

274455



24 MAR. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 9 de Febrero de 1962, con el Núm. 274.455

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AYERST, McKENNA & HARRISON, LIMITED, entidad canadiense, establecida en 1025 Laurentien Boulevard, Saint Laurent, Quebec, Canadá, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-(3'-DIMETILAMINO-2'-METILPROPILO)DIBENZO [a,d] [1,4] -CICLOHEPTADIENO Y SUS SALES FARMACOLOGICAMENTE ACEPTABLES"

Este invento se refiere a derivados de dibenzocicloheptadienos y a su preparación.

Más particularmente, este invento se refiere a la preparación de dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno.

Nuestro invento se refiere también a los isómeros ópticos resueltos de dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno.

Nuestro invento se refiere igualmente al 5-(3'-dimetil-amino-2', 2' - dimetilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]

2744552⁴



-cicloheptadieno y a su preparación. Este compuesto es el metil-homólogo de dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno y presenta propiedades farmacológicas esencialmente análogas.

5 El compuesto dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno posee un cierto número de propiedades farmacológicas útiles. Tiene actividades anti-histamínica y anti-serotonina, junto con una actividad hipotérmica poco importante y una actividad de tipo atropina también pequeña. A una fracción de la dosis necesaria para producir déficits motores, potenciará la narcosis de alcohol etílico y barbiturato. Aumentará los valores de umbral de choque electroconvulsivo y causará una disminución de actividad espontánea. Además, producirá cambios de comportamiento significativos en pruebas de respuesta condi
10 cionadas.
15

Este espectro de efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central hace que el compuesto aparezca de utilidad como droga psicotrópica tanto en el hombre como en los animales. La dosis humana propuesta sería del orden de 100-200 mg/ día, por vía oral.

Una ventaja particular de los compuestos del invento al mostrar un orden excepcionalmente bajo de actividad de tipo atropina, se pone de manifiesto por el reciente trabajo de Harbhajan Singh publicado en la revista American Journal of Psychiatry, vol. 117, pag. 360 (1960). Este trabajo afirma claramente que la actividad de tipo atropina en las drogas psicotrópicas constituye un efecto secundario indeseable.

30 Este compuesto muestra también características de

274455



absorción, después de administración oral, que son muy superiores a las de otros compuestos de este tipo general.

5 Las actividades farmacológicas del compuesto dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno y las de sus sales farmacológicamente aceptables son equivalentes. Los compuestos activos pueden administrarse por vía oral o por inyección.

10 Pueden prepararse composiciones adecuadas para administración oral por inclusión de las sustancias activas con vehículos sólidos convenientes. Pueden prepararse composiciones para inyección mezclando las sustancias activas con líquidos adecuados. En el caso de las sales, se prefieren las soluciones acuosas.

15 Los isómeros ópticos desdoblados de dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno poseen propiedades farmacológicas esencialmente análogas. Son potencialmente útiles como drogas para el sistema nervioso central y como agentes psicotrópicos.

20 El compuesto dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno puede prepararse calentando dl-5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno con ácido yodhídrico, fósforo rojo y ácido acético, y aislando el compuesto deseado.

25 Análogamente, el metil-homólogo de dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno, es decir, el compuesto 5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno, puede prepararse calentando 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadieno con

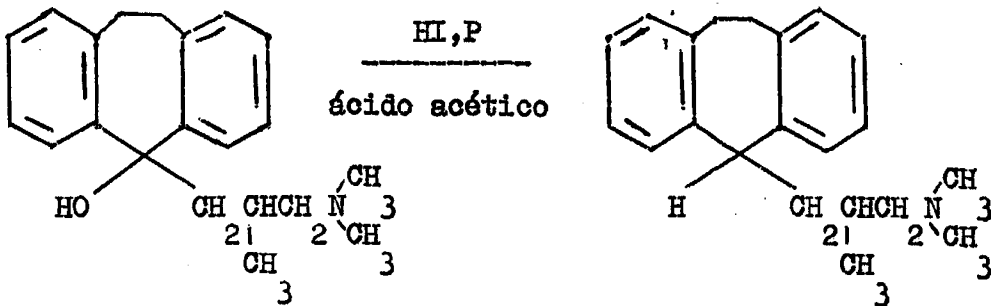
30



una mezcla de ácido yodhídrico, fósforo rojo y ácido acético y aislando el producto deseado por los procedimientos corrientes.

