



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A1
	21	475.977	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		13.12.1978	

PATENTE DE INVENCION

20	PRIORIDADES:	22	FECHA	23	PAIS
21	NUMERO				
	860.666		Estados Unidos		15.12.1977

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D116G1K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOCICLO- HEPTAPIRIDINAS.

71	SOLICITANTE (S)
	MERCK & CO., INC.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

72	INVENTOR (ES)
	Kenneth L. Sheppard; Wasyl Halczenko y Daniel G. Brenner.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR  
QUALITY

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

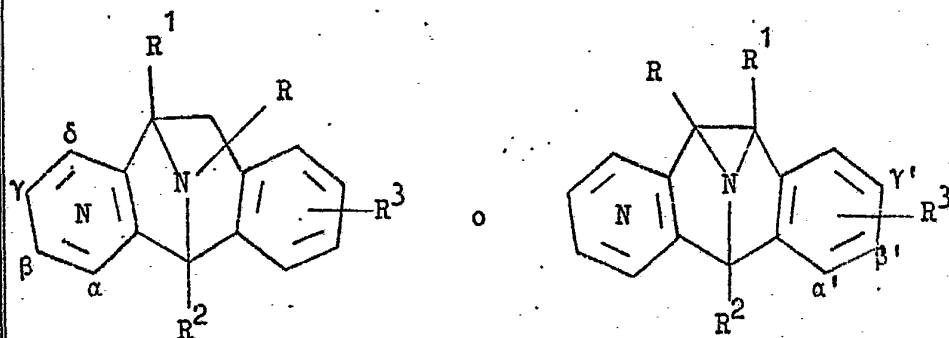
Esta invención se refiere a nuevas benzocicloheptapiridinas con un puente de imina en el anillo de cicloheptano, derivados y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que son útiles como agentes ansiolíticos, relajantes musculares y en el tratamiento de los trastornos extrapiramidales tales como la enfermedad de Parkinson.

Se conocen compuestos estructuralmente similares con actividades cualitativamente análogas. Por ejemplo, la patente estadounidense 3.892.756 describe la 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5,10-imina y sus derivados y la patente belga 829.075 describe las 9,10-dihidroantracen-9,10-imas y sus derivados.

Un objeto de esta invención es proporcionar los nuevos compuestos, nuevos procedimientos para su síntesis, composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo y un nuevo método de tratamiento cuando exista la necesidad de un agente ansiolítico, relajante muscular o el tratamiento de los trastornos extrapiramidales.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los nuevos compuestos de esta invención tienen las siguientes fórmulas estructurales:



30

o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

$R^1$  y  $R^2$  son, independientemente:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo inferior, especialmente alquilo  $C_{1-5}$ , preferiblemente metilo o etilo,
- (3) alquenilo inferior, especialmente alquenilo  $C_{2-5}$ , preferiblemente vinilo o alilo,
- (4) fenil-(alquilo inferior), especialmente fenil-(alquilo  $C_{1-3}$ ), preferiblemente bencilo,
- (5) cicloalquilo inferior, especialmente cicloalquilo  $C_{3-6}$ , preferiblemente ciclopropilo o ciclohexilo,
- (6) (cicloalquil-alquilo)inferior, especialmente cicloalquil( $C_{3-6}$ )-alquilo( $C_{1-3}$ );

$R$  es

- (1)  $R^1$ ,
- (2) fenilo, o
- (3) di(alquil inferior)amino-(alquilo inferior), especialmente di(alquil  $C_{1-3}$ )amino-(alquilo  $C_{1-5}$ ) y

$R^3$  es

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno, como cloro, bromo, fluor o yodo,
- (3) alcoxi inferior, especialmente alcoxi  $C_{1-5}$ , preferiblemente metoxi,
- (4) trifluormetiltio,
- (5) ciano o
- (6) carboxi.

Es preferible que el nitrógeno del anillo de piridina esté en la posición  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\delta$  y todavía mejor en la posición  $\beta$ .

Otro grupo preferido de compuestos es aquél donde  $R^3$  es

1 hidrógeno.

Cuando R<sup>3</sup> es distinto de hidrógeno, es preferible que ocupe las posiciones β' y/o γ' del sistema de anillos tricyclicos.

5 Las definiciones preferidas para R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno, alquilo inferior, especialmente metilo, o bencilo.

Los nuevos compuestos de esta invención se preparan generalmente por formación del puente de imina mediante la adición de un grupo amino unido al anillo de siete miembros sobre un doble enlace, también en el anillo de siete miembros. La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto amino en un disolvente inerte como un alcohol inferior, v.g. etanol, propanol, o butanol o un hidrocarburo clorado como cloroformo o similares, en presencia de un ácido hasta que el cierre del anillo es completo. Se emplean unos tiempos de reacción desde algunos minutos a varios días, de acuerdo con la estructura del material de partida particular.

15

20

Pueden emplearse temperaturas de 15°C a 150°C aproximadamente o las temperaturas de reflujo. Cuando R<sup>1</sup> es distinto de hidrógeno, la reacción transcurre rápidamente a las temperaturas más bajas. El ácido puede ser un haluro de hidrógeno u otro ácido orgánico o inorgánico anhidro tal como ácido trifluoracético y cuando R<sup>1</sup> es distinto de hidrógeno, la cromatografía del material de partida sobre gel de sílice con cloroformo es suficientemente ácida para producir la ciclación.

25

30

Si el nitrógeno del producto de anillo cerrado lleva grupos protectores tales como alcancilo inferior, alcoxicarbonilo, fenilsulfonilo, tosilo o difenilfosfinilo, éstos son convenientemente separados por hidrólisis ácida o básica a

1 25-100°C, durante 2 a 48 horas, preferiblemente 6 a unas  
24 horas. En el caso de los grupos protectores arilsulfoni-  
lo, también se separan por hidrogenólisis con un exceso de  
5 hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en un disolven-  
te orgánico inerte como tolueno, a 15-50°C aproximadamente,  
preferiblemente a 20-30°C aproximadamente, durante 6 a 48 ho-  
ras y preferiblemente durante 12 a 24 horas.

Otro procedimiento de formación del puente de imina con-  
siste en tratar con una amina un compuesto con un bromo y  
10 un grupo oxo en el anillo de siete miembros, alrededor de  
10 a 20°C en un disolvente orgánico inerte como tetrahidro-  
furano, dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilformamida o si-  
milares, durante 5 a 36 horas aproximadamente. De esta forma  
se produce el desplazamiento del grupo bromo por el grupo  
15 amino, seguido de adición espontánea sobre la función oxo.  
La función hidroxilo que se forma en la reacción se convier-  
te en un grupo cloro por tratamiento con cloruro de tionilo  
en un disolvente inerte como benceno, tolueno o similares,  
a 10-100°C, durante 15 minutos a unas 2 horas. El grupo clo-  
20 ro resultante se hidrogenoliza después por hidrogenación  
catalítica, por ejemplo con hidrógeno a 40-50 psi (2,8-3,5  
kg/cm<sup>2</sup>), en presencia de paladio, platino o similares como  
catalizador de hidrogenación, a una temperatura de unos 10  
a 30°C, hasta que se ha consumido la cantidad teórica de hi-  
25 drógeno.

Alternativamente, en especial cuando R<sup>3</sup> es halógeno, la  
hidrogenólisis se realiza con un hidruro metálico complejo  
tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico.

Los nuevos compuestos de esta invención donde R es hi-  
30 drógeno se preparan generalmente por reducción del análogo

1 N-hidroxi. El agente reductor preferido es el hidrógeno na-  
ciente generado por la acción de un metal, preferiblemente  
cinc con un ácido como ácido acético, a 40-100°C, durante  
1 a 10 horas aproximadamente.

5 Cuando R es distinto de hidrógeno, los nuevos compues-  
tos pueden prepararse por alquilación de los compuestos don-  
de R es hidrógeno con el reactivo apropiado de fórmula R-  
halo, donde halo representa cloro, bromo o yodo. La reacción  
se lleva a cabo normalmente en un disolvente inerte como ben-  
10 ceno o tolueno. Sin embargo, de acuerdo con sus propiedades  
físicas, el reactivo alquilante puede utilizarse en exceso  
suficiente para actuar como disolvente. Se prefiere efectuar  
la reacción en presencia de un aceptor de ácido tal como un  
carbonato inorgánico, v.g. carbonato sódico; una base orgá-  
15 nica como piridina o una resina básica. Pueden emplearse tem-  
peraturas de unos 50 a 100°C, durante tiempos de reacción de  
10 horas a 5 días aproximadamente.

20 Cuando R es alquilo o alquilo sustituido, los compues-  
tos también pueden prepararse por reducción de un compuesto  
N-acilo, tal como alcoxicarbonilo, para dar un grupo metilo  
u otros grupos alcancilo para dar los otros grupos alquilo.  
El sistema reductor preferido es un hidruro metálico tal co-  
mo hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo como  
éter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano o similares. La  
25 reacción transcurre satisfactoriamente a la temperatura am-  
biente pero son apropiadas unas temperaturas de 0° a 50°C  
aproximadamente con unos tiempos de reacción de 10-13 horas.

30 Otro método de alquilación implica el tratamiento de la  
imina no sustituida con un aldehído y cianoborohidruro sódico  
(NaCNBH<sub>3</sub>) en un éter como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-

1 etano o di(2-metoxietil)éter, preferiblemente tetrahidrofuro-  
rano, a unos 10-50°C, preferiblemente 25°C, hasta que la  
reacción es prácticamente completa, habitualmente durante  
5 unas 6 horas a unos 3 días y preferiblemente alrededor de  
2 días.

Los nuevos compuestos con un sustituyente en el anillo  
bencenoide se preparan generalmente por metátesis del compues-  
to bromado o yodado apropiado. Por ejemplo, por tratamiento  
con un alcóxido inferior de metal alcalino, tal como un al-  
10 cóxido inferior de sodio, en presencia de cobre en polvo, en  
un disolvente como dimetilformamida, a 50-150°C y durante  
1-10 horas, se forma el correspondiente compuesto alcoxi in-  
ferior.

15 Análogamente, por tratamiento de un compuesto bromo o yo-  
do con cianuro cuproso, en un disolvente como dimetilformami-  
da a la temperatura de reflujo durante 1 a 10 horas, se for-  
ma el correspondiente compuesto ciano.

