



ESPAÑA

CONCEDIDA

10	ES	11	NUMERO	461208	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	01. AGO. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	75-23499		28-7-75		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C04D		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINOBENZOCICLOHEPTENO"

71	SOLICITANTE (S)
	ROUSSEL-UCLAF (Cas.1692 E Div.)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	35 Bd des Invalides, 75323 Paris, Francia

72	INVENTOR (ES)
	Lucien REDELEC, André PIERDET, Claude DUMONT y Marie-Hélène KANNE GLASSER.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	ALBERTO LE ELZABURU MARQUEZ (p.- 66.648)

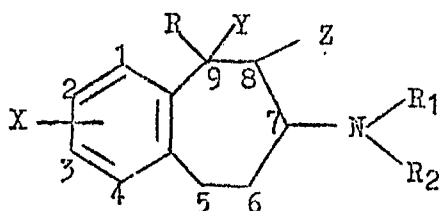
UNE A - 4 MOD. 3106

IAR.

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el ~~artículo~~ art. 15.1. SE USA COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA tenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de aminobenzociclohepteno y de sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula general I:



(I)

en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno con excepción del flúor, estando dicho átomo de halógeno en posición 2 ó 4 en el núcleo fenilo; Y 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 enlace carbono-carbono; R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo que eventualmente está sustituido con un átomo de flúor o de cloro, un radical metilo o metoxi; R₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono; R₂ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono o R₁ y R₂ forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno N, un heterociclo saturado que contiene de 4 a 6 átomos de carbono que pue-

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

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

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

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

1 sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos,
en los cuales, en dicha fórmula I, X representa un átomo
de hidrógeno o un átomo de cloro; R representa un átomo de
hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo; R_1 repre-
5. senta un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo, pro-
pilo o alilo; R_2 representa un radical metilo, etilo, pro-
pilo o alilo ó R_1 y R_2 forman conjuntamente con el átomo
de nitrógeno N un radical pirrolidino, piperidino, morfo-
lino, piperazinilo o N-metilpiperazinilo.

10 Entre estos últimos pueden mencionarse los
derivados que responden a la fórmula I antedicha así como
sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos, en
los cuales, en dicha fórmula I, R representa un átomo de
hidrógeno o un radical fenilo; R_1 representa un átomo de
15 hidrógeno, un radical metilo, etilo o alilo; R_2 representa
un radical metilo, etilo o alilo o R_1 y R_2 forman conjun-
tamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino
o N-metilpiperazinilo.

20 Entre éstos pueden mencionarse, finalmente,
los derivados que responden a la fórmula I antedicha así
como sus sales por adición con ácidos minerales u orgáni-
cos, en los cuales, en dicha fórmula I, R_1 representa un
átomo de hidrógeno o un radical metilo y R_2 representa un
radical metilo, etilo o alilo.

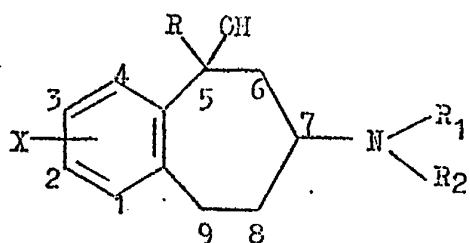
25 Es evidente que los productos que responden
a la fórmula I antedicha en la cual R representa un radi-
cal alcohol que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un
radical fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de
flúor o de cloro, un radical metilo o metoxi e Y y Z re-
30 presentan un átomo de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

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

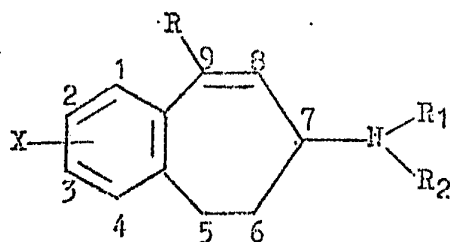
El invento se extiende igualmente al procedimiento de preparación de estos nuevos productos.

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

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

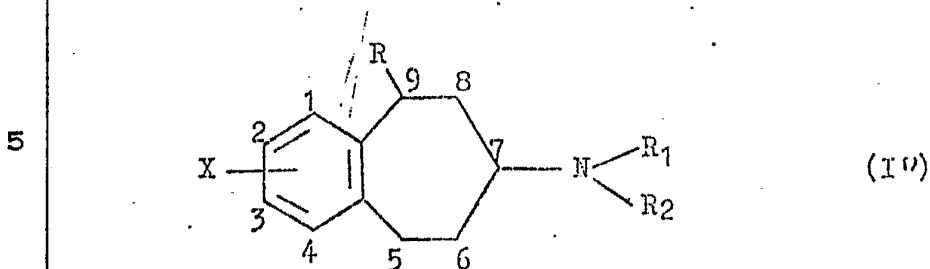


20 en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula



30 en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados y porque o bien se aísla y si se desea se salifica este último, o bien se reduce dicho producto de fórmula I'

1 para obtener un producto de fórmula:



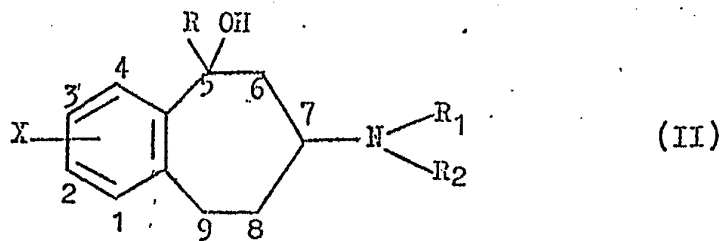
10 en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados y porque se aísla y si se desea, se salifica este último.