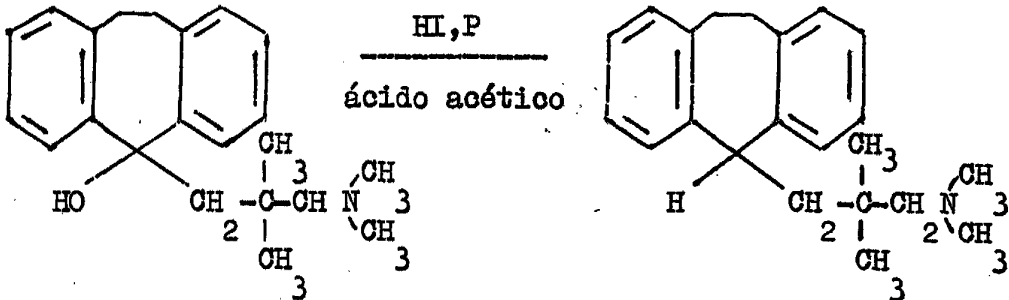
Estas reacciones transcurren como sigue:

5



10

15



20

25

30

Estos nuevos compuestos, dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno y su metilhomólogo 5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno, pueden convertirse en sus sales, farmacológicamente aceptables, disolviendo la base libre en un disolvente apropiado, añadiendo una solución de un ácido farmacológicamente aceptable, y aislando la sal

8-445524



farmacológicamente aceptable.

Al preparar los nuevos compuestos que forman el objeto de este invento, utilizamos, como materiales de partida, los correspondientes 5-hidroxi-compuestos, es decir, 5-hidroxi-5-(3'-dimetilaminopropil-2'-metilpropil) dibenzo $\left[\alpha, \delta \right] \left[1,4 \right]$ -cicloheptadieno y 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo $\left[\alpha, \delta \right] \left[1,4 \right]$ -cicloheptadieno.

Los materiales de partida 5-hidroxilados ópticamente activos pueden prepararse por uno de dos procedimientos diferentes. El primero se funda en la condensación del reactivo de Grignard derivado de cloruro de 3-dimetilamino-2-metilpropilo ópticamente activo con dibenzo $\left[\alpha, \delta \right] \left[1,4 \right]$ -cicloheptadieno-5-ona en solución en tetrahidrofurano. Usando el haluro básico (-) (es decir, levo rotatorio), se obtiene el carbinol (+) (es decir, dextro rotatorio). El haluro básico (-) puede a su vez obtenerse tratando su forma racémica con ácido canfosulfónico (+) (es decir, dextro rotario) y aislando luego el diastereoisómero puro por recristalización repetida. Esta sal se convierte luego en la base libre ópticamente activa por los procedimientos usuales.

El segundo método de preparación de los carbinos ópticamente activos (y que es el más conveniente para el isómero (-)) se funda en el tratamiento del carbinol racémico con un ácido tartárico ópticamente activo. La sal deseada se aísla luego y se recristaliza hasta rotación óptica constante en un disolvente apropiado. La neutralización subsiguiente con álcali da el carbinol. De esta manera, el ácido tartárico (+) da, con rendimien

274455²⁴

to bastante bueno, el carbinol (-); mientras que el ácido (-) da, con rendimiento algo menos satisfactorio, el carbinol (+), junto con una cantidad menor del carbinol (-) derivado de la otra sal diastereoisomérica.

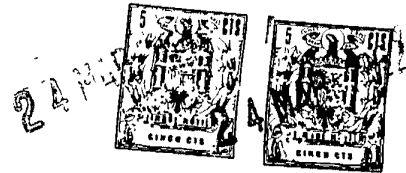
5 El carbinol (+) es decir, la forma dextro rotatoria, da, por tratamiento con ácido yodhídrico, la forma reducida (-), mientras que el carbinol, (-) da el antípoda óptico de esta base, es decir, la forma reducida (+).

