

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



20 NOV. 1978

ES

| | |
|----------------------------|----------|
| (11) NUMERO | 462647 |
| (23) FECHA DE PRESENTACION | 26-IX-77 |

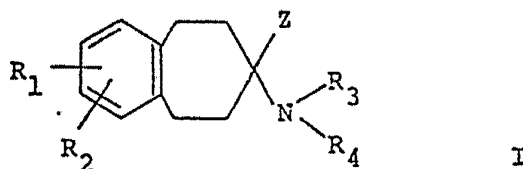
A 1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria conjunta.

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| (30) PRIORIDADES: | | |
| (31) NUMERO | (32) FECHA | (33) PAIS |
| 6320/77 | 23 de mayo 1977 | SUIZA |
| 6321/77 | 23 de mayo 1977 | SUIZA |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C; C07D//A61K | |
| (54) TITULO DE LA INVENCION | | |
| PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOCICLOHEPTENO. | | |
| (71) SOLICITANTE (S) | | |
| SANDOZ A.G. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| CH-4002, Basilea, Suiza | | |
| (72) INVENTOR (ES) | | |
| Jean-Michel BASTIAN. | | |
| (73) TITULAR (ES) | | |
| | | |
| (74) REPRESENTANTE | | |
| GOMEZ-ACEBO y POMBO. | | |

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



en donde R_1 significa hidrógeno, alquilo de 1 a 4
átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos
5 de carbono o halógeno con número atómico
de 9 a 35,

y R_2 es hidrógeno, o cuando R_1 es alcoxi de 1 a
4 átomos de carbono, también significa
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

10 ó R_1 y R_2 , en caso de estar ligadas a átomos de
carbono adyacentes, también pueden formar
juntas un grupo metilendioxi,

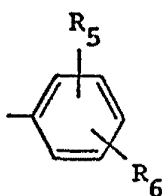
R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono,

15 y R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de
carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de

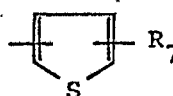
5 carbono, o cuando R_3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, también puede significar un grupo bencilo facultativamente monosustituído en el anillo fenílico por cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

10 ó R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, forman un anillo pirrolidínico, piperidínico o morfolínico, o un anillo piperacínico sustituido en el nitrógeno por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

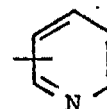
15 y Z significa un grupo de fórmula II, III ó IV,



II



III



IV

en donde R_5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de

- carbono, alquiltio de 1 a 4
átomos de carbono, trifluoro-
metilo o halógeno con número
atómico de 9 a 35,
- 5 y R_6 es hidrógeno, alcoxi de 1 a 4
 átomos de carbono o halógeno con
 número atómico de 9 a 35,
- o R_5 y R_6 , cuando están ligadas a
 átomos de carbono adyacentes,
10 también pueden formar juntas
 un grupo metilenodioxi,
- y R_7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4
 átomos de carbono o halógeno con
 número atómico de 9 a 35,
- 15 y sales de adición de ácido de los mismos.

Los grupos alquilo, alcoxi o alquiltio
en los compuestos de fórmula I previamente definidos
preferentemente contienen 1 ó 2 átomos de carbono y
significan particularmente metilo, metoxi o metiltio.

20 Cuando un sustituyente significa el halógeno previa-
mente definido, entonces éste preferentemente es cloro.

Los sustituyentes R_1 y R_2 significan pre-
ferentemente hidrógeno. Otros sustituyentes R_1 ó R_2

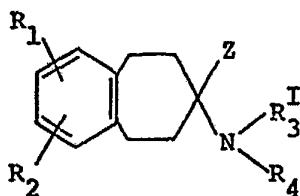
se encuentran preferentemente en la posición 2 ó 3 de la estructura de benzocicloheptano.

