

PATENTE DE INVENCION
=====

SC 1912/2046 - NOUVEAUX DERIVES DE LA
TETRAHYDRO-5,10,11,12 DIBENZO [b,g] AZOCINE
=====

268769



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la preparación de nuevos derivados
de la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g] azocina ".

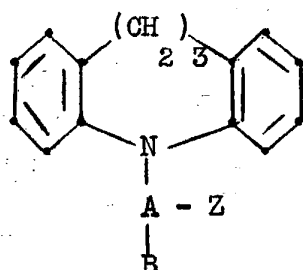
=====

Solicitante: SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, entidad
francesa, residente en 21, Rue Jean-Goujon, PARIS,
Francia.

=====

La presente invención tiene por
objeto un procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo
[b,g] azocina de la fórmula general:

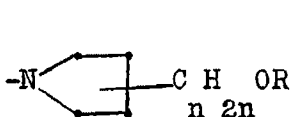
26876



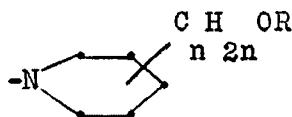
(I)

así como sus sales, sus derivados amonio cuaternarios y las composiciones que encierran estos derivados en estado de base, de sales o de derivados amonio cuaternario.

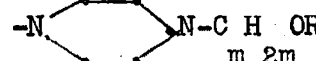
5. En la fórmula I, A representa un radical hidrocarbonado trivalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono: Z representa un radical amino, monoalcoholamino, dialcoholamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperacino, N-alcoholpiperacino, N-alcohol piperidilo o N-alcohol pirrolidilo sujetos a la cadena A por un átomo de carbono nuclear, o uno de los radicales de las fórmulas generales.
- 10.



II



III



IV



20012

en las que R representa un átomo de hidrógeno o un resto hidroxialcohilo inferior, n es igual a 0, 1, 2 o 3 y m es igual a 2 o 3; B representa un átomo de hidrógeno o un radical Z' o CH Z', eligiéndose Z' en el mismo grupo que Z.

5.

Cuando uno de los radicales Z comprende un núcleo piperacina, debe sobrentenderse que uno o varios de los átomos de carbono de este núcleo pueden llevar unos radicales alcohilos inferiores.

10.

En lo anteriormente expuesto, por radical alcohilo inferior, es preciso comprender un radical alcohilo que tenga todo lo más 4 átomos de carbono.

15.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por aplicación de los métodos siguientes.

1°.- Reacción de un éster reactivo de la fórmula general:



20.

en la que A, B y Z se definen como anteriormente e Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico (por ejemplo radical alcohiloxisulfoniloxilo) o sulfónico (en particular alcanosulfoniloxilo, benzenosulfoniloxilo o p;tolueno-sulfoniloxilo) con

25.

la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina.

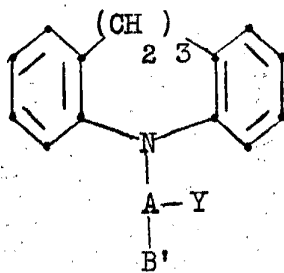


248769

- La reacción puede efectuarse con o sin disolvente, en presencia o no, de un agente de condensación. Es conveniente operar en un disolvente del grupo de los hidrocarburos aromáticos, (por ejemplo, tolueno o xileno), de los ésteres (por ejemplo, el éter etílico) o de las amidas terciarias (por ejemplo, el dimetilformamido), en presencia de un agente de condensación, de preferencia del grupo de los metales alcalinos y de sus derivados (tales como por ejemplo, hidruros, amiduros, hidroxidos, alcoholatos, metales alcohilos o ariilos), y más particularmente el sodio y el potasio metálicos, el amiduro de sodio, el hidróxido de sodio o de potasio en polvo, el hidruro de litio o de sodio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el feniltio o el fenilsodio. Se opera de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Es particularmente ventajoso, utilizar el éster reactivo de la fórmula V en forma de base libre en solución, por ejemplo, en el benceno, el tolueno o el xileno y añadirle a la mezcla de los otros reactivos en la que la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina puede ya presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede igualmente efectuarse con una sal de éster de la fórmula V, pero en este caso es preciso evidentemente poner una mayor proporción de agente de condensación, de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.
5. (por ejemplo, tolueno o xileno), de los ésteres (por ejemplo, el éter etílico) o de las amidas terciarias (por ejemplo, el dimetilformamido), en presencia de un agente de condensación, de preferencia del grupo de los metales alcalinos y de sus derivados (tales como por ejemplo, hidruros, amiduros, hidroxidos, alcoholatos, metales alcohilos o ariilos), y más particularmente el sodio y el potasio metálicos, el amiduro de sodio, el hidróxido de sodio o de potasio en polvo, el hidruro de litio o de sodio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el feniltio o el fenilsodio. Se opera de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Es particularmente ventajoso, utilizar el éster reactivo de la fórmula V en forma de base libre en solución, por ejemplo, en el benceno, el tolueno o el xileno y añadirle a la mezcla de los otros reactivos en la que la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina puede ya presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede igualmente efectuarse con una sal de éster de la fórmula V, pero en este caso es preciso evidentemente poner una mayor proporción de agente de condensación, de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.
10. (tales como por ejemplo, hidruros, amiduros, hidroxidos, alcoholatos, metales alcohilos o ariilos), y más particularmente el sodio y el potasio metálicos, el amiduro de sodio, el hidróxido de sodio o de potasio en polvo, el hidruro de litio o de sodio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el feniltio o el fenilsodio. Se opera de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Es particularmente ventajoso, utilizar el éster reactivo de la fórmula V en forma de base libre en solución, por ejemplo, en el benceno, el tolueno o el xileno y añadirle a la mezcla de los otros reactivos en la que la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina puede ya presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede igualmente efectuarse con una sal de éster de la fórmula V, pero en este caso es preciso evidentemente poner una mayor proporción de agente de condensación, de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.
15. o de sodio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el feniltio o el fenilsodio. Se opera de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Es particularmente ventajoso, utilizar el éster reactivo de la fórmula V en forma de base libre en solución, por ejemplo, en el benceno, el tolueno o el xileno y añadirle a la mezcla de los otros reactivos en la que la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina puede ya presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede igualmente efectuarse con una sal de éster de la fórmula V, pero en este caso es preciso evidentemente poner una mayor proporción de agente de condensación, de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.
20. solución, por ejemplo, en el benceno, el tolueno o el xileno y añadirle a la mezcla de los otros reactivos en la que la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina puede ya presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede igualmente efectuarse con una sal de éster de la fórmula V, pero en este caso es preciso evidentemente poner una mayor proporción de agente de condensación, de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.
25. puede igualmente efectuarse con una sal de éster de la fórmula V, pero en este caso es preciso evidentemente poner una mayor proporción de agente de condensación, de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.
30. 2°.- Reacción de un compuesto de



la fórmula general H Z con un compuesto de la fórmula general:



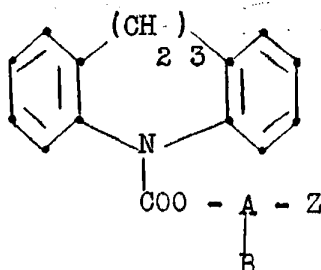
(VI)

en las que los símbolos A,Y,Z tienen el mismo significado que anteriormente y B' representa un átomo de hidrógeno o un radical Y, CH Y, Z' o CH Z', teniendo los símbolos Y y Z' los significados antes expresados.

5.

3°.- Descarboxilación de un com-

puesto de la fórmula general:



(VII)

10.

en la que A, B y Z tienen los mismos significados que anteriormente.

268769

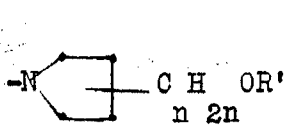


(X)

cuyos átomos de carbono llevan eventualmente radicales alcoholes inferiores y B'' representa un átomo de hidrógeno, el radical T o el radical CH T.

