

278944

PATENTE DE INVENCION

Case 1554.



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento para la obtención de nuevos compues-  
" tos cíclicos básicos ".

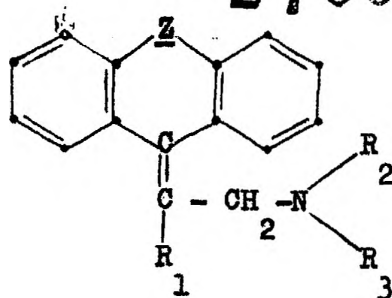
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en:  
BASILEA, Suiza.

La presente invención se refiere a nuevos  
compuestos cíclicos básicos y a un procedimiento para  
su obtención.

Esta invención proporciona compuestos de  
5. fórmula general I,



278944



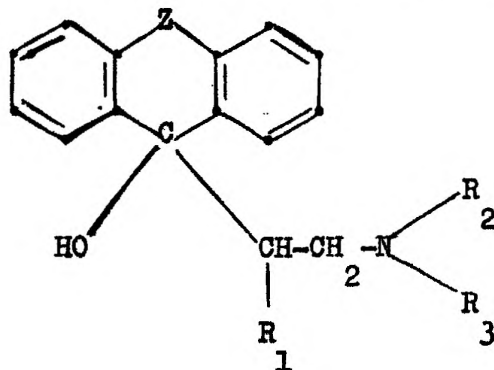
I

- en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> significa un radical alquileo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive en cadena recta, o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> y el átomo de nitrógeno forma un heterociclo que puede contener un átomo de oxígeno como único otro hetero átomo, y Z significa el radical -CH=CH- o -CH-CH-, sus sales de adición ácida y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un vehículo inerte, un compuesto I y/o una sal de adición ácida del mismo.

- 5.
- 10.
- También proporciona esta invención un
15. procedimiento para la producción de compuestos I y sus sales de adición ácida, caracterizado porque un compuesto de fórmula general V,



270244



- en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $Z$  tienen los respectivos significados anteriores, es deshidratado por un método conocido para separar los elementos de agua de un 5-hidroxi-dibenzo-cicloheptatrieno substituído en la posición 5 o un 5-hidroxi-dibenzo-cicloheptadieno substituído en la posición 5, para dar el correspondiente derivado (dibenzo-cicloheptatrieno-5-ilideno) o (dibenzo-cicloheptadieno -5-ilideno); cuando  $Z$  signifique  $-CH=CH-$  y se requiera un compuesto en el que  $Z$  signifique  $-CH-CH-$ , se hidrogena el doble enlace en la posición 10, 11 en forma conocida para hidrogenar un dibenzo-cicloheptatrieno en la posición 10,11 al dibenzo-cicloheptadieno correspondiente y, cuando se requiere una sal de adición ácida, se lleva a cabo la salificación en forma de por sí conocida.
- 5.
- 10.
- 15.

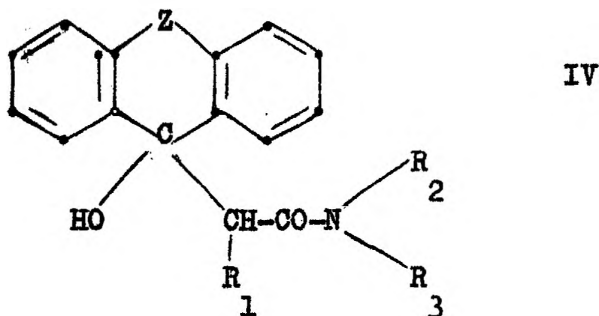
La hidrogenación de cualquier doble enlace presente en la posición 10,11 puede llevarse a cabo ya sea antes o después de la deshidratación.

- La denominación "conocido", tal como se emplea en este caso, indica un método actualmente en uso e descrito en la literatura sobre el asunto.
- 20.



278344

Los compuestos V pueden obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula general IV,

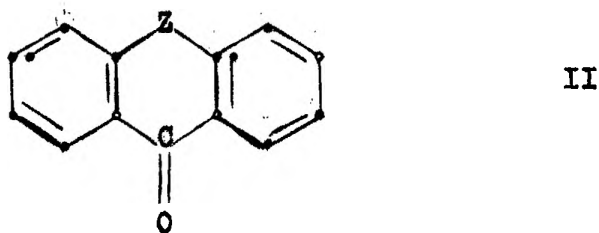


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y Z tienen los respectivos significados anteriores, por un método conocido para re-

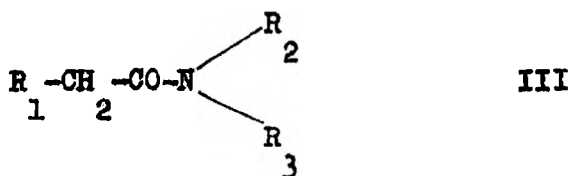
5. ducir una amida a la correspondiente amina. Los compuestos V también están incluidos en la presente invención.