Cuando R_4 significa un grupo cicloalquilo previamente definido, entonces éste preferentemente contiene 5 ó 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representados por el símbolo R_4 , previamente definidos, preferentemente contienen de 3 a 6 átomos de carbono en el radical cicloalquilo y 1 ó 2 átomos de carbono en la cadena alquilénica. Cuando R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, entonces éste preferentemente es un anillo pirrolidínico o morfolínico.

Z significa preferentemente un grupo 2-tienilo o fenilo no sustituido.

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

a) se producen compuestos de fórmula Ia,

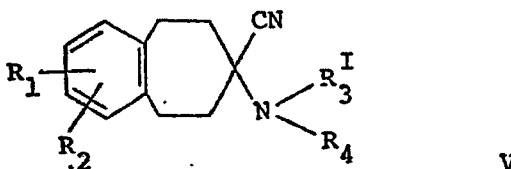


Ia

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

R_3^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o junto con R_4 y el átomo de nitrógeno al que están ligadas, forman un anillo pirrolidínico, piperidínico o morfolínico o un anillo piperacínico sustituido en el nitrógeno por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

mediante reacción de compuestos de fórmula V,



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

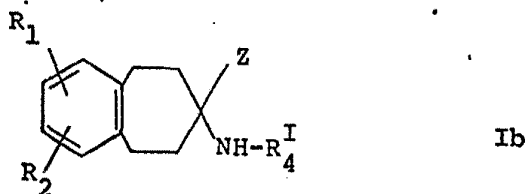
con compuestos de Grignard de fórmula VI,



en donde Z tiene el significado previamente indicado,

y X es cloro, bromo o yodo, o

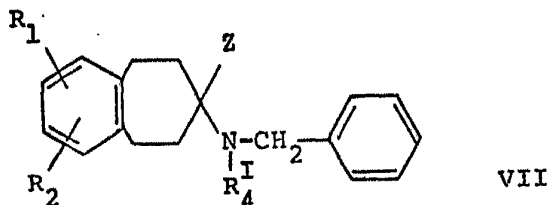
b) se producen compuestos de fórmula Ib,



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

R_4^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

mediante excisión del grupo bencílico en compuestos de fórmula VII,



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

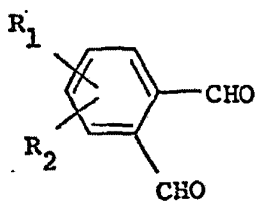
y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

La reacción de los compuestos aminonitrílicos de fórmula V con compuestos Grignard de fórmula VI de acuerdo con el procedimiento a) puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida.

5 La excisión del grupo bencílico en los compuestos de fórmula VII de acuerdo con el procedimiento b) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos, preferentemente hidrogenolíticamente.

10 Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo con la invención pueden existir en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Los ácidos siguientes pueden emplearse para la formación de sales de adición de ácido: los ácidos clorhídrico, 15 sulfúrico, fumárico, maleico o naftaleno-1,5-disulfónico.

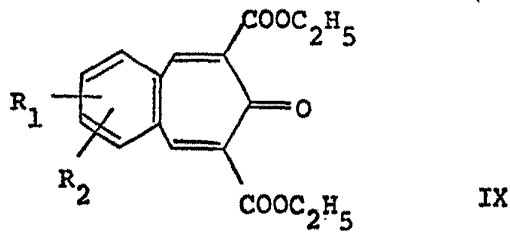
Los compuestos de partida de fórmula V pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula VIII,



VIII

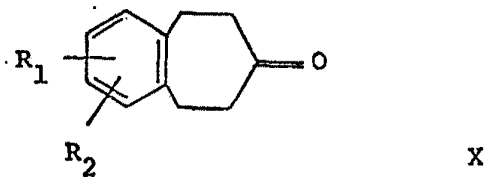
en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente
indicados,

mediante reacción de dichos compuestos con éster
etílico del ácido acetondicarboxílico, subsiguiente
5 reducción y descarboxilación en forma de por sí cono-
cida de los productos de reacción resultantes de fórmula
IX,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente
indicados,

10 y conversión de los compuestos resultantes de fórmula
X,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente
indicados,