5. En el caso en que $-C \begin{matrix} H \\ \text{OR} \end{matrix} \begin{matrix} m \\ 2m \end{matrix}$ represente el radical hidroxietilo o el radical hidroxí-2 propilo, el éster reactivo de la fórmula VIII puede reemplazarse por el óxido de etileno o el óxido de propileno.

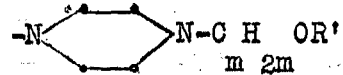
10. 5°.- Los compuestos de la fórmula general I para los cuales Z y/o Z' representan los radicales de las fórmulas generales:



XI



XII



XIII

15. en las que R' representa un grupo hidroxialcoholo inferior y n y m tienen los significados dados anteriormente y el núcleo piperacina puede sustituirse por uno o varios radicales alcoholes, pueden pre-

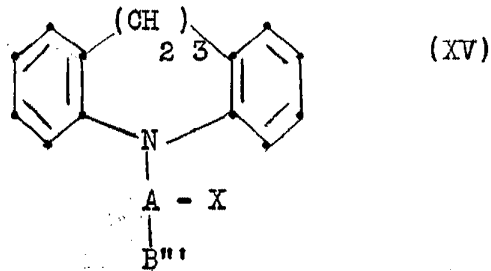
268769



pararse por reacción de un éster reactivo de la fórmula:

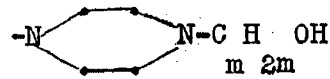
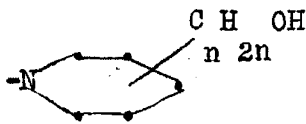
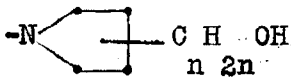


con un compuesto de la fórmula:



teniendo los símbolos Y,R', A los mismos significados que anteriormente; representando el símbolo X uno de los grupos:

5.



pudiendo el núcleo piperacina de este ulterior llevar además, uno o varios sustituyentes alcoholes inferiores y el símbolo B''' representando un átomo de

268769



hidrógeno o el radical X o el radical OH X , definiéndose X como anteriormente.

5. Cuando R' es el radical hidroxietilo o el radical hidroxí-2 propilo, el éster de la fórmula Y R' puede reemplazarse por el óxido de etileno o el óxido de propileno.

10. Los nuevos derivados de la fórmula I pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en derivados amonio cuaternario. Las sales de adición pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ácidos en disolventes apropiados. Como disolvente se pueden utilizar disolventes orgánicos tales como alcoholes, éteres, cetonas y disolventes clorados; también puede utilizarse ventajosamente sencillamente agua, como medio reaccional. La sal formada se precipita de una solución, después de concentración eventual, y se separa por filtración o decantación.

20. Los derivados amonio cuaternario, pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente por ligero calentamiento.

25. Los nuevos derivados de la fórmula I pueden eventualmente purificarse por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía), o químicos, (tales como formación de sales, cristalización de éstas y descomposición de estas últimas en medio alcalino). En estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única
- 30.

268769



5. ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicas (tales como los acetatos), propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teofillinoacetatos, salicilatos, fenolftalinos, metilo bis- (β -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

10. Como ejemplos de derivados amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, pueden citarse los derivados de ácidos minerales u orgánicos, tales como los cloro-, bromo- y yodometilados, -etilatos, alilatos o -bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

15. Las composiciones farmacéuticas pueden contener un derivado de la fórmula I o una de sus sales o de sus derivados amonio cuaternario en estado puro o en presencia de un diluyente o de un recubrimiento; estas composiciones pueden emplearse por vía oral, rectal o parenteral.

20. Las composiciones sólidas para administración oral más frecuente son los comprimidos, las píldoras, los polvos o los granulados. En estas composiciones, un producto activo de fórmula I o una de sus sales o de sus derivados amonio cuaternario se mezcla con uno o varios diluyentes inertes, tales como la sacarosa, la lactosa o el almidón. Estas composiciones pueden comprender igualmente otras substancias que los diluyentes, por ejemplo, un lubricante tal como el estearato de magnesio.

30. Las composiciones líquidas para

268769



5. administración por vía oral más frecuentes, son las emulsiones farmacéuticamente aceptables, las soluciones, las suspensiones, los jarabes y los elixires que contengan diluyentes inertes, tales como el agua o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender también otras sustancias que los diluyentes, por ejemplo, productos humectante productos edulcorantes o perfumes.

10. Las composiciones según el presente invento para administración parenteral pueden ser soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente, o vehículo, se puede emplear el glicol propilénico, el glicol polietilénico, los aceites vegetales, en particular, el aceite de oliva y los ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo el oleato de etilo. Estas composiciones pueden contener igualmente unos coadyuvantes, en particular agentes humectantes, emulsificantes y dispersantes. La esterilización puede efectuarse de

15. varios modos, por ejemplo, con ayuda de un filtro bacteriológico, incorporando a la composición unos agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. Pueden también prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en

20. el momento de su empleo en el agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

25. Las composiciones para administración rectal son supositorios que pueden contener, además del producto activo, excipientes tales como

30. manteca de cacao o suppo-cire.

208769



Las dosis terapéuticas pueden variar entre ciertos límites, pero por lo general, se hallan comprendidas entre 10 y 500 mg por día por vía oral. Por vía parenteral, estas dosis pueden variar entre 10 y 300 mg por día.

5.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, demuestra el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

Ejemplo - 1.

10.

Se mezclan 6,0 g de tetrahidro-5, 10,11,12 dibenzo [5,6]azocina, 50 cm³ de xileno anhidro, 1,03 g de amido de sodio y 19,8 cm³ de una solución xilénica que contenga 176 g de dimetilamino-1 cloro-3 propano por litro de solución.

15.

Se agita y calienta a reflujo, en una corriente de nitrógeno hasta el final del desprendimiento de amoníaco, o sea durante 7 horas.

20.

Después de enfriamiento, se añaden 100 cm³ de agua destilada. La solución xilénica decantada se lave dos veces con 50 cm³ de agua destilada, después se extrae en tres veces con 200 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 2N. Las soluciones ácidas se reúnen después se alcalinizan con 100 cm³ de lejía de sosa 10 N. El aceite que sobrenada

25.

se extrae con 50 cm³ y luego 30 cm³ de éter. Las soluciones etéreas se reúnen y se secan en carbonato de potasio anhidro. Después de filtración y evaporación del éter, el residuo aceitoso obtenido se

30.

disuelve en 35 cm³ de acetona. Esta solución se vá vertiendo en una solución de 1,75 g de ácido oxálico



anhidro en 35 cm³ de acetona. Cristaliza un producto. Después de oreado, lavado con acetona y secado en vacío, se obtienen 5,8 g de oxalato ácido de (dimetilamino-3'propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina que funde a 146-147°.

5. La tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina, que funde a 55,57° utilizada como materia prima, puede prepararse por calentamiento a 220-300° del di(ortoamino-fenil)-1,3 propanol en estado de sal(en particular de difosfato). El difosfato que funde a 230°, puede obtenerse por reacción de una solución de ácido fosfórico en el metanol con el di(ortoaminofenil)-1,3 propano, a su vez obtenido por reacción de ácido clorhídrico en caliente con el di-(ortoacetilaminofenil)-1,3-propano en medio glicol. El di-(ortoaminofenil)-1,3-propano funde a 70-71°.

10. Ejemplo - 2.

15. Se mezclan 4,0 g de tetrahidro-5,10, 11,12 dibenzo [b,g]azocina, 30 cm³ de xileno anhidro, 0,83 g de amiduro de sodio y 27,0 cm³ de una solución xilénica que contenga 124 g de (metil-4' piperacino)-3 cloro-1 propano por litro de solución.

