



10 ES	11	NUMERO	2 ^A 1
	21	45148	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
11930/75	15 septiembre 1.975	SUIZA
11931/75	15 septiembre 1.975	SUIZA
11932/75	15 septiembre 1.975	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOCICLOHEPTAPIRIDENA

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

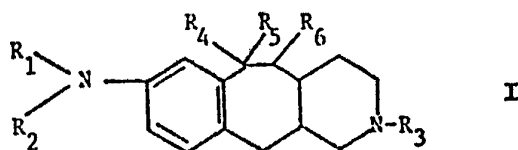
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza

72 INVENTOR (ES)
Dr. Jean-Michel Bastian.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I,



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

5 R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

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

cada una de

10 R_4 , R_5 y R_6 es hidrógeno,

ó R_4 y R_5 juntas son oxígeno, y

R_6 es hidrógeno,

ó R_4 y R_6 juntas forman un enlace y

R_5 es hidrógeno,

15 y sales de adición de ácido de los mismos.

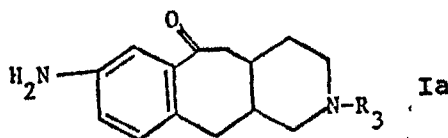
El sustituyente R_1 significa preferentemente un grupo alquilo previamente definido y significa

particularmente metilo o isopropilo. El sustituyente R_2 significa preferentemente hidrógeno. Cuando R_2 significa un grupo alquilo previamente definido, éste preferentemente es metilo. El sustituyente R_3 significa preferentemente hidrógeno o metilo.

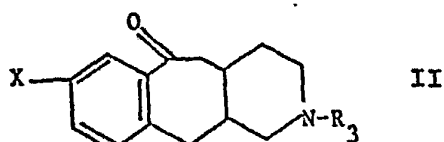
Los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 11a de la estructura de benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina pueden estar en una posición cis o trans el uno con relación al otro. Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en donde los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 11a se encuentran en una posición trans el uno en relación con el otro.

De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se producen compuestos de fórmula Ia,

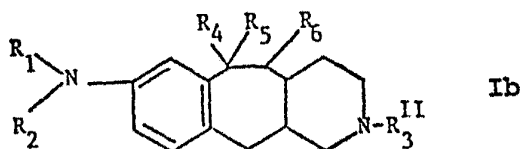


en donde R_3 tiene el significado previamente indicado,
mediante reducción de compuestos de fórmula II,

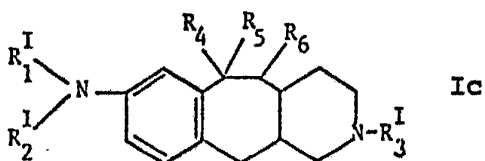


5 en donde R_3 tiene el significado previamente indicado, y
X es un grupo nitro o un radical obtenible mediante reducción parcial de un grupo nitro,

o
10 b) se producen compuestos de fórmula Ib,



en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados previamente indicados, y
 R_3^{II} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
mediante alquilación de compuestos de fórmula Ic,



en donde R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados previamente indicados, y

por lo menos uno de los sustituyentes

R_1^I , R_2^I y R_3^I es hidrógeno y cada uno de los

dós sustituyentes restantes es hidrógeno

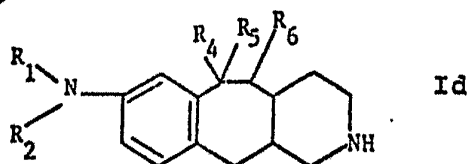
o alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono,

5

o

c) se producen compuestos de fórmula Id,



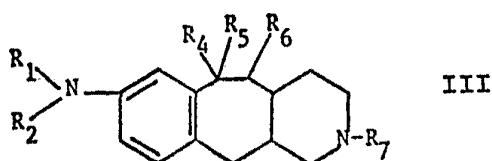
en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los signifi-

cados previamente indicados,

mediante escisión del radical R_7 de compuestos de fórmula

la III,

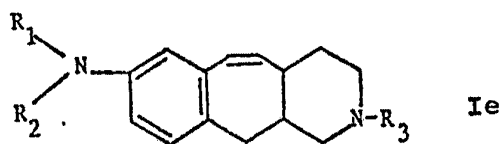
10



en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados previamente indicados, y R_7 es un radical capaz de ser separado solvolíticamente,

