-7-metilaminome
til-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno (obtenido como
se ha indicado en la etapa B del ejemplo 14) en 150 cm³
de éter etílico y se añade gota a gota una solución de éter
30 etílico saturado de ácido clorhídrico.

1 Se filtra con succión, se lava con éter, se disuelve en un mínimo de cloruro de metileno, se añaden 40 cm³ de acetato de etilo, se concentra a 10 cm³, se congela, se filtra con succión y se lava con acetato de etilo.

5 Después de recristalizar en isopropanol, se obtienen 1,04 g de clorhidrato de 2-cloro-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en forma de cristales blancos (P.f. = 224°C).

Análisis: C₁₃H₁₉Cl₂N

10 Calculado: C% 60,0 H% 7,36 N% 5,38 Cl% 27,25
Encontrado: 59,7 7,6 5,4 27,0

Ejemplo 16: 4-cloro-7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

15 Se introducen 12,5 g de 1-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 250 cm³ de dioxano.

20 Se lleva a 120°C y se introducen 25 cm³ de ácido sulfúrico 18N.

Se agita durante 2 horas a reflujo, se enfría de nuevo y se añade amoníaco hasta obtención de un pH superior a 10.

25 Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo después de saturar con cloruro sódico. Se lava la fase orgánica con agua semi-saturada de cloruro sódico y luego con agua saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se lleva a sequedad.

30 Se aíslan 10,8 g de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice. Se eluye con la mez

1 cla benceno-metanol-trietilamina 95/5/10 y se aíslan 5,93
g de 4-cloro-7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno
en forma de un aceite amarillo.

5 El 1-cloro-5-hidroxi-7-aminometil-6,7,8,9-tetra
hidro/5H/benzociclohepteno utilizado como producto de parti
da se puede preparar como sigue:

Se introducen 18,35 g de 1-cloro-7-ciano-
-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona (preparada
como se ha indicado en la etapa 0 de la preparación que fi-
10 gura en el ejemplo 13) en 275 cm³ de tetrahydrofurano.

Se pone en un baño de hielo y se añaden en 30
minutos aproximadamente 6,32 g de hidruro de aluminio y li-
tio.

15 Se agita 2 horas dejando volver a la tempera-
tura ambiente, se enfría de nuevo y se añaden 30 cm³ de
agua saturada de cloruro amónico y luego 30 cm³ de agua des-
tilada.

20 Se filtra, se lava el filtrado con agua satu-
rada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se
concentra a sequedad a vacío.

Se obtienen 17,6 g de 1-cloro-5-hidroxi-7-ami-
nometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno cristaliza-
do (P.f. = 175°C).

25 Ejemplo 17: Clorhidrato de 4-cloro-7-dimetilaminometil-
-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

30 Se introducen 5,9 g de 4-cloro-7-aminometil-
-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (preparado como se ha in-
dicado en el ejemplo 16) en 118 cm³ de acetonitrilo y 28,5

1 g de formaldehído en solución acuosa de concentración 30 g por 100 g.

Se añaden 60 cm³ de tetrahidrofurano y luego 2,86 g de cianoborohidruro de sodio. Se agita 1 hora manteniendo a 20-25°C, se diluye con 100 cm³ de agua y 150 cm³ de acetato de etilo, se decanta, se recoge la fase orgánica y se lava con agua. Se seca sobre sulfato sódico y se lleva a sequedad a vacío.

Se obtienen 7,8 g de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice. Se eluye con la mezcla benceno-acetato de etilo-trietilamina 9/1/1.

Se recogen 3,7 g de 4-cloro-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

Preparación del clorhidrato.

15 Se disuelven 3,7 g de 4-cloro-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 370 cm³ de éter etílico y se añade gota a gota una solución de éter etílico saturada de ácido clorhídrico.

Se filtra con succión, se lava con éter, se seca y se recogen 3,21 g de clorhidrato de 4-cloro-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en forma de cristales blancos (p.f. = 230°C).

Análisis: C₁₄H₁₉Cl₂N

Calculado: C% 61,77 H% 7,03 N% 5,14 Cl% 26,05

25 Encontrado: 61,6 6,9 5,1 26,1

Ejemplo 18: Clorhidrato de 4-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno.