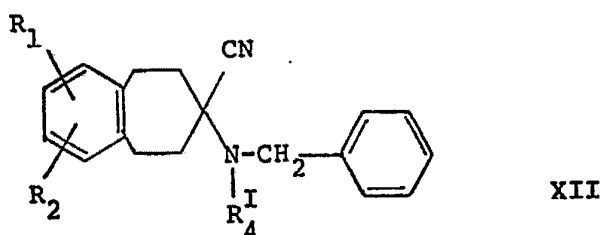
en compuestos de fórmula V en forma de por sí conocida,

mediante reacción con un cianuro de metal alcalino y una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula XI,



5 en donde R_3^I y R_4 tienen los significados previamente indicados.

Los compuestos de partida de fórmula VII pueden obtenerse mediante reacción de compuestos de fórmula XII,



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

con compuestos de Grignard de fórmula VI en forma de por sí conocida, por ejemplo tal como se describe para el procedimiento a).

15 Los compuestos de fórmula XII pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula VIII en forma

análoga al procedimiento previamente descrito para la producción de compuestos de fórmula V.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los compuestos de partida, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerables no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Estos compuestos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, pueden ser empleados como medicamentos.

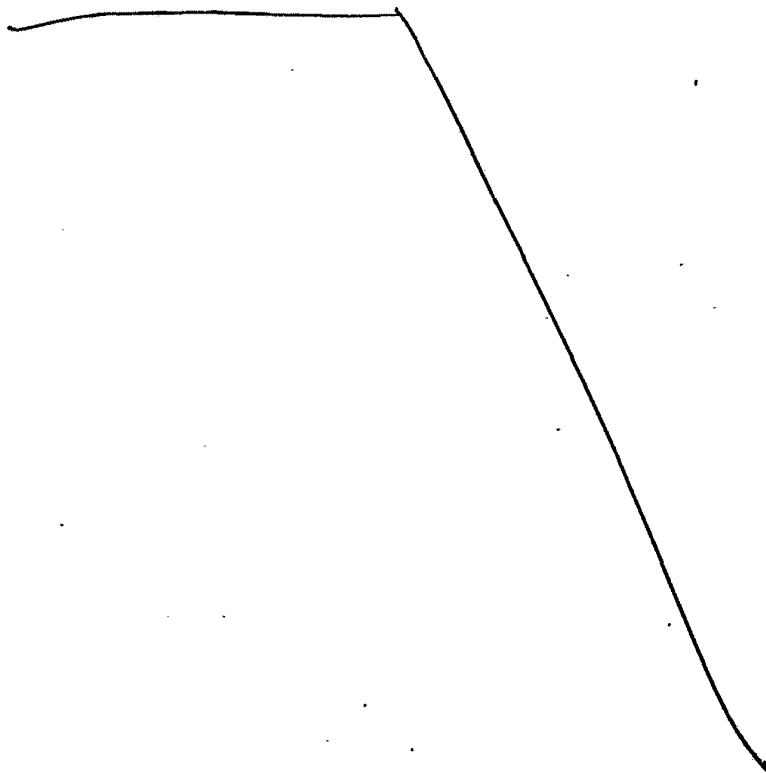
Los compuestos poseen particularmente las características típicas de los antidepresivos y, por lo tanto, pueden usarse como antidepresivos en la psiquiatría para la profilaxis y terapia de depresiones.

Los compuestos de fórmula I son adecuados además como psicoestimulantes para estimular el sistema nervioso central, para aumentar la impulsión así como para el tratamiento de desórdenes de la vigilancia,

por ejemplo para el tratamiento de la insuficiencia cerebral, ya que poseen propiedades estimulantes del sistema nervioso central y aumentadoras de la vigilancia.