20. Se agita y se calienta a reflujo, en corriente de nitrógeno hasta el final del desprendimiento de amoníaco, o sea durante 3 horas,

25. Después de enfriamiento, se añaden 100 cm³ de agua destilada. La solución xilénica se decanta, después se lava dos veces con 50 cm³ de agua destilada y se extrae tres veces con 200 cm³

30.



- de ácido clorhídrico acuoso 2 N. Las soluciones ácidas se reúnen, después se alcalinizan con 100 cm³ de lejía de sosa 10 N. El aceite que sobrenada se extrae con tres veces 100 cm³ de éter. Las soluciones etéreas se reúnen y se secan en carbonato de potasio anhidro. Después de filtración y evaporación del éter, el residuo aceitoso obtenido se disuelve en 20 cm³ de etanol anhidro. Se añaden gota a gota 8,2 cm³ de una solución de ácido clorhídrico seco en éter anhidro, que contenga 144 g de ácido clorhídrico por litro de solución. Cristaliza un producto. Después de enfriamiento, los cristales seorean, se lavan con 5 cm³ de etanol, después dos veces con 20 cm³ de éter. Después de secado en vacío, se obtienen 5,9 g de diclorhidrato de $\left[\begin{array}{c} \text{metil-} \\ \text{4" piperacino) - 3' propil} \end{array} \right] \text{-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo } \left[\text{b,g} \right] \text{azocina}$ que funde a 198-200°.
5. 10. 15.

Ejemplo - 3.

- Se mezclan 8,36 g de tetrahidro-5, 10,11,12 dibenzo $\left[\text{b,g} \right] \text{azocina}$ 27,5 cm³ de una solución toluénica que contenga 177 g de dimetil-amino-1 cloro-2 propano por litro de solución 1,64 g de amido de sodio y 100 cm³ de tolueno anhidro.
- 20.

- Se agita y calienta a reflujo durante 23 horas, en corriente de nitrógeno seco.
- 25.

- Después de enfriamiento, se añaden 100 cm³ de agua destilada y luego 100 cm³ de éter. La fase orgánica se decanta, luego se lava dos veces con 40 cm³ de agua destilada. Las soluciones acuosas se reúnen y se extraen dos veces con 100 cm³ de éter.
- 30.



268769

- Las soluciones orgánicas se reúnen y se extraen tres veces con 100 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Las soluciones ácidas se reúnen y se alcalinizan con 100 cm³ de lejía de sosa 10 N. El aceite que sobrenada se extrae en tres veces con 300 cm³ de éter. Los jugos etéreos se reúnen, se secan en carbonato de potasio anhidro, se filtran y se evaporan. El residuo aceitoso (8g) se disuelve en 15 cm³ de etanol hirviendo. Se añade una solución hirviendo de 3 g de ácido fumárico en 35 cm³ de etanol. Por enfriamiento, cristaliza un producto. Los cristales seorean, se lavan con 10 cm³ de etanol helado y luego tres veces con 10 cm³ de éter. Después de secado en vacío, se obtienen 7,7 g de fumarato de (dimetilamino-2' propil)-5 tetrahidro 5,10,11,12 dibenzo \overline{b} , g]azocina que funde a 176-168°.
- 5.
- 10.
- 15.

En las soluciones de cristalización de este fumarato, se recupera 0,6 g de fumarato de (dimetilamino-1' propil-2')-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo \overline{b} , g]azocina que funde a 209-211°.

20. Ejemplo - 4.

- Se opera como en el ejemplo 2, partiendo de 8,36 g de tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo \overline{b} , g]azocina y 18,0 cm³ de una solución toluénica que contenga 304 g de cloro-1 metil-2 dimetilamino-3 propano por litro de solución. Se obtienen 11,4 g de clorhidrato de (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 -(tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo \overline{b} , g]azocina, acompañada de etanol, -difícil de eliminar por un medio de desecación corriente a 204-207°.
- 25.
- 30.



Ejemplo - 5.

- 30 g de (cloro-3'metil-2 propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina bruta se disuelve en 100 cm³ de etanol anhidro. Se añaden
5. 73 g de dietilamina. La mezcla se calienta a 100° durante 21 horas en una botella resistente a la presión. El disolvente se evapora después en ligero vacío, luego el residuo aceitoso vuelve a tratarse con 300 cm³ de agua destilada y 400 cm³ de
10. éter. La fase etérea se extrae con ácido acético 2 N(3 veces 200 cm³) después la solución acética total se lava con 150 cm³ de éter y se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que sobrenada se extrae con éter (2 veces 150 cm³). Las soluciones
15. etéreas se lavan con agua hasta la neutralidad, después se secan en carbonato de potasio anhidro. Después de evaporación del éter, se obtienen 11,8 g de producto aceitoso. Este producto se disuelve en 25 cm³ de isopropanol. Se añaden 10 cm³ de so-
20. lución de ácido clorhídrico anhidro en éter anhidro (que contiene 3,6 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 4 horas de enfriamiento a 0°, los cristales se olean, se lavan con 10 cm³ de isopropanol y
25. luego con 30 cm³ de éter anhidro. Después de secado en vacío se obtienen 10,5 g de clorhidrato de (dietilamino-3'metil-2' propil)-5, tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina que funde a 180-183°.

Para la preparación de la (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo

30.

268769



- [b,g]azocina, se vá vertiendo una solución de 20,9 g de tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina en 60 cm³ de éter en 15 minutos, manteniendo la temperatura inferior a 10°, en una solución etérea de butilitio preparada a partir de 2,20 g de litio, 17,2 g de bromuro de butilo y 100 cm³ de éter. Se deja después elevarse suavemente la temperatura hasta 17°, y luego se añaden en 15 minutos, manteniendo la temperatura inferior a 25°, una solución de 26,3 g de paratoluenosulfoniloxi-3 metil-2 cloro-1 propano en 55 cm³ de éter. Se forma un precipitado cuya cantidad aumenta con el tiempo. Se agita durante 3 horas a 25°, se deja en reposo durante 15 horas, se orea y se lava con éter anhidro(4 veces 80 cm³); Las soluciones etéreas se reúnen, se lavan con agua destilada (2 veces con 300 cm³) después se secan en sulfato de magnesio anhidro. El éter se evapora y se obtiene entonces un residuo aceitoso(30 g) de (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina bruta.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo - 6.

- 15 g de (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b,g]azocina bruta se disuelven en 110 cm³ de etanol anhidro y se añaden a la solución obtenida 20,2 g de hidroxí-4 piperidina. La mezcla se calienta a 100° durante 21 horas en botella resistente a la presión; Después de enfriamiento, el etanol se retira en ligero vacío. El residuo aceitoso vuelve a tratarse con 300 cm³ de agua destilada y 300 cm³ de éter. La fase etérea se decanta,
- 25.
- 30.

338769



5. se lava con 300 cm³ de agua destilada, después se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N (2 veces con 250 cm³). Se reúnen las soluciones acéticas y se lava con 150 cm³ de éter, luego se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que sobrenada se extrae con éter, (2 veces con 300 cm³); La solución etérea se seca en carbonato de potasio anhidro, se filtra y se evapora. El residuo (12,2 g) se disuelve en caliente en 80 cm³ de heptano. Por enfriamiento
10. cristaliza un producto. Después de 15 horas de reposo a 0°, los cristales seorean, se lavan con 70 cm³ de heptano y después con 50 cm³ de éter de petróleo y luego se secan en vacío. Se obtienen 11,2 g de \square (hidroxi-4" piperidino)-3 metil-2' propil]-5
15. tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo \square b,g]azocina que funde a 78-80,5°.

Ejemplo - 7.

- 21 g de (cloro-3'metil-2'propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo \square b,g]azocina bruta
20. se disuelven en 100 cm³ de etanol. Se añade entonces una solución de 36,4 g de hidroxietil-1 piperacina en 100 cm³ de etanol.