La hidrólisis de los compuestos ciano anteriores con un  
20 ácido mineral como ácido clorhídrico, a la temperatura de  
reflujo, produce los correspondientes compuestos sustituidos  
con carboxi.

Asimismo, por tratamiento de los compuestos bromados o  
yodados con bis(trifluormetiltio)mercurio y cobre en polvo  
o trifluormetiltio-cobre en un disolvente como dimetilforma-  
25 mida o triamida de ácido hexametilfosfórico, a unos 100-200°C  
durante 1 a 10 horas, se forman los trifluormetiltio-deriva-  
dos.

30 Así se preparan los siguientes compuestos: 9-R<sup>3</sup>-5,6-dihid-  
dro-6,12-dimetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imi-  
na y 9-R<sup>3</sup>-5,6-dihidro-6-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piri-

1 din-6,11-imina, donde R<sup>3</sup> es alcoxi inferior, hidroxilo, ciano, carboxi y trifluormetiltilio.

5 Los materiales de partida y procedimientos utilizados para preparar los intermediarios empleados en los procesos antes descritos están completamente descritos en los ejemplos.

10 También se incluyen dentro de esta invención las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los nuevos compuestos. Las sales de adición de ácido de los compuestos imínicos se forman mezclando una solución de la imina con una solución de un ácido no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Cuando el nuevo compuesto contiene un grupo ácido carboxílico, la invención también considera las sales de sodio, potasio y calcio del mismo.

15 Los nuevos compuestos pueden resolverse en sus isómeros ópticos por las técnicas habituales, tales como la formación de parejas diastereoméricas por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre.

20 En el método de tratamiento de esta invención, las nuevas iminas son capaces de producir un alivio de la ansiedad sin causar sedación excesiva o sueño, a una dosis de aproximadamente 0,01 a 10 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente alrededor de 0,5-5 mg/kg de peso corporal, en un régimen de 1 a 4 veces al día. Además, los nuevos compuestos de esta invención son útiles como relajantes musculares, anticonvulsivos y en el tratamiento de los trastor-

25

30

1 nos extrapiramidales cuando esté indicado, a dosis compara-  
bles. Se sobreentiende que la dosis exacta de tratamiento de-  
penderá de la historia clínica del animal o persona indivi-  
5 dual en tratamiento y en definitiva, la dosis precisa de tra-  
tamiento comprendida dentro de los límites antes citados se  
deja a discreción del terapeuta.

También se incluyen dentro de esta invención las compo-  
siciones farmacéuticas que contienen las iminas de la inven-  
ción. Preferiblemente, estas composiciones se encuentran en  
10 forma de dosis unitarias como tabletas, píldoras, cápsulas,  
polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales es-  
tériles o supositorios, para administración oral, parenteral  
o rectal. Una dosis unidad contiene alrededor de 0,1 a 500  
mg de ingrediente activo.

15

EJEMPLO 1

5,6-Dihidro-6,12-dimetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-  
6,11-imina

Etapa A: Preparación de trans-4-( $\alpha$ -metilestiril)nicotinamida

20 Se agregan 29,6 g de alcohol ter-butílico a una suspen-  
sión de 12,6 g de hidruro sódico (dispersión al 57 % en acei-  
te) en 300 ml de dimetilformamida y la mezcla resultante se  
calienta en un baño de vapor hasta que cesa el desprendimien-  
to de hidrógeno. La solución agitada resultante se enfría a  
25 0°C y se agrega gota a gota, a lo largo de media a 1 hora,  
una solución de 23,6 g de 4-metilnicotinonitrilo en 100 ml  
de dimetilformamida. La mezcla se agita a esa temperatura  
durante 1 hora más y después se agrega gota a gota una solu-  
ción de 24 g de acetofenona en 100 ml de dimetilformamida.  
30 Al cabo de 24 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre  
el hielo y la solución se acidula por adición de ácido acé-

1 tico glacial. El sólido que se separa se filtra, se lava con  
agua y se seca para dar 38 g de trans-4-( $\alpha$ -metilestiril)ni-  
cotinamida, p.f. 150-155°. Por recristalización de acetato de  
5 etilo se obtiene el producto con un punto de fusión de 153,5-  
155,5°.

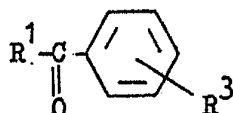
Etapa B: Preparación de ácido trans-4-( $\alpha$ -metilestiril)nico-  
tínico

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de  
5,1 g de trans-4-( $\alpha$ -metilestiril)nicotinamida, 5 g de hidró-  
10 xido potásico, 50 ml de etanol y 50 ml de agua. El etanol se  
separa por destilación y la solución acuosa resultante se en-  
fría y acidula por adición de 5 ml de ácido acético glacial.  
El sólido blanco que se separa se filtra, se lava con agua  
y se seca para dar 4,46 g de ácido trans-4-( $\alpha$ -metilestiril)-  
15 nicotínico, p.f. 151-158°C. Por recristalización de etanol,  
seguido de recristalización de metanol, se obtiene un mate-  
rial que funde a 160-161,5°C.

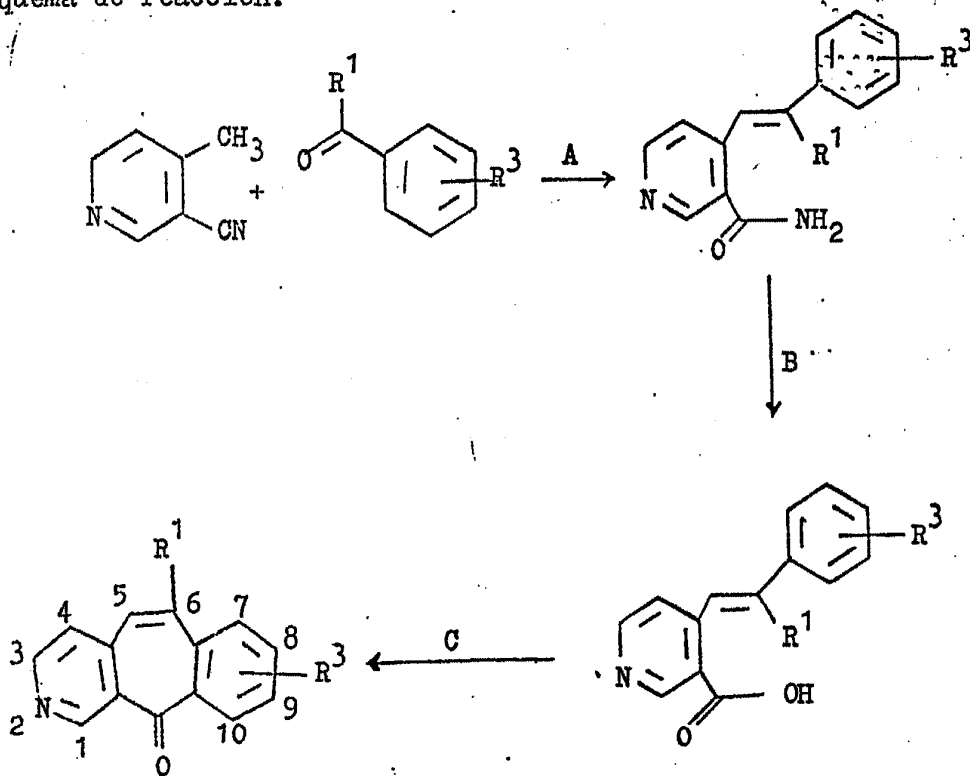
Etapa C: Preparación de 6-metilbenzo[5,6]ciclohepta-[1,2-c]-  
piridin-11-ona

20 Se agregan 7,77 g de ácido trans-4-( $\alpha$ -metilestiril)nico-  
tínico sobre ácido polifosfórico agitado (210°C). La tempera-  
tura de la mezcla agitada se eleva a 225°C y se mantiene a  
225-230°C durante un cuarto de hora. Después de enfriar a  
50°C, se agrega hielo y agua hasta un volumen total de 600 ml.  
25 La solución se alcaliniza por adición de solución acuosa con-  
centrada de amoníaco y el sólido que se separa al enfriar se  
filtra, se lava con agua y se seca para dar 3,0 g de 6-metil-  
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona, p.f. 112-116°C.  
30 Por recristalización de ciclohexano se obtiene un material  
que funde a 117,5-119,5°C.

1 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 1, Etapas A, B y C, pero sustituyendo opcionalmente  
la acetofenona empleada en la Etapa A por la cantidad equimo-  
5 lecular correspondiente de un compuesto de estructura



10 se obtienen las 6-R<sup>1</sup>-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridin-11-  
onas descritas en la Tabla I, de acuerdo con el siguiente es-  
quema de reacción:

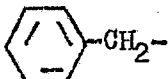


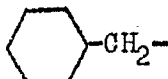
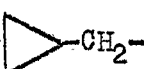


25 TABLA I

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
CH <sub>3</sub> -	9-Br
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	9-Br
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	H

1

TABLA I (continuación)

	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
5		H
		9-Br
		H
10		9-Br
		H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	9-F
	CH <sub>3</sub> -	9-F
	H	9-Br
20	H	9-F

Etapa D: Preparación de 6-metil-11-metiliminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

25

Una solución de 0,7 ml (0,006 moles) de tetracloruro de titanio en 20 ml de benceno se agrega rápidamente sobre una solución agitada de 1,24 g (0,04 moles) de metilamina y 2,21 g (0,01 moles) de 6-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona en 150 ml de benceno. Al cabo de 4 horas, se agrega carbonato potásico anhidro y se filtra la mezcla de reacción. El filtrado se evapora para dar 2,95 g de un aceite amarillo pálido.

