



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

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

NUMERO	4631
FECHA DE PRESENTACION	1577
	10 OCT. 1977

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
11930/75	15 de Septiembre 1.975	Suiza
11931/75	15 de Septiembre 1.975	Suiza
11932/75	15 de Septiembre 1.975	Suiza

61 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	451.482

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOCICLOHEPTAPIRIDINA

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ A.G., entidad suiza

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

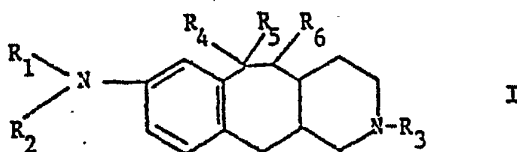
Dr. Jean-Michel Bastian

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ ACEBO Y POMBO

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.

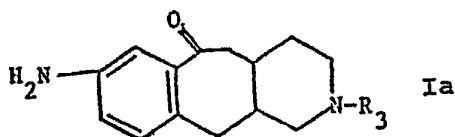
El sustituyente R_1 significa preferentemente un grupo alquilo previamente definido y significa

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.

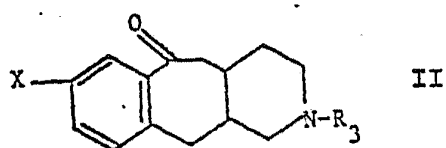
Los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 11a de la estructura de benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina pueden estar en una posición cis o trans el uno con relación al otro. Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en donde los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 11a se encuentran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

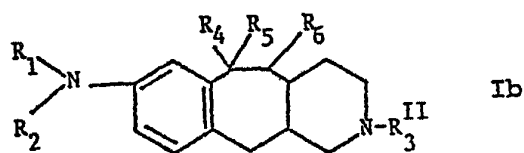


en donde R_3 tiene el significado previamente indicado,
mediante reducción de compuestos de fórmula II,

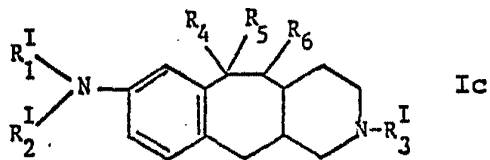


5 en donde R_3 tiene el significado previamente indicado, y
X es un grupo nitro o un radical obtenible mediante reducción parcial de un grupo nitro,

10 o 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

5

dos sustituyentes restantes es hidró-

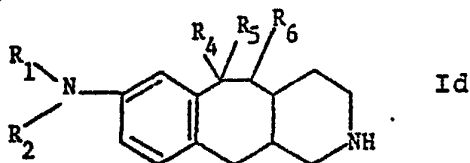
geno o alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono,

o

c)

se producen compuestos de fórmula Id,



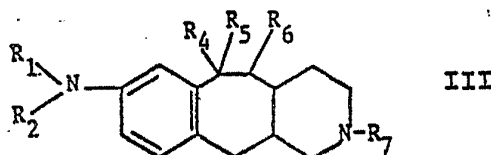
en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los signifi-

10

cados previamente indicados,

mediante escisión del radical R_7 de compuestos de fórmu-

la III,

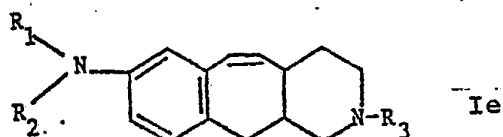


en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los significados previamente indicados, y

R_7 es un radical capaz de ser separado solvolíticamente,

5 o

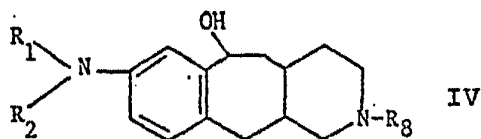
d) se producen compuestos de fórmula Ie,



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

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

10



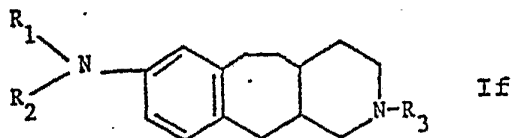
en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados, y

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

5

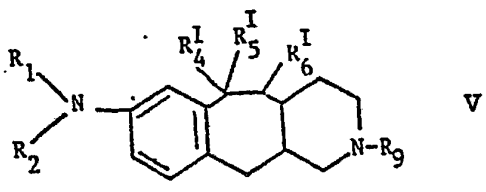
o

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 condi-
ciones suaves, preferentemente usando paladio/carbón
5 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.
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 Ia
15 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 principal-
mente el nitrógeno de piperidina en una reacción de al-
20 quilación. El tipo y cantidad del agente de alquila-
ción y/o las condiciones de la reacción pueden ser dife-
rentes naturalmente, dependiendo de si se desea una al-
quilación del nitrógeno de la piperidina solamente o tam-
bién una mono- o dialquilación del nitrógeno de la

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 don-
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,
20 bajo condiciones de reacción suaves, preferentemente a 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.

5 La separación del radical R_7 de compuestos de fórmula III de acuerdo con el procedimiento c) puede
llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por si cono-
cidos para la separación de grupos protectores amino de
aminas heterocíclicas, solvolíticamente, particular-
mente hidrolíticamente, por ej. bajo las condiciones
usuales para la escisión de uretanos. Grupos protecto-
10 res adecuados, capaces de ser separados solvolíticamen-
te son, por ejemplo: los grupos alcóxicarbonilo o
arilóxicarbonilo, especialmente los grupos alquiloxi-
inferior-carbonilo tales como el grupo etóxicarbonilo
o también el grupo nitrilo. La escisión de los com-
15 puestos de fórmula III puede llevarse a cabo, depen-
diendo 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 lle-
varse 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

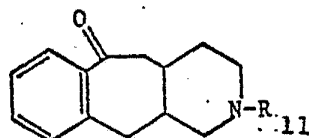
método de Wolff-Kishner y sus modificaciones o la
reducción según Clemmensen. Cuando R_9 en los compues-
tos de fórmula V significa un grupo alquilocarbonilo
o ariloxicarbonilo, es conveniente emplear el método
5 de Wolff-Kishner y se lleva a cabo preferentemente de
acuerdo con la variante del procedimiento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

En los procedimientos de la invención,
10 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 convertir-
15 se en forma de por sí conocida en sus sales de adición
de ácido y viceversa. Así, los compuestos de la inven-
ción 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
20 o naftaleno-1,5-disulfónico.

