



255692

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

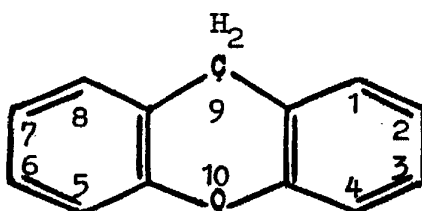
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuesto tricíclicos y a nuevos procedimientos para prepararlos. Más particularmente, se refiere a compuestos que pueden caracterizarse, en términos generales, como derivados del xanteno, tioxanteno o dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno y sus productos de sustitución nuclear y que llevan una cadena lateral substituída básicamente, enlazada a dicho átomo de carbono en el anillo central del sistema tricíclico que está opuesto al radical de puente (oxígeno, azufre o etileno, respectivamente).

10. A fin de que queden claros los sistemas de numera-

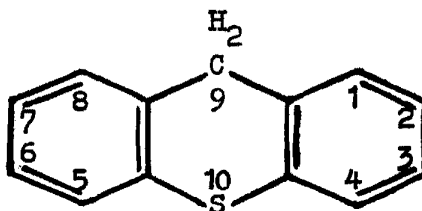


ción empleados en las diversas nomenclaturas que aquí se citan, convendrá observar que el núcleo de xantona se numera de acuerdo con el esquema de "Ring Index", de Patterson y Capell (Nueva York, 1.940) según Sistema núm. 2000, es decir,



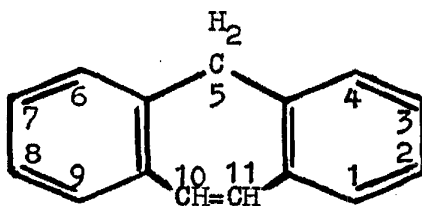
(I)

el núcleo de tioxanteno se numera de acuerdo con el "Ring Index" Sistema núm. 2019, es decir,



(II)

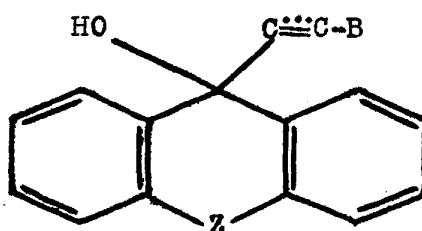
y el núcleo dibenzo[*a,e*]ciclohepta[1,5]dieno se numera de acuerdo con el "Ring Index" Sistema núm. 2077, es decir



(III)



Los compuestos tricíclicos substituidos básicamente a que se refiere este invento son compuestos que tienen la fórmula general



(IV)

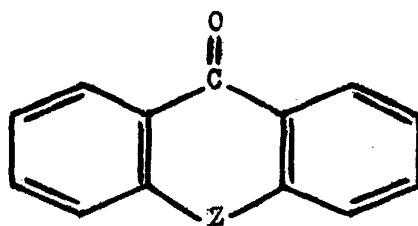
- en la cual Z representa oxígeno, azufre o etileno y B representa un radical no aromático monovalente que lleva uno o más grupos aminoterciarios y en la cual línea de puntos indica que el enlace que la contiene puede estar hidrogenado. Estos compuestos pueden llevar un substituyente o varios substituyentes en uno de los núcleos aromáticos (es decir, terminales) o en ambos. El substituyente o los substituyentes se escogen en el grupo compuesto de alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isoamilo, etc.), halogenoalquilo (por ejemplo halogenometilo, tal como el trifluorometilo), aralquilo (por ejemplo bencilo, alfa-feniletilo, beta-feniletilo, etc.), arilo (por ejemplo fenilo, toluilo, naftilo, etc.), alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi, hexoxi, etc.), aralcoxi (por ejemplo benciloxi, etc.), ariloxi (por ejemplo fenoxi, toluiloxi, etc.), alquiltio (por ejemplo metiltio, etiltio, etc.), aralquiltio (por ejemplo benciltio, etc.), ariltio (por ejemplo feniltio), halo (bromo, cloro, fluoro, yodo), acilo (por ejemplo acetilo), amino, hidroxí y carboxi. También forman parte de este invento las sales de adición de



ácido y las sales cuaternarias de todas las bases que preceden.

- Un grupo preferido de compuestos que corresponden a la fórmula IV es uno en el cual B representa metilo, que lleva un grupo amino secundario, por ejemplo dialquilamino, tal como dimetilamino o dietilamino, por medio del cual los radicales N,N-alkilo pueden unirse en un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, si se desea con un átomo adicional de oxígeno o azufre, para formar radicales tales como piperidino, morfolino, piperazino, N-metil-piperazino, pirrolidino y tiomorfolino.
- 5.
- 10.

- El procedimiento a que se refiere este invento comprende el condensar un compuesto escogido en el grupo que consta de los compuestos representados por la fórmula general
- 15.



