



256994

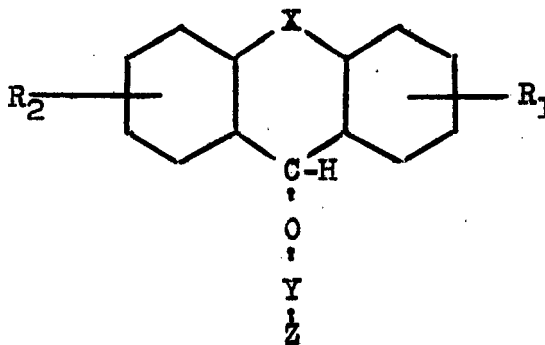
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DIBENZO-
CICLOHEPTANO TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS", a favor de la firma ho-
landesa N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN V/H BROCADES-
-STHEEMAN & PHARMACIA, domiciliada en MEPPEL (Holanda) Stations-
weg, 33.

= • =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos terapéuti-
camente activos de la fórmula general



en la cual

X representa un grupo $-CH_2-CH_2$ o un grupo $-CH=CH$;

5.

R_1 y R_2 representan hidrógeno, un átomo de haló-



356994

geno o un grupo alquilo provisto de 1 a 4 átomos de carbono;

5. Y representa una cadena de hidrocarburo recta o ramificada, provista si es necesario de 6 átomos de carbono a lo sumo y que puede estar interrumpida por un átomo de oxígeno; y

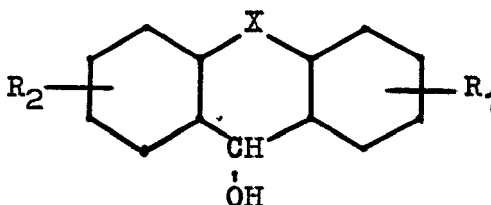
10. Z representa un grupo dialquilamino en el cual uno de los grupos alquilo, o ambos, junto con el átomo de nitrógeno y, si se desea, con la cadena de carbono Y, pueden formar uno o más anillos heterocíclicos en los cuales, además del átomo de nitrógeno mencionado, puede estar presente un segundo heteroátomo,

y también sales y compuestos amónicos cuaternarios de los mismos.

15. Las sales pueden derivarse tanto de ácidos inorgánicos, por ejemplo los ácidos halogenhídricos, como de ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido maleico, el ácido oxálico o el ácido tartárico.

20. Substituyentes halógenos R₁ y R₂ preferidos son el cloro y el bromo, mientras que grupos alquilo adecuados son especialmente el metilo, el etilo, el propilo, el isopropilo, el butilo y el butilo terciario.

25. Los nuevos compuestos a que se refiere este invento pueden prepararse según métodos conocidos para compuestos análogos. Pueden producirse a base de derivados de 5-hidroxi-dibenzocicloheptano de la fórmula general:

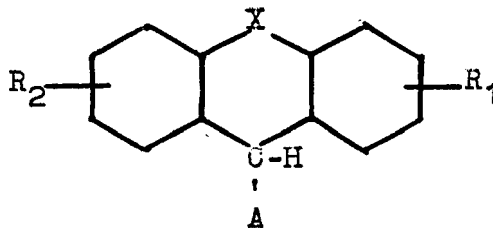




36994

haciendo reaccionar estos compuestos hidroxilo o derivados funcionales de los mismos con aminoalcoholes substituídos o derivados funcionales de los mismos.

5. Según una modalidad preferida de realización del invento, una substancia que tiene la fórmula



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



en la cual uno de los dos símbolos A y B representa un átomo de halógeno y el otro metal O, o bien el símbolo A representa un átomo de halógeno y el símbolo B un grupo OH.

10. En el caso últimamente mencionado la reacción puede efectuarse empleando un exceso del alcohol amino o con la adición de otra substancia fijadora de ácidos. De preferencia el cloruro de carbinol aromático se hace reaccionar con un exceso del alcohol amino a temperatura de 140 - 160°C, con lo cual se forman el clorhidrato del alcohol amino y la base libre del compuesto deseado.