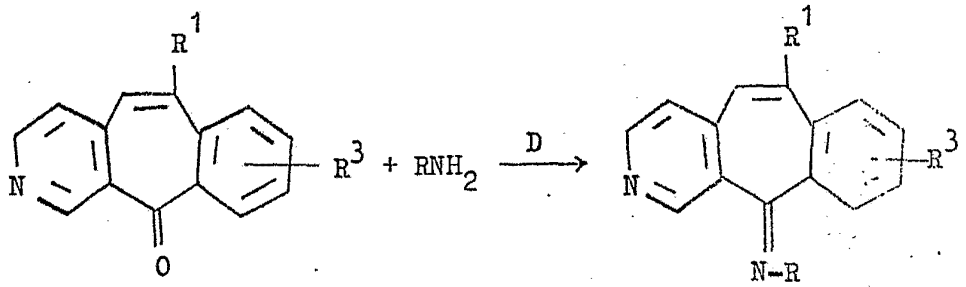
30

1 Etapa E: Preparación de 5,6-dihidro-6,12-dimetilbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina .....

5 Se agregan 0,20 g de borohidruro sódico a una solución de 2,95 g de 6-metil-11-metiliminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 4 horas. Se agregan otros 0,10 g de borohidruro sódico y la mezcla se calienta durante 2 horas más. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se disuelve en 100 ml de HCl 3 N. Después de extraer con éter, la solución ácida se alcaliniza por adición de una solución de NaOH al 40 % y se extrae de nuevo con cloruro de metileno. Después de secar, se separa el disolvente a vacío para dar 2 g de un aceite ambarino. Este material se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice con 10 CHCl<sub>3</sub> y cantidades crecientes de acetato de etilo. El producto se eluye con acetato de etilo y, por evaporación, da 15 1,2 g de un aceite viscoso. Por trituración con éter de petróleo el aceite se convierte en un sólido blanco, p.f. 77-82°.

20 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas D y E, pero sustituyendo la metilamina empleada en la Etapa D por una cantidad equimolecular de un compuesto de fórmula R-NH<sub>2</sub> descrito en la Tabla II, se obtienen las 5,6-dihidro-6-R<sup>1</sup>-12-R-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c] 25 piridin-6,11-imas también descritas en la Tabla II, de acuerdo con el siguiente esquema:

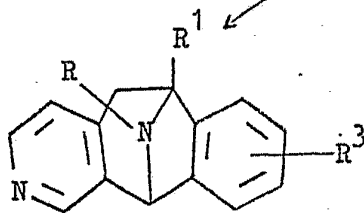
1



5





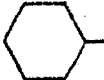

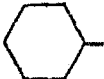


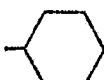
E

10



15

TABLA II

$R^1$	$R^3$	R
$CH_3-$	9-Br	$-CH_3$
$n-C_3H_7$	9-Br	$-CH_2-CH=CH_2$
$CH_2=CH-CH_2-$	H	$-CH_2-$ 
 - $CH_2-$	H	
	9-Br	$-CH_3$
	H	$-CH_2-$ 
 - $CH_2-$	9-Br	$-CH_2-$ 
 - $CH_2-$	H	

30

1

TABLA II (continuación)

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R</u>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	9-F	-CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> -	9-F	-CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> -	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

5

EJEMPLO 2

10

Hidrato de dihidrocloruro de 5,6-dihidro-12-metilbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

Etapas A: Preparación de hidrocloruro de 11-metilaminobenzo-  
[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

15

Se agregan 6,2 g (0,2 moles) de metilamina a una mezcla mecánicamente agitada de 10 g (0,048 moles) de benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona en 1000 ml de benceno. Se agrega una solución de 3,5 ml de TiCl<sub>4</sub> en 100 ml de benceno y la mezcla se agita a 25°C durante 18-24 horas. Se añade a la mezcla carbonato potásico anhidro y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se destila para dar un aceite ambarino y este aceite se disuelve en 500 ml de acetonitrilo. Se agregan 3 g de borohidruro sódico y la mezcla se agita a 25°C durante 18 horas. Se añaden otros 0,5 g de NaBH<sub>4</sub> y la mezcla se calienta en un baño de vapor durante 1 hora. Se agrega HCl diluido (3 N) a la mezcla de reacción enfriada y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en 200 ml de HCl 3 N, se trata con carbón decolorante y se filtra. El filtrado se extrae con éter y el filtrado acuoso se alcaliniza por adición de solución de NaOH al 20 %. El material básico se extrae en CHCl<sub>3</sub> y se concentra a un aceite ambarino. El aceite se disuelve en

20

25

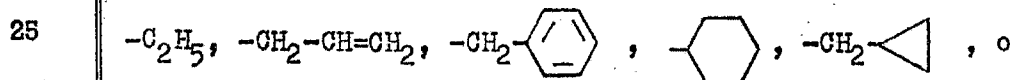
30

1 50 ml de etanol y se trata con HCl 11 N para dar 7,75 g de hidrocloreuro de 11-metilaminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina, p.f. 216-221°C.

5 Etapas B: Preparación de hidrato de dihidrocloreuro de 5,6-dihidro-12-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

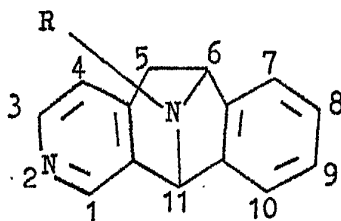
10 Se trata el hidrocloreuro de 11-metilaminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina con 750 ml de una mezcla a ebullición de metanol y 2-propanol (50:50) y se evapora a un volumen de 250 ml. El sólido que se separa se filtra (2,16 g), p.f. 221-223°C (desc.). El estudio espectral indica que este sólido es una mezcla del hidrocloreuro de 11-metilaminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina y el compuesto del título. El filtrado se evapora a vacío, se trata el residuo con 25 ml de etanol y el sólido que se separa al permanecer en reposo se recoge y seca para dar 1,9 g de producto, p.f. 211-215°C. Por recristalización de este sólido de etanol se obtiene el hidrato de dihidrocloreuro de 5,6-dihidro-12-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina, p.f. 216,5-218,5°C.

20 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapas A y B, pero sustituyendo la metilamina empleada en la Etapa A por una cantidad equimolecular de una amina de fórmula R-NH<sub>2</sub>, donde R es



-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, se obtienen respectivamente las 5,6-dihidro-12-R-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-iminas de fórmula:

30



donde R es el definido inmediatamente antes.

EJEMPLO 3

11-Metil-5,6-dihidrobenczo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-  
imina y su sal hidrógeno-fumarato

Etapa A: Preparación de 5-bromobenczo[5,6]ciclohepta[1,2-c]pi-  
ridin-11-ona

Se agregan gota a gota 4,18 ml de bromo en 50 ml de ácido acético a una solución agitada de 12,35 g de benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona en 250 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 24 horas y el ácido acético se separa a presión reducida. Se agregan 500 ml de una solución saturada de carbonato sódico al residuo y el sólido amarillo intenso que se forma se recoge, se lava con agua y se seca. Este producto crudo se recristaliza de 1-clorobutano para dar 9,3 g, p.f. 167-169°C.

Etapa B: Preparación de 5-bromo-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta-  
[1,2-c]piridin-11-ol

Se agregan gota a gota 27,6 ml de bromuro de metilmagnesio 2,9 M en éter a una solución de 20,02 g (0,07 moles) de 5-bromobenczo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona en 300 ml de tetrahidrofurano seco mientras se enfría. Cuando la adición es completa, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante 20-24 horas. El disolvente se separa a vacío y el residuo se recoge en 300 ml de agua y se acidula por adición de ácido acético. El sólido que se forma se recoge,

1 se lava con agua y después se recristaliza de 2-propanol para dar 16,25 g de producto, p.f. 226,5-229,5°C.

5 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en la Etapa B, pero sustituyendo el compuesto 5-bromo utilizado como material de partida por el compuesto 6-metilico del Ejemplo 1, Etapa C, se obtiene 6,11-dimetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ol, p.f. 200-205°C.

10 Etapa C: Preparación de 5-bromo-11-metilenbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

15 Se disuelven 6,1 g del carbinol de la Etapa B en 50 ml de ácido acético y se añaden gradualmente y agitando 15 ml de ácido sulfúrico concentrado. Al cabo de 24 horas la mezcla de reacción se eluye con 500 ml de agua y se alcaliniza por adición de una solución de NaOH al 20 %. La mezcla básica se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Por separación del disolvente se obtienen 5,65 g de un aceite pardo oscuro.

20 Etapa D: Preparación de 6-(4-metilpiperazinil)-11-metilenbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

25 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 11,0 g de 5-bromo-11-metilenbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina, 7,8 ml de 1-metilpiperazina, 8,4 g de ter-butóxido potásico y 150 ml de ter-butanol. El ter-butanol se separa a vacío y el residuo se recoge en 600 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se lava con una solución de NaCl al 10 % y una solución saturada de NaCl y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por filtración y separación del disolvente se obtienen 10,76 g de un aceite ambarino oscuro.

30

1 Etapa E: Preparación de 11-metilenbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]-  
piridin-6-ona

5 Una mezcla de 10,76 g del producto de la Etapa D y 150 ml de HCl 3 N se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas aproximadamente. La solución parda oscura se alcaliniza por adición de una solución de NaOH al 20 % y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua y solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Por separación del disolvente a vacío, seguida de trituración con éter de petróleo (30-60°), se obtienen 6,2 g de producto, p.f. 98-110°C.

10

Etapa F: Preparación de oxima de 11-metilenbenzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-c]piridin-6-ona

15 Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 6,2 g de la cetona de la Etapa E, 3,1 g de acetato sódico anhidro, 2,48 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 130 ml de metanol. Se separa el disolvente a vacío, se añaden al residuo 100 ml de agua y el sólido naranja amarillento resultante se recoge y se seca para dar 6,4 g de producto, p.f. 183-205°C. Por recristalización de tolueno se obtiene un producto que funde a 218,5-221°C (desc.).

20

Etapa G: Preparación de N-(5,6-dihidro-11-metilenbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-6-il)hidroxilamina

25 Se agregan gota a gota 50 ml de una solución de HCl al 10 % a una solución fría (0-5°C) de 2,6 g de la oxima de la Etapa F, 5,0 g de NaCNBH<sub>3</sub>, 50 ml de etanol y 100 ml de tetrahidrofurano. Cuando la adición de ácido es completa, se retira el baño refrigerante y la mezcla resultante se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo para separar la oxima que no ha

30

1 reaccionado (se recuperan 0,7 g). La capa acuosa resultante  
se lleva a pH 8 con solución diluída de NaOH y se extrae de  
nuevo con acetato de etilo. Los extractos combinados de la  
5 solución básica se lavan con agua y solución saturada de clo-  
ruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Por separación  
del disolvente después de filtrar se obtienen 1,7 g de un sólido  
amarillo, p.f. 130-136°. Por recristalización de acetato  
de etilo se obtiene un material que funde a 138-141°C.