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

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

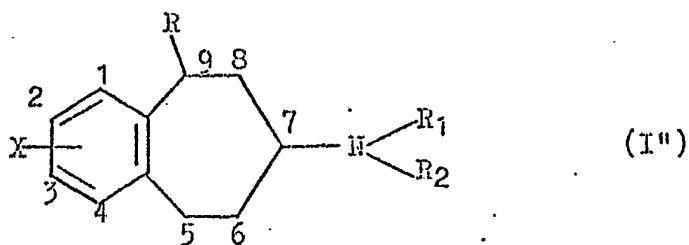
El invento tiene igualmente como objeto una variante del procedimiento de preparación de los derivados definidos por la fórmula I' antedicha, estando caracterizada dicha variante porque se reduce un producto de fórmula:

25



en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados, por medio de un agente reductor enérgico para obtener un producto de fórmula

10



en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados, y porque se aísla y si se desea se salifica este último.

20

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

25

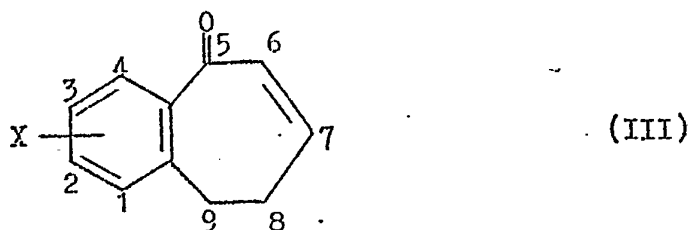
Los derivados de las fórmulas I' y I'' tienen un carácter básico. Ventajosamente pueden prepararse las sales por adición de estos derivados haciendo reaccionar, en proporciones sensiblemente estequiométricas, un ácido mineral u orgánico con dichos derivados.

30

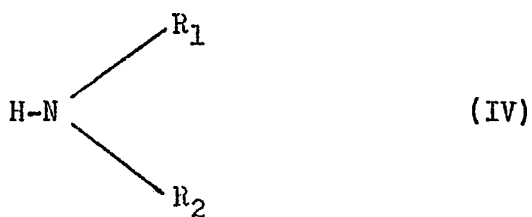
Las sales pueden ser preparadas sin aislar las

bases correspondientes.

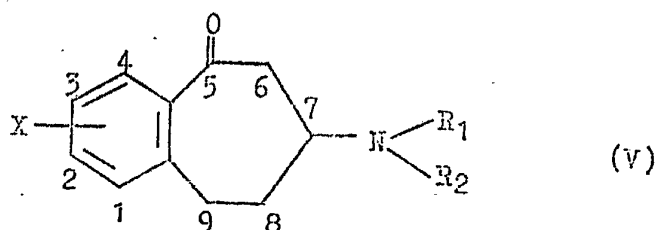
El producto de fórmula II en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados puede ser preparado por un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula:



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



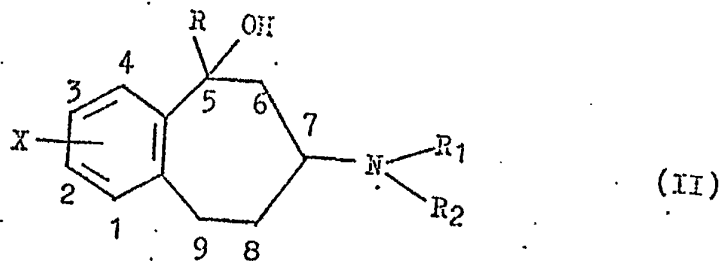
en la cual R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula:



1 en la cual X, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados,
y porque, o bien se hace reaccionar este último con un deri-
vado organometálico de fórmula:

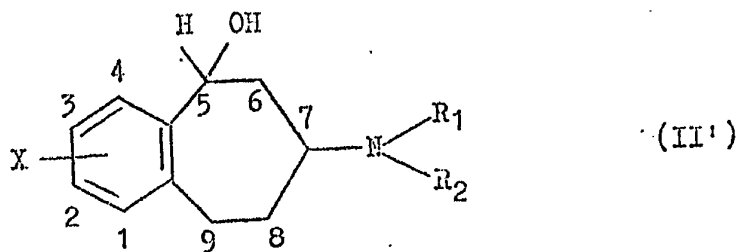


5 en la cual M representa un átomo de litio o un radical
-Mg-Hal en el cual Hal representa un átomo de cloro o de
bromo y R tiene los significados ya indicados excepto hi-
drógeno, para obtener un producto de fórmula:



20 en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya
indicados excepto que R no representa un átomo de hidró-
geno, y luego se aísla este último,

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



1 en la cual X, R₁ y R₂ tienen los significados ya indicados y luego se aísla este último.

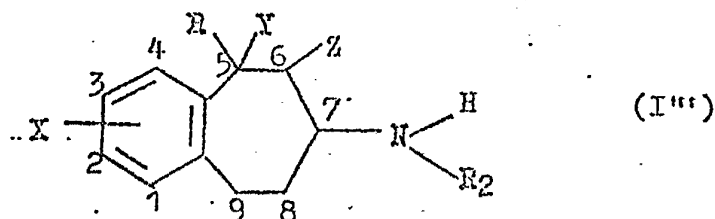
En la realización preferente del procedimiento de preparación de los productos de fórmula II, se trabaja del siguiente modo:

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

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

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

20 Los productos de fórmula I en la cual R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un radical alcohilo que contiene 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenoilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, X, R, Y y Z tienen los significados ya indicados, pueden ser preparados también por un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula:

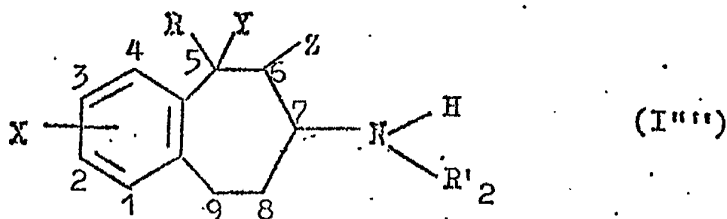


1 en la cual X, R, Y, Z y R₂ tienen los significados ya
indicados, con un halogenuro de fórmula:



5 en la cual Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo
y R₁ tiene los significados ya indicados, para obtener
el producto buscado.