- La mezcla se calienta durante 23 horas a 100° en botella resistente a la presión. Después
25. de enfriamiento se retira el etanol en ligero vacío. El residuo vuelve a tratarse con 400 cm³ de agua destilada y 400 cm³ de éter. La fase etérea se lava con 350 cm³ de agua destilada, después se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N, (2 veces
30. 250 cm³).

258769



- Las soluciones acéticas se reúnen, se lavan con 200 cm³ de éter y, luego se alcalinizan con lejía de sosa. El aceite que sobrenada, se extrae con éter (2 veces 300 cm³). La solución etérea
5. se seca en carbonato de potasio anhidro se filtra y se evapora. El residuo (16,7 g) se disuelve en caliente en 50 cm³ de óxido de isopropilo. Cristaliza un producto por enfriamiento. Después de 16 horas de reposo a 0°, los cristales se crean, se lavan
10. con 25 cm³ de óxido de isopropilo helado, después se secan en vacío. Se obtienen 13,0 g de $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right]$ (hidroxietil-4" piperacino)-3' metil-2' propil $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right]$ -5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right]$ b, g $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right]$ azocina que funde a 78,5 - 81,5°.
15. Ejemplo - 8.
- 18 g de (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right]$ b, g $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right]$ azocina se disuelven en 100 cm³ de etanol. Se añade entonces una solución de 24,0 g de metil-1 piperacina en 100
20. cm³ de etanol. La mezcla se calienta a 100° durante 44 horas en botella resistente a la presión. Después de enfriamiento, el etanol se evapora en vacío ligero. El residuo vuelve a tratarse con 400 cm³ de agua destilada y 350 cm³ de éter. La solución etérea
25. se lava con 250 cm³ de éter y después se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N (2 veces 200 cm³). La solución acética se lava con 200 cm³ de éter, después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que sobrenada se extrae con éter (2 veces 200 cm³). La
30. solución etérea obtenida se lava con agua destilada

-21-
268769



- (2 veces 400 cm³) se seca en carbón potasio anhidro, se filtra y se evapora. El residuo aceitoso(11,7 g) se disuelve en 25 cm³ de etanol anhidro. La solución se trata con 8,4 cm³ de una solución de ácido clorhídrico anhidro en etanol anhidro(que contiene 3 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Se añade 7 cm³ de éter anhidro. Cristaliza un producto por enfriamiento. Después de 15 horas de reposo a 0° los cristales se olean, se lavan con 15 cm³ de etanol anhidro helado y luego con 60 cm³ de éter anhidro. El precipitado se seca durante 32 horas a 60°, en un vacío de 0,2 mm de mercurio. Los cristales secos son higroscópicos. Se deja que se hidraten al aire durante 48 horas. Se obtiene 13,2 g de diclorhidrato de [metil-4"piperacino)-3' metil-2' propil]- (tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g] azocina, acompañada por 2 moléculas de agua -difíciles de eliminar por un medio de desecación corriente- que funde a 198-201°.
- Ejemplo - 9.
20. 21 g de (cloro-5' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g] azocina bruta se disuelven en 520 cm³ de una solución de 31 g de metilamina en etanol anhidro. La mezcla se calienta durante 22 horas a 100° en botella resistente a la presión. Después de enfriamiento el metanol se evapora en ligero vacío. El residuo vuelve a tratarse con 411 cm³ de agua y 400 cm³ de éter. La solución etérea se lava con 150 cm³ de agua destilada y después se extrae con ácido acético acuoso 2N(2 veces 250 cm³). La solución acética total se lava con 100



268769

cm³ de éter, después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que sobrenada se extrae con éter (dos veces 150 cm³). La solución etérea se lava con agua destilada (2 veces 300 cm³) se seca en carbonato de potasio anhidro se filtra y se evapora.

5. El residuo aceitoso(7,0 g) se disuelven en 13 cm³ de etanol y se trata con 7,8 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico anhidro(que contiene 3,3 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Por enfriamiento cristaliza un producto. Despuésde 15 horas de reposo a 0°, los cristales se crean, se lavan con 10 cm³ de etanol y después con 30 cm³ de éter y se secan en vacío. Se obtienen 7,2 g de clorhidrato de (metilamino-3' metil-2' propil)-5 tetrahydro-5,10, 11,12 dibenzo [b,g]azocina que funden a 201-203°.

Ejemplo - 10.

20. 18 g de (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina bruta se disuelven en 100 cm³ de etanol anhidro. Se añade una solución de 49 g de hidroxietoxietil-1 piperacina en 100 cm³ de etanol anhidro. La mezcla se calienta durante 23 horas a 100° en botella resistente a la presión. Después de enfriamiento el etanol se evapora en ligero vacío. El residuo vuelve a tratarse con 300 cm³ de agua destilada y 300 cm³ de éter. La solución etérea se lava con 250 cm³ de agua destilada y después se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N (2 veces 200 cm³).

268769



- La solución acética total se lava con 100 cm³ de éter y después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que aparece se extrae con éter (2 veces 150 cm³). La solución etérea se lava con agua (2 veces 300 cm³) se seca en carbonato de potasio anhidro y después se filtra y se evapora. El residuo obtenido (14,4 g) se disuelve en 25 cm³ de óxido de isopropilo, en caliente. Por enfriamiento cristaliza un producto. Después de 15 horas de reposo a 0°, los cristales se olean, se lavan con 30 cm³ de óxido de isopropilo helado y después se secan en vacío. Se obtienen 12,4 g de Δ (hidroxietoxietil-4" piperacino)-3' metil-2' Δ propil-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo Δ b, g]azocina que funde a 78,5-80,5°.
- 5.
- 10.
15. Ejemplo - 11.
- A la mezcla obtenida a partir de 0,80 g de amido de sodio a 97% y 30 cm³ de tolueno anhidro, se añade con agitación, una solución de 4,18 g de tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo Δ b, g]azocina en 80 cm³ de tolueno anhidro y después una solución de 3,0 g de dietilamino-1 cloro-2 etano en 15 cm³ de tolueno anhidro. La mezcla se calienta a reflujo, en corriente de nitrógeno, agitando mecánicamente, durante 24 horas. Después de enfriamiento,
- 20.
25. se añaden 150 cm³ de agua destilada y 200 cm³ de éter. La solución orgánica se decanta, se lava con 150 cm³ de agua destilada después se extrae por medio de ácido acético 2 N (2 veces 200 cm³). La solución acética total se lava con 150 cm³ de éter después se alcaliniza con lejía de sosa. El
- 30.



- aceite que sobrenada se extrae con éter(2 veces 150 cm³). La solución etérea se lava con agua hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo aceitoso(3,1 g)
5. se disuelve en 10 cm³ de isopropanol y se acidifica con 3,8 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico anhidro(que contenga 3,3 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 15 horas de reposo a 0°, los
10. cristales seorean, se lavan con 4 cm³ de isopropanol y luego con 15 cm³ de éter anhidro. Después de secado en vacío, se obtienen 2,6 g de clorhidrato de (dietilamino-2' etil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina que funde a
15. 176-178°.

Ejemplo - 12.

- 5,7 g de (cloro-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina bruta [preparada por reacción del paratoluenosulfoniloxi-1
20. cloro-3 propano con el derivado litiado de la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina por un procedimiento similar al que se ha descrito en el ejemplo 5, para la (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,1,2 dibenzo [b, g]azocina]
25. y 10,4 g hidroxietil-1 piperacina se disuelven en 65 cm³ de etanol anhidro. La mezcla se calienta a 100°, durante 29 horas, en botella resistente a la presión. Después de enfriamiento, el etanol se evapora en ligero vacío. El residuo vuelve a tratarse con 250 cm³ de agua destilada y 250 cm³ de
- 30.