Los compuestos IV pueden producirse condensando un compuesto de fórmula general II,

10.



en la que Z tiene el significado anterior, con un compuesto de fórmula general III,





278944

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los respectivos significados anteriores.

5. Constituyen compuestos III adecuados, por ejemplo los siguientes : la dimetilamida, dietilamida, pirrolidida o morfolida del ácido acético o propiónico, así como N-metil-pirrolidona-(2), N-etil-pirrolidona-(2), N- isopropil-pirrolidona -(2) o N-metil- $\epsilon$ -caprolactama.

10. El procedimiento puede llevarse a cabo, por ejemplo del modo siguiente: Se añade un compuesto II a una suspensión de una amida de metal alcalino, por ejemplo amida sódica o potásica, en el compuesto III, por ejemplo N,N-dimetilacetamida, a una temperatura de 0-15°, habiéndose disuelto dicho compuesto
15. III, en caso de no ser líquido, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano. Luego se mantiene la mezcla a la temperatura ambiente durante otra hora a dos horas. El producto de la reacción se vierte luego en agua, después de lo cual el compuesto IV
20. se desprende.

- El procedimiento también puede llevarse a cabo añadiendo una solución del compuesto III en un disolvente adecuado, por ejemplo una solución de acetilmorfolina, acetilpirrolidina, N-metil-pirrolidona-
25. (2) o N-metil- $\epsilon$ - caprolactama en tetrahidrofurano, a una suspensión de una amida de metal alcalino, por ejemplo amida sódica o potásica en amoníaco líquido y añadiendo luego un compuesto II, disuelto en el mismo disolvente. Con el fin de completar la reacción, se
30. mantiene la mezcla en el punto de ebullición del



278944

amoníaco durante otra hora a dos horas y luego se vierte dentro de una solución de cloruro amónico en amoníaco líquido. Luego se aísla el compuesto IV y se purifica de acuerdo con métodos conocidos en esencia.

5.

La reducción de la amida IV se lleva a cabo preferentemente con hidruro de litio -aluminio en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano. Subsiguientemente se descompone el complejo de la reacción con una solución saturada de sulfato sódico, se separan los compuestos inorgánicos por filtración y el compuesto V se aísla del filtrado por métodos conocidos. El compuesto V puede ser

10.

purificado por cristalización y, si se requiere una sal de adición ácida, se lleva a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico en forma por sí conocida; son ácidos apropiados para este fin los siguientes: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobencico, metanosulfónico, fumarico, gálico e iodhídrico.

15.

20.

La conversión de los derivados 5-hidroxi-dibenzo [a,e]cicloheptatrieno en los correspondientes derivados 5-hidroxi-dibenzo [a,d]ciclohepta [1,4]dieno también está comprendida en el alcance de esta invención. Esto puede llevarse a cabo reduciendo un compuesto V, en el que Z signifique el radical -CH=CH-, al correspondiente compuesto V, en el que Z signifique el radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ . La reducción del doble enlace en la posición 10,11 del compuesto V puede, por ejemplo,

25.

30.



278544

llevarse a cabo con sodio y un alcohol, por ejemplo butanol o metilisobutilcarbinol.

- La deshidratación puede llevarse a cabo, por ejemplo calentando un compuesto V, que puede ser disuelto en ácido acético glacial, con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, o con anhídrido de ácido acético. El compuesto I resultante puede luego ser purificado e aislado de acuerdo con métodos conocidos.
- 5.
10. Los compuestos I, en los que Z significa el radical  $-\text{CH}(\text{Z})-\text{CH}(\text{Z})-$ , pueden obtenerse de los compuestos I, en los que Z significa el radical  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , por medio de la hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio en carbón; de esta manera sólo se reduce el doble enlace en la posición 10,11.
15. A la temperatura ambiente los compuestos I son sólidos cristalinos o líquidos oleosos; forman sales que son cristalinas a la temperatura ambiente.
20. Los compuestos I y V pueden ser usados como compuestos intermedios en la preparación de productos farmacéuticos o tienen por sí mismos propiedades farmacéuticas. Por lo menos algunos de ellos tienen un efecto de inhibición de la histamina y producen un mínimo de efectos laterales indeseables, como por ejemplo sequedad de la boca o cansancio. Por lo menos algunos de los compuestos tienen una acción de inhibición de la tos o son broncodilatadores, por lo que pueden ser usados en el tratamiento de la tos y del asma. Algunos de los compuesto I tienen una acción potenciadora de narcosis, lo cual indica su utilidad como
- 25.
- 30.



278944

neuroplégicos.

Se ha encontrado que el 5-hidroxi-5-(2'-  
dimetil-aminoetil)-dibenzo [a,e]cicloheptatrieno  
tiene una acción antitusiva particularmente pronun-  
ciada.

5.