10 Los productos de fórmula I en la cual R₁
representa un radical metilo, R₂ representa un radical al-
cohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, X, R, Y
y Z tienen los significados ya indicados, pueden ser pre-
parados además por un procedimiento caracterizado porque
se somete a un producto de fórmula:



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

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

30 Los productos, obtenidos por el procedimien-

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

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

10 Entre estos medicamentos, se consideran preferentemente los que están constituidos por los nuevos derivados de aminobenzociclohepteno que responden a la fórmula I en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo; R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo, propilo o alilo; 15 R_2 representa un radical metilo, etilo, propilo o alilo o R_1 y R_2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazini lo o N-metilpiperazinilo, así como sus sales por adición 20 con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre éstos, se consideran especialmente los que responden a la fórmula I en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical fenilo; R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, etilo o alilo; R_2 25 representa un radical metilo, etilo o alilo o R_1 y R_2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno N un radical pirrolidino o N-metilpiperazinilo, así como sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre estos medicamentos, se consideran fi- 30 nalmente los que responden a la fórmula I en la cual R_1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

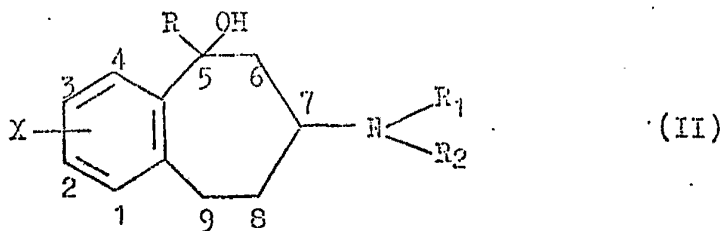
30 Los productos de fórmula I y sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, al menos uno de dichos productos o al menos una de dichas

1 sales.

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

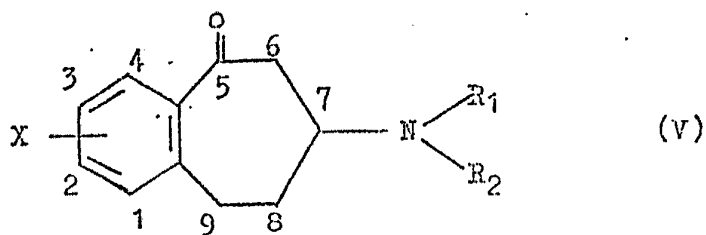
Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y pueden presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, tales como, por ejemplo, comprimidos, simples o convertidos en grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparados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

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



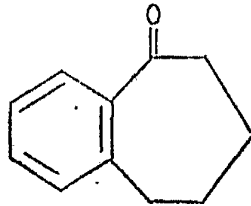
1 en la cual X, R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indi-
 cados y especialmente el 7-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahi-
 dro/5H/benzociclohepten-5-ol; el 7-dimetilamino-5-fenil-
 -6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol; el 7-metilami
 5 no-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol; el 7-metil-
 amino-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol;
 el 1- y 3-cloro-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzo
 ciclohepten-5-ol; el clorhidrato de 7-etilamino-6,7,8,9-
 tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ol; la 1-(5-hidroxi-
 10 -6,7,8,9-tetrahidro/5H/-7-benzocicloheptenil)-4-metilpi-
 perazina y el 7-(2-propenilamino)-6,7,8,9-tetrahidro/5H/
 benzociclohepten-5-ol;

- los productos de fórmula:

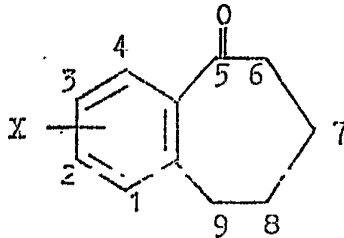


20 en la cual X, R₁ y R₂ tienen los significados ya indica-
 dos y especialmente la 7-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/
 benzociclohepten-5-ona, la 7-metilamino-6,7,8,9-tetrahi
 dro/5H/benzociclohepten-5-ona, la 1- y la 3-cloro-7-metil
 25 amino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-5-ona, el
 clorhidrato de la 7-etilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzo
 ciclohepten-5-ona; la 1-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/-7-
 -benzocicloheptenil)-4-metilpiperazina, el clorhidrato de
 7-(2-propenilamino)-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepten-
 30 -5-ona.

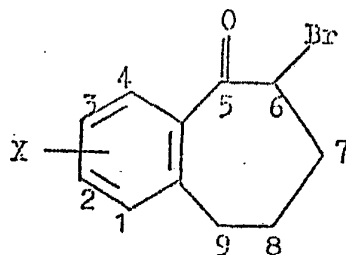
1 Los productos de fórmula III en la cual
 X no representa un átomo de hidrógeno, cuando no son cono-
 cidos, pueden ser preparados especialmente por un proce-
 dimiento caracterizado porque se efectúa una halogenación,
 5 exceptuando la fluoración, de un producto de fórmula:



10 para obtener un producto de fórmula:

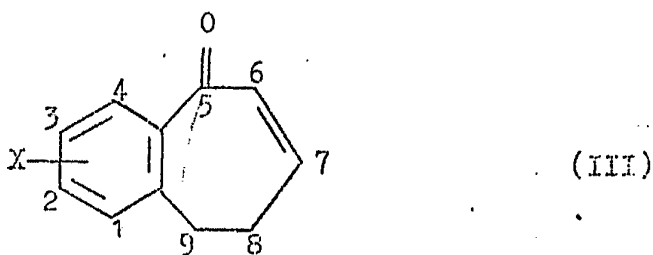


15 en la cual X representa un átomo de halógeno con excepción
 de flúor, estando dicho átomo de halógeno en posición 1 ó
 3 en el núcleo fenilo, se hace reaccionar este último pro-
 ducto con bromuro cúprico, bromo o un complejo bromado tal
 20 como perbromuro de piridinio en el seno de un disolvente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



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

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



10 en la cual X tiene los significados ya indicados.