- éter. La solución orgánica se lava con 250 cm³ de agua destilada después se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N (2 veces 200 cm³). La solución acética total se lava con 150 cm³ de éter después
5. se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que sobrenada se extrae con éter (2 veces 150 cm³). La solución etérea se lava con agua hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo aceitoso (4,9 g) se disuelve
10. en 10 cm³ de etanol y se trata con 3,9 cm³ de una solución etanólica de ácido clorhídrico anhidro (que contenga 7,3 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 15 horas de reposo a 0°, los cristales se
15. olean, se lavan con 10 cm³ de etanol helado, y luego con 20 cm³ de éter anhidro. Después de secado en vacío, se obtienen 5,3 g de diclorhidrato de $\left[\text{(hidroxietil-4'' piperacino)-3' propil} \right] \text{-5 tetrahidro-5, 10,11,12 dibenzo } \left[\text{b, g} \right] \text{azocina}$ que
20. funde a 200-202°.

Ejemplo - 13.

- 11,4 g de (cloro-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo $\left[\text{b, g} \right] \text{azocina}$ bruta y 30 g de hidroxietoxi-etil-1 piperacina se
25. disuelven en 150 cm³ de etanol anhidro y se calientan a 100° durante 24 horas, en botella que resista a la presión. Después de enfriamiento el etanol se evapora en ligero vacío. El residuo vuelve a tratarse con 300 cm³ de agua destilada y 450 cm³ de
30. éter. La fase orgánica se lava con 150 cm³ de agua



268769

- destilada después se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N (2 veces 250 cm³). La solución acética total se lava con 150 cm³ de éter después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que aparece se extrae con éter (2 veces 200 cm³). La solución etérea se lava con agua hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo aceitoso (12 g) se disuelve en 40 cm³ de etanol y se trata con 8,3 cm³ de una solución etanólica de ácido clorhídrico anhidro (conteniendo 7,3 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 15 horas de reposo a 0°, los cristales se crean, se lavan con 30 cm³ de etanol y 60 cm³ de éter, después se secan en vacío. Se obtienen 13,7 g de di-clorhidrato de $\left[\begin{array}{c} \text{hidroxietoxietil-4'' piperacino} \\ \text{-3' propil} \end{array} \right] \text{-5 tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo } \left[\begin{array}{c} \text{b, g} \end{array} \right] \text{azocina que funde a } 164\text{-}166^\circ$.

Ejemplo - 14.

20. A la mezcla obtenida a partir de 2,05 g de amido de sodio 95% y 40 cm³ de tolueno anhidro, se añade, con agitación y a una lenta corriente de nitrógeno, una solución de 10,45 g de tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo $\left[\begin{array}{c} \text{b, g} \end{array} \right] \text{azocina en}$
25. 100 cm³ de tolueno anhidro, después una solución de 5,9 g de dimetilamino-1 cloro-2 etano en 40 cm³ de tolueno anhidro, y se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento, se añaden 250 cm³ de agua destilada. La solución orgánica se decanta.
30. La solución acuosa se lava con 250 cm³ de éter y la

268769



- fase etérea se une a la solución toluénica. La solución orgánica así obtenida se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N (2 veces 200 cm³). La solución acética total se lava con 150 cm³ de éter, después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que sobrenada se extrae con éter(2 veces 125 cm³). La solución etérea se lava con agua hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo aceitoso(6,9 g) se disuelve
5. en 15 cm³ de etanol y se trata con 9,0 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico anhidro(conteniendo 3 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 15 horas de reposo a 0°, los cristales se olean, se lavan con 15 cm³ de etanol y 20 cm³ de éter anhidro, después se secan en vacío. Se obtienen 6,5 g de clorhidrato de (dimetilamino-2' etil)-5 tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina que funde a 242-244°.
10. Ejemplo - 15.
15. A la mezcla obtenida a partir de 2,05 g de amiduro de sodio a 95% y 40 cm³ de tolueno anhidro, se añade, con agitación y bajo corriente de nitrógeno, una solución de 10,45 g de tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina en 100 cm³ de tolueno anhidro después una solución de 8,1 g de piperidino-1 cloro-2 etano en 30 cm³ de tolueno anhidro, después se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento se añaden 200 cm³ de agua destilada y
20. 150 cm³ de éter. La solución orgánica se lava con
- 25.
- 30.



268769

- 150 cm³ de agua destilada, luego se extrae por medio de ácido acético acuoso 2 N (2 veces 200 cm³). La solución acética se lave con 200 cm³ de éter y después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que sobrenada se extrae con éter (dos veces 200 cm³).
5. La solución etérea se lava con agua hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo obtenido se destila en vacío. Se obtienen 5,5 g de aceite (P.E. = 158-188°) que se disuelven en 13 cm³ de acetona anhidra y se tratan con 5,7 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico anhidro (conteniendo 3,2 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de dos horas de enfriamiento a 0°, los cristales se crean, se lavan con 10 cm³ de acetona anhidra y 30 cm³ de éter anhidro, y después se secan en vacío. Se obtienen 5,6 g de clorhidrato de (piperidino-2' etil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g] azocina que funde a 208-212°.
10. Ejemplo - 16.
- 3,6 g de (dimetilamino-2' etoxi-carbonil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g] azocina que se calientan entre 230° y 250° durante 45 minutos en corriente de nitrógeno. Hay un desprendimiento de gas carbónico y destila un producto volátil. Los productos residuarios se destilan en vacío (0,4 mm. de mercurio) y se toma la fracción entre 135 y 145°. Se recuperan así 2,2 g de aceite que se disuelven en 50 cm³ de éter. Se extrae por tres veces con 20 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. La
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



8769

- solución acética total se lava con 30 cm³ de éter después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que aparece se extrae en dos veces con 30 cm³ de éter. La solución etérea se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. Se obtiene 0,44 g de (dimetilamino-2' etil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina, cuyo clorhidrato funde a 236-239°.
- 5.

Ejemplo - 17.

10. A la mezcla obtenida a partir de 2,4 g de amido de sodio a 97% y 80 cm³ de tolueno anhidro, se añaden con agitación y bajo lenta corriente de nitrógeno, 12,6 g de tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina disueltos en 100 cm³ de tolueno anhidro después de 10,85 g de bis (dimetilamino)-1,3 cloro-2 propano en solución en 80 cm³ de tolueno anhidro. La mezcla reaccional se calienta durante 24 horas a reflujo. Después de enfriamiento, se añaden 450 cm³ de agua destilada y 350 cm³ de éter. La
15. capa orgánica decantada se lava con 350 cm³ de agua destilada, después se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. La solución acética total se lava con 100 cm³ de éter después se alcaliniza con lejía de sosa. El aceite que aparece se extrae en dos veces con 150 cm³ de éter. La solución etérea se lava con agua destilada hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo aceitoso(14 g) se disuelve en 65 cm³ de isopropanol y luego se trata con 27 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico anhidro(conteniendo
- 20.
- 25.
- 30.



08769

- 3,3 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 15 horas de reposo a 0°, los cristales se olean, se lavan con 45 cm³ de isopropanol helado, después con 50 cm³ de éter anhidro. Después de secado en vacío, se obtienen 16,7 g de diclorhidrato de $\left[\text{bis}(\text{dimetilamin})-2', 3' \text{ propil} \right]-5 \text{ tetrahidro}-5,10,11,12$ dibenzo $\left[\text{b}, \text{g} \right]$ azocina que funde a 195-198°.
- Ejemplo - 18.
10. A una solución de 16 g de (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo $\left[\text{b}, \text{g} \right]$ azocina en 200 cm³ de etanol, se añaden 23,3 g de morfolina. La mezcla se calienta durante 19 horas a 100°. Después de enfriamiento, el etanol se
15. evapora en vacío y luego se añaden al residuo 300 cm³ de éter, 300 cm³ de agua y 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33). La fase etérea se decanta, se lava con 100 cm³ de agua destilada y luego se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2N. Los
20. extractos ácidos reunidos se lavan con 100 cm³ de éter, luego se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33) en exceso. El aceite que aparece se extrae con dos veces 150 cm³ de éter. Las soluciones etéreas se reúnen, sesecan en carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo aceitoso(10,7 g) se disuelve en 23 cm³ de etanol, se añaden 8,0 cm³ de una
25. solución de ácido clorhídrico en éter anhidro (conteniendo 4 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de
30. dos horas de enfriamiento a 0° los cristales se olean,



268769

se lavan con 30 cm³ de etanol helado y después con 30 cm³ de éter. Después de secado en vacío, se obtienen 10,7 g de clorhidrato de (morfolino-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina que funde a 200-205°.