30 Se introducen 2,07 g de 1-cloro-5-hidroxi-7-

1 -metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en
41 cm³ de dioxano.

Se lleva a 120°C y se añaden 4,1 cm³ de ácido
sulfúrico 18N.

5 Se mantiene 1 hora a reflujo, se deja enfriar
y se añaden 40 g de hielo, y luego amoníaco hasta obtención
de un pH superior a 10.

Se satura la fase acuosa con cloruro sódico,
se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica
10 con agua semisaturada de cloruro sódico y luego con agua sa-
turada de cloruro sódico.

Se seca, se concentra a sequedad y se toma de
nuevo en benceno.

Se filtra, se lleva a sequedad y se recogen
15 1,68 g de producto bruto en forma de un aceite amarillo.

Se unen al producto bruto obtenido arriba 3,52
g obtenidos en una preparación anterior en condiciones idénti-
cas, o sea en total 5,20 g.

Se purifica por cromatografía sobre sílice
20 eluyendo con la mezcla benceno-metanol-trietilamina 95/5/
/10. Se aíslan 2 g de 4-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihí-
dro/5H/benzociclohepteno en forma de un aceite amarillo.

Preparación del clorhidrato.

Se disuelven 2 g de 4-cloro-7-metilaminometil-
25 -6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 250 cm³ de éter etíli-
co y se añade gota a gota una solución etérea saturada de
ácido clorhídrico. Se filtra con succión, se lava con éter
etílico, y se seca.

Se obtienen 2,1 g de clorhidrato (p.f. = 166
30 °C) que se recristaliza en isopropanol.

1 Se recogen finalmente 1,72 g de clorhidrato de
4-cloro-7-metilaminometil-6,7-dihidro/5Hbenzociclohepteno
en forma de cristales blancos (p.f. = 169°C).

Análisis: C₁₃H₁₇Cl₂N

5 Calculado: C% 60,47 H% 6,63 N% 5,42 Cl% 27,46
Encontrado: 60,3 6,6 5,5 27,3

El 1-cloro-5-hidroxi-7-metilaminometil-6,7,8,
9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno utilizado como producto
de partida se puede preparar como sigue:

10 Etapa A: 1-cloro-7-formilaminometil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetra
hidro/5Hbenzociclohepteno.

Se introducen 16,6 g de 1-cloro-5-hidroxi-7-
-aminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5Hbenzociclohepteno (pre -
parado como se ha indicado en la preparación del ejemplo
15 16) en 250 cm³ de acetato de etilo.

Se añaden 250 cm³ de tetrahidrofurano, se en-
fría entre 0° y +5°C, y se añaden rápidamente 30,5 g de
diciclohexilcarbodiimida y luego en 20 minutos aproximada-
mente, 5,6 cm³ de ácido fórmico en solución en 30 cm³ de
20 acetato de etilo.

Se agita durante 45 minutos entre 0° y +5°C,
se filtra, se lava con agua saturada de bicarbonato sódico
y luego con agua saturada de cloruro sódico, se seca sobre
sulfato sódico y se lleva a sequedad. Se aíslan 19,39 g de
25 un producto bruto que se cristaliza en acetato de etilo.

Se obtienen 6,95 g del producto esperado (p.f.
= 159°C).

Etapa B: 1-cloro-5-hidroxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetra
hidro/5Hbenzociclohepteno.

30 A 140 cm³ de tetrahidrofurano enfriado, se añ

1 den 5,2 g de hidruro de aluminio y litio. Se añade luego
en pequeñas fracciones, en 20 minutos aproximadamente y a
+5°C, una solución de 6,95 g de 1-cloro-7-formilaminometil-
5 -5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno en 69
cm³ de tetrahidrofurano.

Se calienta a reflujo durante 3 horas y 30 minutos, se enfría al baño de hielo y se añaden 10 cm³ de agua saturada de cloruro amónico.

10 Se filtra, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua semisaturada de cloruro sódico y con agua saturada de cloruro sódico.

Se seca sobre sulfato sódico, se lleva a sequedad, y se obtienen 6,1 g de 1-cloro 5-hidroxi-7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/[5H]benzociclohepteno en forma de
15 cristales blancos (p.f. = 176°C).