V

- en la cual Z representa un radical de puente divalente escogido en el grupo integrado por oxígeno (-O), azufre (-S-) y etileno (-CH₂CH₂), y productos de sustitución nuclear de los mismos, en los cuales el sustituyente o los sustituyentes están en uno de los núcleos aromáticos (es decir, terminales) o en ambos y se han elegido en el grupo integrado por alquilo, halogeno alquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alquil
- 20.



tio, aralquiltio, ariltio, halógeno, acilo protegido, amino protegido, hidróxi protegido y carboxi protegido, con un compuesto representado por la fórmula general



VI

5. en la cual *M* representa un metal alcalino (en especial litio, sodio o potasio) y *B* representa un radical no aromático monovalente que lleva uno o más grupos aminoterciarios,
10. el hidrolizar el producto de condensación, el disgregar cualquier grupo protector que pueda estar presente, el hidrogenar, si se desea, parcial o totalmente la cadena lateral in saturada, el tratar, si se desea, el producto de hidrogenación con un agente deshidratante y el hidrogenar, si se desea, el enlace doble semicíclico.
15. Los materiales cetónicos de partida a que se refiere el invento pertenecen a clases de compuestos conocidas. Las dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-onas que pueden llevar substituyentes, se preparan según métodos conocidos. Una manera de prepararlas consiste en reducir benzalftalidas apropiadamente substituídas en los ácidos *o*-(2-fenil-etil)-
20. -benzoicos correspondientemente substituídos, que luego se someten a cierre del anillo. Los materiales acetilénicos de partida de la fórmula (VI) pueden hacerse tratando las correspondientes alquinas substituídas básicamente con un metal alcalino en amoníaco líquido. La suspensión así obteni
25. da de compuesto (VI) en amoníaco líquido puede emplearse di rectamente para la condensación con el material cetónico de partida.



155372

- En una modalidad de realización preferida de la reacción condensadora del invento, la cetona de partida, en forma sólida, finamente pulverizada, o en un disolvente orgánico inerte tal como el éter, el benceno o el tetrahidrofurano,
5. se agrega a una suspensión en amoníaco líquido del material de partida alquina-metal alcalino de la fórmula (VI). Una vez efectuada la condensación, se hidroliza el producto de condensación organometálico a fin de disgregar metalalcalino y liberar el alcohol terciario correspondiente. Se recomienda particularmente efectuar la hidrólisis en condiciones prácticamente neutras, por ejemplo mediante reacción con cloruro sólido de amoníaco. De esta manera, el alcohol trícíclico terciario substituído básicamente se obtiene de modo directo en forma libre y puede separarse de los productos secundarios de la reacción y aislarse por tratamiento con disolventes orgánicos adecuados, no miscibles en agua, por ejemplo éter, acetato de etilo, cloroformo y cloruro de etileno.
- 10.
- 15.
20. Cualquier grupo acilo, amino, hidroxilo o carboxilo que se halle presente debe protegerse antes de la etapa de condensación, a fin de evitar la reacción de estos grupos con el reactivo organometálico (VI). El desdoblamiento de los grupos protectores se efectúa de ordinario al mismo tiempo que la hidrólisis del producto de condensación organometálico.
- 25.
30. En otra etapa ulterior y opcional del procedimiento de este invento, el enlace triple de la cadena lateral del alcohol terciario obtenido puede hidrogenarse, ya sea parcial o completamente. A fin de convertir el enlace triple en un enlace doble, la hidrogenación se efectúa ventajosa-



255692

- mente a temperaturas aproximadas a la ambiente y a presión atmosférica ordinaria, en presencia de carbón y paladio o de níquel Raney. El compuesto así obtenido, que tiene un enlace doble en la cadena lateral, puede luego hidrogenarse todavía más bajo presión de hidrógeno moderadamente elevada, a unas 30 atmósferas de presión manométrica por ejemplo, en presencia de un catalizador de óxido de platino. El compuesto que tiene el eslabón acetilénico en la cadena lateral puede hidrogenarse también completamente en una sola etapa, para mayor ventaja hidrogenando bajo una presión de hidrógeno moderadamente elevada, como la de 30 atmósferas de presión manométrica, por ejemplo, en presencia de un catalizador de óxido de platino.
5. En otra etapa opcional del procedimiento en conformidad con este invento, el alcohol terciario hidrogenado puede tratarse con un agente deshidratante. Esta etapa de deshidratación se efectúa ventajosamente calentando con ácido clorhídrico alcohólico. Sin embargo, pueden emplearse también otros reactivos usados convencionalmente para deshidratar alcoholes terciarios, por ejemplo el oxiclорuro de fósforo, el sulfocloruro de p-tolueno, el ácido sulfúrico, el cloruro de zinc, el bisulfato potásico y similares, en disolventes orgánicos inertes, por ejemplo cloroformo y cloruro de metileno.
10. Si la cetona de partida empleada se substituye asimétricamente en el sistema del anillo tricíclico, se obtienen mezclas isoméricas después de desdoblar el agua, como se ha descrito antes. Estas mezclas pueden separarse en sus componentes según métodos conocidos de por sí, por ejemplo por cristalización fraccional. Se ha descubierto que los
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



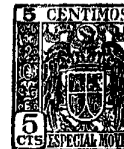
255692

componentes difieren con frecuencia unos de otros en su actividad farmacológica.

- En una última etapa opcional del procedimiento a que se refiere este invento, el compuesto semicíclicamente insaturado obtenido por la reacción deshidratante que se ha mencionado antes, puede someterse a hidrogenación catalítica.
5. En el caso de los derivados de xanteno y dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, la hidrogenación se efectúa muy convenientemente en presencia de níquel Raney. En el caso de los
10. derivados de tioxanteno, la hidrogenación se efectúa muy convenientemente en presencia de catalizadores de metal noble tal como el platino o el paladio.

- En otra modalidad del procedimiento a que se refiere este invento, los compuestos tricíclicos obtenidos en él pueden tratarse con ácidos farmacológicamente aceptables, a fin de formar sales de adición de ácido; y con agentes cuaternizantes farmacológicamente aceptables, para formar sales cuaternarias. Ejemplos de ácidos farmacológicamente aceptables son los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido
15. fosfórico y similares; y ácidos orgánicos, tales como el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido tartárico y similares. Ejemplos de agentes cuaternizantes farmacológicamente aceptables son los haloge
20. nuros de alquilo (por ejemplo bromuro de etilo, yoduro de etilo), los sulfatos de dialquilo (por ejemplo el sulfato de dimetilo) y halogenuros de aralquilo (por ejemplo bromuro de bencilo).
- 25.