5 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 como, por ejemplo, tabletas, cápsulas o soluciones. Estas
10 preparaciones galénicas pueden prepararse de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

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



EJEMPLO 1: 7-Dimetilamino-5,6,8,9-tetrahidro-7-fenil-7H-benzociclohepteno

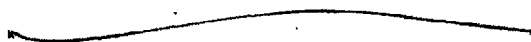
Una solución de 10,0 g de 7-dimetilamino-5,6,8,9-tetrahidro-7H-benzo-ciclohepteno-7-carbonitrilo en 150 cc de éter anhidro se añade, por gotas, a temperatura ambiente, a una solución de bromuro de fenilmagnesio (producido a partir de 36,6 g de bromobenceno y 5,6 g de limaduras de magnesio) en 100 cc de éter anhidro en el transcurso de una hora. La mezcla de la reacción se agita durante otros 30 minutos, luego se la añade, por gotas y con fuerte enfriamiento, 90 cc de solución de cloruro de amonio al 20 %. Después de separar la fase orgánica, la solución acuosa se extrae nuevamente con éter, las soluciones orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de sal común, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación. El compuesto del título obtenido como residuo aceitoso se convierte en etanol y acetona en el clorhidrato. P.F.: 237 - 238° (de etanol/acetona).



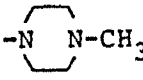
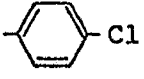
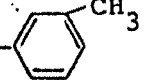
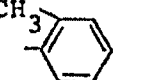
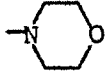
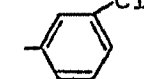

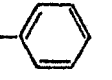
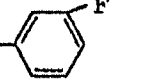
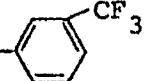
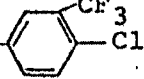
El material de partida puede producirse como sigue:

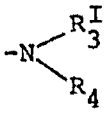



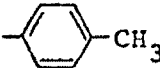
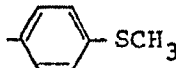


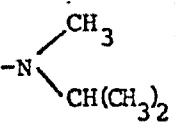

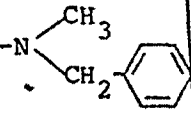
A una solución de 14,2 g de cianuro de

potasio en 80 cc de etanol y 20 cc de agua se le añade primero 17,8 g de clorhidrato de dimetilamina y luego una solución de 35,0 g de 5,6,8,9-tetrahidro-7H-benzociclohepten-7-ona en 50 cc de etanol en el transcurso de una hora y media. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se concentra fuertemente, se diluye con agua de hielo y se alcaliniza ligeramente mediante la adición de solución de potasa cáustica. El compuesto resultante se extrae con éter, los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación, y el 7-dimetilamino-5,6,8,9-tetrahidro-7H-benzociclohepteno-7-carbonitrilo obtenido como residuo se recristaliza de éter/éter de petróleo. P.F.: 110 - 112°.

Los compuestos de fórmula Ia siguientes también pueden obtenerse en forma análoga al ejemplo 1 mediante reacción de compuestos de fórmula V correspondientes con compuestos de Grignard de fórmula VI correspondientes:



| Ej. No. | R ₁ | R ₂ | -N $\begin{matrix} R_3^I \\ R_4 \end{matrix}$ | Z | P.F. |
|---------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2 | H | H |  |  | ClH*: 208-209° |
| 3 | H | H |  | " | Fu**: 194-195° |
| 4 | H | H | -N(CH ₃) ₂ |  | ClH*: 214-215° |
| 5 | H | H | " |  | " : 223-224° |
| 6 | H | H | " |  | " : 205-207° |
| 7 | H | H |  |  | " : 230-232° |
| 8 | H | H |  |  | " : 230-231° |
| 9 | H | H | -N(CH ₃) ₂ |  | " : 241-242° |
| 10 | H | H | " |  | " : 237-238° |
| 11 | H | H | " |  | " : 232-234° |

| Ej. No. | R ₁ | R ₂ |  | Z | P.F. |
|---------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 12 | H | H |  |  | ClH* : 219-220° |
| 13 | H | H | " |  | " : 183-184° |
| 14 | H | H | -N(CH ₃) ₂ |  | " : 218-220° |
| 15 | H | H | " |  | " : 194-195° |
| 16 | H | H | " |  | 98-100° |
| 17 | H | H |  | " | 99-100° |
| 18 | H | H |  |  | HFu*** : 125-126° |
| 19 | H | H |  | " | ClH* : 129-130° |