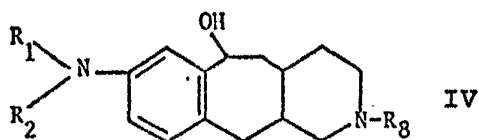
5 o

d) se producen compuestos de fórmula Ie,



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

10 mediante separación de agua y cualquier radical R_8 capaz de ser separado acidolíticamente, de compuestos de fórmula IV,



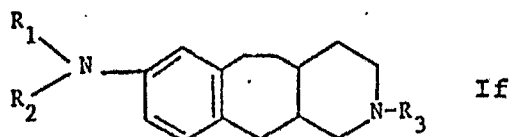
en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados, y

R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical capaz de ser separado acidolíticamente,

5

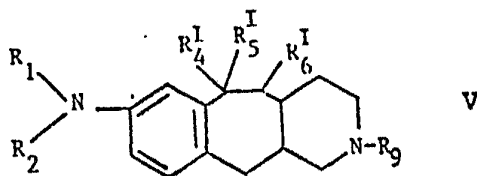
o

e) se producen compuestos de fórmula If,



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

10 mediante reducción de compuestos de fórmula V,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados,

R_9 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo-oxi-carbonilo o ariloxicarbonilo, y

5

R_4^I y R_5^I juntas son oxígeno y R_6^I es hidrógeno,

o

R_4^I y R_6^I juntas forman un enlace y R_5^I es hidrógeno,

10

y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

La reducción de un grupo nitro en los compuestos de fórmula II de acuerdo con el procedimiento

15

a) puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos para la reducción de grupos nitro aromáticos a grupos amino. Naturalmente que los agentes y condiciones de la reacción deberán seleccio-

narse de tal modo que se impida una reacción del grupo ceto en la posición 6. Por ejemplo, la reducción puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica bajo condiciones suaves, preferentemente usando paladio/carbón o -/sulfato de bario como catalizador. Es conveniente efectuar la hidrogenación catalítica a presión normal y a temperatura ambiente, preferentemente en un alcohol inferior como disolvente. El grupo nitro también puede ser reducido en una reducción según Béchamp con hierro.

5

10 Los compuestos de fórmula II, en donde X es un radical obtenible mediante reducción parcial del grupo nitro, pueden reducirse bajo las mismas condiciones como los compuestos nitro de fórmula II.

La alquilación de compuestos de fórmula Ic de acuerdo con el procedimiento b) puede llevarse a cabo de acuerdo con los métodos de por sí conocidos para la aminoalquilación. Cuando R_3^I significa hidrógeno en los compuestos de fórmula Ic, entonces se alquila principalmente el nitrógeno de piperidina en una reacción de alquilación. El tipo y cantidad del agente de alquilación y/o las condiciones de la reacción pueden ser diferentes naturalmente, dependiendo de si se desea una alquilación del nitrógeno de la piperidina solamente o también una mono- o dialquilación del nitrógeno de la

15

20

anilina. Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ic pueden reaccionarse con un compuesto de fórmula $R_{10}Y$, en donde R_{10} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono e Y es el radical ácido de un éster reactivo, preferente-

5 mente halógeno o un radical de ácido sulfónico orgánico. Cuando se desea solamente una alquilación en el nitrógeno de la piperidina y/o una monoalquilación en el nitrógeno de la anilina, se emplean preferentemente halogenuros de alquilo, convenientemente en cantidades

10 a lo más equivalentes y como disolvente hidrocarburos halogenados, acetona o dimetilformamida. Sin embargo, en este caso es preferible llevar a cabo la alquilación de los compuestos de fórmula Ic mediante reacción reductiva con un compuesto de fórmula $R_{10}^I-CO-R_{10}^{II}$, en donde

15 de cada una de R_{10}^I y R_{10}^{II} significa hidrógeno o alquilo y juntas contienen a lo más 3 átomos de carbono. La alquilación reductiva puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, bajo condiciones de reacción suaves, preferentemente a

20 presión normal y a temperatura ambiente. Cuando desea lograrse una dialquilación en el nitrógeno de la anilina, se emplean preferentemente agentes de alquilación fuertes, por ejemplo sulfato de dialquilo, y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica y

agua, facultativamente con la adición de un disolvente inerte miscible con agua, por ej. un alcohol inferior.