- Los compuestos a que se refiere este invento se caracterizan por una actividad múltiple sobre el sistema ner-
- 30.



vioso central y son útiles adicionalmente como agentes medicinales y farmacológicos, más particularmente como agentes potenciadores de la narcosis, adrenolíticos, sedantes, antieméticos, antihistamínicos, antipiréticos e hipotérmicos.

5. Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar el invento, sin por ello limitarlo. Las temperaturas están registradas en grados centígrados, sin corregir, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

10. En un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco se cargaron 1000 cc de amoníaco líquido y se secaron mediante introducción de retazos de sodio hasta la aparición de un color azul permanente. A continuación se introdujo un total de 9,2 gramos de sodio, al mismo tiempo que se agitaba continuamente, en un período de 15 a 20 minutos, con lo que el sodio quedó suspendido en forma no coloidal. Prosiguiendo la agitación, se agregaron a la mezcla de reacción, en un período de una a dos horas, 46 g de 3-dimetilamino-propina-(1); el color azul se desvaneció. A la suspensión incolora de sal 3-dimetilamino-propin-(1)-il-sódica así obtenida se añadieron a porciones 95 g de 2-cloro-tioxantona pulverizada. Al cabo de una hora y media, se diluyó la mezcla de reacción con 500 cc de éter y se continuó la agitación hasta el día siguiente. Se agregó un total de 30 g de cloruro de amoníaco, se evaporó el disolvente y se agitó el residuo con 500 cc de agua. Se separó por filtración el material insoluble, se le lavó con agua para eximirlo de las sales, se secó y recristalizó en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°). De esta manera se obtuvieron 91 g de 2-cloro-9-β-dimetilamino-propin-



-(1)-117-tioxantenol-(9), de punto de fusión 170-172°.

5. 6,6 g del producto así obtenido se disuelven en 240 cc de metanol, mientras se calienta, y se sacuden con hidrógeno bajo una presión manométrica de una atmósfera, en presencia de 0,55 g de carbón-paladio al 5%. Después de absorción de la cantidad de hidrógeno necesaria para convertir el enlace triple en enlace doble, cesa la reacción hidrogenante. El producto de hidrogenación, incoloro, que se ha cristalizado, se pone en solución calentándolo durante breve tiempo y se separa por filtración el catalizador, lavando luego con un poco de metanol caliente. Después de concentrar el filtrado metanólico combinado con el líquido de lavado, se obtienen 6,4 g de 2-cloro-9-β-dimetil-amino-propen-(1)-117-tioxantenol-(9). Después de recrystalizar en acetato de etilo, se obtienen cristales densos e incoloros, de punto de fusión 158-159°.
- 10.
- 15.

20. 3,3 g del producto anterior en 300 cc de isopropanol se hidrogenan a 30° en presencia de 0,2 g de óxido de platino y 2 g de carbón animal exento de hierro, bajo una presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno necesaria para saturar el enlace olefínico de la cadena lateral, se interrumpe la hidrogenación, se separa el catalizador por filtración, se evapora el disolvente del filtrado en vacío y se recrystaliza el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80 a 105°). Se obtienen 3,1 g de 2-cloro-9-(3-dimetilamino-propil-tioxantenol-(9), de punto de fusión 153-154°.
- 25.

30. 117 g del compuesto así obtenido se introducen a porciones, mientras se sacude y se enfría con agua, en 700 cc



- de oxiclорuro fosfórico. Resulta una solución roja. Se re fluye ésta durante dos horas a una temperatura de baño de 130° y luego se concentra bajo vacío de bomba de agua hasta consistencia siruposa. Este líquido siruposo se enfría y se
5. sacude hasta el día siguiente con 3000-3500 cc de agua, con lo cual se produce una solución límpida, de color pardo cla ro. Se alcaliniza la solución a fenolftaleina con aproxima damente 400 cc de solución al 30% de hidróxido sódico, se filtra y se extrae el filtrado por tres veces a 60°, emplean do
10. cada vez 2000 cc de éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°). Los extractos combinados de éter de petróleo se lavan hasta neutralidad con agua y se secan sobre un poco de sulfato sódico. Luego se recoge cuidadosamente el disolven te en un baño de agua bajo vacío de bomba de agua. El acei te
15. residual se purifica por destilación a presión baja. En tre 160-162°/0,05 mm, destila un aceite de color amarillo claro, el cual después de redestilación aparece casi incolore. Se obtienen así 103⁰ g de 2-cloro-9-(3-dimetil-amino-propilideno)-tio xanteno en forma de un aceite viscoso, el
20. cual después de reposar durante algún tiempo se espesa con consistencia parecida a la de la miel.
25. 91 g del compuesto recién obtenido se disuelven en 100 cc de éter de petróleo y se dejan reposar durante tres días en el refrigerador. El isómero trans, que se ha preci pitado durante este tiempo, se separa y se recristaliza en metanol; punto de fusión, 98-99°. 25 g del trans-2-cloro-9-(3-dimetilamino-propilideno)-tio xanteno así obtenido se disuelven en 50 cc de alcohol, mediante calentamiento sua ve, y se mezcla la solución con 7,87 g de solución etanóli ca
30. al 36,5% de ácido clorhídrico. Se deja reposar en el