Ejemplos de tal preparación figuran seguidamente en la memoria descriptiva.

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

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

Se mezclan 8 g de 7-dimetilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno y 80 cm³ de dioxano, se lleva a reflujo, se añaden 16 cm³ de ácido sulfúrico 18 N, se mantiene el reflujo durante 1/2 hora, se añaden 80 cm³ de dioxano y se mantiene el reflujo de nuevo durante 1/2 hora, se enfría, se lleva a pH superior a 10 por adición de amoníaco concentrado, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con agua salina y luego se seca y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo-trietilamina (7-3-1) y se obtienen 3,6 g del producto esperado en forma básica. Se le disuelve en éter etílico.

20

25

30 Se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter

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

Análisis: C₁₃H₁₈ Cl N.

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

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

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

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

Se disuelven 7 g de 5-oxo-6,7-dihidro/5H/ben
zociclohepteno en 70 cm³ de etanol, se añaden 12,2 g de
una solución bencénica de dimetilamina (al 33% en peso),
15 se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se
filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 8,7 g del
producto bruto esperado, utilizado tal como está para la
etapa siguiente.

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

Se disuelven 8,7 g del producto obtenido
en la etapa A en 435 cm³ de etanol, se añade una solución
de 8,7 g de borohidruro de sodio en 87 cm³ de agua, se
agita durante 1 hora 30 minutos a 20°C, se vierte en
25 agua helada, se satura con cloruro de sodio, se extrae
con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua
salina, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen
8 g de producto bruto esperado, que se utiliza tal como
está para la etapa siguiente.

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

Se mezclan 11,2 g de 7-dimetilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (obtenido de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1), 800 cm³ de etanol y 11,2 g de paladio sobre carbón (con 10% de Pd (OH)₂) y se mantiene bajo atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. Cuando ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra y se evapora hasta sequedad el producto filtrado.

Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla de acetato de etilo-benceno-trietilamina (8-2-1) y se obtienen 4,1 g del producto esperado en forma básica. Se le disuelve en éter etílico y se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter, se filtra y se re-cristaliza el producto en una mezcla de acetato de etilo-cloruro de metileno. Se obtienen 4,3 g de producto esperado. Punto de fusión: 210°C.

Análisis: C₁₃ H₂₀ Cl N.

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

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

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

Se lleva a reflujo, bajo gas inerte, una mezcla de 29,1 g de 7-dimetilamino-5-fenil-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno y 290 cm³ de dioxano, se añaden 60 cm³ de ácido sulfúrico 18 N, se agita durante 3 minutos y luego se enfría, se añade hielo, se lleva a pH superior a 10 con amoníaco concentrado, se satura con cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua salina, se seca y se evapora hasta sequedad.

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

5 Se disuelven 4 g de este producto en 600 cm³ de éter etílico, se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter y se filtra con succión el clorhidrato formado. Después de recristalización en isopropanol, se obtienen 3,6 g de producto esperado. Punto de fusión:

> 270°C.

10 Análisis: C₁₉ H₂₂ Cl N.

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

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

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

Se enfría a 0, + 5°C, bajo nitrógeno, una solución de 1,2 M de fenil-litio en éter etílico y se introduce en el espacio de 1 hora y 15 minutos una solución
20 de 24,46 g de 7-dimetilamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno obtenido tal como se describe en la Etapa A de la preparación del Ejemplo 1 en 488 cm³ de éter etílico. Se mantiene la agitación durante 2 horas a 0, + 5°C y luego se añade lentamente a 0, + 15°C, 120 cm³
25 de agua saturada con cloruro de amonio y luego 100 cm³ de agua. Se decanta, se lava la fase etérea con agua, se seca y se obtienen 29,4 g de producto bruto esperado, utilizado tal como está para la etapa siguiente. (Se trata de una mezcla de isómeros al nivel de los sustituyentes en 5).

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

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

Se disuelven 5 g de 7-dimetilamino-9-fenil-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (obtenido como producto intermedio en el Ejemplo 3) en 250 cm³ de etanol, se añaden 5 g de paladio sobre carbón (con 10% de Pd (OH)₂) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno a 20°C hasta el final de la absorción. Se filtra, se evapora hasta sequedad el producto filtrado, se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla de ciclohexano-acetato de etilo-trietilamina (9-1-1) y se obtienen 0,52 g de isómero A (5H ecuatorial) y 2,9 g de isómero B (5H axial) del producto esperado en forma básica.

- Preparación del clorhidrato del isómero A:

Se disuelven 0,47 g de isómero A en 50 cm³ de éter etílico y se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter. Se filtra con succión el clorhidrato y se le recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo-cloruro de metileno y se obtienen 0,44 g de producto esperado. Punto de fusión 166°C.

Análisis: C₁₉ H₂₄ Cl N.

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

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

- Preparación del clorhidrato del isómero B.

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

Análisis: C₁₉ H₂₄ Cl N.