La separación del radical R_7 de compuestos de fórmula III de acuerdo con el procedimiento c) puede

5 llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por si conocidos para la separación de grupos protectores amino de aminas heterocíclicas, solvolíticamente, particularmente hidrolíticamente, por ej. bajo las condiciones usuales para la escisión de uretanos. Grupos protectores

10 adecuados, capaces de ser separados solvolíticamente son, por ejemplo: los grupos alcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo, especialmente los grupos alquiloxyinferior-carbonilo tales como el grupo etoxycarbonilo o también el grupo nitrilo. La escisión de los com-

15 puestos de fórmula III puede llevarse a cabo, dependiendo de la naturaleza de R_7 , preferentemente en un medio ácido, por ej. en presencia de ácidos minerales fuertes o en un medio alcalino, por ej. en presencia de bases inorgánicas.

20 La separación de agua de los compuestos de fórmula IV de acuerdo con el procedimiento d) puede llevarse a cabo en forma de por si conocida, por ejemplo mediante la acción de agentes de separación de agua, adecuados, sobre los compuestos de fórmula IV, faculta-

tivamente con la adición de un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción. Como agentes de separación de agua pueden emplearse, por ejemplo ácidos fuertes o también anhídridos de ácido o halogenuros de ácido. Cuando R_8 es un radical capaz de ser separado acidolíticamente, especialmente el grupo etoxicarbonilo, entonces es preferente efectuar la separación de agua en presencia de ácidos minerales fuertes en solución acuosa o alcohólica, con lo cual tiene lugar simultáneamente la separación del radical R_8 capaz de ser separado acidolíticamente.

La reducción de los compuestos de fórmula V de acuerdo con el procedimiento e) puede efectuarse de acuerdo con métodos de por si conocidos, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica. La hidrogenación catalítica se efectúa preferentemente a una presión de hidrógeno entre 2 y 6 atmósferas y a una temperatura entre 10° y 100°C , usando un catalizador de platino o de paladio. Cuando se emplean compuestos iniciales de fórmula V en donde R_4^I y R_5^I juntas significan oxígeno, deberá efectuarse la hidrogenación catalítica en presencia de un ácido mineral fuerte. Para la reducción de los compuestos de fórmula V en donde R_4^I y R_5^I juntas son oxígeno, también puede emplearse el

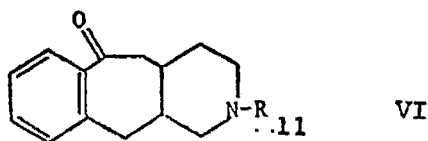
método de Wolff-Kishner y sus modificaciones o la reducción según Clemmensen. Cuando R_9 en los compuestos de fórmula V significa un grupo alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, es conveniente emplear el método de Wolff-Kishner y se lleva a cabo preferentemente de acuerdo con la variante del procedimiento según Huang-Minlon, con lo cual es separado simultáneamente el radical R_9 mencionado.

En los procedimientos de la invención, la posición de los átomos de hidrógeno en la posición 4a y 11a, el uno con relación al otro, queda inalterada.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden existir en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en forma de por si conocida en sus sales de adición de ácido y viceversa. Así, los compuestos de la invención de fórmula I pueden formar sales de adición de ácido, por ej. con ácidos inorgánicos tal como el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos tales como los ácidos maleico, fumárico o naftaleno-1,5-disulfónico.

Los compuestos iniciales pueden obtenerse como sigue:

a') Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse, por ejemplo, nitrando en forma de por si conocida compuestos de fórmula VI,



en donde R_{11} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical capaz de ser separado solvolíticamente,

5 separando cualquier radical R_{11} capaz de ser separado solvolíticamente y, si se desea, reduciendo parcialmente los compuestos nitro resultantes y/o desmetilando en forma de por si conocida cualesquier compuestos $N-CH_3$ de fórmula II.