10 En los ejemplos ilustrativos que se dan al final se encontrarán nuevos detalles de nuestro procedimiento para la preparación de estos nuevos compuestos. Estos ejemplos dan detalles de nuestro procedimiento para la preparación de dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo $\left[\alpha, d \right] \left[I, 4 \right]$ -cicloheptadieno; de sus sales de adición ácida; de ambos isómeros ópticamente activos de esta base, 15 dextro-rotatorio o levo-rotatorio; sus sales de adición ácida; y la base ópticamente inactiva 5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo $\left[\alpha, d \right] \left[I, 4 \right]$ -cicloheptadieno y sus sales de adición ácida, obteniéndose el intermedio respectivo, 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo $\left[\alpha, d \right] \left[I, 4 \right]$ -cicloheptadieno por introducción del reactivo de Grignard preparado a partir de 20 cloruro de 3-dimetilamino-2',2'-dimetilpropilo y dibenzo $\left[\alpha, d \right] \left[I, 4 \right]$ -cicloheptadieno -5- ona.

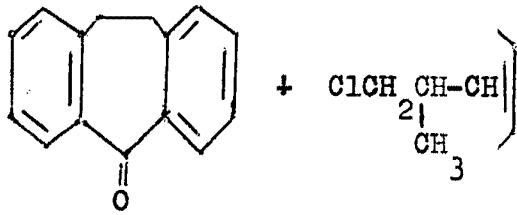
25 El diagrama adjunto indica estas reacciones esquemáticamente.

30

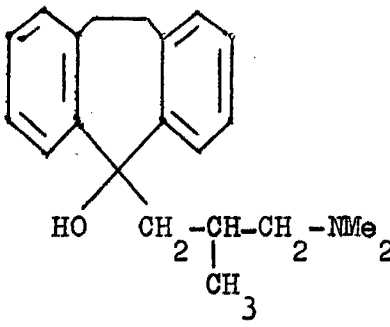
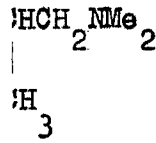
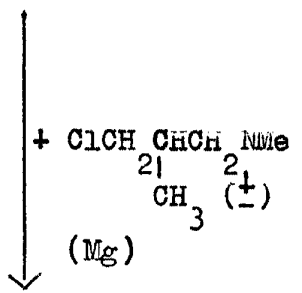
DL -5-(3'-DIMETILAMINO-2'-)



274455

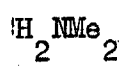


HCl

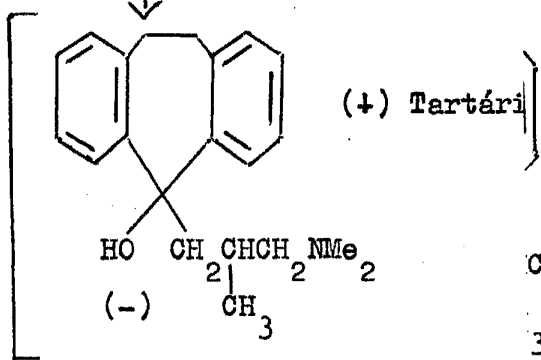
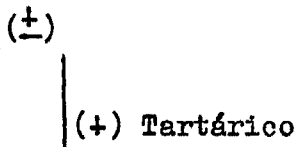


ácido

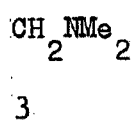
(-) Tartárico



(n secundaria)



HCl



274455



Ejemplo 1

Una mezcla de dl-5-hidroxi-5-(3'-dimetilalino-2'-metilpropil) dibenzo $\left[\alpha, \delta \right] \left[1,4 \right]$ -cicloheptadieno (9,0 gramos, 0,03 moles), ácido yodhídrico al 56 % (45 ml.), fósforo rojo (9 gramos), y ácido acético (150 ml.), se calentó a reflujo durante un período de veinte horas. Se filtró la mezcla caliente y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se lavó por decantación con agua (50 ml.) y luego se agitó con una mezcla de hidróxido sódico acuoso y benceno hasta que se había disuelto completamente. La capa bencénica se lavó con agua y se secó. La evaporación dejó 9 gramos de un aceite amarillo pálido, constituido por dl-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo $\left[\alpha, \delta \right] \left[1,4 \right]$ -cicloheptadieno; λ máx. 267 m μ , $\epsilon = 520$, y λ máx. 275 m μ , $\epsilon = 435$.