2752

- refrigerador la mezcla reaccional y los cristales incoloros que se forman se separan por filtración y se lavan con etanol frío. Se obtiene así clorhidrato de trans-2-cloro-9-(3-dimetilamino-propilideno)-tioxanteno, de punto de fusión 220°.
- 5.
- 315 g del trans-2-cloro-9-(3-dimetilamino-propilideno)-tioxanteno se disuelven en 20 cc de acetona y se agregan 2,7 g de cloruro de metilo. Luego se deja reposar la solución durante dos días en un tubo de vidrio cerrado, a temperatura ambiente. Después de este tiempo se diluye la mezcla reaccional con un volumen equivalente de éter. Los cristales que se habían separado se recogen y se lavan varias veces con éter, excluyendo la humedad. Se obtienen 3,5 g de clorometilato de trans-2-cloro-9-(3-dimetilamino-propilideno)-tioxanteno, de punto de fusión 202-204°.
- 10.
- 15.
- 10 g de 2-cloro-9-(3-dimetilamino-propilideno)-tioxanteno en 50 cc de metanol se hidrogenan a 25-30° en presencia de 5 g de carbón-paladio al 10%, bajo presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas. Después de absorbi- da la cantidad teórica de hidrógeno necesaria para saturar el enlace olefínico, se separa por filtración el catalizador, se evapora en vacío el disolvente contenido en el filtrado y se destila el aceite remanente. Se obtienen así 10 g de 2-cloro-9-(3-dimetilamino-propil)-tioxanteno, de punto de ebullición 154°/0,05 mm.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 2

- Se hidrogenan previamente 0,3 g de óxido de platino y 3 g de carbón animal en 300 cc de isopropanol. A continuación, después de añadir 3,3 g de 2-cloro-9-3-dimetilamino-propin-(1)-17-tioxantenol-(9), obtenido en conformidad
- 30.



255032

- con el ejemplo 1, se hidrogena ulteriormente la mezcla reaccional a 40°, bajo presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas, hasta haber absorbido dos proporciones molares de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador, se elimina el disolvente en vacío a 45° en baño maría y se reorristaliza el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°). Se obtiene 2-cloro-9-(3-dimetilamino-propil)-tioxantenol-(9), de punto de fusión 153-154°.

E J E M P L O 3

10. 500 cc de amoníaco se cargan en un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco, y se secan por introducción de recortes de sodio hasta la aparición de un color azul. Luego se introducen 4,1 g de sodio, mientras se agita continuamente. Una vez que el sodio ha entrado en solución coloidal, se agregan 27,5 g de 3-(4-metil-piperazino)-propina-(1) (preparado vertiendo una solución etérea de cloruro de propargilo en una solución etérea de 4-metil-piperazina en relación molar de 1:2, calentando en baño maría y, después de separar la sal precipitada, aislando el producto deseado por destilación fraccional; punto de ebullición, 64°/11 mm; $n_D^{21} = 1,4805$). Tan pronto como el color desaparece de la suspensión amoniaca de sal 3-(4-metil-piperazino)-propin-(1)-il-sódica, se introducen en porciones 42 g de 2-cloro-tioxantona pulverizada. Luego se añaden 250 cc de éter y se agita la mezcla hasta el día siguiente. El compuesto organometálico producido se descompone por adición de un total de 15 g de cloruro de amoníaco, se evapora el disolvente y se agita el residuo con 400 cc de agua. Se separa por filtración el material insoluble, se le lava con agua para eximirlo de las sales, se le seca y se



255692

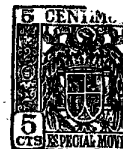
le vuelve a lavar con benceno. Después de recristalización en acetato de etilo, se obtienen 38 g de 2-cloro-9- β -(4-metil-piperazino)-propin-(1)- β -toxantenol-(9), de punto de fusión 176,4-177,5° (corregido).

5. EJEMPLO 4

- 500 cc de amoníaco se tratan en un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco y se secan por adición de recortes de sodio hasta aparición de un color azul permanente. Luego se introducen 4,5 g de sodio, mientras se agita continuamente. Una vez que el sodio ha entrado en solución, se agregan al matraz 23 g de 3-dimetilamino-propina-(1) y se continúa la agitación durante un período adicional de dos horas. A la suspensión de compuesto sódico así formada se agregan a porciones 37 g de xantona. Después de una hora y media se diluye la mezcla reaccional con 300 cc de éter. Se continúa la agitación hasta el día siguiente, luego se trata la mezcla reaccional con 5 g de cloruro amónico, se evapora el disolvente y se agita el residuo con 300 cc de agua. Se separa por filtración el material insoluble, se le lava con agua para eximirlo de las sales, se le seca y se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen así 34 g de 9- β -dimetilamino-propin-(1)- β -xantenol-(9), de punto de fusión 195-197°.

EJEMPLO 5

25. En un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco, se colocan 500 cc de amoníaco líquido, los cuales se secan agregando retazos de sodio hasta la aparición de un azul permanente. A continuación se añaden a pequeñas porciones 5,92 g de sodio y se continúa la agitación durante un período adicional de 15 minutos. A la
- 30.



solución azul obtenida se agregan, gota a gota, 24,2 g de 3-dimetilamino-propina-(1) y se agita la mezcla reaccional durante dos horas, con el resultado de que desaparece el color azul.