5.

Ejemplo - 19.

A la mezcla obtenida a partir de 2,46 g de amiduro de sodio calculado a 95% y de 30 cm³ de tolueno anhidro se añade, con agitación, la solución de 12,54 g de tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina en 70 cm³ de tolueno anhidro. Se añaden después 112 cm³ de una solución en tolueno anhidro de 10,66 g de metil-1 (cloroetil)-2 piperidina. La mezcla reaccional se calienta a reflujo durante 20 horas.

10.

15.

Después de enfriamiento, los productos de la reacción se tratán con 100 cm³ de éter y luego con 150 cm³ de agua. La solución orgánica se decanta, se lava con 200 cm³ de agua y después se extrae con dos veces 200 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos ácidos reunidos se lavan con 100 cm³ de éter y luego se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33) en exceso. El aceite que aparece se extrae con dos veces 150 cm³ de éter; Las soluciones etéreas reunidas se lavan con agua destilada y luego se secan en carbonato de potasio anhidro.

20.

Después de evaporación del éter, el residuo se destila en vacío (0,1 mm de mercurio). Se recuperan 8,6 g de una fracción aceitosa de P.E. = 182 - 195°.

25.

30.

Este producto (7,8 g) se disuelve en 25 cm³ de iso-

26876



propanol y se trata con 18 cm³ de solución de ácido clorhídrico anhidro en éter (conteniendo 4,1 moles de ácido clorhídrico por litro de solución).
5. Cristaliza un producto. Después de 15 horas de enfriamiento a 0°, los cristales se olean, se lavan con 25 cm³ de isopropanol helado y luego con 60 cm³ de éter anhidro. Después de secado en vacío se obtienen 8,4 g de diclorhidrato de (metil-1' piperidil-2') etil-5 tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo

10. [b, g]azocina que funde a 140-145°.

Ejemplo - 20.

A una solución de 16,3 g de (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo
15. [b, g]azocina en 200 cm³ de etanol, se añaden 23,1 g de piperidina. La mezcla se calienta durante 20 horas a 100°. Después de enfriamiento el etanol se evapora en vacío. El residuo se trata con 450 cm³ de éter, 350 cm³ de agua destilada y 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33). La fase etérea se decanta, se
20. lava con 200 cm³ de agua destilada, después se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos ácidos reunidos se lavan con 100 cm³ de éter, después se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33) en exceso. El aceite que aparece se extrae dos veces con 150 cm³ de éter. Las
25. soluciones etéreas se reúnen, se lavan con agua destilada, se secan en carbonato de potasio anhidro, después se evaporan. El residuo acético (11,3 g) se disuelve en 20 cm³ de etanol, se vierte en una
30. solución caliente de 3,5 g de ácido fumárico en 42 cm³



268769

- de etanol. Aparecen unos cristales. Después de 5 horas de enfriamiento a 0° el producto se orea, se lava con 30 cm³ de etanol y luego con 60 cm³ de éter.
5. Después de secado en vacío se obtienen 10,2 g de fumarato de (piperidino-3' metil-2' propil)-5 tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina que funde a 147 - 151°.
- Ejemplo - 21.
10. A una solución de 15,5 g de (cloro-3' metil-2' propil)-5 tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina en 200 cm³ de etanol se añaden 18,4 g de pirrolidina. La mezcla se calienta durante 22 horas a 100°. Después de enfriamiento, el etanol
15. se evapora en vacío. El residuo se trata con 300 cm³ de éter, 250 cm³ de agua destilada y 10 cm³ de lejía de sosa 5 N. La fase etérea se decanta, se lava con 250 cm³ de agua destilada, luego se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos ácidos reunidos se lavan con 150 cm³ de éter
20. y después se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33) en exceso. El aceite que aparece se extrae dos veces con 150 cm³ de éter. Las soluciones etéreas se reúnen, se lavan con agua destilada, se secan en carbonato de potasio anhidro y después se evapora. El residuo
25. aceitoso (9,6 g) se disuelve en 22 cm³ de etanol y se trata con 7,5 cm³ de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter (conteniendo 4 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza
30. un producto. Después de 19 horas de enfriamiento a 0°,

268769



- los cristales se olean, se lavan con 20 cm³ de etanol helado y luego con 50 cm³ de éter anhidro. Después de secado en vacío, se obtienen 10,3 g de clorhidrato de (pirrolidino-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocine acompañada por etanol -difícil de eliminar por un medio de desecación corriente- que funde a 140° y después 210°.

Ejemplo - 22.

10. A una solución de 15 g de (cloro-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina, en 200 cm³ de etanol, se añaden 26,6 g de hidroxil-4 piperidina. La mezcla se calienta durante 20 horas a 100°. Después de enfriamiento, el etanol se evapora en vacío. El residuo se trata con 300 cm³ de éter, 250 cm³ de agua destilada y 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33). La fase etérea se decanta, se lava con 250 cm³ de agua destilada y después se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos ácidos reunidos se lava con 150 cm³ de éter y después se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33) en exceso. El aceite que aparece se extrae dos veces con 150 cm³ de éter. Las soluciones éteres se reúnen, se lavan con agua destilada, se secan en carbonato de potasio anhidro y después se evaporan. El residuo aceitoso (12,9 g) disuelto en 30 cm³ de acetona, se vierte en una solución caliente de 3,45 g de ácido oxálico calculado al 90%, en 30 cm³ de acetona. Dejando enfriar lentamente, aparecen unos cristales. Después de 15 horas a 0°, el producto se orea, se lava con 30 cm³ de acetona y después con 50 cm³ de



éter anhidro. Después de secado en vacío, se obtienen 12,6 g de oxalato de [(hidroxi-4" piperidino)-3' propil]-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g] azocina, que funde a 115°.

5. Ejemplo - 23.

A una solución de 15 g de (cloro-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g] azocina en 200 cm³ de etanol, se añaden 22,8 g de morfolina. La mezcla se calienta durante 22 horas

10. a 100°. Después de enfriamiento, el etanol se evapora en vacío. El residuo se trata con 300 cm³ de éter,

250 cm³ de agua destilada y 10 cm³ de lejía de

sosa (d = 1,33). La fase etérea se decanta, se lava

con 250 cm³ de agua destilada y luego se extrae dos

15. veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso, 2 N. Los

extractos ácidos reunidos se lavan con 150 cm³

de éter y luego se alcalinizan con lejía de sosa

(d = 1,33) en exceso. El aceite que aparece se

extrae dos veces con 150 cm³ de éter. Las soluciones

20. etéreas se reúnen, se lavan con agua destilada, se

secan en carbonato de potasio anhidro, y luego se

evaporan. El residuo aceitoso (10,7 g) disuelto en

18 cm³ de etanol, se vierte en una solución hir-

viendo de 3,2 g de ácido oxálico, calculado a 90% en

25. 18 cm³ de etanol. Cristaliza un producto. Después

de 5 horas de enfriamiento a 0°, los cristales se

orean, se lavan con 40 cm³ de etanol helado y

luego con 50 cm³ de éter anhidro. Después de secado

en vacío, se obtienen 11,5 g de oxalato de (mor-

30. folino-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo

23-189



[b, g]azocina que funde a 173-175°.

Ejemplo - 24.