* ClH = Clorhidrato

** Fu = bis[base]fumarato

*** HFu = Hidrogenfumarato

EJEMPLO 20: 5,6,8,9-Tetrahidro-7-metilamino-7-fenil-7H-benzociclohepteno

Una solución de 25,0 g de 7-(N-bencil-N-metilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-7-fenil-7H-benzociclohepteno en 500 cc de N,N-dimetilformamida se hidrogena en presencia de 2,5 g de paladio al 10%/carbón a presión normal y a temperatura ambiente. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración, el filtrado se concentra hasta la mitad mediante evaporación y se vierte sobre agua. Todo el material se extrae tres veces con éter, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación. El compuesto del título obtenido como aceite se convierte en el clorhidrato en etanol. P.F.: 275 - 276° (después de recristalizar de etanol).

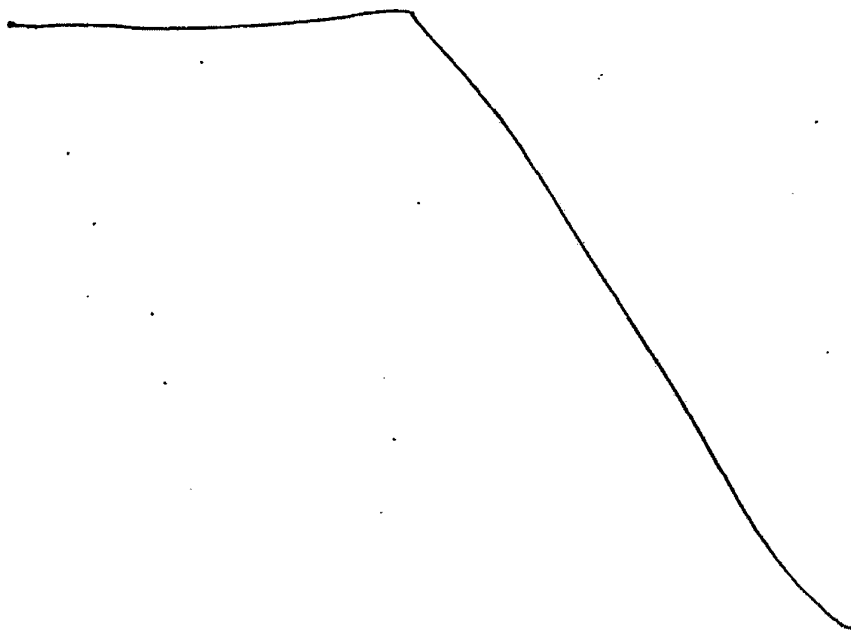
El material de partida puede producirse como sigue:

- a) Se procede en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 para la producción del material de partida, excepto que se emplean 37,5 g de clorhidrato de bencilmetilamina en lugar de 17,8 g de clorhidrato de

dimetilamina, y se obtiene el 7-(N-bencil-N-metilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-benzociclohepteno-7-carbonitrilo. P.F.: 89-90°.

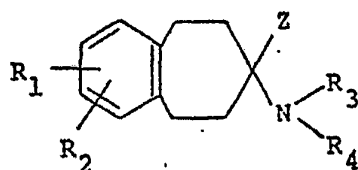
b) Se procede en la forma descrita en el ejemplo 1, excepto que se emplean 13,6 g de 7-(N-bencil-N-metilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-benzociclohepteno-7-carbonitrilo en lugar de 10,0 g de 7-dimetilamino-5,6,8,9-tetrahidro-7H-benzociclohepteno-7-carbonitrilo, y se obtiene el 7-(N-bencil-N-metilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-7-fenil-7H-benzociclohepteno. P.F. del clorhidrato: 129-130°.