10 Etapa H: Preparación de 12-hidroxi-11-metilbenzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

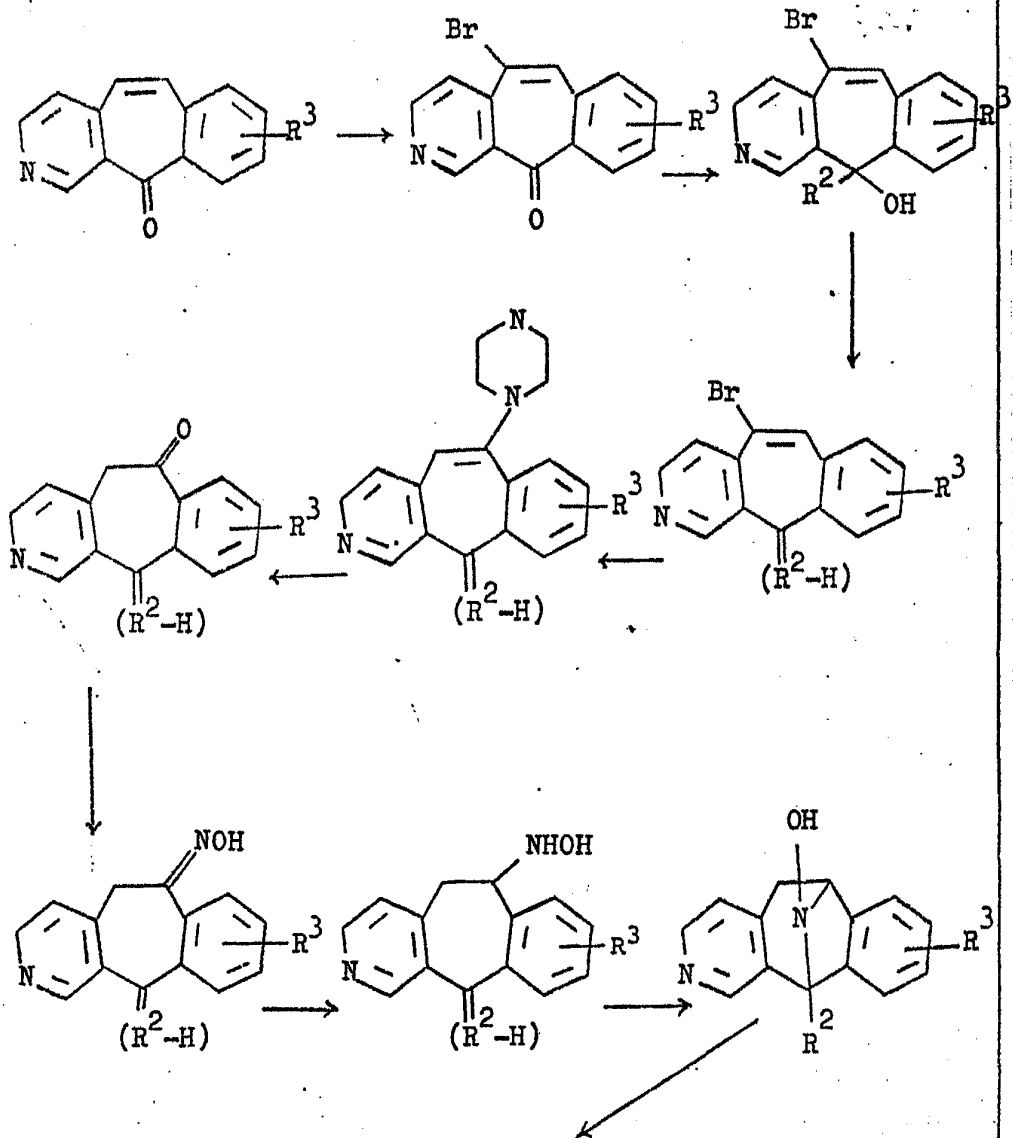
Se calienta a reflujo durante 4,5 horas una mezcla de  
1,8 g de la hidroxilamina N-sustituída de la Etapa G y 40 ml  
de tolueno. Se separa el disolvente a presión reducida y el  
residuo se cromatografía en gel de sílice. Después de separar  
15 algunos subproductos con una mezcla 1:1 de cloruro de metileno  
y acetato de etilo, el producto se eluye con acetato de etilo.  
Por separación del disolvente se obtienen 1,4 g de escamas de color  
amarillo pálido.

20 Etapa I: Preparación de hidrógeno-fumarato de 5,6-dihidro-11-  
metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

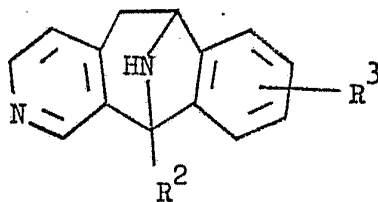
Se calienta a 80-100°C, durante 4 horas, una mezcla de  
1,4 g del producto de la Etapa H, 1,4 g de cinc en polvo y  
40 ml de ácido acético. Se enfría la mezcla de reacción, se  
diluye con 300 ml de agua y se filtra. El filtrado se alcaliniza  
25 con una solución de NaOH al 20 % y se extrae con acetato de etilo.  
Los extractos en acetato de etilo se lavan con una solución saturada  
de NaCl y se secan sobre sulfato sódico.  
Por separación del disolvente se obtienen 1,1 g de una espuma  
de color paja. Este material se convierte en su fumarato por  
tratamiento con 1,1 g de ácido fumárico en 150 ml de acetona.  
30

1 a ebullición y da 1,3 g de hidrógeno-fumarato de 5,6-dihidro-  
11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina, p.f.  
194-195,5°C.

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 3, pero empleando como material de partida benzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona o el 9-bromo o 9-fluor-deriva-  
do de la misma y utilizando un reactivo de Grignard de fórmu-  
la  $R^2MgX$ , donde X es Br o Cl, en la Etapa B, se obtienen las  
11- $R^2$ -5,6-dihidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imi-  
10 nas descritas en la Tabla III, mediante el siguiente proceso:




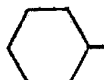

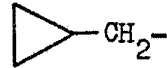
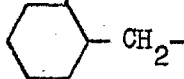
1



5

TABLA III

10

<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
CH <sub>3</sub> -	9-Br
CH <sub>3</sub> -	9-F
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	9-F
 -CH <sub>2</sub> -	H
	9-Br
	H
 -CH <sub>2</sub> -	9-Br
 -CH <sub>2</sub> -	H

15

20

25

EJEMPLO 4

12-Alil-5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

30

Se calienta a 80°C durante 20 horas una mezcla de 2,45 g

1 de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-  
 6,11-imina, 1,8 g de bromuro de alilo, 3,0 g de carbonato sód-  
 5 dico anhidro y 50 ml de tolueno seco. Se filtra la mezcla y  
 el filtrado se evapora a vacío para dar 12-alil-5,6-dihidro-  
 11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina que se  
 convierte en su sal hidrógeno-fumarato.

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el  
 Ejemplo 4 pero empleando como materiales de partida las ben-  
 zo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imas y los R-haluros  
 descritos en la Tabla IV, se obtienen las 12-R-benzo[5,6]ci-  
 clohepta[1,2-c]piridin-6,11-imas también descritas en la  
 Tabla IV, de acuerdo con la siguiente reacción:

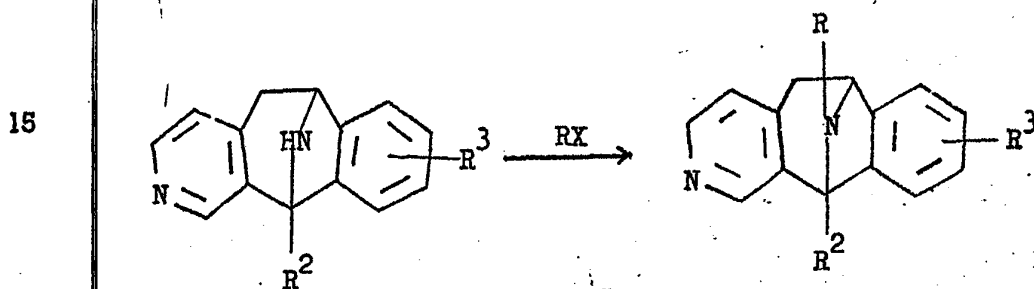


TABLA IV

20

R	X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
	Cl	-CH <sub>3</sub>	H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Br	-CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	Br	-CH <sub>3</sub>	9-Br
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Br	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Br	-CH <sub>3</sub>	9-F
	Br	-CH <sub>3</sub>	H
30	Br	-CH <sub>3</sub>	H

1

TABLA IV (Continuación)

<u>R</u>	<u>X</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Br	-CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub> -	I	-CH <sub>3</sub>	9-Br
CH <sub>3</sub> -	I	-CH <sub>3</sub>	H

5

EJEMPLO 5

12-Bencil-5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

10

A una solución de 2,35 g de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina y 1,1 g de benzaldehído en 100 ml de tetrahidrofurano se añade 1 ml de ácido acético y 1,0 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla se agita durante 2 días, se filtra y se evapora el filtrado. El residuo se suspende en una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH 1 N y se extrae con HCCl<sub>3</sub>. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. El residuo se recristaliza de etanol para dar 12-bencil-5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina.

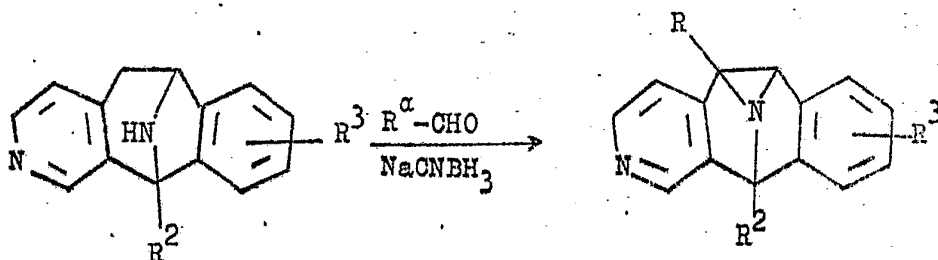
15

20

Seguendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 pero empleando como materiales de partida las benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imas y los aldehídos descritos en la Tabla V; se obtienen las 12-R-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imas también descritas en la Tabla V, de acuerdo con la siguiente reacción:

25

30



1

TABLA V

<u>R<sup>a</sup></u>	<u>R</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
CH <sub>3</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	9-Br
CH <sub>3</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	9-F

5

EJEMPLO 6

5,6-Dihidro-12-etil-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

10

Una solución enfriada con hielo de 2,35 g de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina y 2,0 g de trietilamina en 100 ml de éter se trata gota a gota con 1,5 g de cloruro de acetilo. Al cabo de 10 horas, la solución se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora el filtrado a sequedad. El residuo se re-

15 disuelve en 200 ml de éter y se agregan 400 mg de hidruro de litio y aluminio. La suspensión resultante se agita durante 24 horas. Se agrega agua lentamente y la suspensión resultante se filtra. El filtrado se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora el filtrado para dar 5,6-dihidro-12-etil-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina.