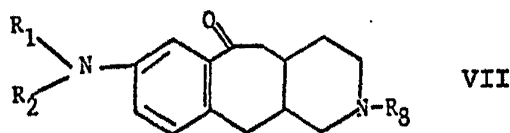
b') Los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse, por ejemplo, a partir del ácido 3-bencil-4-piperidinacético producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, (facultativamente mezcla de isómeros de la forma cis y trans), mediante alquilación de dicho ácido en forma de por si conocida para la introducción de R_{11} = alquilo, o mediante reacción con un
15 derivado halogenado de un radical R_{11} capaz de ser separado solvolíticamente, por ej. un éster de ácido clorofórmico, y subsiguiente ciclización, preferente-

mente en presencia de un agente de condensación fuerte, por ejemplo ácido polifosfórico.

5 Cuando los productos de la ciclización son mezclas de la forma cis y forma trans de los compuestos de fórmula VI, estas mezclas de isómeros pueden separarse en forma de por si conocida en sus isómeros individuales.

c') Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse, por ejemplo reemplazando en los compuestos de fórmula I, en donde R_3 es metilo, el grupo metilo mediante un radical R_7 capaz de ser separado solvolíticamente, por ejemplo mediante reacción con compuestos de fórmula $R_7\text{Hal}$, en donde R_7 tiene el significado previamente indicado y Hal es cloro o bromo, por ejemplo con ésteres de ácido clorofórmico, particularmente éster etílico del ácido clorofórmico.

d') Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse, por ejemplo, reduciendo con hidruros de metal complejo el grupo 6-ceto en compuestos de fórmula VII,



en donde R_1 , R_2 y R_8 tienen los significados
previamente indicados.

5 Cuando se efectúa la reducción con hidruro
de litio y aluminio, cualesquier grupos ariloxi-
carbonilo o alcóxicarbonilo R_7 son reducidos simultánea-
mente al grupo metilo. Cuando se efectúa la reducción
con borohidruros tal como borohidruro de sodio, el
substituyente R_7 queda inalterado.

10 En cuanto no se describa particularmente la
producción de los compuestos iniciales, éstos son cono-
cidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos
de por sí conocidos o en forma análoga a los procedi-
mientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

15 Los compuestos de fórmula I y sus sales de
adición de ácido, fisiológicamente tolerables, exhiben
propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto,
su uso está indicado como medicamentos.

20 Los compuestos exhiben particularmente en
ensayos con animales las propiedades típicas de los
antideprimentes y ejercen, por ejemplo, un efecto de
antagonismo hacia los síntomas inducidos por la tetra-
benacina.

Debido a sus propiedades antideprimentes
los compuestos pueden emplearse como antideprimentes y

en la psiquiatría para el tratamiento de depresiones de orígenes diversos.

5 Los compuestos exhiben además las propiedades típicas de los anticolinérgicos y producen, por ejemplo en ensayos con animales, un efecto de midriasis y tienen un efecto de antagonismo hacia los síntomas inducidos por la oxotremorina.

10 Debido a estas propiedades anticolinérgicas, los compuestos pueden emplearse como anticolinérgicos con efecto particularmente central, por ejemplo en el tratamiento del temblor de las extremidades.

15 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables, pueden usarse como medicamentos junto con los adyuvantes farmacéuticos usuales, en preparaciones galénicas, por ejemplo tabletas, cápsulas o soluciones. Estas preparaciones galénicas pueden prepararse de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

20 En los Ejemplos no limitativos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: trans-8-amino-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octa-
hidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta-
[1,2-c]piridin-6-ona

Una solución de 50,0 g de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-8-nitro-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 500 cc de etanol se hidrogena en presencia de 2,5 g de paladio (al 10%) sobre carbón a presión normal y a temperatura ambiente. Después de haberse absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (30 minutos - una hora), se separa el catalizador mediante filtración y se evapora la solución hasta sequedad. El compuesto del título se aísla mediante recristalización del residuo de benceno. P.F.: 150-151°.