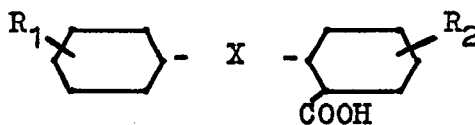
15. Resultados completamente satisfactorios se obtienen también si tanto A como B representan un grupo OH y se calientan ambos componentes, en solución o no, en presencia de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo ácido paratoluensulfónico.

20. Los derivados de 5-hidroxi-dibenzocicloheptano pueden obtenerse por ejemplo por ciclización de un compuesto de 1,2-



256994

-difeniletano que tenga la fórmula general



y reducción de la cetona formada al compuesto hidroxí correspondiente. Compuestos en los cuales el grupo X es igual a $-\text{CH}=\text{CH}$, se obtienen de preferencia por conversión del grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ en el grupo $-\text{CH}=\text{CH}_2$ por métodos convencionales.

5.

La preparación de estos derivados de 5-hidroxi-dibenzocicloheptano constituye el tema de una solicitud de patente copendiente (solicitud de patente española 256 993), y para más detalles respecto a ella cabe referirse a dicha solicitud.

10.

De los carbinoles que pueden emplearse como productos de partida para la fabricación de los compuestos a que se refiere la solicitud, son conocidos el dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienol-5, que tiene punto de fusión de 91 a 92°C, y el dibenzo-(a,e)-1,3,5-cicloheptatrienol-5. El compuesto citado en primer lugar ha sido descrito por E.D. Bergmann y colaboradores en Bull. Soc. Chim. Fr., 18, 684 (1951), y el otro por Treibs y Hlinkhammer, en Ber. 83, 367 (1950) y Ber. 84, 671 (1951), que indica 98°C como punto de fusión, y también por Bertí, en Gazz. Chim. ital. 86, 883 (1956) y 87, 293 (1957), que da 120°C como punto de fusión.

15.

Se ha comprobado que los compuestos a que se refiere este invento tienen propiedades farmacológicas particularmente interesantes. Así, una investigación de la actividad espasmolítica en el intestino aislado de los cobayas muestra que tienen una actividad antihistamínica que es algunas veces mayor que la de la difenhidramina antihistamínica conocida, mientras

20.



256994

que la actividad antiacetilcolínica y la actividad anti-BaCl₂ son unas cinco veces mayores que las de la difenhidramina.

- Tienen, además, una actividad central, como se deduce, entre otras, de su actividad sobre los temblores inducidos por
5. el compuesto 1,4-dipirrolidinobutina-(2) (Tremorine), de la reducción del "circuito compulsorio" en los cobayas causado por la administración de Eserine (fisostigmina) y de la prolongación del período de sueño de los ratones después de inyección subcutánea.
10. La toxicidad de los compuestos a que se refiere este invento, expresada en LD₅₀ en los ratones, es aproximadamente de 40 mg/kg después de administración intravenosa y de 200 mg/kg aproximadamente después de administración subcutánea.
15. Se obtuvieron resultados muy excepcionales en el curso del examen farmacológico del compuesto maleinato etérico de dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienil-5-tropinilo. Esta sustancia tiene una actividad antiacetilcolínica mucho más intensa que la de la atropina, mientras que su actividad antihistamínica excede con mucho a la de la difenhidramina.
20. Los éteres de dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptanol con los alcoholes siguientes presentan también actividades muy interesantes:
- beta-hidroxi-etil-morfolina
- beta-hidroxi-etil-pirrolidina
25. alfa-metil-gamma-dietilamino-propilcarbinol
- epsilon-dimetilamino-gamma-oxapentanol.
- A fin de dar a los nuevos compuestos terapéuticos a que se refiere este invento una forma apta para administrarlos, se les puede mezclar con materiales excipientes y el invento comprende también tales mezclas y su fabricación.
- 30.



256994

El invento se aclarará a continuación haciendo referencia a los ejemplos siguientes:

E J E M P L O 1.