20

25

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, pero utilizando como materiales de partida las benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-iminas y los haluros de alcanilo descritos en la Tabla VI, se obtienen las 12-R-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-iminas también descritas en la Tabla VI, de acuerdo con la siguiente reacción:

30

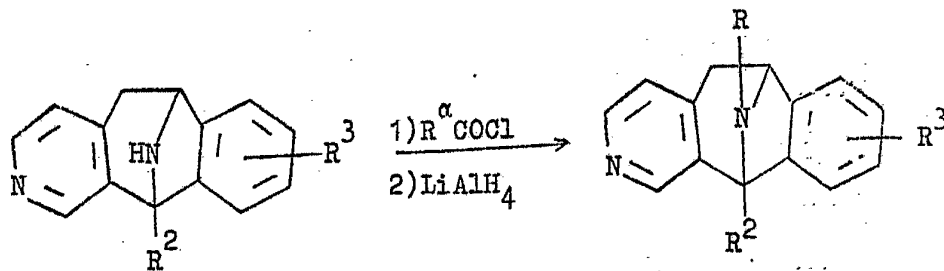

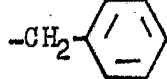


TABLA VI

10

$R^{\alpha}$	R	$R^2$	$R^3$
$C_2H_5O-$	$-CH_3$	$-CH_3$	H
$C_2H_5O-$	$-CH_3$	$-CH_3$	9-Br
	$-CH_2-$ 	$-CH_3$	9-F

EJEMPLO 7

15

5,6-Dihidro-6,11-dimetil-12-fenilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

20

25

Se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 1,96 ml de anilina, 5 ml de ácido trifluoracético y 6,11-dimetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ol. Después se calienta a reflujo con un baño de aceite durante una hora y se neutraliza. La cromatografía de gas-líquido indica la presencia de un 11 % de material de partida, un 53 % de 6-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-metileno y 33 % de 5,6-dihidro-6,11-dimetil-12-fenilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina. El compuesto del título se aísla por cromatografía en gel de sílice con partes iguales de cloroformo y acetato de etilo y se recristaliza de ciclohexano, p.f. 165-185°C.

30

Análisis para  $C_{22}H_{20}N_2$  (312,40):

Calculado : C, 84,58; H, 6,45; N, 8,97

Encontrado: C, 83,70; H, 6,41; N, 8,94

EJEMPLO 8

10,11-Dihidro-12-metil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-  
5,10-imina

Etapa A: Preparación de 5-metilamino-5H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]piridina

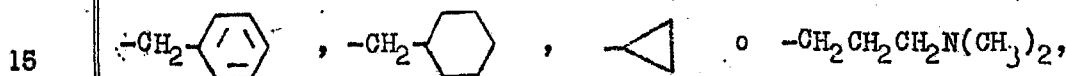
Se agregan 3,72 g (0,12 moles) de metilamina a una mezcla mecánicamente agitada de 6,0 g (0,03 moles) de benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-5-ona en 150 ml de benceno. Se añaden 2,1 ml de una solución de tetracloruro de titanio en 50 ml de benceno y la mezcla se agita a 25°C durante 18 horas. Se agrega a la mezcla carbonato potásico anhidro y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evapora a un aceite ambarino (5,47 g) que se disuelve en 150 ml de acetonitrilo. Se añaden 5,47 g (0,025 moles) de borohidruro sódico y la mezcla se calienta en un baño de vapor durante hora y media. Se agrega HCl diluido (3 N) a la mezcla de reacción enfriada y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en 150 ml de HCl 3 N, se extrae con éter y el filtrado acuoso se alcaliniza por adición de una solución de NaOH al 40 %. El material básico se extrae en CHCl<sub>3</sub> y se concentra a un aceite ambarino (3,96 g). Este aceite se convierte en un hidrocloreuro por tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico para uso en la Etapa B.

Etapa B: Preparación de 10,11-dihidro-12-metil-5H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]piridin-5,10-imina

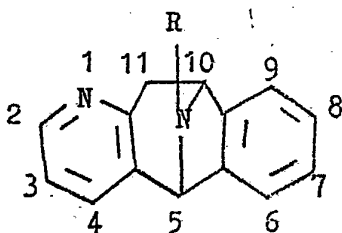
Una solución etanólica del hidrocloreuro de 5-metilamino-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina de la Etapa A se calienta en un baño de aceite a 90°C durante 3 días. La solu-

1 ción enfriada se evapora a sequedad y la espuma resultante se  
disuelve en 50 ml de agua. La solución acuosa se extrae con  
éter y después se alcaliniza por adición de una solución de  
5 NaOH al 20 %. La materia básica se extrae en  $\text{CHCl}_3$  y se con-  
centra a un aceite ambarino (2,90 g). Por cromatografía en  
gel de sílice se obtiene el producto como sólido cristalino  
amarillo (1,33 g). Por recristalización de hexano se obtiene  
10,11-dihidro-12-metil-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-  
5,10-imina, p.f. 113-115°C.

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 8, Etapas A y B, pero sustituyendo la metilamina em-  
pleada en la Etapa A por una cantidad equimolecular de una  
amina de fórmula  $\text{R-NH}_2$ , donde R es  $-\text{C}_3\text{H}_7-n$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,



se obtiene una 10,11-dihidro-12-R-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-  
piridin-5,10-imina de fórmula:



donde R es respectivamente el definido inmediatamente antes.

EJEMPLO 9

25 5,6-Dihidro-12-metil-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-  
5,11-imina

Etapa A: Preparación de 5,6-dibromo-5,6-dihidrobenczo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona

30 A una solución de 5,20 g (0,025 moles) de benzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona en 100 ml de cloroformo se

1 agregan 12,0 g (0,050 moles) de perbromuro de piridina. La solución resultante se agita a 25°C durante 24 horas y después se calienta en un baño de vapor durante otras 24 horas. Por evaporación a sequedad se obtiene un residuo ambarino.

5 Este residuo se recoge en 100 ml de agua, se alcaliniza con solución saturada de carbonato sódico y la materia básica se extrae en cloroformo. El cloroformo se separa a vacío y el aceite residual se tritura con 20 ml de acetona para dar el producto en forma de sólido pardo, p.f. 148-158°C (desc.).

10 Etapa B: Preparación de 6β-bromo-5,6-dihidro-11α-hidroxi-12-metil-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-imina

15 A una solución de 1,0 g (0,00273 moles) de 5,6-dibromo-5,6-dihidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona en 100 ml de tetrahidrofurano se agrega una solución de 0,13 g (0,0041 moles) de CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> en 25 ml de tetrahidrofurano. La solución ambarina resultante se agita a 25°C durante 24 horas. El hidrobromuro de metilamina se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad para dar 0,75 g del producto en forma de sólido pardo. Por recristalización en benceno se obtiene 6-β-bromo-5,6-dihidro-11α-hidroxi-12-metil-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-imina, p.f. 143-145°C (desc.).

25 Etapa C: Preparación de 6β-bromo-11α-cloro-5,6-dihidro-12-metil-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-imina


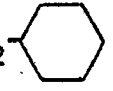

30 Se añaden 20 ml de cloruro de tionilo a una solución enfriada de 2 g de 6β-bromo-5,6-dihidro-11α-hidroxi-12-metil-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-imina en 50 ml de tolueno. La temperatura de la mezcla resultante se eleva

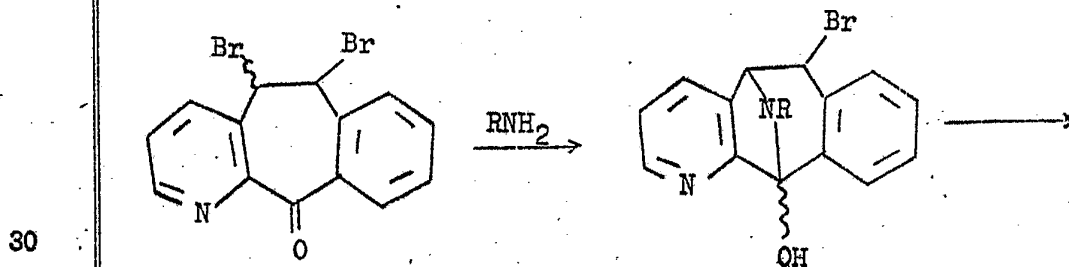
1 a la temperatura ambiente y se calienta en un baño de vapor  
durante media hora. Se agrega carbonato potásico anhidro y se  
filtra la mezcla. El filtrado se evapora a presión reducida  
5 para dar 6β-bromo-11α-cloro-5,6-dihidro-12-metil-11H-benzo-  
[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-imina.