5. A continuación se agrega, gota a gota, una solución de 52,7 g de dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-ona en 150 cc de éter y se agita la mezcla durante cinco horas. Al cabo de este tiempo se agregan a porciones 30 g de cloruro amónico, se diluye la mezcla reaccional con 500 cc de éter
10. y se deja evaporar el amoníaco hasta el día siguiente. Al día siguiente se trata con agua el material residual y se separa y seca la capa etérea. Después de separar por destilación el éter, se recristaliza el residuo en acetato de etilo/éter de petróleo, obteniéndose 60 g de 5-hidroxi-5-β-
15. -dimetilamino-propin-(1)-11-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 155-156°.
20. 11,64 g del producto así obtenido, en 250 cc de metanol, se hidrogenan a presión normal y a temperatura ambiente en presencia de níquel Raney. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno necesaria para convertir el enlace triple en enlace doble, se separa por filtración el catalizador y se destila del filtrado el metanol. Después de recristalizar el residuo, se obtienen 11,2 g de 5-hidroxi-5-β-di-
25. metilamino-propen-(1)-11-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 103,5-104,5°.
30. 5,86 g del producto anterior, en 250 cc de isopropanol, se hidrogenan a 35-40° bajo presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas, en presencia de 0,5 g de óxido de platino y 5,5 g de carbón animal. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno necesaria para saturar el en-



- lace olefínico de la cadena lateral de propenilo, se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración el catalizador, se concentra el filtrado y se recristaliza el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°), tras lo cual cristaliza 5-hidroxi-5-(3-dimetilamino-propil)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno; punto de fusión, 116-117°. Punto de fusión del clorhidrato, 211-212°.
5. 20 g de 5-hidroxi-(3-dimetilamino-propil)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno se disuelven en 200 cc de alcohol absoluto, se mezclan con 20 cc de solución etanólica al 30% de ácido clorhídrico y se refluje durante 1 1/2 horas. Después de separar por destilación el alcohol bajo presión disminuída, se recristaliza el residuo en alcohol/éter. El producto, clorhidrato de 5-(3-dimetilamino-propilideno)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, forma cristales incoloros, solubles en agua y de punto de fusión 194-195°.
10. 10 g del compuesto así obtenido se disuelven en una pequeña cantidad de agua y se tratan con solución de hidróxido sódico. La base liberada se extrae con acetato de etilo, se seca el extracto y se separa por destilación el disolvente. La base libre forma un producto oleoso que se destila (punto de ebullición, 165-170/0,1 mm) y se redissuelve en 100 cc de acetona seca. Esta solución se satura con bromuro de metilo, tras lo cual precipita inmediatamente el metobromuro de 5-(3-dimetilamino-propilideno)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, al cual se recristaliza en etanol/éter; punto de fusión, 179-180°.
15. 16 g de clorhidrato de 5-(3-dimetilamino-propilideno)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno disueltos en una pequeña cantidad de agua se tratan con solución de hidróxido só-
- 20.
- 25.
- 30.



- dico. La base liberada se extrae con acetato de etilo, se seca el extracto y se separa por destilación el disolvente. La base libre forma un producto oleoso que se redisuelve en 100 cc de etanol y se hidrogena en presencia de níquel Raney a temperatura de 60-70° bajo una presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas. Se separa por filtración el catalizador, se evapora el disolvente y se destila el residuo. Se obtiene 5-(3-dimetilamino-propil)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno en forma de un aceite incoloro; punto de ebullición, 145°/0,1 mm. Su clorhidrato funde a 181-182° después de recristalización en etanol/éter.

E J E M P L O 6

- 5,82 g de 5-hidroxi-5- β -dimetilamino-propin-(1)-i γ -dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, obtenido en conformidad con el ejemplo 5, y puestos en 250 cc de isopropanol, se hidrogenan a 35-40° bajo una presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas, en presencia de 0,5 g de óxido de platino y 5,5 g de carbón animal. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria para saturar el eslabón acetilénico, se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se recristaliza el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°). El 5-hidroxi-5-(3-dimetilamino-propil)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno así obtenido, funde a 116-117°.

E J E M P L O 7

- 500 cc de amoníaco líquido se colocan en un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco y se secan introduciendo retazos de sodio hasta la aparición de un color azul permanente. A continuación se introducen 9,1 g de sodio y se continúa la agitación durante 15 minutos. A la solución así obtenida se agregan, gota a go-



- ta, 59 g de 3-(4-metil-piperazino)-propina-(1) (preparado conforme al ejemplo 3) y se agita durante 3 horas la mezcla reaccional, tras lo cual desaparece el color azul. Luego se agrega gota a gota una solución de 84,5 g de dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-ona en 200 cc de éter, tras lo cual se agita la mezcla reaccional durante 5 horas y se la trata a porciones con 50 g de cloruro amónico; se agregan 400 cc de éter y se deja evaporar el amoníaco durante la noche. Al día siguiente se trata con agua la mezcla reaccional y se separa y seca la capa etérea. A continuación se separa por destilación el éter y se recristaliza el residuo en acetato de etilo/éter de petróleo, resultando 81 g de 5-hidroxi-5--3-(4-metil-piperazino)-propin-(1)-11-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 132-133°.
5. 34,6 g del producto así obtenido, puestos en 100 cc de etanol, se hidrogenan a presión normal y temperatura ambiente en presencia de níquel de Raney. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria para convertir el enlace triple en enlace doble, se separa por filtración el catalizador y se destila del filtrado el metanol. Por recristalización del residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°), se obtienen 32,25 g de 5-hidroxi-5--3-(4-metil-piperazino)-propen-(1)-11-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 143-144°.
10. 15 g del producto anterior en 500 cc de isopropanol se hidrogenan a 40°, bajo presión de hidrógeno de 20 atmósferas manométricas en presencia de 1 g de óxido de platino y 10 g de carbón animal. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria para saturar el radical propenilo, se interrumpe la hidrogenación, se separa por fil
15. 20. 25. 30.



tración el catalizador, se evapora el filtrado y se recristaliza el residuo en acetato de etilo, tras lo cual cristaliza 5-hidroxi-5- β -(4-metil-piperazino)-propil- γ -dibenzo- α , ϵ -ciclohepta- γ , δ -dieno, de punto de fusión 165-166°.