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

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

1 Se condensan 600 cm³ de amoníaco y se añaden
 12,4 cm³ de etanol y luego 12 g de 7-dimetilamino-5-fenil-
 -5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (mezcla
 5 de isómeros, obtenida en la preparación del Ejemplo 3) en
 solución en 200 cm³ de tetrahidrofurano. Se añaden seguida-
 mente a -40°C, 2,46 g de sodio y se agita a esta temperatura
 durante 20 minutos. Se evaporan seguidamente el amoníaco y
 el tetrahidrofurano, se recoge el residuo con acetato de
 etilo, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad.
 10 Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la
 mezcla de ciclohexano-acetato de etilo-trietilamina (9-1-1)
 y se obtienen 3,2 g de isómero A (5H ecuatorial) y 6,5 g de
 isómero B (5H axial) del producto esperado en forma básica.

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

Análisis: C₁₉ H₂₄ Cl N.

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

20 (.Solvatado con acetato de etilo).

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

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

Se lleva a reflujo una mezcla de 50 g de
 25 7-metilamino-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohep-
 teno y 500 cm³ de dioxano y luego se introducen en el es-
 pacio de 30 minutos 50 cm³ de ácido sulfúrico 18 N, se man-
 tiene el reflujo durante una hora, se enfría, se lleva a pH
 10 por adición de amoníaco concentrado, se satura con sulfa-
 30 to de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la

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

Se recoge el producto con 50 cm³ de aceta-
 to de etilo, se añade una solución saturada de ácido clorhí-
 drico en acetato de etilo y se filtran con succión los
 cristales formados, que se recristalizan en etanol. Se
 10 obtienen 18 g de producto esperado. Punto de fusión:
 215°C.

Análisis: C₁₂ H₁₆ N Cl.

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

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

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

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

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

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

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

10 Se disuelven 40 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/ben-
zociclohepteno en 400 cm³ de etanol, se añade una solución
de 22,7 g de monometilamina en 160 cm³ de benceno, se agi-
ta durante 2 horas y 30 minutos, se concentra hasta seque-
dad y se obtienen 47,5 g de producto bruto esperado. utili-
zando tal como está para la etapa siguiente.

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

20 Se disuelven 47,5 g de producto bruto obte-
nido en la etapa A en 2,4 litros de etanol, se añade len-
tamente una solución de 47,5 g de borohidruro de sodio
en 475 cm³ de agua, se mantiene la agitación durante 2
horas 30 minutos, se concentra hasta 500 cm³, se vierte
en 2 litros de agua salina, se extrae con acetato de
etilo, se lava la fase orgánica con agua salina, se seca
y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 50 g de pro-
ducto bruto esperado, utilizado tal como está en la eta-
pa siguiente.

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

30 Se mezclan 3,4 g de 7-metilamino-6,7-dihi-
dro/5H/benzociclohepteno (obtenido de modo intermedio en
el Ejemplo 6), 200 cm³ de etanol y 3,4 g de paladio sobre

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

5 Se le disuelve en 300 cm³ de éter, se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter, se filtran con succión los cristales formados, se les recrystaliza en la mezcla de acetato de etilo-metanol (8-2) y se obtienen 2,6 g de producto esperado. Punto de fusión: 10 270°C.

Análisis: C₁₂ H₁₈ Cl N.

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

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

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

Se disuelven 4,62 g de 7-metilamino-5-fenil-20 -5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 90 cm³ de dioxano, se lleva a reflujo, se añaden 9,2 cm³ de ácido sulfúrico 18 N, se mantiene a reflujo durante 15 minutos, se enfría, se vierte en agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua salina, se seca y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla de 25 benceno-acetato de etilo-trietilamina (2-8-1) y luego con cloroformo-metanol-trietilamina (95-5-1) y se obtienen 3,3 g de producto esperado en forma básica.

30 Se le disuelve en 500 cm³ de éter y se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en éter, se filtran con succión los cristales formados, se les recrystaliza en isopropanol y se obtienen 2,3 g de producto espe-

1 rado. Punto de fusión: 244°C.

Análisis: C₁₈ H₂₀ Cl N.

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

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

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

10 Se disuelven 10,8 g de 7-metilamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno (obtenido en la etapa A del Ejemplo 6) en 200 cm³ de tolueno, se añaden 440 cm³ de una solución 1,35 M de bromuro de fenilmagnesio en tolueno (obtenido a partir de 26,76 g de magnesio, 105 cm³ de bromobenceno, 600 cm³ de tetrahidrofurano y 600 cm³ de tolueno, reemplazando el tetrahidrofurano expulsado por destilación a volumen constante cuando se ha sintetizado el magnesio), se lleva a reflujo durante 2 horas y 30 minutos bajo gas inerte, se enfría, se añaden lentamente a 15°C como máximo, 200 cm³ de agua saturada con cloruro de amonio, se filtra, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con las mezclas de benceno-acetato de etilo (9-1), de benceno-acetato de etilo-trietilamina (2-8-1) y de cloroformo-metanol-trietilamina (95-5-10).
20
25 y se obtienen 8,7 g de producto esperado en forma de una mezcla de los dos isómeros al nivel del carbono en 5.

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

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

1 -6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (obtenido de modo inter-
 medio en el Ejemplo 8), 130 cm³ de etanol y 3,67 g de pa-
 ladio sobre carbón (con 10% de Pd (OH)₂). Se mantiene
 5 bajo atmósfera de hidrógeno hasta el final de la absor-
 ción, se filtra y se concentra el producto filtrado hasta
 sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice eluyen-
 do con la mezcla de benceno-acetato de etilo-trietilamina
 (4-6-1) y se obtienen 1,82 g de producto esperado en forma
 básica.

10 Se le disuelve en 250 cm³ de éter etílico,
 se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en
 éter, se filtran los cristales formados, se les recrís-
 taliza en isopropanol y se obtienen 1,35 g de producto
 esperado. Punto de fusión 265°C.