Análisis: C₁₃H₁₈ClNO

Calculado: Cl% 14,19.- Encontrado: Cl% 14,0.

Ejemplo 19:

20

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- Clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/[5H]benzociclohepteno 25 mg
25 - Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido acabado de 200 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

30

1 Ejemplo 20:

Se ha preparado una solución inyectable que responde a la fórmula:

- 5 - Clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno 25 mg
- Excipiente acuoso para preparaciones inyectables, cantidad suficiente para 2 ml

10 Ejemplo 21:

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- 15 - Clorhidrato de 7-metilaminometil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno 25 mg
- Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido acabado de 200 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

20 Ejemplo 22:

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- 25 - Clorhidrato de 7-aminometil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno 25 mg
- Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido acabado de 200 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

30

1 Ejemplo 23:

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

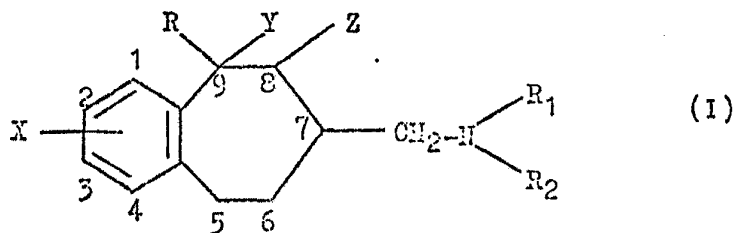
- 5 - Clorhidrato de 4-cloro-7-dimetilaminometil-6,7-dihidro
 [5H]benzociclohepteno 25 mg
 - Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido acaba-
 do de 200 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

= REIVINDICACIONES =

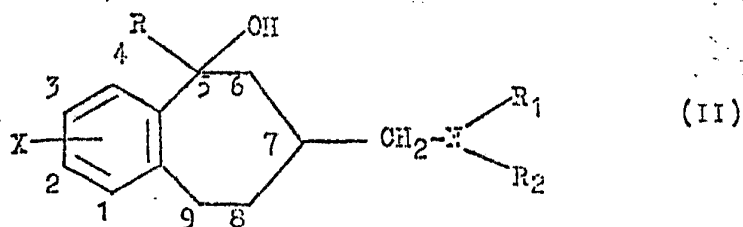
Los puntos de invención propia y nueva que se
 15 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento de preparación de los
 nuevos derivados del aminometilbenzociclohepteno, así como
 20 de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula general I:

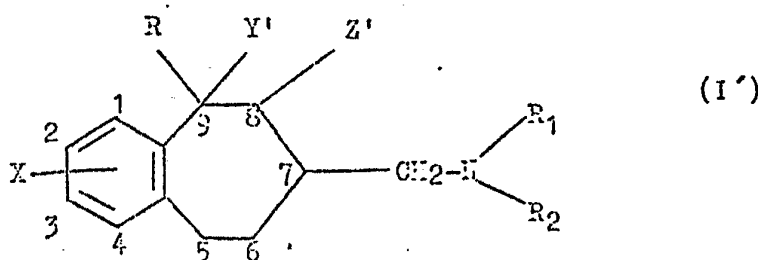


25 en la que X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno con excepción del flúor, estando dicho átomo de halógeno en posición 2 ó 4 sobre el núcleo de fenilo, R re
 30

1 presenta un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que con-
 tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo, si vie-
 ne al caso sustituido por un átomo de flúor o de cloro, un
 radical metilo o metoxi, un radical bencilo o R representa
 5 con Y un radical bencilideno, Y representa un átomo de hi-
 drógeno o, con R, un radical bencilideno, o Y forma con Z
 un doble enlace carbono-carbono, Z representa un átomo de
 hidrógeno o forma con Y un doble enlace carbono-carbono,
 R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de
 10 hidrógeno o un radical metilo, bien entendido que cuando
 R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, R representa
 igualmente un átomo de hidrógeno, caracterizándose dicho
 procedimiento por el hecho de que se deshidrata un produc-
 to de fórmula II:



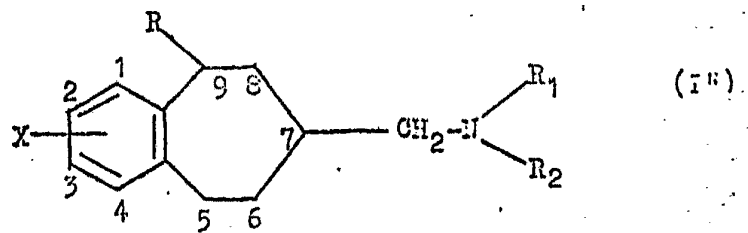
20 en la que X, R, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado,
 para obtener un producto de fórmula:



30 en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado, R

1 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que
 contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo, si
 viene al caso sustituido por un átomo de flúor o de cloro,
 un radical metilo o metoxi, un radical bencilo, o R repre-
 5 senta con Y' un radical bencilideno, Y' representa con R
 un radical bencilideno o forma con Z' un doble enlace car-
 bono-carbono, Z' representa un átomo de hidrógeno o forma
 con Y' un doble enlace carbono-carbono, y por el hecho de
 que, o bien se aísla y, si se desea, se salifica este últi-
 10 mo, o bien se reduce dicho producto de fórmula I' para ob-
 tener el producto de fórmula:

15

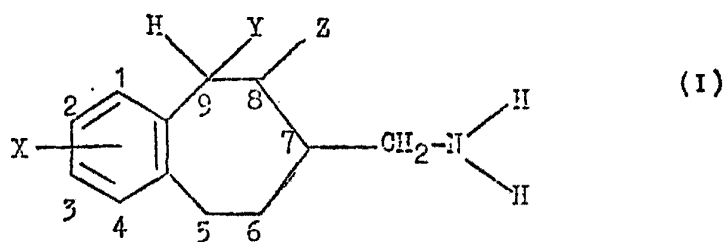


en la que X, R, R₁ y R₂ tienen el significado ya indicado,
 20 después de lo cual se aísla y, si se desea, se salifica es-
 te último.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
 vindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se pre-
 paran derivados que responden a la fórmula I de la reivindi-
 25 cación 1ª, así como sus sales de adición con los ácidos mi-
 nerales u orgánicos, fórmula I en la que X representa un
 átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, R representa un
 átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical fenilo,
 un radical bencilo o R representa con Y un radical bencili-
 30 deno, teniendo Y, Z, R₁ y R₂ el significado ya indicado.

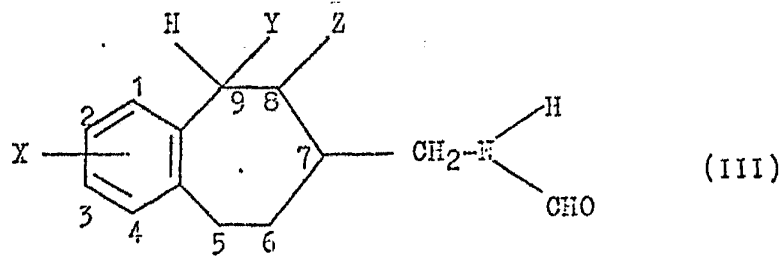
1 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
 dicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se preparan
 derivados que responden a la fórmula I de la reivindica-
 ción 1ª, así como sus sales de adición con los ácidos mine-
 5 rales u orgánicos, fórmula I en la que X representa un átomo
 de hidrógeno o un átomo de cloro, R representa un átomo
 de hidrógeno, Y representa un átomo de hidrógeno o forma
 con Z un doble enlace carbono-carbono, Z representa un átomo
 10 de hidrógeno o forma con Y un doble enlace carbono-car-
 bono, teniendo R₁ y R₂ el significado ya indicado.