5. A una solución de 15 g de (cloro-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g] azocina, en 200 cm³ de etanol, se añaden 22,2 g de piperidina. La mezcla se calienta durante 26 horas a 100°. Después de enfriamiento se evapora el etanol en vacío. El residuo se trata con 300 cm³ de éter, 250 cm³ de agua destilada y 10 cm³ de lejía
10. de sosa (d = 1,33). La fase etérea se decanta, se lava con 250 cm³ de agua destilada y después se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos ácidos reunidos se lavan con 150 cm³ de éter, después se alcalinizan con lejía de sosa
15. (d = 1,33) en exceso. El aceite que aparece se extrae en dos veces con 150 cm³ de éter. Las soluciones etéreas se reúnen, se lavan con agua destilada, se secan en carbonato de potasio anhidro y después se evaporan. El residuo aceitoso (11,4 g) disuelto en
20. 25 cm³ de acetona se trata con 30 cm³ de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter (conteniendo 4 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 5 horas de enfriamiento a 0°, los cristales seorean, se lavan con
25. 25 cm³ de acetona helada y después con 60 cm³ de éter anhidro. Después de secado en vacío, se obtienen 9,9 g de diclorhidrato de (piperidino-3' propil)-5 tetra-
30. hidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina, que funde a 106-110°.



Este producto disuelto en agua, alcalinizado con sosa, extraído con éter, seco sobre carbonato de potasio anhidro, evaporado, tratado con ácido tártrico en acetona, da el tartrato de (piperidino-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina que funde a 140-142°.

5.

Ejemplo - 25.

10.

16 g de (cloro-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina bruta y 19,9 g de pirrolidina se disuelven en 200 cm³ de etanol anhidro y se calientan a 100° durante 42 horas, en botella resistente a la presión. Después de enfriamiento, el etanol se evapora en vacío ligero. El residuo vuelve a tratarse con 300 cm³ de agua destilada,

15.

300 cm³ de éter y 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33). La fase orgánica se lava con 250 cm³ de agua destilada, después se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos acéticos se lavan con 100 cm³ de éter, después se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33). El aceite que aparece se extrae dos veces con 150 cm³ de éter. La solución etérea se lava con agua hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. Se obtiene un residuo aceitoso de 12 g;

20.

9,6 g de este aceite se disuelven en 50 cm³ de acetona. Esta solución se vá vertiendo en caliente sobre 2,25 g de ácido tártrico. Se obtiene a reflujo una solución límpida que cristaliza por enfriamiento. Después de 15 horas en reposo a 0°; los cristales se olean, se lavan con 20 cm³ de acetona helada y después con

25.

30.

26876,9



40 cm³ de éter anhidro y se secan en vacío. Se obtienen 8,3 g de tartrato neutro de (pirrolidino-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina que funde a 128-130°.

5. Ejemplo - 26.

- 30 g de (cloro-3 propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina bruta y 73 g de dietilamina se disuelven en 150 cm³ de etanol anhidro y se calientan a 100°; durante 42 horas, en botella que resista a la presión. Después de enfriamiento, el etanol se evapora en vacío ligero. El residuo vuelve a tratarse con 250 cm³ de agua destilada, 300 cm³ de éter y 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33). La fase orgánica se lava con 300 cm³ de agua destilada después se extrae dos veces con 250 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos acéticos se lavan con 100 cm³ de éter después se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33). El aceite que aparece se extrae dos veces con 200 cm³ de éter. La solución etérea se lava con agua hasta la neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo aceitoso (20,5 g) se disuelve en 50 cm³ de acetona en caliente. Esta solución se vierte en una solución de 6,6 g de ácido oxálico (calculado al 90%) en 80 cm³ de acetona en caliente. Cristaliza un producto. Después de 4 horas de enfriamiento a 0°, se olean los cristales lavados con 50 cm³ de acetona, después con 60 cm³ de éter, se secan en vacío. Se obtienen 24;9 g de oxalato de (dietilamino-3' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina,



que funde a 130-135°.

Ejemplo - 27.

268769

A una solución de butilitio (1,92 g)

en 25 cm³ de éter anhidro, se añaden entre 8 y 10°

5. una solución de 4,18 g de tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo

[b, g]azocina en 15 cm³ de éter anhidro. La solu-

ción obtenida se agita durante 30 minutos, después

se enfría a 0°, 7,5 cm³ de una solución de óxido de

etileno en éter anhidro (conteniendo 4,1 moles de

10. óxido de etileno por litro de solución) se añaden a

una temperatura inferior a 10°. Terminada la adi-

ción, se deja agitar a la temperatura ambiente du-

rante 15 horas. Se forma un precipitado blanco. Los

productos de la reacción se enfrían a 0° y se hidro-

15. lizan con 50 cm³ de agua destilada. La solución etérea

se decanta, se lava con 100 cm³ de agua, se seca en

sulfato de magnesio anhidro y se evapora. Se obtienen

5 g de hidroxietil-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo

[b, g]azocina, en forma de aceite.

20. 5 g de hidroxietil-5 tetrahidro-5,10,

11,12 dibenzo [b, g]azocina bruta se disuelven en 25

cm³ de piridina anhidra. La solución se enfría a -10°,

A esta temperatura se vá vertiendo una solución de

4,53 g de cloruro de metanosulfonilo en 15 cm³ de

25. piridina anhidra. Se forman unos cristales de clorhi-

drato de piridina. Después de 2 horas a -10°, los

productos de la reacción se vierten en 250 cm³ de agua

helada. El aceite que aparece se extrae en dos veces

con 100 cm³ de benceno. La fase bencénica se lava en

30. tres veces con 100 cm³ de ácido clorhídrico acuoso N



- helado, luego en dos veces con 100 cm³ de agua destilada helada. Después de secado en sulfato de sodio, se concentra hasta un volumen de 80 cm³. La solución bencénica obtenida se trata con 40 cm³ de una solución bencénica de dimetilamina (conteniendo 5,7 moles de dimetilamina por litro de solución). La mezcla se calienta durante 17 horas a 100°. Después de enfriamiento, se evapora el benceno. El residuo se vuelve a tratar con 80 cm³ de agua, 150 cm³ de éter y 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33). La solución etérea se lava con 50 cm³ de agua y después se extrae dos veces con 60 cm³ de ácido acético acuoso 2 N. Los extractos acéticos reunidos se lavan con 80 cm³ de éter luego se alcalinizan con lejía de sosa (d = 1,33).
5. El aceite que aparece se extrae dos veces con 50 cm³ de éter. La solución etérea se lava con agua hasta neutralización, se seca en carbonato de potasio anhidro y se evapora. El residuo aceitoso (3,3 g) disuelto en 6 cm³ de etanol, se trata con 4,3 cm³ de una solución etérea de ácido clorhídrico seco (conteniendo 4 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Cristaliza un producto. Después de 4 horas de enfriamiento a 0°, los cristales se olean, se lavan con 5 cm³ de etanol helado y después con 10 cm³ de éter anhidro y se secan en vacío. Se obtienen 3,25 g de clorhidrato de dimetilaminoetil-5 tetrahydro[5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina que funde a 242-244°.
10. Ejemplo - 28.
15. Se prepara una solución que tenga
20. la composición centesimal siguiente:
- 25.

Ejemplo - 28.

30. Se prepara una solución que tenga la composición centesimal siguiente:



- clorhidrato de (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina..... 1,410 g
- N-metilacetamida..... 10 cm3
- Agua destilada.....q.s.p. 100 cm3

Esta solución se acondiciona en

5. ampollas de 2 cm3 en atmósfera de nitrógeno y las ampollas así preparadas, conteniendo 0,025 g de producto activo (calculado en base) se esterilizan por calentamiento a 120° durante 20 minutos.

Ejemplo - 29.