El material inicial puede producirse como sigue:

a) 67 g de butilato terc. de potasio se añaden, en porciones, mientras se enfría con hielo, a una solución de 136 g de éster trietílico del ácido fosfonoacético en 125 cc de dimetilformamida. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y se le añade, por gotas, una solución de 105 g de éster etílico del ácido 3-bencil-4-

- oxo-1-piperidincarboxílico en 90 cc de tolueno absoluto, de tal modo que la temperatura interna no exceda 35°. Después de la adición por gotas, la mezcla de la reacción se agita a 70° durante 18 horas, se enfría hasta 0 - 10° y se le añade, por gotas, 400 cc de ácido clorhídrico 2,5 normal. Después de diluir con 800 cc de benceno, la mezcla se agita durante 30 minutos más, la fase orgánica se separa, se lava con una solución de carbonato de potasio al 10 % y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El residuo se destila en un alto vacío con lo cual destila el éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-3-piperidilidenacético a 160-165°/0,005 mm de Hg.
- 5
- 10
- 15 b) Una solución de 114 g de éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidilidenacético en 120 cc de acetato de etilo se hidrogena en presencia de 15 g de paladio al 10% sobre carbón a una presión de 11 atmósferas y a 50° durante 18 horas.
- 20 Después de separar el catalizador, se separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. El éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidinacético (mezcla de isómeros) obtenido como

residuo, se emplea para la etapa siguiente sin purificación.

5 c) Una mezcla de 114 g de éster etílico del ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-4-piperidinacético y 2 litros de ácido clorhídrico concentrado se calienta hasta ebullición, con agitación, durante 24 horas. La solución resultante se evapora luego hasta sequedad y se seca en un alto vacío a 100° durante 2 - 3 horas. El clorhidrato de ácido 3-bencil-4-piperidinacético 10 (mezcla de isómeros), bruto, resultante se usa para la etapa siguiente. El producto bruto puede ser recristalizado de acetona, con lo cual se obtiene el isómero α con un P.F. de 178-179°.

15 d) Una mezcla de 95 g de clorhidrato de ácido 3-bencil-4-piperidinacético (mezcla de isómeros), 30 cc de solución concentrada de amoníaco, 900 cc de solución de formaldehído al 33 % y 140 cc de ácido fórmico al 90 % se calienta hasta ebullición durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de añadir 120 cc de ácido clorhídrico concentrado, 20 la mezcla se evapora hasta sequedad a presión reducida y el residuo se seca en un alto vacío a 100° durante 5 horas. El clorhidrato de ácido 3-bencil-1-metil-

4-piperidinacético (mezcla de isómeros), bruto, resultante, se usa para la reacción siguiente sin purificación.

- 5 e) El clorhidrato bruto obtenido en la sección precedente se disuelve en 2,5 litros de etanol absoluto, se añaden 12 cc de ácido sulfúrico concentrado, se calienta hasta ebullición durante 24 horas, se añaden nuevamente 12 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta nuevamente hasta ebullición durante 24 horas.
- 10 La mezcla de la reacción se concentra hasta aprox. 500 cc a presión reducida, se diluye con 2 litros de agua de hielo, se lava con éter y se alcaliniza con solución de sosa cáustica concentrada. El aceite que se separa se extrae con éter, los extractos se lavan
- 15 con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El residuo se destila en un alto vacío, con lo cual destila el éster etílico del ácido 3-bencil-1-metil-4-piperidinacético (mezcla de isómeros) a 120 - 125°/0,02 mm de Hg.
- 20 f) 27 g de éster etílico del ácido 3-bencil-1-metil-4-piperidinacético se añaden lentamente a 250 g de ácido polifosfórico previamente calentado hasta 100°, la temperatura se eleva hasta 130° y la mezcla de la

reacción se agita a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre un litro de agua, la solución resultante se lava con éter y se alcaliniza con carbonato de potasio (pH 9 - 10). La 1,2,3,4,4a,5,11,11a-
5 octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]-piridin-6-ona, que se separa como aceite, se extrae con éter, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se concentran mediante evaporación
10 y se destilan en un alto vacío. La mezcla de isómeros tiene un punto de ebullición de 135 a 140°/0,05 mm de Hg.

Separación de isómeros:

Una solución de 48 g de ácido fumárico en
15 1000 cc de etanol se añade a una solución de 95 g de la mezcla de isómeros en 300 cc de etanol y se deja reposar a temperatura ambiente durante 48 horas, con lo cual cristaliza el hidrogenfumarato de trans-
1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]-
20 ciclohepta[1,2-b]piridin-6-ona. P.F. 201 - 202° (después de recrystalizar de etanol).