15 Análisis: C₁₈ H₂₂ Cl N.

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

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

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

20 Se lleva a reflujo durante 24 horas una
 mezcla de 41,5 g de 1- y de 3-cloro-5-hidroxi-7-metil
 amino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno y 800 cm³
 de ácido clorhídrico 2 N, se enfría, se lava con acetato
 de etilo, se alcaliniza y se extrae con acetato de etilo.
 25 Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra
 hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice
 eluyendo con la mezcla de acetato de etilo-metanol-trietil
 amina (8-2-1) y se obtienen 14,1 g de producto esperado
 en forma básica, que consiste en una mezcla de isómeros
 30 2-cloro y 4-cloro. Se separan estos isómeros por cromato-

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

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

10 Análisis: (isómero 2-Cl) C₁₂ H₁₄ Cl N.

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

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

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

Etapas A : Mezclas de las 1- y 3-cloro-benzosuberonas.

20 Se disuelven 400 g de benzosuberona en 1600 cm³ de 1,1,2,2-tetracloroetano, y se introducen a 0°C en 20 minutos, 797 g de cloruro de aluminio, se introducen seguidamente a 20°C, en 5 horas 30 minutos, 166 cm³ de cloro condensado y se mantiene a 20-25°C durante una noche. Se vierte lentamente la mezcla a 17°C en una mezcla
25 de agua-hielo-ácido clorhídrico, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico y luego con agua y con bicarbonato de sodio, se seca, se evapora hasta sequedad y se cromatografía el residuo sobre
30 sílice eluyendo con benceno. Se obtienen 217 g de la mezcla de isómeros esperada.

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

5 Se lleva a reflujo durante 45 minutos una
mezcla de 656 g de bromuro cúprico y 3.200 cm³ de acetato
de etilo, se introduce seguidamente en el espacio de 1
hora a reflujo, una solución de 328 g de la mezcla de
isómeros obtenida en la etapa A, en 1.600 cm³ de cloroformo,
10 se mantiene el reflujo durante 3 horas añadiendo 151
g de bromuro cúprico, se enfría, se filtra, se lava el
producto filtrado con agua salina, se seca y se evapora
el disolvente. Se obtienen 465 g de producto bruto espera-
do, utilizado tal como está para la etapa siguiente.

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

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

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

30 Se agita durante 2 horas una mezcla de 100 g
del producto obtenido en la etapa C, 500 cm³ de etanol y

1 200 cm³ de una solución saturada de monometilamina en etanol, se evapora el disolvente, se recoge el residuo con
2 1 litro de acetato de etilo, se extrae con ácido clorhídrico 1 N, se alcaliniza la fase ácida con carbonato de sodio
3 y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica
4 con agua salina, se seca y se evapora hasta sequedad. Se
5 obtienen 67,2 g de producto oleoso bruto esperado, utilizado tal como está para la etapa siguiente.

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

10 Se disuelven 67,2 g del producto obtenido en la etapa D en 2 litros de etanol, se introduce una solución de 67,2 g de borohidruro de sodio en 800 cm³ de
15 agua, se mantiene durante 4 horas con agitación a 20°C, se añaden 2 litros de acetato de etilo, se decanta, se concentra la fase orgánica a 1 litro, se extrae con ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza la fase ácida y se extrae con acetato de etilo. Se evapora hasta sequedad, se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con la mezcla de acetato de etilo-metanol-trietilamina (8-1-1) y se
20 obtienen 41,5 g de producto esperado.

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

25 Se disuelven 14 g de 1-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 280 cm³ de hexametilfosforotriamida, se lleva a 220°C durante 50 minutos, se concentra hasta 50 cm³, se enfría, se añaden 500 cm³ de agua y de hielo, se añade amoníaco concentrado hasta pH 10, se extrae con acetato de etilo, se lava
30

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

Se disuelven 2,19 g de base en 260 cm³ de
éter etílico, se añade 2 cm³ de eter saturado con ácido
clorhídrico, se filtra con succión el clorhidrato, se le
recristaliza en la mezcla de metanol-acetato de etilo y se
10 obtienen 2,1 g de producto esperado. Punto de fusión: 228°C.

Análisis: C₁₂ H₁₅ Cl₂ N.

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

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

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

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

Se disuelven 2,3 g de 7-etilamino-5- α -hi-
droxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 46 cm³
de dioxano a reflujo y se añaden 4,6 cm³ de ácido sulfúri-
co 18 N. Se mantiene a reflujo durante 30 minutos, se
25 concentra a 15 cm³, se enfría, se añaden 100 cm³ de agua
helada y luego amoníaco concentrado. Se extrae con cloruro
de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca
y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 1,85 g del pro-
30 ducto esperado en forma básica.

1 Se disuelve la base en 5 cm³ de una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo, se filtra con succión el clorhidrato, se le recristaliza en una mezcla de metanol-acetato de etilo y se obtienen 1,7 g
5 de producto esperado. Punto de fusión 180°C.

Análisis: C₁₃ H₁₈ Cl N..

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

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

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

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

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

Se disuelven 4,74 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/benzociclohepteno en 20 cm³ de etanol, se añaden 20 cm³ de una solución de etilamina en etanol (al 13%), se agita durante 30 minutos a 20°C, se evapora hasta sequedad, se recoge el residuo con metanol y se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en metanol. Se evapora el disolvente, se recoge el residuo con acetona y se filtran con succión los cristales obtenidos. Se recogen 5,2 g de
20 producto esperado. Punto de fusión: 212°C.

Análisis: C₁₃ H₁₈ Cl NO.

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

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

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

1 Se disuelven 0,96 g del producto obtenido en
la etapa A en una mezcla de 10 cm³ de etanol y 2 cm³ de
carbonato de sodio 2 N, se añade seguidamente, con len-
titud, 1 g de borohidruro de sodio y se agita durante 30
5 minutos a 20°C. Se añaden 30 cm³ de agua, se evapora el
etanol, se enfría y se extrae con cloruro de metileno.
Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora
hasta sequedad. Se recoge el residuo en éter isopropílico
y se filtran con succión los cristales obtenidos.