10. Se preparan unos comprimidos que tengan la composición siguiente:

- clorhidrato de (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina..... 0,028 g
- Almidón..... 0,139 g
- 15. - Levilita..... 0,030 g
- Estearato de magnesio..... 0,003 g

Estos comprimidos que pesan 200 mg contienen pues 0,025 g de producto activo, (calculado en base).

20. Ejemplo - 30.

Se preparan comprimidos que tengan la composición unitaria siguiente:

- clorhidrato de (dimetilamino-3' metil-2' propil)-5 tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina..... 0,112 g
- 25. - Almidón..... 0,161 g
- Levilita..... 0,070 g
- Estearato de magnesio..... 0,017 g

Estos comprimidos, que pesan 360 mg, contienen pues 100 mg de producto activo (calculado en base).

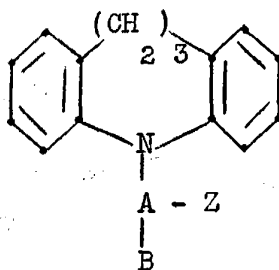
30.



N O T A

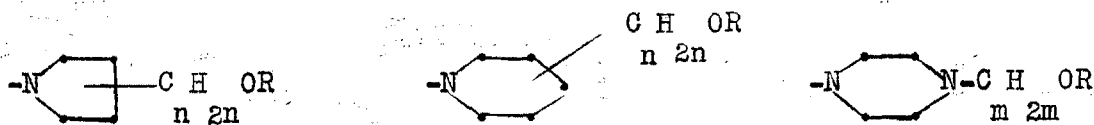
863769

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de patente presentadas en Francia con las fechas y números siguientes: 5 de julio de 1960, N° PV. 852.058. 1 de junio de 1960, N° PV. 863.626 y 2 de junio de 1961, N° PV. 863.760, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA TETRAHIDRO-5,10,11,12 DIBENZO [B,G]AZOCINA"; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1°. - Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina, de la fórmula general



268769

5. en la que Z representa un radical amino, monoalcohil-amino, dialcohilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperacino, N-alcohilpiperacino, alcohil-1 piperidilo o alcohil-1 pirrolidilo unidos a la cadena A por un átomo de carbono del núcleo, uno de los radicales de las fórmulas generales:



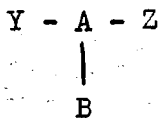
10. en las que R representa un átomo de hidrógeno o un resto hidroxialcohilo inferior, n es igual a 0,1, 2 ó 3 y m es igual a 2 o 3, así como los radicales piperacino, N-alcohilpiperacino, N-hidroxialcohilpiperacino y N-hidroxialcohiloxialcohilpiperacino precedentes cuyos átomos de carbono nucleares llevan uno o varios grupos alcohilos inferiores; A representa



268769

un resto hidrocarbonado trivalente que tiene de 1 á 6 átomos de carbono; B representa un átomo de hidrógeno o un radical Z' o CH Z', eligiéndose Z' en el mismo grupo que Z, caracterizándose dicho

5. procedimiento porque se hace reaccionar sobre la tetrahidro-5,10,11,12 dibenzo [b, g]azocina un éster reactivo de la fórmula general:



en la que Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o alcoholo o arilsulfónico y A, B y Z se definen como anteriormente.

10.

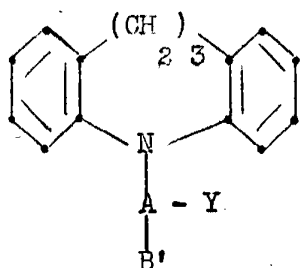
2°. - Procedimiento, según la reivindicación 1°, caracterizándose porque se hace reaccionar un derivado de la fórmula



15.

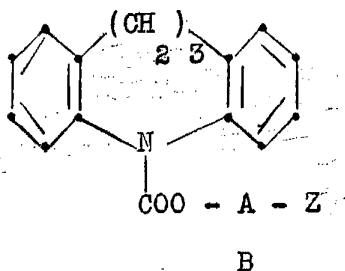
con un compuesto de la fórmula general:

268769



5. en las que los símbolos A, Y, Z tienen el mismo significado que anteriormente y B' representa un átomo de hidrógeno o un radical Y, CH₂ Y, Z' o CH₂ Z', teniendo los símbolos Y y Z' los significados dados anteriormente.

10. 3°.- Procedimiento, según la reivindicación 1°, caracterizándose porque se descaboxila por calentamiento a una temperatura comprendida entre 100 y 220° un compuesto de la formula general:

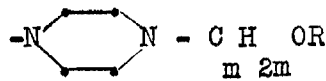


26876

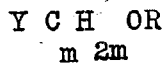


en la que los símbolos tienen los significados dados precedentemente.

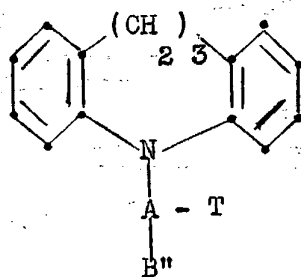
- 4°.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª caracterizándose porque en el caso en que Z y/o Z' representen los radicales de la fórmula:
- 5.



cuyo núcleo piperacina está eventualmente sustituido por uno o varios radicales alcohilos inferiores, por reacción de un éster reactivo de la fórmula:



- o de óxido de etileno o de óxido de propileno con un derivado de la fórmula:
- 10.

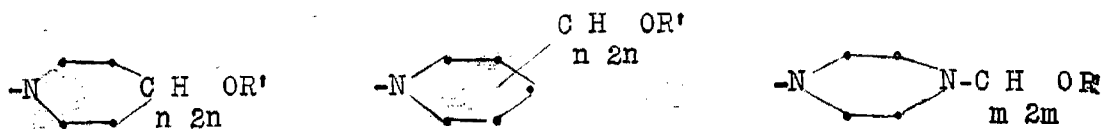




teniendo los símbolos m, R, Y, A, los significados dados anteriormente, representando T el radical piperacino o un radical piperacino sustituido por uno o varios radicales alcohilos inferiores y B'' representa

5. un átomo de hidrógeno o el radical T o el radical $\frac{CH\ T.}{2}$

5°.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque en el caso en que Z y/o Z' representen los radicales de las formulas

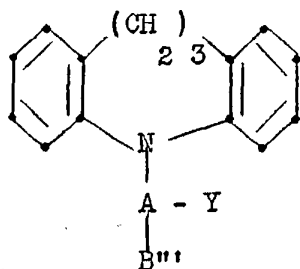


10. en las que R' representa un grupo hidroxialcohilo inferior, n y m tienen los significados dados anteriormente y los átomos de carbono del núcleo piperacina llevan igualmente unos grupos alcohilos inferiores, por reacción de un éster reactivo de fórmula

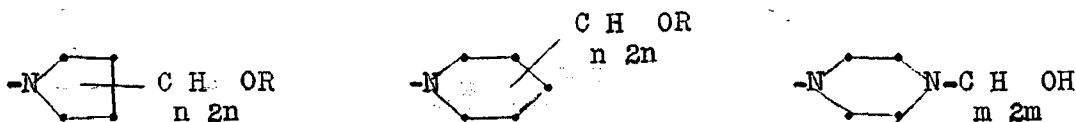


15. o de óxido de etileno o de óxido de propileno con un compuesto de la fórmula

268769



teniendo los símbolos Y, R', A el mismo significado que anteriormente, representando el símbolo Y uno de los grupos



5. pudiendo el núcleo piperacina de este último llevar además uno o varios sustituyentes alcoholos inferiores y representando el símbolo B''' un átomo de hidrógeno o el radical X o el radical CH X, definiendose X como anteriormente.

6°.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª caracterizándose porque se hace reaccionar un ácido, un halogenuro orgánico o un éster sulfúrico o sulfónico con un compuesto según la reivindicación 1°.



1961

7º.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la tetrahydro-5,10,11,12 dibenzo[b,g]azocina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de cuarenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 JUL 1961

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES
RHONE-BOULENC.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
S. A.

268769