5. 5 gramos de 3-cloro-dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienol-5 se disuelven en 20 cc de benceno, y a continuación se introduce gas clorhídrico seco. La turbidez inicial debida a la formación de agua se desvanece cuando se ha terminado la reacción. El agua formada se separa secando con cloruro de calcio anhidro y filtrando sobre un filtro seco, y el exceso de gas clorhídrico disuelto se expulsa con una corriente de aire seco. Después de evaporar el benceno, queda el cloruro correspondiente.

10. Una mezcla de 1 mol de este cloruro se calienta con 2 moles de dimetilaminoetanol a 140 - 160°C, con lo que se producen el clorhidrato del alcohol amino y la base etérica libre de aminoalquilo.

15. Después del enfriamiento el clorhidrato queda separado en el fondo y se recoge la base en éter. La base, si es necesario después de purificación intermedia por destilación fraccionada, se trata en una solución etérea con una solución alcohólicoetérea de un ácido, por ejemplo del ácido maleico. Rendimiento, 40%. Punto de fusión del maleinato, 131 - 132°C.

20. De la misma manera pueden prepararse los compuestos siguientes:

25.

R ₁	R ₂	X	Y	Z	Punto de ebullición de la base	Rendimiento	Sal	Punto de fusión de la sal
H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	140-150° / 0,5 mm	65%	maleinato	118-120°C
CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	-	38%	maleinato	124-125°C
H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -O	N(CH ₃) ₂	165-175° / 0,01	69%	oxalato	125-124°C
			-H ₂ C-CH ₂					
H	H	-CH=CH-	CH ₂ -CH ₂	N(CH ₃) ₂	-	57%	maleinato	125-128°C

" 7 "



F. K. S. C. O. S.



253

E J E M P L O 2.

- 10,5 gramos de dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienol-(5), 8,4 gramos de tropina y 12 gramos de ácido toluensulfónico se calientan, en junto, a 150°C durante 4 horas con presión reducida. Se enfría la mezcla reaccional, se la recoge en agua y se la alcaliniza con hidróxido sódico. La base libre se recoge en éter y se seca, después de lo cual se agrega una solución de ácido maleico en éter. La sal separada se purifica por recristalizaciones en alcohol/éter. Punto de fusión del maleinato resultante después del secado, 132 - 135°C.
5. Rendimiento 10%.

De la misma manera pueden prepararse los éteres de tropinol con los carbinoles siguientes:

15. 3-metil-dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienol-(5)
 3-cloro-dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienol-(5)
 dibenzo-(a,e)-1,3,5-cicloheptatrienol-(5)
 3-metil-(a,e)-1,3,5-cicloheptatrienol-(5).

E J E M P L O 3.

20. a) 52,25 g (0,25 moles) de dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienol-(5) se disuelven en 150 cc de xileno. Se agregan gota a gota a la solución, en el curso de 20 minutos, 24 g de cloruro de tionilo, mientras se agita la solución y se la enfría para mantener una temperatura de 20°C aproximadamente. Después de la adición del cloruro de tionilo, se continúa la agitación
25. durante 1 1/2 horas más, a la temperatura ambiente. A continuación se agrega cloruro cálcico anhidro para fijar el agua formada y se filtra la solución. Después de separar por destilación el disolvente, se obtiene un residuo que consta de
30. cloruro cristalino de dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienil-(5). Se recristaliza el producto en éter de petróleo (punto de ebu-



256994

llición, 80 a 100°C), mientras se agrega norit, se obtiene un cloruro con punto de fusión de 101-103°C y un rendimiento de 92%.

5. b) Se disuelven en 100 cc de xileno 35 g (0,25 moles) de tropina. Se agregan 50 g (0,5 moles) de carbonato sódico y se calienta la mezcla hasta ebullición. Pueden presentarse alguna formación de espuma durante el curso de este tratamiento.