El licor madre restante de la primera cristalización se evapora hasta sequedad, al residuo se le

añade agua y cloruro de metileno y se alcaliniza mediante la adición de solución de sosa cáustica. Después de separar la solución orgánica, la fase acuosa se extrae otras tres veces con cloruro de metileno, 5 las soluciones orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación. El residuo se disuelve en isopropanol y se convierte en su clorhidrato con ácido clorhídrico en éter. Después de reposar durante varias 10 horas a 0°, se separa el clorhidrato de cis-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona mediante filtración y se recristaliza de isopropanol. P.F. 241 - 243°.

g) 177 g de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-
15 octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona se disuelven en 460 cc de ácido sulfúrico al 98 % a 0°. Una mezcla de 62 cc de ácido nítrico al 72 % y 94 cc de ácido sulfúrico al 98 % se añade, por gotas, a -10° a -5° en el transcurso de 15 minutos, 20 la mezcla de la reacción se agita a la misma temperatura durante 15 minutos, se vierte sobre hielo y se alcaliniza con solución conc. de sosa cáustica mientras se enfría fuertemente (pH 12-14). El producto que se

separa se extrae con cloruro de metileno, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. La trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-8-nitro-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona obtenida como residuo se recrystaliza de cloruro de metileno/hexano. P.F.: 117-119°.

EJEMPLO 2: trans-8-amino-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin -6-ona

Una solución de 8,5 g de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-8-nitro-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 80 cc de ácido acético glacial y 15 cc de agua se calienta hasta 90-98°. A esta temperatura se añaden, en porciones, 7 g de hierro en polvo en el transcurso de una hora, añadiéndose otros 15 cc de agua después de haber añadido la mitad del hierro. Una vez finalizada la adición, la mezcla de la reacción se agita otros 30 minutos a la misma temperatura, se enfría, se vierte sobre agua de hielo y se alcaliniza con carbonato de potasio (pH 10-12). Luego se le añade cloruro de metileno a la mezcla, se filtra a través de tierra de diatomeas, la fase or-

gánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El compuesto del título obtenido como residuo se disuelve en metanol, se convierte en su hidrogenfumarato y éste se recristaliza de metanol/éter. P.F.: descomposición a partir de 240°C.

El material inicial puede producirse como sigue:

- a) Mediante reacción de 65,0 g de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona y 94,0 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 200 cc de benceno anhidro se obtiene trans-2-etoxicarbonil-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona.
- b) 59 g del producto obtenido en la sección precedente se nitran en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 g) para proporcionar trans-2-etoxicarbonil-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-8-nitro-6H-benzo[5,6]-ciclohepta-[1,2-c]piridin-6-ona. P.F.: 112-114°.
- c) 7,5 g del producto obtenido en la sección precedente en 40 cc de ácido acético glacial se escinden con 20 cc de ácido bromídrico -----

al 48 % para obtener bromhidrato de trans-1,2,3,4,4a,-
5,11,11a-octahidro-8-nitro-6H-benzo[5,6]ciclohepta-
[1,2-c]piridin-6-ona.

Los compuestos de fórmula Ia siguientes
5 también pueden obtenerse en forma análoga a la descri-
ta en el Ejemplo 1 ó 2 mediante reducción de los com-
puestos nitro de fórmula II correspondientes:

Ej. Nr.	R ₃	Configu- ración	P.F.
2A	H	trans	HFu* : 240° (D ⁺)
2B	CH ₃	cis	ClH** : 289° (D ⁺)

+ D = con descomposición

* HFu = hidrogenfumarato

10 ** ClH = clorhidrato

EJEMPLO 3: trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-
metil-8-dimetilamino-6H-benzo[5,6]-
ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona

7,8 g de carbonato de sodio se añaden, en
15 porciones a 10°, a una mezcla de 5,0 g de trans-8-
amino-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo-

[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 14,5 cc de
agua y 8,5 g de sulfato de dimetilo. La mezcla de la
reacción se calienta luego lentamente hasta 50° y se
agita a esta temperatura durante una hora, se enfría
5 nuevamente hasta 20° y se alcaliniza con carbonato de
potasio. El producto precipitado se extrae con cloruro
de metileno, el extracto se lava con agua, se seca
sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evapora-
ción. El compuesto del título obtenido como residuo se
10 disuelve en etanol y se convierte en el hidrogen-
naftaleno-1,5-disulfonato. P.F.: descomposición a par-
tir de 300°.