Los compuestos iniciales pueden obtenerse como si-
gue:

a') Los compuestos de fórmula II pueden obte-
nerse, por ejemplo, nitrando en forma de por sí cono-
cida compuestos de fórmula VI,



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.

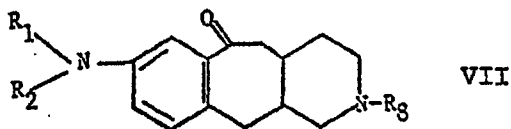
10 b') Los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse, por ejemplo, a partir del ácido 3-bencil-4-piperidinacético producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, (facultativamente mezcla de isómeros de la forma cis y trans), mediante alquilación de dicho ácido en forma de por si conocida para 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.

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_3 tienen los significados
previamente indicados.

5 Cuando se efectúa la reducción con hidruro
de litio y aluminio, cualesquier grupos ariloxi-
carbonilo o alcoxicarbonilo 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 si 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.

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.

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.

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, ejemplo tabletas, cápsulas o soluciones. Estas preparaciones galénicas pueden prepararse de acuerdo con métodos de por si conocidos.

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,-
5 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
10 hidrógeno (30 minutos - una hora), se separa el catali-
zador mediante filtración y se evapora la solución has-
ta sequedad. El compuesto del título se aísla median-
te recristalización del residuo de benceno. P.F.: 150-
151°.

15 El material inicial puede producirse como
sigue:

a) 67 g de butilato terc. de potasio se aña-
den, en porciones, mientras se enfría con hielo, a una
solución de 136 g de éster trietílico del ácido
20 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 solu-
ción 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.

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. 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 con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El residuo se destila en 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.
- 15
- 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-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 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 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]-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 recrystaliza de isopropanol. P.F. 241 - 243°.

g) 177 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 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-


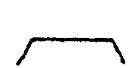
[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona en 14,5 cc de
agua y 8,5 g de sulfato de dimetilo. La mezcla de la
reacción se calienta luego lentamente hasta 50° y se
5 agita a esta temperatura durante una hora, se enfría
nuevamente hasta 20° y se alcaliniza con carbonato de
potasio. El producto precipitado se 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°.

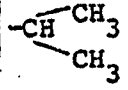
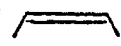

EJEMPLO 4: trans-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-8-
isopropilamino-2-metil-6H-benzo[5,6]-
15 ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona

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 R ₅ 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

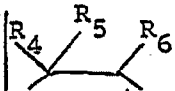
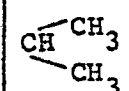

*** HMa = hidrogenmaleato

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/amoníaco 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

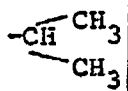
agita a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se le añade sucesivamente 80 cc de acetato de etilo y 50 cc de agua, por gotas, mientras se enfría fuertemente a 0-5°. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evapora hasta sequedad y 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]piridin-6-ol resultante tiene un P.F. de 169-171°.

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-

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		H	trans	DiClH** : (D) ⁺ a partir de 278°

⁺ D = descomposición

* HFu = hidrogenfumarato

** DiClH = diclorhidrato

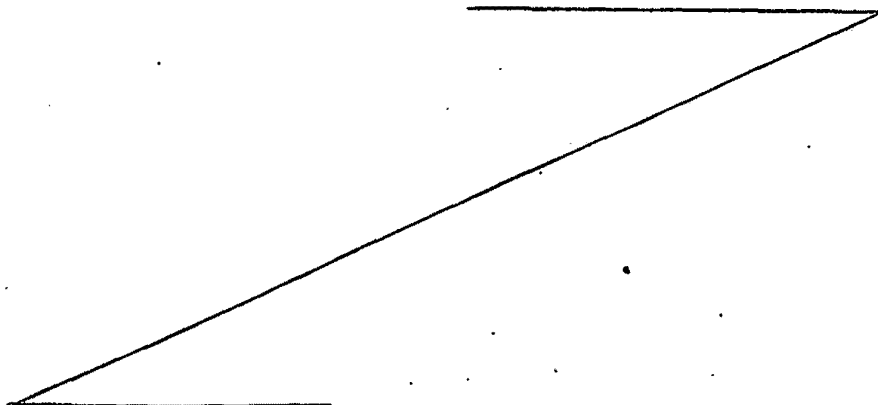
10 EJEMPLO 8: trans-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-8-isopropilamino-2-metil-1H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridina

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 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 evaporación 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°.

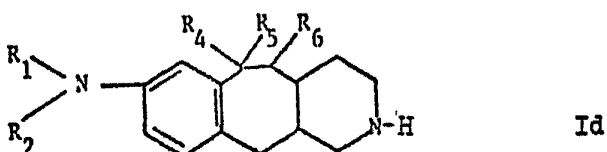
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

20



REIVINDICACIONES

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



5 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y cada una de 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; y sales de adición de ácido
10 de los mismos, caracterizado porque comprende separar el radical R_7 de compuestos de fórmula III,



15 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 disociado solvolíticamente.

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

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

5

Madrid, 28 AGO. 1978

SANDOZ, S.A.

J. M. GÓMEZ ALFARO Y TORRES
p. Firmación: Alejandro González