 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
 vindicación 1ª para la preparación de los derivados defini-
 dos por la fórmula I de la reivindicación 1ª, así como de
 sus sales, fórmula en la que R representa un átomo de hi-
 15 drógeno, R₂ representa un radical metilo, y X, Y, Z y R₁
 tienen el significado ya indicado, que consiste en prepara-
 rar en primer lugar de acuerdo con el procedimiento de la
 reivindicación 1ª, un derivado de fórmula:



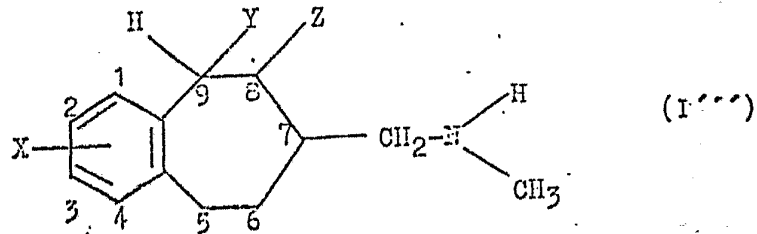
25 (con R, R₁, R₂ = H)

en la que X, Y y Z tienen el significado ya indicado, caracte-
 rizándose dicho procedimiento por el hecho de que se so-
 mete dicho producto de fórmula I así preparado, bien sea a
 30 la acción del ácido fórmico, en presencia de dicitclohexil-
 carbodiimida, para obtener un producto de fórmula:



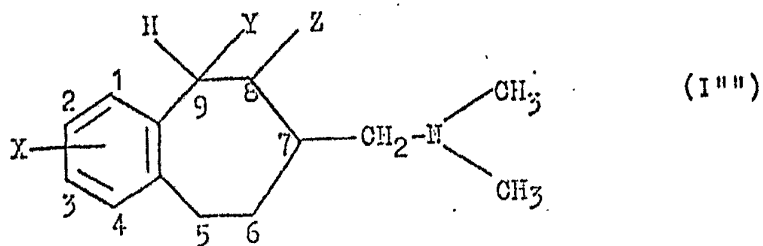
en la que X, Y y Z tienen el significado ya indicado, y luego se reduce este último, para obtener un producto de fórmula:

10



en la que X, Y y Z tienen el significado ya indicado, producto que se salifica si se desea, o bien a la acción del aldehído fórmico y del cianoborohidruro de sodio para obtener un producto de fórmula:

20



en la que X, Y y Z tienen el significado ya indicado, producto que se salifica si se desea.

m6

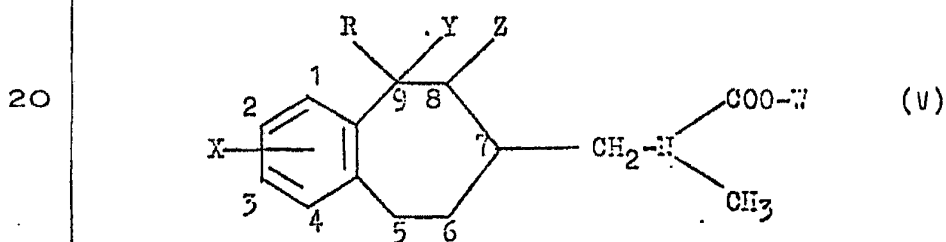
5a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación la 6 4a para la preparación de los derivados defi-

30

1 nidos por la fórmula I de la reivindicación 1ª, así como
 de sus sales, fórmula en la que R_1 representa un átomo de
 hidrógeno, R_2 representa un radical metilo, R , X , Y y Z tie
 nen el significado ya indicado, que consiste en preparar en
 5 primer lugar, según el procedimiento de la reivindicación
 la ó 4ª, un producto de fórmula I en la que R_1 y R_2 repre
 sentan un radical metilo, y R , X , Y y Z tienen el signifi
 cado ya indicado, caracterizándose dicho procedimiento por
 el hecho de que se somete dicho producto de fórmula I así
 10 preparado a la acción de un cloroformiato de alcoholo de
 fórmula:



15 en la que W representa un radical alcoholo que contiene de
 1 a 3 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmu
 la:



25 en la que X , R , Y , Z y W tienen el significado ya indicado,
 y luego se hidroliza este último en medio alcalino para ob
 tener un producto de fórmula I, en la que R_1 representa un
 átomo de hidrógeno, R_2 representa un radical metilo, y R ,
 30 X , Y y Z tienen el significado ya indicado, producto que se
 salifica si se desea.

1

6a.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS
NUEVOS DERIVADOS DEL AMINOMETILBENZOCICLOHEPTENO".

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

5

Esta Memoria consta de sesenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19. AGO. 1976

P.A.

10

Fernando de Itzaburu
Por Poder.

15

20

25

mg

30

FMM.