EJEMPLO 4: trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-8-
isopropilamino-2-metil-6H-benzo[5,6]-
15 ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona

Una solución de 10,0 g de trans-8-amino-
1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-2-metil-6H-benzo[5,6]-
ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 200 cc de ácido
acético glacial y 55 cc de acetona se hidrogena en
20 presencia de 5 g de paladio al 10 % sobre carbón a
presión normal y a temperatura ambiente. Después de
la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno
(duración 7 - 9 horas) se separa el catalizador median-

te filtración y la solución se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en agua, se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica (pH 12-14) y se extrae con cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El compuesto del título obtenido como residuo aceitoso se convierte en el hidrogenfumarato en etanol. P.F.: 233-235° (descomposición).

10 Los compuestos mencionados en el Ejemplo 1 y 2B como también los compuestos de fórmula Ib siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 ó 4 mediante alquilación de los compuestos iniciales de fórmula Ic correspondientes:

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ R ₅ R ₆	Config. 4a/11a	P.F.
4A	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃		cis	268-270
4B	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃		trans	HMa***: 185 (D ⁺)

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ ^{R₅} R ₆	Config. 4a/11a	P.F.
4C		H	CH ₃		trans	HFu*: 210-211°
4D	H	H	CH ₃		trans	HFu*: 208-211°

+ D = descomposición

* HFu = hidrogenfumarato

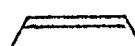
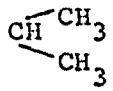
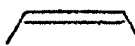
*** HMa = hidrogenmaleato

5 EJEMPLO 5: trans-8-amino-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octa-
hidro-6H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]-
piridin-6-ona

20 cc de solución de ácido bromhídrico
al 48 % se añaden a 7 g de trans-2-etoxicarbonil-8-
amino-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-6H-benzo[5,6]-
10 ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 40 cc de ácido
acético glacial y la mezcla de la reacción se calien-
ta hasta ebullición durante 2 horas y se evapora has-
ta sequedad. El residuo se recoge en agua y cloruro
de metileno, se alcaliniza con solución concentrada
15 de sosa cáustica y la base liberada se extrae con

cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El compuesto del título obtenido como aceite se convierte en etanol en su hidrogen-
 5 fumarato. P.F.: descomposición a partir de 240°.

Los compuestos de fórmula Id siguientes también pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 5 mediante separación del grupo protector piperidina de los compuestos iniciales de fórmula III correspondientes:
 10

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₄ R ₅ R ₆	Config. 4a/11a	Constantes físicas
5A	H	H		trans	valor Rf ⁺⁺ : 0,3
5B		H		trans	P.F.: DiClH ^{**} (D) ⁺ a partir de 278°

⁺ D = descomposición

⁺⁺ Valor Rf = cromatograma de capa delgada: adsorbente gel de sílice, eluyente benceno/etanol/amoniaco 84/15/1

15 ^{**} DiClH = diclorhidrato

EJEMPLO 6: trans-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-8-
isopropilamino-2-metil-1H-benzo[5,6]-
ciclohepta[1,2-c]piridina

Una solución de 15,0 g de trans-2,3,4,4a,-
5 5,6,11,11a-octahidro-8-isopropilamino-2-metil-1H-
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ol en 150 cc de
ácido clorhídrico concentrado se calienta hasta ebulli-
ción durante 45 minutos, se evapora hasta sequedad y el
residuo se recoge en agua, se alcaliniza con solución
10 de sosa cáustica al 40 % (pH 12-14) y se extrae con
cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con
agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra me-
diante evaporación y al residuo se le añade ácido
fumárico en etanol, con lo cual cristaliza el hidrogen-
15 fumarato del compuesto del título. P.F.: 210-211°.