Etapa D: Preparación de 5,6-dihidro-12-metil-11H-benzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-imina

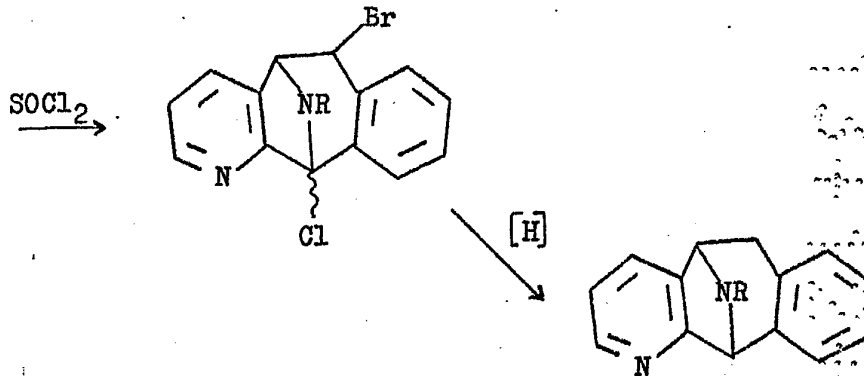
El aceite obtenido en la Etapa C se disuelve en 50 ml  
de acetato de etilo, se agregan 5 ml de trietilamina y 0,20 g  
10 de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se hidrogena bajo  
una presión de hidrógeno de 40-50 psi (2,8-3,5 kg/cm<sup>2</sup>). El  
catalizador y las sales de trietilamonio se separan por fil-  
tración y el filtrado se evapora a presión reducida. El resi-  
duo oleoso se cromatografía en gel de sílice empleando cloro-  
15 formo como eluyente para dar 5,6-dihidro-12-metil-11H-benzo-  
[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-imina.

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 9 pero sustituyendo la metilamina utilizada en la  
Etapa B por una cantidad equimolecular de una amina de fórmu-  
20

la R-NH<sub>2</sub>, donde R es -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-n, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-, , o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, se obtiene la  
5,6-dihidro-12-R-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-5,11-  
25 imina, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



1



5

10

donde R es el definido inmediatamente antes.

EJEMPLO 10

5,6-Dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-  
imina

15

Etapa A: Preparación de 11-iminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]-  
piridina

20

Se hace borbotear amoníaco gaseoso a través de una mezcla agitada y enfriada de 10 g (0,048 moles) de benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona, 3,5 ml de tetracloruro de titanio y 1000 ml de tolueno, durante un cuarto de hora. Se retira el baño y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregan 1000 ml de una solución saturada de carbonato sódico y la mezcla se filtra para separar las sales de titanio. Se separan las capas, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a vacío para dar 6,5 g de 11-imino-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina.

25

30

Etapa B: Preparación de 11-(p-toluensulfonimino)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

Se agregan 2,68 g (0,014 moles) de cloruro de p-toluen-

1 sulfonilo a una mezcla agitada y enfriada de 2,6 g (0,013 moles) de 11-imino-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina y se retira el baño refrigerante. Al cabo de 3 horas a 25° C. la piridina se separa a vacío y el residuo se recristaliza en etanol para dar 3,2 g de 11-(p-toluensulfonimino)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina.

5 Etapa C: Preparación de 11-metil-11-(p-toluensulfonamido)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

10 Se agregan 15 ml de metil-litio 1,4 M en éter a 3,6 g (0,01 moles) de 11-(p-toluensulfonimino)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina en 25 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de 2 horas la mezcla de reacción se diluye con una solución de cloruro amónico al 10 % y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por separación del disolvente seco a vacío se obtienen 3,0 g de 11-metil-11-(p-toluensulfonamido)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina.

15 Etapa D: Preparación de 5,6-dihidro-11-metil-12-(p-toluensulfonil)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

20 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 1,2 g de 11-metil-11-(p-toluensulfonamido)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina, 2,4 g de hidróxido sódico, 24 ml de agua y 24 ml de dioxano. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por separación del disolvente a vacío se obtienen 1,0 g de 5,6-dihidro-11-metil-12-(p-toluensulfonil)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina.

25  
30

1 Etapa E: Preparación de fumarato de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina...

5 Se calienta a reflujo durante 24 horas una solución de 1,0 g de 5,6-dihidro-11-metil-12-(p-toluensulfonil)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina en 10 ml de ácido acético y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 150 ml de agua, se alcaliniza por adición de una solución de hidróxido sódico al 20 % y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por separación del disolvente a vacío y tratamiento del residuo con una solución hirviendo de ácido fumárico en acetona se obtienen 0,72 g de fumarato de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina.

15 Etapa E alternativa:

20 Se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas una solución de 100 mg de 5,6-dihidro-11-metil-12-(p-toluensulfonil)benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina y 1 g de una solución al 70 % en peso de hidruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio y sodio en benceno con 15 ml de tolueno. La mezcla se vierte en una solución cáustica diluída (NaOH al 2 % en peso/volumen) y se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se concentra a sequedad para dar 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina que se convierte en el fumarato.

25 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 pero sustituyendo la benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona empleada en la Etapa A y el metil-litio empleado en la Etapa C por la 6-R<sup>1</sup>-9-R<sup>3</sup>-benzo[5,6]ciclohepta-

30

1 [1,2-c]piridin-11-onas descritas en la Tabla VII, se obtienen  
 las 6-R<sup>1</sup>-9-R<sup>3</sup>-11-R<sup>2</sup>-5,6-dihidro-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]-  
 piridin-6,11-iminas también descritas en la Tabla VII, me-  
 diante el siguiente proceso:

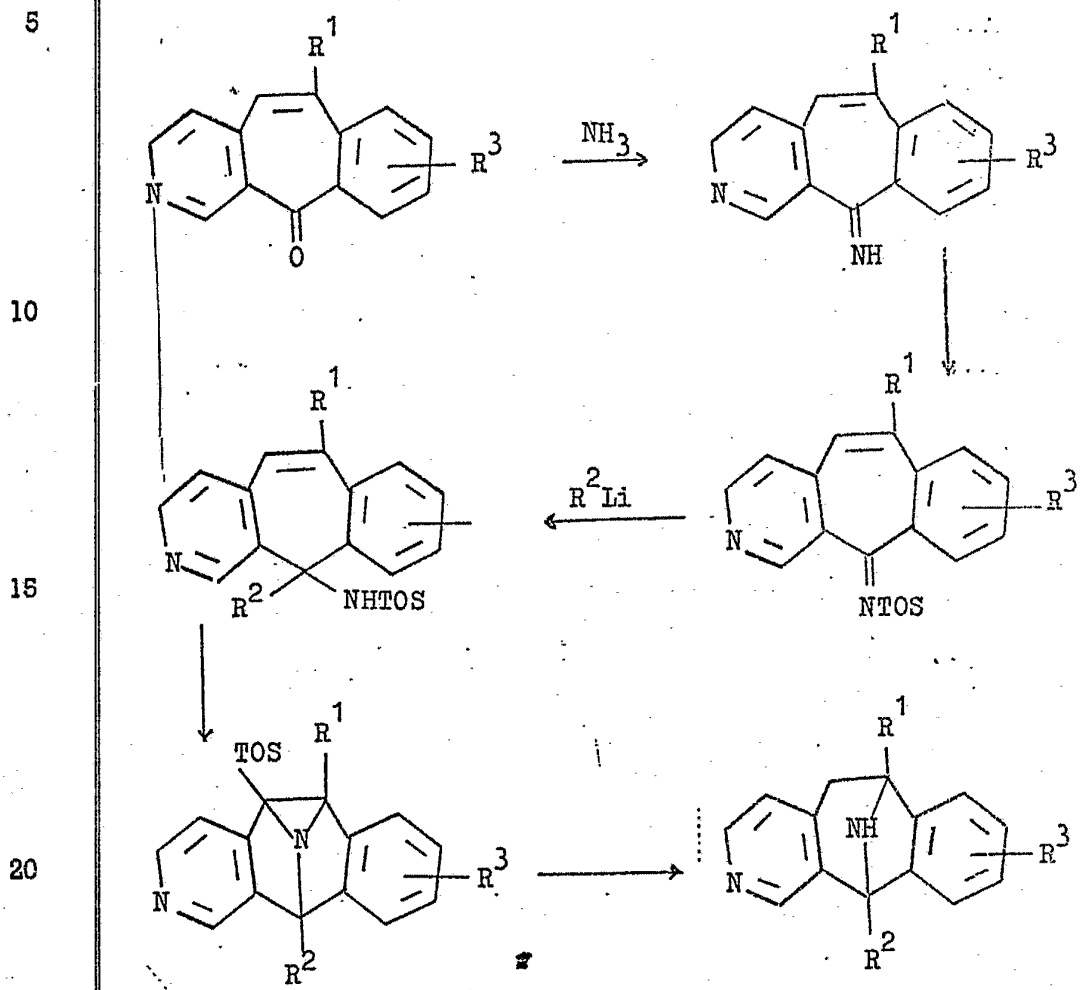


TABLA VII

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	9-Br
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	9-F
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

25

30

EJEMPLO 11

Preparación de soluciones intravenosas

Una solución que contiene 10 mg de hidrógeno-fumarato de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina por mililitro de solución inyectable se prepara de la siguiente manera.

Una mezcla de 10 mg de ingrediente activo y 9 mg de cloruro sódico se disuelve en agua para inyección suficiente para preparar 1 ml de solución. El pH se ajusta con ácido clorhídrico o hidróxido sódico acuoso a 7,0 aproximadamente.

Si se desea que la solución intravenosa sea utilizada en dosis múltiples, se mezclan 1,0 mg de p-hidroxibenzoato de metilo (metil-paraben) y 0,10 mg de p-hidroxibenzoato de n-propilo (propil-paraben) con los otros sólidos antes de agregar el agua para disolver los sólidos. Se prepara la solución y se conserva de tal manera que esté adecuadamente protegida contra los efectos perjudiciales de la atmósfera. Un método mediante el cual puede conseguirse esto es preparando y almacenando la solución en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se esteriliza en autoclave. De forma similar se preparan soluciones inyectables conteniendo 0,1, 1,0 y 100,0 mg, respectivamente, de ingrediente activo por mililitro de solución, empleando la cantidad indicada en lugar de los 10 mg antes citados. Siguiendo el procedimiento anterior pueden prepararse fácilmente soluciones inyectables a granel de volumen adecuado para su posterior dosificación en dosis unitarias.

Siguiendo el procedimiento anterior, se preparan otras soluciones inyectables representativas de esta invención cuando el ingrediente activo utilizado en 14 se sustituye por

1 una cantidad equivalente de cualquiera de los nuevos compuestos de esta invención.

EJEMPLO 12

Preparación de tabletas

5 Se preparan tabletas que contienen 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 y 100,0 mg, respectivamente, de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina en la forma ilustrada a continuación.