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

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

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

20 Se disuelven 9 g de 7-(4-metil-piperazin-1-il)-
-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 180
cm³ de dioxano, se lleva a reflujo y se añaden 18 cm³ de
ácido sulfúrico 18 N. Se mantiene el reflujo durante 30
minutos, se concentra, se enfría 20°C, se añaden 100 cm³
de mezcla de hielo-agua, se lava con acetato de etilo,
se alcaliniza la fase acuosa por adición de amoníaco con-
centrado, se extrae con cloruro de metileno, se seca la
25 fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtienen
6,2 g de producto esperado en forma básica.

30 Se recoge la base con 80 cm³ de metanol, se
añaden 6 g de ácido fumárico, se deja cristalizar duran-
te algunas horas, se filtran con succión los cristales,
se les recrystaliza en metanol y se obtienen 9 g de pro-

ducto esperado. Punto de fusión : 210°C.

Análisis: C₂₄ H₃₀ N₂ O₈

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

Encontrado: 60,6 6,4 5,7

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

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

Se disuelven 6,32 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/benzociclohepteno en 40 cm³ de etanol, se añade en 5 minutos una solución de 8 g de N-metil-piperazina en 80 cm³ de etanol; se agita durante 4 horas a 20°C, se evapora hasta sequedad, se recoge con ácido clorhídrico 0,5 N, se lava la solución con acetato de etilo, se alcaliniza por adición de amoníaco concentrado, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se evapora el disolvente. Se obtienen 8,8 g de producto esperado.

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

Se disuelven 8,8 g del producto obtenido en la etapa A en 88 cm³ de etanol y 8,8 cm³ de agua, se añaden en 20 minutos, a 22-26°C, 8,8 g de borohidruro de sodio, se agita durante 1 hora a 20°C, se evapora el etanol, se añade agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 9 g de producto bruto esperado, utilizado tal como está para la continuación de la síntesis. (El producto obtenido es una mezcla de isómeros 5 α y 5 β -OH).

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

Se disuelven 6,2 g de 7-alilamino-5-hidroxi-
-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 124 cm³ de
5. dioxano a reflujo, se añaden 12,4 cm³ de ácido sulfúrico
18 N y se mantiene el reflujo durante 30 minutos. Se en-
fría, se concentra a 40 cm³, se añaden 100 cm³ de agua
helada, se lava la fase acuosa con acetato de etilo, se
alcaliniza por adición de amoníaco concentrado, se extrae
10 con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con
agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen
4,5 g de producto esperado en forma básica.

Se disuelve este producto en 5 cm³ de acetato
de etilo y se añade, a 15-20°C, una solución saturada de
15 ácido clorhídrico en acetato de etilo. Se evapora segui-
damente el disolvente, se cristaliza el residuo en isopro-
panol, se le recrystaliza en metiletilcetona y se obtienen
3,6 g de producto esperado. Punto de fusión: 148°C.

Análisis: C₁₄ H₁₈ Cl N.

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

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

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

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

-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

Se disuelven 6,33 g de 5-oxo-8,9-dihidro/5H/
30 benzociclohepteno en 30 cm³ de etanol, se añade seguida-
mente una solución de 4,6 g de alilamina en 46 cm³ de eta-

1 nol, se agita durante 1 hora a 20°C y se evapora hasta
sequedad. Se recoge el aceite obtenido con 30 cm³ de
etilo, se añade una solución saturada de ácido clorhídri-
co en acetato de etilo, se filtran con succión los cris-
5 tales y se obtienen 7,3 g de producto esperado. Punto de
fusión: 170°C.

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

zociclohepteno

10 Se disuelven 7,3 g del producto obtenido en
la etapa A en 73 cm³ de etanol y 7,3 cm³ de agua, se en-
fría y se añaden en 30 minutos, a 15°C, 7,3 g de boro-
hidruro de sodio. Se agita durante 1 hora a 20°C, se
neutraliza con ácido clorhídrico y luego se alcaliniza
15 por adición de carbonato de sodio concentrado. Se eva-
pora el etanol, se añade agua, se extrae con cloruro de
metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca
y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 6,2 g de pro-
ducto esperado. El producto obtenido es una mezcla de
20 isómeros 5 α - y 5 β -OH).

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

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

1 Se disuelven los 3,3 g de producto bruto arriba obtenido en 25 cm³ de isopropanol y se añaden 870 mg de ácido fumárico. Se calienta hasta disolución, luego se mantiene durante 2 horas a 20°C, se filtra con succión, se
5. lava con isopropanol y luego con éter. Se obtienen 1,75 g de producto esperado (punto de fusión 190°C, luego 200°C) que se puede recristalizar en metanol. Punto de fusión inalterado.

Análisis: C₃₀H₃₈N₂, C₄H₄O₄

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

Encontrado: 75,0 8,2 5,1

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

15 Etapa A : 5-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-

-tetrahidro/5H/benzociclohepteno.

20 Se disuelven 7,9 g de 5-oxo-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno en 30 cm³ de etanol y se añade una solución de 7,1 g de pirrolidina en 30 cm³ de etanol. Se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se evapora hasta sequedad y se obtienen 11,5 g de producto esperado.

25 Etapa B : 5-hidroxi-7-(pirrolidin-1-il)-

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

30 Se disuelven 11,5 g del producto obtenido en la etapa A en 11,5 cm³ de etanol y 11,5 cm³ de agua, se enfría a 10°C y se añaden lentamente 5,75 g de borohidruro de sodio. Se agita durante 1 hora a 20°C, se evapora el

1 etanol y se añaden 100 cm³ de agua. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 11,35 g de producto esperado.