El material inicial puede producirse como
sigue:

a) Una solución de 9,5 g de trans-1,2,3,4,4a,-
5,11,11a-octahidro-8-isopropilamino-2-metil-6H-benzo-
20 [5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 80 cc de tetra-
hidrofurano anhidro se añade, por gotas, a temperatura
ambiente, a una suspensión de 4,1 g de hidruro de
litio y aluminio en 400 cc de éter anhidro, en el
transcurso de una hora. La mezcla de la reacción se

5 agita a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se le añade sucesivamente 80 cc de acetato de etilo y 50 cc de agua, por gotas, mientras se enfría fuertemente a 0-5°. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se tritura con éter/éter de petróleo. El trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-8-isopropilamino-2-metil-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridín-6-ol resultante tiene un P.F. de 169-171°.

10

EJEMPLO 7: trans-8-amino-2,3,4,4a,11,11a-hexahidro-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

Una mezcla de 12,4 g de éster etílico del ácido trans-8-amino-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-6-hidroxi-1H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-2-carboxílico y 125 cc de ácido bromhídrico al 48 % se calienta hasta ebullición durante 20 minutos con lo cual se disuelve la substancia. La solución clara resultante se enfría hasta temperatura ambiente, se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica (pH 14) y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones orgánicas se lavan con agua hasta que queden neutras, se secan sobre sulfato de sodio y se concen-

15

20

tran mediante evaporación. El compuesto del título se obtiene en forma de aceite. Valor R_f^{++} 0,3.

Los compuestos de fórmula Ie siguientes también pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 6 ó 7 mediante separación de agua de los derivados 6-hidroxiocetahidro de fórmula IV correspondientes:

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Config. 4a/11a	P.F.
A	H	H	CH ₃	trans	HFu* : 188-189
B	H	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	H	trans	DiClH** : (D) ⁺ a partir de 278°

⁺ D = descomposición

* HFu = hidrogenfumarato

** DiClH = diclorhidrato

10 EJEMPLO 8: trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-8-isopropilamino-2-metil-1H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridina

25,0 g de trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-8-isopropilamino-2-metil-1H-benzo[5,6]-

ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona se calientan junto con 16,0 cc de hidrato de hidracina y 16,0 g de hidróxido de potasio en 350 cc de dietilenoglicol, primero una hora hasta 150° y luego 3 horas hasta 200°, con lo
5 cual el agua formada se separa por destilación. Luego se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua hasta que quede neutra, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante eva-
10 poración y el residuo se reacciona con la cantidad teórica de ácido maleico (en etanol) y el hidrogenmaleato del compuesto del título que cristaliza se separa mediante filtración y se recristaliza de etanol. P.F.: descomposición a partir de 185°.

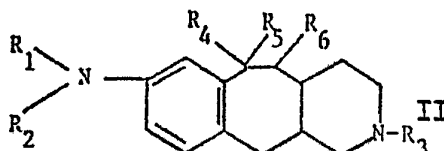
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

20

REIVINDICACIONES

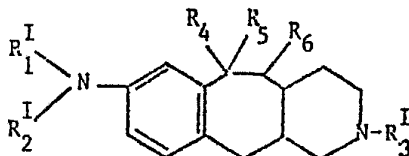
=====

1. Procedimiento para preparar derivados de benzocicloheptapiridina, de fórmula Ib



Ib

5 en donde R₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R₃^{II} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y cada una de R₄, R₅ y R₆ es hidrógeno, ó R₄ y R₅ juntas son oxígeno, y R₆ es hidrógeno, ó R₄ y R₆ juntas forman un enlace, y R₅ es hidrógeno; y sales de adición de ácido de los mismos; caracterizado porque
10 comprende alquilar compuestos de fórmula Ic,



15 en donde R₄, R₅ y R₆ tienen los significados previamente indicados, y por lo menos uno de los sustituyentes R₁^I, R₂^I y R₃^I es hidrógeno y cada uno de los dos sustituyentes restantes es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

2. Procedimiento para preparar derivados de benzocicloheptapiridina, tal y como queda sustancialmente des

crito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas, escritas
a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 18 de Julio 1977
SANDOZ A.G.,

LA SECRETARÍA GENERAL
Dña. María Dolores Díaz