Tabla de dosis que contienen de 1 a 25 mg de compuesto activo

10

	<u>Cantidad, mg</u>		
5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina	1,0	2,0	25,0
Celulosa microcristalina	49,25	48,75	37,25
Almidón de maíz alimentario modificado	49,25	48,75	37,25
15 Estearato magnésico	0,50	0,50	0,50

Tabla de dosis que contienen de 26 a 100 mg de compuesto activo

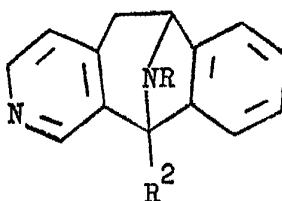
20

	<u>Cantidad, mg</u>		
5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina	26,0	50,0	100,0
Celulosa microcristalina	25,0	100,0	200,0
Almidón de maíz alimentario modificado	2,21	4,25	8,5
25 Estearato magnésico	0,39	0,75	1,5

30 La totalidad del compuesto activo, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan y granulan para formar una pasta de almidón de maíz al 10 %. El granulado resultante se tamiza, se seca y se mezcla con el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico. El granulado resultante se comprime después en tabletas que contienen 1,0 mg, 2,0 mg,

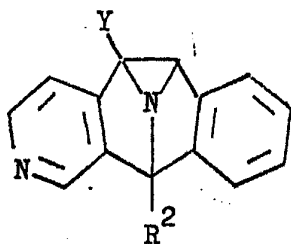
1 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg y 100,0 mg de ingrediente activo  
por tableta. Se preparan otras tabletas empleando los mismos  
procedimientos y las cantidades equivalentes de excipientes  
junto con cantidades equivalentes de cualquiera de los nue-  
5 vos compuestos de esta invención.

Otros procedimientos de preparación de un compuesto de  
fórmula estructural:



donde R es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> como metilo, etilo, o  
propilo o bencilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, son los  
15 siguientes:

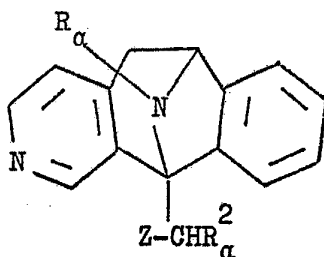
(a) tratamiento de un derivado N-acilado de fórmula:



donde Y es alcancilo C<sub>1-3</sub>, como acetilo, etanoilo o propio-  
nilo, carboxi, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)carbonilo, como metoxicarbonilo,  
etoxicarbonilo o propoxicarbonilo, fenilsulfonilo, tosilo  
o difenilfosfinilo, con un ácido fuerte como ácido clorhí-  
drico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,  
ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético  
o ácido p-toluensulfónico, preferiblemente ácido clorhídrico,  
30 o con una base inorgánica fuerte como hidróxido potásico o

1 hidróxido sódico, preferiblemente hidróxido potásico, en un  
disolvente polar inerte como agua, un alcohol inferior como  
etanol o n-butanol, un éter soluble en agua, por ejemplo  
5 tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano o una di(alquil  
inferior)cetona como acetona o metiletilcetona, preferiblemen-  
te n-butanol, a unos 25-100°C, preferiblemente a la tempera-  
tura de reflujo del disolvente apropiado, hasta que la hi-  
drólisis es prácticamente completa, habitualmente durante  
unas 2 a 48 horas y preferiblemente durante 6 a 24 horas;

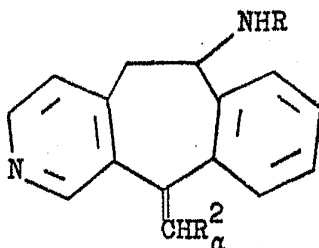
10 (b) la reducción de un compuesto de fórmula estructu-  
ral:



15 donde Z es halógeno como yodo, cloro o bromo; R<sub>α</sub> es hidró-  
geno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, bencilo o benzoilo y  
20 R<sub>α</sub><sup>2</sup> es hidrógeno, metilo o etilo, con (1) un hidruro metáli-  
co como hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>) en un éter co-  
mo éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o  
di(2-metoxietil)éter, preferiblemente éter dietílico, en  
25 atmósfera de nitrógeno, a unos 10-65°C, preferiblemente 25-  
35°C, hasta que la reacción es prácticamente completa, ha-  
bitualmente durante alrededor de 1 a 24 horas y preferible-  
mente durante 2-4 horas; ó (2) con un metal como cinc en un  
ácido como ácido clorhídrico o ácido acético, alrededor de  
30 40 a 120°C, preferiblemente 60-100°C, hasta que la reduc-  
ción es prácticamente completa lo que requiere normalmente

1 alrededor de 2-12 horas, preferiblemente 3-5 horas;

(c) la ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula estructural:

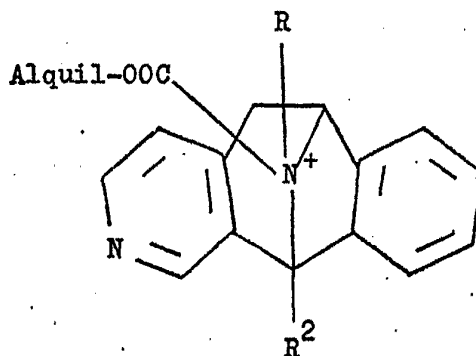


10 donde R es hidrógeno, metilo, etilo o propilo y  $R_{\alpha}^2$  es el definido anteriormente, con un alquil-litio inferior, como metil-litio, etil-litio o butil-litio, preferiblemente n-butil-litio, en un disolvente inerte como di(alquil inferior)-éter, por ejemplo éter dietílico, éter dibutílico, 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, un disolvente aromático inerte como benceno o un cicloalcano inferior como ciclohexano, éter de petróleo, preferiblemente tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre  $-20$  y  $80^{\circ}\text{C}$ . aproximadamente y de preferencia a  $0-25^{\circ}\text{C}$ , hasta que la reacción es prácticamente completa lo que requiere habitualmente alrededor de

15

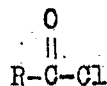
20 5 minutos a 10 horas y preferiblemente de 10 minutos a 1 hora;

(d) el tratamiento de una sal cuaternaria de fórmula:



1 donde R, Z<sup>-</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente y alquilo  
es metilo, etilo, propilo o butilo, con una base inorgánica  
fuerte como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido  
amónico, en un disolvente polar como agua, un alcohol infe-  
5 rior como metanol, etanol o isopropanol y preferiblemente  
agua, alrededor de 50-150°C preferiblemente a 80-100°C, has-  
ta que la eliminación de R y la subsiguiente hidrólisis del  
grupo N-alcoxicarbonilo son prácticamente completas, lo que  
requiere habitualmente alrededor de 0,5 a 12 horas y prefe-  
10 riblemente de 4 a 8 horas.

Quando el producto de los procedimientos (a)-(b) es  
una imina no sustituida (I) donde R es hidrógeno, si se de-  
sea se somete a N-alquilación para formar el compuesto don-  
de R es metilo, etilo, propilo o bencilo mediante un reac-  
15 tivo alquilante adecuado como R-halo, o por tratamiento con  
un reactivo acilante de fórmula:



20 donde R es hidrógeno, metilo o fenilo, seguido de reducción  
con un hidruro metálico como se ha indicado anteriormente.

Los materiales de partida y los procedimientos utili-  
zados para la preparación de estos compuestos están descri-  
tos con todo detalle en los Ejemplos 12 a 14.

#### EJEMPLO 12

25 Fumarato de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]

piridin-6,11-imina

Etapa A: Preparación de 11-aminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]

piridina

30 Se agregan 3,0 g de borohidruro sódico a una solución  
agitada de 5,2 g (0,025 moles) de 11-iminobenzo[5,6]ciclo-

1 hepta[1,2-c]piridina en 500 ml de acetonitrilo. La mezcla re-  
sultante se calienta en un baño de vapor durante 2 horas y  
después se enfría. Se agrega ácido clorhídrico diluido 3 N  
5 a la mezcla de reacción enfriada y se evapora a sequedad a  
presión reducida. El residuo se disuelve en 200 ml de ácido  
clorhídrico 3 N, se trata con carbón decolorante y se fil-  
tra. El filtrado se extrae con éter y el filtrado acuoso se  
alcaliniza por adición de una solución de hidróxido sódico  
al 20 %. El material básico se extrae en cloruro de metile-  
10 no y se concentra a 43 g de 11-aminobenzo[5,6]ciclohepta-  
[1,2-c]piridina.

Etapa B: Preparación de 11-isocianobenzo[5,6]ciclohepta-  
[1,2-c]piridina

15 Se agregan 4,4 g de hidróxido sódico en lentejas,  
0,42 g de cloruro de benciltrietilamonio y 0,5 ml de agua a  
una solución agitada de 8 g de 11-aminobenzo[5,6]ciclohepta-  
[1,2-c]piridina en 180 ml de cloroformo. La mezcla se agita  
durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla resultante se  
trata con carbonato potásico anhidro, se filtra y se evapora  
20 a sequedad. El aceite resultante se cromatografía en gel de  
sílice eluyendo con una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y  
acetato de etilo. Las fracciones de producto se combinan y  
evaporan a vacío para dar 3,7 g de 11-isocianobenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridina.

25 Etapa C: Preparación de 11-isociano-11-metilbenzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-c]piridina

30 A una solución de diisopropilamida de litio (prepa-  
rada a partir de 1,1 g de diisopropilamina y 5,0 ml de una  
solución 2,2 M de n-butil-litio en hexano) en 25 ml de te-  
trahidrofurano a  $-60^{\circ}$  se agrega una solución de 2,3 g de

1 11-isocianobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina en tetrahidro-  
furano. Después de agitar durante un cuarto de hora a  $-60^{\circ}$ ,  
5 se agregan de una sola vez 4,5 g de yoduro de metilo. La mez-  
cla se agita en frío durante 2 horas y durante 1 hora más a  
la temperatura ambiente. Se separa el disolvente a presión  
reducida y el residuo se cromatografía en gel de sílice elu-  
yendo con una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y acetato de  
etilo para dar 2,1 g de 11-isociano-11-metilbenzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-c]piridina.