El aceite se disolvió en éter seco, se filtró para separar un poco de material insoluble y se trató con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso disuelto en éter. El hidrocioruro del producto resultante se recogió y se recristalizó de una mezcla de isopropanol-éter hasta p; de f; 188-190° C. (desc.)

El análisis confirmó la fórmula empírica $C_{21}H_{28}ClN$

Requerido: C, 76.45; H, 8.56; Cl, 10.75%

Encontrado: C, 76.65; H, 8.49; Cl, 10.87, 10.75%

Ejemplo 2

Se preparó cloruro de 3-dimetilamino -2-metilpropilo ópticamente activo tratando un exceso del haluro racé



24 MAR 1955

mico con ácido canfosulfónico (+) y recristalizando la sal obtenida hasta rotación constante. La sal se volvió a convertir en la base libre; el hidrocloreuro tenía $[\alpha]_D = -19^\circ$ (c = 2; H₂O). Nota: Todas las rotaciones subsiguientes se hicieron en una solución de concentración de 1% en el disolvente apropiado.

El reactivo de Grignard se preparó a partir de este haluro (10,4 gr., 0,077 moles) y magnesio (1,82 gr., 0,075 moles) en tetrahidrofurano. Esta solución se trató con dibenzo $[\alpha, d] [1,4]$ -cicloheptadieno-5-ona, (10,4 gr., 0,05 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas, y se dejó en reposo durante la noche. Se vertió sobre agua de hielo que contenía un exceso de cloruro amónico y se recogió el producto sólido. Después de secar, se recristalizó de acetato de etilo dando 11,9 gr. (77% de rendimiento); p.f. 137-141°C., $[\alpha]_D = +231^\circ$ (CHCl₃). Se efectuó una nueva purificación tratando una solución etanólica de la base con un pequeño exceso molar de ácido tartárico (-). La sal resultante se recristalizó del mismo disolvente dando 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo $[\alpha, d] [1,4]$ -cicloheptadieno (+). La sal de ácido tartárico (-) daba p. de f. 155-156°C.; $[\alpha]_D = +62,4^\circ$ (CH₃OH).

El análisis confirmó la fórmula empírica C₂₅H₃₃NO₇.

Requerido: C, 65.34; H, 7.24%

Encontrado: C, 65.16; H, 7.21%

La sal anterior se convirtió a la base libre tratando con solución acuosa de carbonato sódico. La cristalización del sólido obtenido dió una muestra de 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo $[\alpha, d] [1,4]$ -



cicloheptadieno (+); p.f. 140-141° C. $[\alpha]_D^{20} = + 244,72$ (CHCl₃).

El análisis confirmó la fórmula empírica C₂₁H₂₇NO.

Requerido: C, 81.51; H, 8,80; N, 4.53%

Encontrado: C, 81.34; H, 8,68; N, 4.46, 4.44%

5

La base (+) se caracteriza además por tratamiento con un equivalente de ácido tartárico (+) en etanol. La sal de ácido tartárico (+). base (+) resultante tenía un p.f. 182-183 ° C.; que no cambiaba por recristalización de etanol; $[\alpha]_D^{20} = + 89,0$ (CH₃OH).