5. 6,8 g del producto así obtenido se disuelven en 68 cc de alcohol absoluto, se mezclan con 30 cc de solución etanólica al 30% de ácido clorhídrico y se refluyen durante dos horas. Después de destilar el alcohol bajo presión disminuída, se recristaliza el residuo en metanol/éter. El
10. producto obtenido, diclorhidrato de 5- β -(4-metil-piperazino)-propilideno- γ -dibenzo- α , ϵ -ciclohepta- γ , δ -dieno, forma cristales incoloros, solubles en agua y de punto de fusión 250-252°.
- E J E M P L O 8
15. 500 cc de amoníaco se cargan en un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco, y se introducen retazos de sodio hasta la aparición de un azul permanente. Luego se introducen, mientras se agita continuamente, 4,5 g de sodio. Una vez que el sodio ha entrado
20. en solución, se agregan 52,6 g de 3-piperidino-propina-(1) (preparada vertiendo una solución etérea de cloruro de propargilo en una solución etérea de piperidina, en proporciones molares 1 : 2, calentando al baño maría y, después de separar la sal precipitada, aislando el producto por destilación fraccional; punto de ebullición, 61-62°/15 mm). Tan pronto como desaparece el color, se agrega del embudo de llave una solución de 84,5 g de dibenzo- α , ϵ -ciclohepta- γ , δ -dien-5-ona en 200 cc de éter a la suspensión amoniaca de sal 3-piperidino-propin-(1)-il-sódica. Se agita la mezcla durante
30. cinco horas y después se deja destilar el amoníaco duran



17302

- te la noche. Al día siguiente se agregan 500 cc de éter y se trata la mezcla reaccional, primeramente con 50 g de cloruro amónico y luego con agua. Se separa la capa etérea, se seca y se destila. El residuo se recristaliza en etanol,
5. resultando 5-hidroxi-5- β -piperidino-propin-(1)-11 γ -dibenzo α , ϵ 7ciclohepta π ,5 γ dieno, de punto de fusión 158-160°.
- 6,4 g del producto anterior en 200 cc de metanol se hidrogenan a 20° bajo presión normal en presencia de níquel Raney. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria para convertir el eslabón acetilénico en un eslabón olefínico, se separa por filtración el catalizador y se destila del filtrado el metanol. Después de recristalizar el residuo, se obtiene 5-hidroxi-5- β -piperidino-propen-(1)-11 γ -dibenzo α , ϵ 7ciclohepta π ,5 γ dieno, de punto de fusión 188-189°.
10. 15. 10 g del producto así obtenido en 300 cc de isopropanol se hidrogenan a 40° bajo presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas, en presencia de 0,5 g de óxido de platino y 5 g de carbón animal. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria para saturar el radical propenilo, se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se recristaliza el residuo en etanol. El producto, 5-hidroxi-5-(β -piperidino-propil)-dibenzo α , ϵ 7ciclohepta π ,5 γ -dieno, tiene punto de fusión de 166-168°.
20. 25. 30 g del producto así obtenido se disuelven en 300 cc de metanol absoluto, se mezclan con 30 cc de solución etanólica al 30% de ácido clorhídrico y se refluyen durante dos horas. Se separa el alcohol por destilación y se recristaliza el residuo en etanol/éter. El clorhidrato de 5-
- 30.



255692

-(3-piperidino-propilideno)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno funde a 217-218°.

5. 3,4 g del compuesto recién obtenido se disuelven en 20 cc de agua y se tratan con una solución de carbonato potásico en exceso. La base oleosa separada se extrae con acetato de etilo, se seca el extracto sobre sulfato sódico y se separa por destilación el disolvente. El residuo se re-disuelve en 100 cc de etanol y se hidrogena en presencia de 3 g de níquel Raney a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador, se evapora el disolvente y se destila el residuo. Se obtiene 5-
10. -(3-piperidino-propil)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de ebullición 160-163°/0,8 mm. Su clorhidrato se obtiene después de disolver la base en éter y tratar con ácido clorhídrico; punto de fusión, 215-216° (después de re-cristalización en etanol/éter).
- 15.

E J E M P L O 9

20. Se cargan en un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco, 500 cc de amoníaco y se agregan retazos de sodio hasta aparición de un color azul permanente. A continuación se agregan 5,65 g de sodio mientras se agita continuamente. Cuando el sodio ha entrado en solución, se agregan 42,3 g de 3-(N-metil-N-beta-picolil-amino)-propina-(1) (preparada vertiendo una solución etérea de cloruro de propargilo a una solución de metil-(beta-picolil)-amina, en la relación molar de 1 : 2, calentando bajo reflujo, separando la sal precipitada y fraccionando el líquido restante; punto de ebullición, 129°/14 mm). A la suspensión
25. amoniacal, incolora, de sal 3-(N-metil-N-beta-picolil-amino)-
- 30.



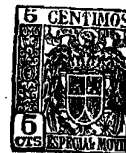
255692

- propin-(1)-il-sódica se agrega, gota a gota, una solución de 52,6 g de dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-ona en 150 cc de éter. Se agita la mezcla durante 4 horas, se agregan luego 400 cc de éter y se deja evaporar el amoníaco durante la noche. Al día siguiente se trata la mezcla reaccional con 35 g de cloruro amónico y luego con agua. Se separa la capa etérea, se seca y se evapora. Después de recristalizar el residuo en acetato de etilo/éter de petróleo, se obtiene 5-hidroxi-5-β-(N-metil-N-beta-picolil-amino)-propin-
5. - (1)-il-7dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 159-160°.