10 Etapa D: Preparación de 11-metilamino-11-metilbenzo[5,6]ci-  
clohepta[1,2-c]piridina

15 Se añaden 1,7 g de 11-isociano-11-metilbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridina en 100 ml de tetrahidrofurano a  
una mezcla agitada de 0,50 g de hidruro de litio y aluminio  
en 40 ml de tetrahidrofurano, en atmósfera de nitrógeno. La  
mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y el  
exceso de hidruro se descompone por adición de agua de hielo.  
Se filtra la suspensión resultante y el sólido se lava con  
20 tetrahidrofurano. El filtrado combinado con las aguas de la-  
vado se evapora a sequedad a vacío para dar 1,4 g de 11-me-  
tilamino-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina.

25 Etapa E: Preparación de 5,6-dihidro-11,12-dimetilbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

30 Se calienta a reflujo durante 8 horas una mezcla de  
2,0 g de 11-metilamino-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]-  
piridina, 2,0 g de ácido p-toluensulfónico y 25 ml de etanol.  
El etanol se separa a presión reducida y el residuo se di-  
suelve en 50 ml de agua. La solución acuosa se alcaliniza  
por adición de una solución de hidróxido sódico al 20 % y  
se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con

1 agua y solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por separación del disolvente a vacío se obtienen 1,3 g de 5,6-dihidro-11,12-dimetilbenzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina.

5 Etapa F: Preparación de cloruro de 5,6-dihidro-11,12-dimetil-12-etoxicarbonilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-iminio

Se calienta a reflujo durante la noche una solución de 2,4 g (0,01 moles) de 5,6-dihidro-11,12-dimetilbenzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina y 2,2 g (0,02 moles) de cloroformiato de etilo en 50 ml de tolueno. La mezcla resultante se lava con una solución de carbonato sódico al 10 % y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El residuo (2,1 g) de separar el disolvente a vacío se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15 Etapa G: Preparación de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

El residuo de la Etapa F conteniendo el cloruro de 5,6-dihidro-11,12-dimetil-12-etoxicarbonilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-iminio se calienta a reflujo con una mezcla de 25 ml de solución de hidróxido sódico al 10 % y 25 ml de etanol, durante 6 horas. Se separa el etanol a presión reducida y el residuo se diluye con agua hasta 50 ml y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por separación del disolvente a vacío y tratamiento del residuo con una solución hirviendo de ácido fumárico en acetona, se obtienen 2,6 g de fumarato de 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina, p.f. 194-196°.

EJEMPLO 13

Fumarato de 11,12-dimetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

Etapa A: Preparación de 11-etoxicarbonilmetilbenzo[5,6]-ciclohepta[1,2-c]piridina

Se agregan gota a gota 10 g (0,045 moles) de fosfoacetato de trietilo a una suspensión de 1,9 g (0,04 moles) de hidruro sódico (al 50 % en aceite mineral) en 20 ml de tolueno seco bajo nitrógeno. La mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se agrega una solución de 6,8 g (0,033 moles) de benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-11-ona en 100 ml de tolueno, manteniendo la temperatura a 25-30°. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche y el líquido que sobrenada se separa del residuo sólido por decantación. El sólido se lava con tolueno caliente adicional y el disolvente se evapora a vacío. El residuo oleoso se lava con éter de petróleo para separar el aceite mineral y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 1:1 de cloroformo y acetato de etilo para dar 4,7 g de 11-etoxicarbonilmetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina.

Etapa B: Preparación de 11-etoxicarbonilmetil-11-metilaminobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

Se hace borbotear metilamina a través de una solución de 11-etoxicarbonilmetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina y Triton B en ter-butanol. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se separa a presión reducida (temperatura del baño inferior a 25°). El residuo crudo se emplea directamente en la siguiente etapa.

1 Etapa C: Preparación de 11-carboximetil-12-metilbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

5 Se agrega 11-etoxicarbonilmetil-11-metilaminoben-  
zo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina a una solución de hidróxi-  
do sódico al 10 % en agua-dioxano (1:2). La mezcla resultan-  
te se calienta a reflujo durante 2 horas y se diluye con  
agua. La solución enfriada se neutraliza cuidadosamente con  
ácido acético y se filtra para dar 11-carboximetil-12-metil-  
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina.

10 Etapa D: Preparación de 11-bromometil-12-metilbenzo[5,6]ci-  
clohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

15 Se disuelve en agua 11-carboximetil-12-metilbenzo-  
[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina mediante la adición  
de hidróxido potásico y se agrega una solución de nitrato de  
plata en agua. La sal de plata que precipita se filtra, se  
lava con alcohol y se seca a 50°. El material seco se pulve-  
riza y se vuelve a secar a vacío a 100°. La sal seca se sus-  
pende en tetracloruro de carbono seco y se agrega bromo a la  
20 suspensión agitada mientras se enfría. Después de agregar el  
bromo, la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y se  
filtra en caliente. El precipitado se lava con cloruro de me-  
tileno y las aguas de lavado combinadas se sacuden con una  
solución de carbonato sódico al 10 % y se secan sobre sulfa-  
to sódico anhidro. Separando el disolvente a vacío se obtie-  
nen 11-bromometil-12-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-  
25 6,11-imina.

30 Etapa E: Preparación de fumarato de 11,12-dimetilbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

Se disuelven 5 g de 11-bromometil-12-metilbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridin-imina en 100 ml de éter y se agrega

1 a una suspensión de 0,76 g de hidruro de litio y aluminio en  
80 ml de éter, agitada bajo nitrógeno. La mezcla se calien-  
ta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se trata con 2 ml  
de agua de hielo y 2 ml de metanol agregados gota a gota. Se  
5 filtra la suspensión y el sólido se lava con éter. El fil-  
trado y las aguas etéreas de lavado se combinan, se lavan  
dos veces con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico,  
se filtran y se evaporan a sequedad a vacío. El residuo en  
acetona a ebullición se trata con ácido fumárico para dar  
10 fumarato de 11,12-dimetilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-  
6,11-imina.

EJEMPLO 14

5,6-Dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-  
imina

15 Etapa A: Preparación de 6-amino-11-metilenbenzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-c]piridina

Se agregan 1,4 ml de tetracloruro de titanio en  
50 ml de tolueno a una solución agitada de 4,3 g (0,0195 mo-  
les) de 11-metilenbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6-ona  
20 y 1,33 g (0,078 moles) de amoniaco en 150 ml de tolueno. Al  
cabo de 6 horas se agregan 1,33 g adicionales de amoniaco y  
1,4 ml de tetracloruro de titanio y la mezcla se agita duran-  
te la noche. Se añade carbonato potásico anhidro a la mez-  
cla de reacción, se filtra y el filtrado se evapora a seque-  
25 dad después de secarlo sobre carbonato potásico. El residuo  
se agita con hexano para dar 1,1 g de 6-amino-11-metilen-  
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina.

30 Etapa B: Preparación de 5,6-dihidro-6-amino-11-metilenbenzo-  
[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina

Se disuelven 6,0 g de 6-amino-11-metilen[5,6]ciclo-

1 hepta[1,2-c]piridina en 125 ml de etanol y 250 ml de tetra-  
hidrofurano con cianoborohidruro sódico a 0-5°C. Se agregan  
150 ml de una solución de ácido clorhídrico al 10 % mien-  
5 tras se mantiene la temperatura por debajo de 5°. La mezcla  
de reacción se saca del baño refrigerante y se agita durante  
4 horas. Se diluye la mezcla con 750 ml de agua y se alcali-  
niza por adición de una solución de hidróxido sódico al 20 %  
mientras se enfría. La solución alcalina se extrae con aceta-  
10 to de etilo y los extractos combinados se lavan con agua y  
solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato  
sódico anhidro. Filtrando y separando el disolvente a vacío  
se obtienen 3 g de 5,6-dihidro-6-amino-11-metilenbenzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-c]piridina.

15 Etapa C: Preparación de fumarato de 5,6-dihidro-11-metil-  
benzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-imina

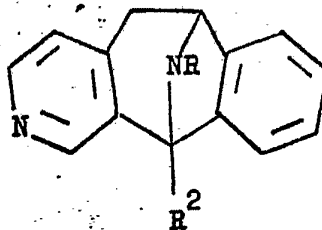
Se disuelven 1,42 g (0,0064 moles) de 5,6-dihidro-  
6-amino-11-metilenbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridina en  
40 ml de tetrahydrofurano y se añaden 3,0 ml de una solución  
2,2 M de n-butil-litio en hexano a lo largo de 5 minutos. La  
20 mezcla se agita durante 10 minutos, se trata con 3 ml de  
agua de hielo y el tetrahydrofurano se separa a vacío. El  
residuo se extrae con acetato de etilo y los extractos se la-  
van con agua y solución saturada de cloruro sódico y se se-  
can sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el di-  
25 solvente a vacío, el residuo se cromatografía en gel de sí-  
lice eluyendo con una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y  
acetato de etilo. Las fracciones de producto combinadas se  
evaporan a vacío y el residuo se trata con una solución hir-  
viendo de ácido fumárico en acetona para dar fumarato de  
30 5,6-dihidro-11-metilbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-c]piridin-6,11-

1 imina, p.f. 194-196°.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

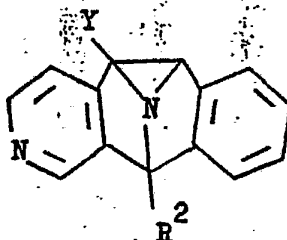
REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de bencilcicloheptapiridinas de fórmula:



donde R es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o bencilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> y sus sales farmacéuticamente aceptables cuyo procedimiento comprende:

15 (a) someter a reacción de hidrólisis un compuesto de fórmula:



donde Y es alcanilo C<sub>1-3</sub>, carboxi, alcoxi(C<sub>1-4</sub>)carbonilo, fenilsulfonilo, tosilo o difenilfosfinilo para formar el compuesto donde R es hidrógeno;

25 (b) si se desea someter el producto de la etapa anterior a reacción de N-alquilación para producir el compuesto donde R es alquilo C<sub>1-3</sub> o bencilo.

30 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es hidrógeno y R<sup>2</sup> es metilo.

P.I. 475.977

1           3. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde R y R<sup>2</sup> son ambos metilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde R es bencilo y R<sup>2</sup> es metilo.

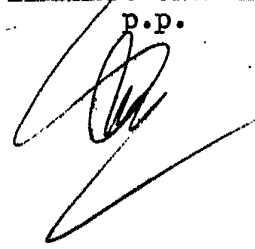
5           5. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENCIL  
CICLOHEPTAPIRIDINAS.

10           Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y nueve  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25

30