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

Se lleva a reflujo una solución de 3,7 g de 3-cloro-5-hidroxi-7-metilamino-6,7,8,9-tetrahidro/5H/benzociclohepteno en 37 cm³ de dioxano, se añaden 7,4 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, se mantiene el reflujo durante 20 minutos, se enfría a 20°C y se añaden 50 cm³ de agua y luego se alcaliniza por adición de lejía de sosa. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 3,5 g de producto, que se disuelven en 5 cm³ de acetato de etilo. Se añade a 10°C una solución de gas clorhídrico en acetato de etilo, se filtran con succión los cristales formados y se obtienen 3,3 g de producto esperado. Punto de fusión: 195°C, idéntico al producto descrito en el Ejemplo 10.

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

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

25 Se disuelven 7,1 g de 3-cloro-benzosuberona (descrita en J. Chem. Soc. C. 2176 - 1969) en 10,5 cm³ de dimetilformamida, se añaden a 80°C en 10 minutos, 12 g de perbromuro de piridinio en 10 cm³ de dimetilformamida, se mantiene a 80°C durante 15 minutos, se introduce esta solución en 20 minutos a 120°C en una mezcla de 7 cm³ de

30

1 dimetilformamida, 12,4 g. de carbonato de litio y 10 g de
bromuro de litio. Se mantiene con agitación a 120°C du-
rante 2 horas y 20 minutos, se enfría a 50°C, se vierte
5 sobre una mezcla de 60 cm³ de agua, 120 g de hielo y 23
cm³ de ácido clorhídrico, se extrae con éter, se lava con
agua, se seca, se trata con carbón activo, se filtra y
se evapora el disolvente. Se obtienen 7 g de producto bru-
to esperado, utilizado tal como está para la etapa siguien-
te.

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

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

20 Se añaden a 20°C, 60 cm³ de una solución eta-
nólica de monometilamina 5 N a una solución de 9 g de
producto obtenido en la etapa A en 50 cm³ de etanol. Se
agita durante una hora, se evapora hasta sequedad, se re-
coge con ácido clorhídrico N y se lava con éter. Se en-
fría a 10°C, se alcaliniza por adición de amoníaco con-
centrado, se extrae con éter, se lava con agua, se seca,
se trata con carbón activo, se filtra y se evapora hasta
25 sequedad. Se obtienen 7,6 g de producto, que se disuel-
ven en 5 cm³ de metanol. Se enfría a 10°C, se añade una
solución de gas clorhídrico en acetato de etilo, se fil-
tran con succión los cristales formados y se obtienen 4,6
g de producto esperado. Punto de fusión: 218°C.

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

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

5. Se ponen en suspensión los 4,6 g de producto obtenido en la etapa B en 100 cm³ de agua, se enfría a 10°C y se añade lejía de sosa. Se extrae con cloruro de metileno, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 4 g de producto oleoso que se disuelven en 40 cm³ de etanol y 4 cm³ de agua. Se añaden seguidamente, a 20°C, 2 g de borohidruro de sodio y se mantiene bajo agitación durante una hora. Se evapora hasta sequedad, se recoge con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se lava con éter isopropílico y se obtienen 3,7 g de producto esperado. Punto de fusión 90°C.

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

15 Se introducen 4,7 g de clorhidrato de 2-cloro-7-metilamino-6,7-dihidro/5H/benzociclohepteno (preparado tal como se indica en el Ejemplo 16) en 47 cm³ de acetonitrilo. Se añaden 7,7 cm³ de formaldehído en solución acuosa al 40% y luego 4,5 g de cianoborohidruro de sodio. Se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se añade ácido acético hasta pH 7, se agita de nuevo durante 45 minutos a la temperatura ambiente y se lleva a sequedad bajo vacío.

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

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

30 Análisis: C₁₃H₁₆Cl N, C₄H₄O₄ = 337,795

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

10

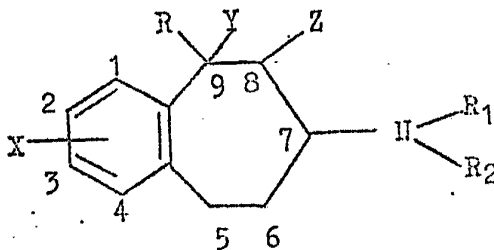
REIVINDICACIONES

15

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

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

20



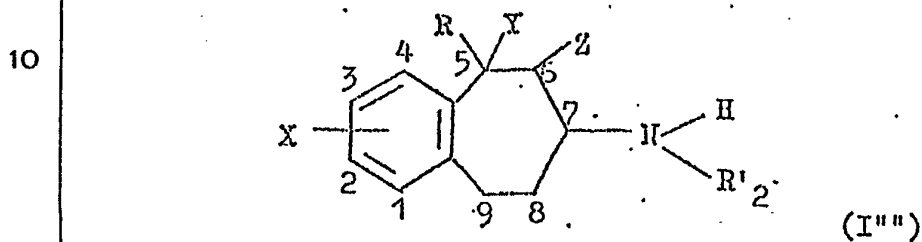
25

(I)

en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno con excepción de flúor, estando dicho átomo de halógeno en posición 2 ó 4 en el núcleo fenilo; Y representa un átomo de hidrógeno o forma con Z un doble enlace carbono-carbono; Z representa un átomo de hidrógeno o forma

30

1 con Y un doble enlace carbono-carbono; R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor o cloro, un radical metilo o metoxi; R₁ representa un radical metilo; y R₂ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se somete a un producto de fórmula I^{'''}:



15 en la cual R'₂ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, X, R, Y y Z tienen los significados ya indicados, a la acción del formaldehído y del cianoborohidruro de sodio, para obtener el producto buscado.

20 2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de aminobenzociclohepteno.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

25

Madrid, 01. AGO. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

30