- 12, 3 g del producto así obtenido, en 380 cc de iso propanol, se hidrogenan en presencia de óxido de platino. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, cesa la hidrogenación. Se separa por filtración el catalizador, se concentra el filtrado y se recristaliza el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°), resultando 5-hidroxi-5-β-(N-metil-N-beta-picolil-amino)-propil-7-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 85-86°.
- 15.

20. E J E M P L O 10

- Se cargan en un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco, 500 cc de amoníaco y se agregan retazos de sodio hasta la aparición de un color azul permanente. Luego se agregan 9,1 g de sodio mientras se agita continuamente. Una vez que el sodio ha entrado en solución, se agregan 53,5 g de 3-morfolino-propina-(1) (preparada vertiendo una solución etérea de cloruro de propargilo en una solución etérea de morfolina, en la relación molar de 1 : 2, refluendo en baño de vapor, separando la sal precipitada y fraccionando el líquido restante; punto de ebu-
- 25.
- 30.



- llición, 68-69°/12 mm). Tan pronto como desaparece el color de la suspensión amoniacal de sal 3-morfolino-propil-(1)-il-sódica, se agrega gota a gota una solución de 84,5 g de dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-ona, en 350 cc de
5. éter, se agita la mezcla durante cuatro horas, se agregan 500 cc de éter y se deja evaporar el amoníaco durante la noche. Al día siguiente se trata la mezcla reaccional con 56 g de cloruro amónico y luego con agua. Se separa la capa etérea, se seca y se evapora. La recristalización del
10. residuo en acetato de etilo/éter de petróleo da 5-hidroxi-5-3-morfolino-propil-(1)-il-7-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 137-138°.
- 6,66 g del producto anterior en 200 cc de metanol se hidrogenan a presión normal y temperatura ambiente en
15. presencia de níquel Raney. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria para convertir el enlace acetilénico en enlace olefínico, se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración el catalizador y se destila del filtrado el metanol. La recristalización del
20. residuo en acetato de etilo da 5-hidroxi-5-3-morfolino-propil-(1)-il-7-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 179-180°.
- 16,75 g del producto así obtenido, en 500 cc de isopropanol, se hidrogenan a 35-40° bajo presión de hidrógeno
25. de 30 atmósferas manométricas en presencia de óxido de platino. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se recristaliza el
30. residuo en acetato de etilo, resultando 5-hidroxi-5-(3-morfolino-propil)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, de punto de fusión 150-151°.



4,6 g del compuesto recién obtenido se tratan al reflujo durante tres horas con 70 cc de solución metanólica al 9% de ácido clorhídrico. Luego se separa por destilación el metanol bajo presión disminuída y se recristaliza el residuo en etanol/éter. El producto, clorhidrato de 5-(3-morfolino-propilideno)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno, se obtiene en forma de cristales incoloros, solubles en agua y de punto de fusión 226-227°.

5.

E J E M P L O 11

10.

En un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco, se colocan 500 cc de amoníaco líquido y se agregan retazos de sodio hasta la aparición de un color azul permanente. Luego se introducen 9,1 g de sodio en pequeñas porciones y se continúa la agitación durante

15.

15 minutos. A la solución azul obtenida se agregan, gota a gota, 47,5 g de 3-dietilamino-propina-(1) (preparada vertiendo una solución etérea de cloruro de propargilo en una solución etérea de dietilamina, en la relación molar 1 : 2, calentando a baño maría, separando la sal que se precipita y destilando por fraccionamiento el líquido resultante; punto de ebullición, 120/755 mm). Se agita la mezcla reaccional durante dos horas, con lo cual desaparece el color azul. Luego se agrega gota a gota una solución de 84,5 g de dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-ona en 100 cc de éter

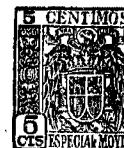
20.

y se agita la mezcla durante 5 horas. Al cabo de este tiempo se agregan en porciones 56 g de cloruro amónico, se diluye la mezcla reaccional con 500 cc de éter y se deja que el amoníaco destile durante la noche. Al día siguiente se trata la mezcla con agua, se separa por filtración el sólido resultante y se seca y destila la capa etérea. Se combina

25.

30.

30.



el residuo de la destilación con el sólido que se ha separado por la filtración y el conjunto se recristaliza en etanol. El 5-hidroxi-5-(3-dietilamino-propil)-1,5-dibenzocicloheptadieno resultante, funde a 146-148°.

5. 6,4 g del producto anterior en 200 cc de metanol se hidrogenan a presión normal y a temperatura ambiente en presencia de níquel Raney. Después de absorbida la cantidad de hidrógeno necesaria para convertir el enlace triple en enlace doble, se separa por filtración el catalizador y se destila del filtrado el metanol. El residuo se recristaliza de etanol absoluto, resultando 5-hidroxi-5-(3-dietilamino-propil)-1,5-dibenzocicloheptadieno, de punto de fusión 124-125°.
10. 16 g del producto así obtenido, en 500 cc de isopropanol, se hidrogenan a 35-40° y bajo presión de hidrógeno de 30 atmósferas en presencia de óxido de platino. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se recristaliza el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 30-45°), tras lo cual se obtiene 5-hidroxi-5-(3-dietilamino-propil)-1,5-dibenzocicloheptadieno, de punto de fusión 91-92°.
15. 5,8 g del producto así obtenido se disuelven en 60 cc de alcohol absoluto, se mezclan con 20 cc de solución etanólica al 30% de ácido clorhídrico y se refluye durante tres horas. Se separa el alcohol por destilación bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en etanol/éter. El producto, clorhidrato de 5-(3-dietilamino-propilideno)-1,5-dibenzocicloheptadieno, forma cristales incoloros, solubles en agua y de punto de fusión 168-169°.
- 20.
- 25.
- 30.