10. 57 g (0,25 moles) del cloruro mencionado antes, disueltos en 150 cc de xileno, se agregan en el curso de unos 30 minutos a la mezcla en ebullición. En lugar del cloruro purificado, con un punto de fusión de 101-103°C, puede emplearse también la mezcla de reacción bruta después de separar por filtración el cloruro cálcico. Luego de la adición del cloruro se hierve la mezcla reaccional durante 2 horas con refrigeración por reflujo. A continuación se enfría la mezcla reaccional a temperatura ambiente y se separan por filtración el cloruro sódico sólido y el carbonato sódico. Después se lava con agua la mezcla reaccional y se la seca por medio de carbonato sódico anhidro. Una vez separado por destilación el disolvente, se recupera por destilación con presión reducida el compuesto deseado de éter tropinílico de dibenzo-(a,d)-1,4-cicloheptadienil-(5). Punto de ebullición, 190-197°C/1 mm Hg; rendimiento, 65%, calculado a base del cloruro de cicloheptadienilo.

25. 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, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

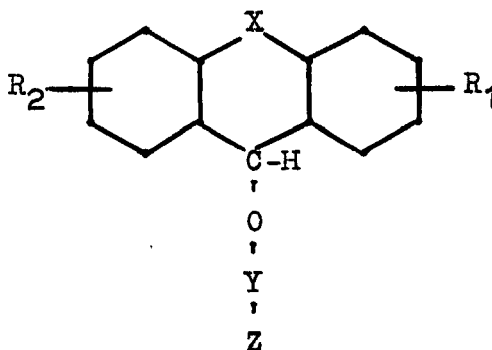
30.



N O T A 256994

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad holandesa nº 237 664 del 1 de Abril de 1959:

- 1. Procedimiento para la preparación de derivados de dibenzocicloheptano terapéuticamente activos, caracterizado por el hecho de que se sintetizan por métodos conocidos para la preparación de compuestos análogos, compuestos que tienen la fórmula general



en la cual

- 10. X es un grupo $-CH_2-CH_2$ o un grupo $-CH=CH$,
 R₁ y R₂ representan hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo provisto de 4 átomos de carbono a lo sumo,
- 15. Y es una cadena de hidrocarburo recta o ramificada con 6 átomos de carbono a lo sumo, si se desea interrumpida por un átomo de oxígeno, y
 Z representa un grupo dialquilemino en el cual uno de los grupos alquilo, o ambos, junto con el átomo

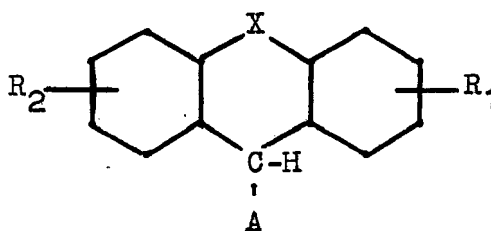


256994

mo de nitrógeno y, si es necesario, la cadena de carbono Y, pueden formar uno o más anillos heterocíclicos, en los cuales puede estar presente, además de este átomo de nitrógeno, un segundo heteroátomo, y sales o

5. compuestos amónicos cuaternarios de los mismos.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se calienta un compuesto de la fórmula general



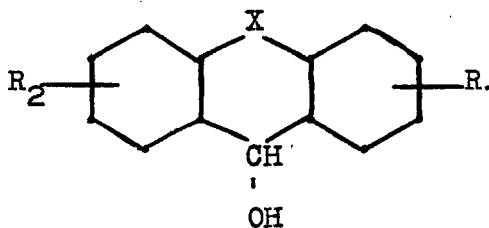
en presencia o no de un disolvente, con un compuesto



10. en el cual uno de los dos símbolos A y B representa un átomo de halógeno y el otro metal O, o bien el símbolo A representa un átomo de halógeno y el símbolo B un grupo OH.

3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se calienta un compuesto de la fórmula general

15.



en presencia de un agente deshidratante, con un compuesto de la fórmula general



HO - Y - Z.

256994

4. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se escoge para el grupo -Y-Z un radical de tropina.

5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que para fabricar una preparación terapéuticamente activa, se mezcla un derivado de dibenzocicloheptano con un material excipiente adecuado.

10. 6. Procedimiento para la preparación de derivados de dibenzocicloheptano terapéuticamente activos.

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

Madrid, a 31 de Marzo de 1.960.

15. N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN V/H
BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA.

p. a.

J. M. IGERN MIRALLES
P. F.

tr:sb

R/rm.