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.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de benzociclohepteno, de fórmula I,



I

en donde R_1 significa hidrógeno, alquilo de 1 a 4
átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono o halógeno con número atómico
de 9 a 35,

y R_2 es hidrógeno, o cuando R_1 es alcoxi de
1 a 4 átomos de carbono, también significa
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

ó R_1 y R_2 , en caso de estar ligadas a átomos
de carbono adyacentes, también pueden formar
juntas un grupo metilendioxi,

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

y R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de
carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de

carbono, o cuando R_3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, también puede significar un grupo bencilo facultativamente mono-

5 substituído en el anillo fenílico por cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

5

ó R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, forman un anillo

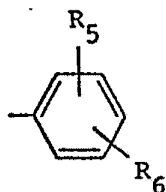
10 pirrolidínico, piperidínico o morfolínico, o un anillo piperacínico substituído en el nitrógeno por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

10

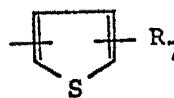
y Z significa un grupo de fórmula II, III ó

15 IV,

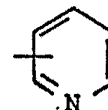
15



II



III



IV

en donde R_5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de

carbono, alquiltio de 1 a 4
átomos de carbono, trifluoro-
metilo o halógeno con número
atómico de 9 a 35,

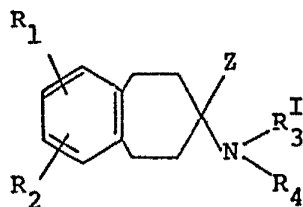
5 y R_6 es hidrógeno, alcoxi de 1 a
4 átomos de carbono o halóge-
no con número atómico de 9
a 35,

10 ó R_5 y R_6 , cuando están ligadas a
átomos de carbono adyacentes,
también pueden formar juntas
un grupo metilendioxi,

15 y R_7 es hidrógeno, alquilo de 1 a
4 átomos de carbono o haló-
geno con número atómico de 9
a 35,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque

a) se producen compuestos de fórmula Ia,

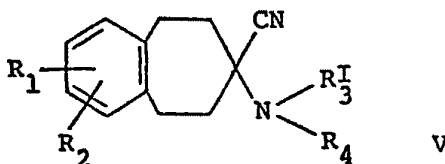


Ia

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

R_3^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
o junto con R_4 y el átomo de nitrógeno
al que están ligadas, forman un anillo
pirrolidínico, piperidínico o morfo-
línico o un anillo piperacínico substi-
tuído en el nitrógeno por alquilo de 1
a 4 átomos de carbono,

10 mediante reacción de compuestos de fórmula V,



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

con compuestos de Grignard de fórmula VI,



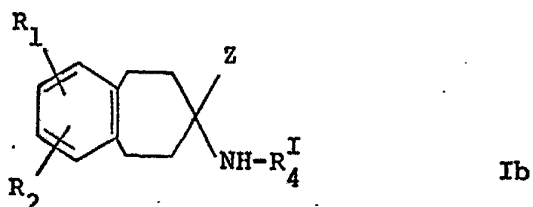
VI

en donde Z tiene el significado previamente indi-
cado,

15

y X es cloro, bromo o yodo, o

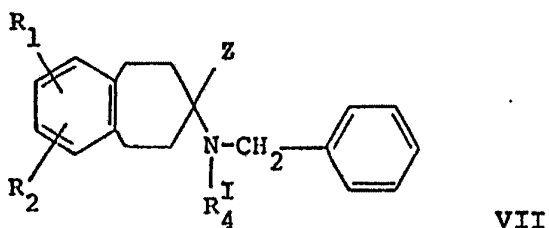
b) se producen compuestos de fórmula Ib,



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

R_4^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

mediante excisión del grupo bencílico en compuestos de fórmula VII,



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

y, si se desea, se convierten los compuestos resultan-

tes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

2.- Procedimiento para preparar derivados de benzociclohepteno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 JUL. 1978

SANDOZ A.G.

J. M. GOMEZ ADELL Y RAMBA

p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