10

El análisis confirmó la fórmula empírica C₂₅H₃₃NO₇

Requerido: C, 65.34; H, 7.24%

Encontrado: C, 65.61; H, 7.24%

15

Ejemplo 3

Una suspensión de 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-propil-2'-metilpropil) dibenzo $[\alpha, \beta]$ $[1,4]$ -cicloheptadieno racémico (77,3 gr., 0,25 moles) en etanol caliente (600 ml.) se trató con una solución de ácido tartárico (+) (39,2 gr., 0,26 moles) en el mismo disolvente (150 ml.) y la mezcla se agitó durante un corto tiempo para lograr la disolución completa de la base. Se separó en vacío la mayor parte del disolvente y se añadió acetona (150 ml.), seguido de un poco de éter hasta punto de enturbiamiento. Dejándola en el refrigerador durante varios días, la solución depositó una costra de agujas blancas (37,5 gr.) que, por recristalización de etanol, dió la sal de ácido tartá

20

25

30

27443

24 MAY



rico (+). base (-) ópticamente pura, p.f. 156-157 ° C;

$$[\alpha]_D = - 65,7^\circ \text{ (CH}_3\text{OH)}.$$

El análisis confirmó la fórmula empírica $C_{25}H_{33}NO_7$

Requerido: C, 65.34; H, 7.24%

Encontrado: C, 65.73; H, 7.14%

Esta sal se convirtió en la base libre como se describe en el Ejemplo 2, dando 5-hidroxi-5-(3'-dimetil-amino-2'-metilpropil) dibenzo $[\alpha, \delta]$ $[1,4]$ -cicloheptadie
no (-), p.f. 140-141 ° C. $[\alpha]_D = - 245,1^\circ \text{ (CHCl}_3\text{)}.$

El análisis confirmó la fórmula empírica $C_{21}H_{27}NO.$

Requerido: C, 81.51; H, 8.80; N, 4.53%

Encontrado: C, 81.83; H, 8.71; N, 4.74, 4.49%

Ejemplo 4

El filtrado del que se habían separado los 37,5 gr. de la sal tartrato, según se ha descrito en el Ejemplo 2, se concentró, y la sal residual se convirtió en la base libre por neutralización con solución de carbonato sódico. Una cristalización del producto de acetato de etilo dió 39,7 gr. de alcohol básico de p.f. 148-150 ° C.;
 $[\alpha]_D = + 7,7^\circ \text{ (CHCl}_3\text{)}.$

Este material (39,4 gr., 0,127 moles) se trató con ácido tartárico (-) (20,4 gr., 0,135 moles) como se ha descrito en el Ejemplo 3. El producto (53,6 gr.) por recristalizaciones repetidas de etanol-metanol-nitrometano, dió una muestra de la sal ácido tartárico (-).base (-),



201157 24 MAR

p.f. 184-185° C., $[\alpha]_D = -90,9^\circ$ (CH₃OH).

El análisis confirmó la fórmula empírica C₂₅H₃₃NO₇

Requerido: C, 65.34; H, 7.24; N, 3.05%

Encontrado: C, 65.18; H, 7.22; N, 3.09, 3.03%

5

Esta sal se convirtió en la base (-) que resultó idéntica con el compuesto descrito en el Ejemplo 3.

Los líquidos madre procedentes de las dos primeras recristalizaciones de la sal de ácido tartárico (-) anterior depositaron, por reposo, una sal diferente. Una cristalización de etanol dió 8,4 gr. de la sal ácido tartárico (-).base (+), p.f. 155-156° C; $[\alpha]_D = + 63,5^\circ$ (CH₃OH). La neutralización de esta sal dió la base (+), idéntica con el material descrito en el Ejemplo 2.

15

Ejemplo 5

Una mezcla del carbinol (-) descrito en el Ejemplo 3 (4,0 gr.), ácido yodhídrico (al 56%, 20 ml.), fósforo rojo (4 gr.), ácido acético glacial (80 ml.) y unas pocas gotas de ácido hipofosforoso, se calentó a reflujo durante un período de 18 horas para reducir el carbinol (-). La mezola se filtró mientras estaba todavía caliente y se evaporó en vacío. El residuo se lavó por decantación con un poco de agua, y luego se agitó con una mezcla de hidróxido sódico acuoso y benceno hasta que se había disuelto completamente. La capa bencénica se lavó con agua y se secó. La evaporación dejó 3,4 gr. de un

25

30

274455 24 MAR 1951



aceite (rendimiento,90%), el producto 5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno (+). Este se trató luego con cloruro de hidrógeno en éter. La recristalización del producto de isopropanol dió, después de tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter, hidroclo-
5 ruro de 5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno (+); p.f. 194-195º C.; [α]_D = + 20,8º (H₂O).