E J E M P L O 12

- 200 cc de amoníaco se cargan en un matraz provisto de agitador, embudo de llave y condensador de amoníaco y se agregan retazos de sodio hasta aparición de un color azul
5. permanente. Luego se introducen 2,9 g de sodio mientras se agita continuamente. Al cabo de unos 15 a 20 minutos el so dio entra en solución. Entonces se agregan 12,6 g de 3-dimetilamino-propina-(1) y se continúa la agitación durante una a dos horas, hasta que desaparece el color azul. A la
10. suspensión incolora de sal 3-dimetilamino-propin-(1)-il-sódica así obtenida se agregan a porciones 30,6 g de 3-cloro-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-ona. Se agita la mezcla durante un ulterior período de cuatro horas, se agregan lue go 200 cc de éter y se deja que el amoníaco destile durante
15. la noche. Al día siguiente se trata la mezcla con 17,8 g de cloruro amónico, luego con agua y luego se separa la ca pa etérea, se seca y evapora. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo, resultando 3-cloro-5-hidroxi-5-β-dime tilamino-propin-(1)-il]-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno en
20. forma de cristales incoloros, de punto de fusión 182-184°.
- 6,5 g del compuesto anterior en 200 cc de metanol se hidrogenan a temperatura ambiente y bajo presión normal en presencia de níquel Raney. Después de absorbida la ca ntidad de hidrógeno necesaria para convertir el enlace tri-
25. ple en enlace doble, se separa por filtración el cataliza dor y se destila del filtrado el metanol. Recrystalizando el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°), se obtiene 3-cloro-5-hidroxi-5-β-dimetilamino-propen-(1)-il]- -dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno de punto de fusión 136-137°.
30. 10 g del producto así obtenido, en 500 cc de isopro



panol, se hidrogenan a 30-40° bajo presión de hidrógeno de 30 atmósferas manométricas, en presencia de óxido de platino. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración el catalizador, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en éter de petróleo (gama de ebullición, 80-105°). Se obtiene así 3-cloro-5-hidroxi-5-(3-dimetilamino-propil)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno de punto de fusión 127-128°.

10. 3 g del compuesto recién obtenido, en 30 cc de alcohol absoluto, se tratan al reflujo durante dos horas con 20 cc de solución etanólica al 30% de ácido clorhídrico. Luego se evapora el alcohol bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en alcohol/éter, resultando clorhidrato de 3-cloro-5-(3-dimetilamino-propilideno)-dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dieno en forma de cristales incoloros, solubles en agua y de punto de fusión 210-212°.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a cabo con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

28

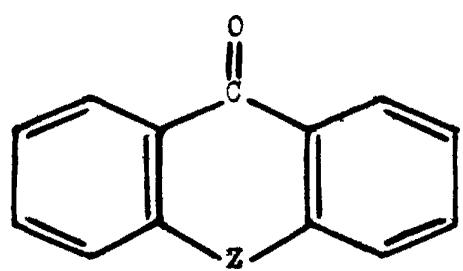
255692



N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm., 69 471, del 12 febrero 1.959 :

1. Procedimiento para la fabricación de compuestos tricíclicos, el cual comprende el condensar un compuesto escogido en el grupo formado por los compuestos representados por la fórmula general
- 5.



- en la cual Z representa un radical bivalente escogido en el grupo formado por el oxígeno, el azufre y el etileno,
- 10.
- y productos de los mismos derivados de sustitución aromática conuclear por alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alquiltio, aralquiltio, ariltio, halógeno, acilo protegido, amino protegido, hidrox protegido y carboxi protegido, con un compuesto representado por
- 15.
- la fórmula general

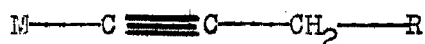


en la cual M representa un metal alcalino y B representa un radical no aromático monovalente que lleva uno o más grupos amino terciarios,

5. el hidrolizar el producto de condensación, disgregando cualquier grupo protector que pueda estar presente, el hidrogenar, si se desea, parcial o totalmente la cadena lateral insaturada, el tratar, si se desea, el producto de hidrogenación por un agente deshidratante y el hidrogenar, si se desea, el enlace doble semicíclico.
- 10.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, el cual comprende el transformar las bases obtenidas en sus sales de adición de ácido o cuaternarias.

15. 3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual la condensación se efectúa con un compuesto representado por la fórmula general



en la cual M representa un metal alcalino y R representa un grupo amino terciario.

20. 4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 3, en el cual se emplea sal 3-dimetil-amino-propin-(1)-il-sódica.
5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual la condensación se efectúa en amoníaco líquido.
25. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindi-



255692

5. caciones 1 a 5, el cual comprende el condensar 2-cloro-tioxantona con sal 3-dimetilamino-propin-(1)-il-sódica en amoníaco líquido, el hidrolizar el producto de condensación, el hidrogenar totalmente la cadena lateral insaturada y el tratar el producto de hidrogenación con un agente deshidratante.
7. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende el condensar dibenzo[a,e]ciclohepta[1,5]dien-5-ona con sal 3-dimetilamino-propin-(1)-il-sódica en amoníaco líquido, el hidrolizar el producto de condensación, el hidrogenar totalmente la cadena lateral insaturada y el tratar el producto de hidrogenación con un agente deshidratante.
8. Procedimiento para la fabricación de compuestos tricíclicos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de treinta hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 de febrero de 1.960.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. S.A.

p. a.

tr : sb
R/.ag.