El análisis confirmó la fórmula empírica C₂₁H₂₈CLN.
10 Requerido: C, 76.45; H, 8.56; Cl, 10.75%
Encontrado:C, 76.45; H, 8.41; Cl, 10.55, 10.74%

Ejemplo 6

15 El carbinol (+) descrito en el Ejemplo 2 (4,0 gr.) se redujo de una manera idéntica a la descrita en el Ejemplo 5. Se obtuvo así hidrocioruro de 5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno (-);
20 p.f. 194-195º; [α]_D = - 21,4º (H₂O).

El análisis confirmó la fórmula empírica C₂₁H₂₈CLN.
Requerido: Cl, 10.75%
Encontrado:Cl, 10.98, 10.80

25

Ejemplo 7

Una mezcla de 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno (5,0 gr.) ácido yodhídrico (al 56%, 35 ml.), fósforo rojo (7 gr.),

2744552



ácido acético glacial (140 ml.) y unas pocas gotas de ácido hipofosforoso se calentó a reflujo durante 18 horas.

El producto se aisló como se describe en el Ejemplo 5. Se obtuvo un aceite, constituido por el producto 5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno; λ máx. 267 $m\mu$, $\xi = 586$, y λ máx. 275 $m\mu$, $\xi = 526$.

Después de tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter, se obtuvo la sal hidrocioruro de 5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno. Después de recristalización de etanol-éter, esta sal fundía a 169-171° C.

El análisis confirmó la fórmula empírica $C_{22}H_{30}ClN$.

Requerido: C, 76.83; H, 8.79; Cl, 10.31%

Encontrado: C, 76.79; H, 8.71; Cl, 10.17, 10.34%

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en Canadá el 10 de Febrero de 1961, bajo el nº 816.737 y en los Estados Unidos de América el 28 de Agosto de 1961, bajo el nº 134.105, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

NOTA

25

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30 1ª.- Un procedimiento para preparar 5-(3'-dimetil

274455 24



amino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4]-cicloheptadie-
no y sus sales farmacológicamente aceptables, que compren
de tratar 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil)-
dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno con un agente reduc-
tor.

5

22.- Un procedimiento para preparar 5-(3'-dime-
tilamino-2'-metilpropil)-dibenzo [a,d] [1,4] -ciclohep-
tadieno y sus sales farmacológicamente aceptables, que
comprende calentar 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2'-metil-
propil)-dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno con ácido
yodhídrico, fósforo rojo y ácido acético y aislar el com-
puesto así formado.

10

32.- Un procedimiento de preparar 5-(3'-dimetil-
amino-2',2'-dimetilpropil)-dibenzo [a,d] [1,4] -ciclohep-
tadieno y sus sales farmacológicamente aceptables, que com-
prende tratar 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetil-
propil)-dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno, con un agen-
te reductor.

15

42.- Un procedimiento para preparar 5-(3'-dimetil
amino-2',2'-dimetilpropil)-dibenzo [a,d] [1,4] -ciclohep-
tadieno y sus sales farmacológicamente aceptables, que com-
prende calentar 5-hidroxi-5-(3'-dimetilamino-2',2'-dimetil
propil)-dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadieno con ácido yod
hídrico, fósforo rojo y ácido acético y aislar el compues-
to así formado.

20

25

52.- Un procedimiento para preparar 5-(3'-dimetil
amino-2'-metilpropil) dibenzo [a,d] [1,4] -cicloheptadie-
no y sus sales farmacológicamente aceptables.

Tal y como se ha descrito en la memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

30

274455



Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas
a máquina por una sólo de sus caras.

Madrid, 24 MAR. 1962

P. A.
Alberto de Elizaburu
Por Poder,