El 5-(2'-pirrolidino-etilideno)-dibenzo  
[a,e] cicloheptatrieno, el 5-(2'-dimetilaminoetili-  
deno)-dibenzo [a,e]cicloheptatrieno, el 5-(2'-pi-  
rrolidino-etilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4]  
dieno y el 5-(2'-dimetilamino-etilideno)-dibenzo [a,d]  
ciclohepta [1,4]dieno tienen una acción inhibitora  
de la histamina especialmente buena.

10.

En los siguientes ejemplos no limitativos  
todas las temperaturas se expresan en grados centí-  
grados. Los puntos de fusión no están corregidos.

15.

EJEMPLO 1: 5-(2'-dimetilaminoetilideno)-dibenzo [a,e]7  
cicloheptatrieno.

a) Dimetilamida del ácido (5-hidroxi-dibenzo [a,e]7  
cicloheptatrienil-(5) 7-acético.

20.

Se añaden en porciones y a 10°, 10.3 g. de  
dibenzo [a,e] cicloheptatrieno-5-ona (punto de fusión  
89 - 90°), a una suspensión de 4 g. de amida sódica en  
20 cc. de N,N-dimetilacetamida. Después de agitar  
durante 2 horas a la temperatura ambiente, se vierte  
la mezcla de la reacción dentro de 100 cc. de agua y  
se agita durante algún tiempo, solidificándose la  
substancia separada. Se filtra la solución, se lava  
el residuo del filtrado con agua y se cristaliza a  
partir de etanol. La dimetilamida del ácido [5-

25.

30.

hidroxi-dibenzo [a,e] cicloheptatrienil- (5) 7-acético



270944

funde a 156 - 158°.

b) 5-hidroxi-5-(2'-dimetilaminoetil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.

5. Se añade a gotas durante el transcurso de 1/2 hora y a 5°, una solución de 12.2 g. de dimetilamida del ácido [5-hidroxi-dibenzo [a,e] cicloheptatrienil-(5)]-ácetico en 50 cc. de tetrahidrofurano absoluto, a una solución de 2.14 g. de hidruro de litio-aluminio en 40 cc. de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante 2 horas. Seguidamente se enfría la mezcla y se añade lentamente y por gotas, una solución saturada de sulfato sódico hasta que se forme un precipitado. Este se separa por filtración y se hierve dos veces con tetrahidrofurano.

10. Los filtrados combinados se evaporan en un vacío, el aceite restante se disuelve en etanol y la solución se acidifica al indicador rojo Congo con cloruro de hidrógeno etéreo.

15. El hidrocioruro de 5-hidroxi-5-(2'-dimetilaminoetil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno precipitado, se separa por filtración, se disuelve en metanol con fines de purificación y se precipita con éter. El compuesto funde a 245° con formación de espuma.

20. Se calienta al reflujo durante 1 hora, una solución de 9.9 g. de hidrocioruro de 5-hidroxi-5-(2'-dimetilaminoetil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno

c) 5-(2'-dimetilaminoetilideno)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.

25. Se calienta al reflujo durante 1 hora, una solución de 9.9 g. de hidrocioruro de 5-hidroxi-5-(2'-dimetilaminoetil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno

30.



278-44

- en 100 cc. de ácido acético glacial que contenga 40 cc. de ácido clorhídrico. Luego se evapora la solución en un vacío, se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución y se extracta con éter. Después de secar sobre carbonato potásico y de evaporar el éter, se disuelve el aceite restante en metanol y se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico. Después de la evaporación del disolvente en un vacío, se disuelve el residuo en acetona, cristalizando el hidrócloruro de 5-(2'-dimetilaminoetilideno)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno. Se recristaliza a partir de isopropanol.
- Punto de fusión 209 - 211° (descomposición).
- EJEMPLO 2: 5-1'-metil-pirrolidilideno-(3') 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.
15. a) 5-hidroxi-5-1'-metil-2'-oxo-pirrolidil-(3')-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.
- Se disuelven 4.8 g. de amida sódica finamente pulverizada en 25 cc. de N-metil-pirrolidona-
20. (2) mientras se agita y se añaden lentamente a la solución a 0 - 10°, 8.24 g. de dibenzo [a,e] cicloheptatrieno-5-ona (punto de fusión 89 - 90°). Después de agitar durante dos horas a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla de la reacción dentro de
25. 500 cc. de agua, se filtra el precipitado que se separa y se seca en un desecador. Después de recristalizar dos veces de acetona, el compuesto funde a 149 - 151°.



27844

b) 5-hidroxi-5-[1'-metil-pirrolidil-(3')] 7-dibenzo  
[a,e] cicloheptatrieno.

5. Se añaden 7.7 g. de 5-hidroxi-5-[1'-metil-2'-oxo-pirrolidil-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno finamente pulverizado, a una suspensión de 1.85 g. de hidruro de litio-aluminio en 50 cc. de tetrahidrofurano absoluto a 5<sup>o</sup> mientras se agita bien. Se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante 1 hora.
10. A continuación se enfría la mezcla y se añade lentamente y a gotas, una solución saturada de sulfato sódico hasta que se separa un precipitado que puede ser filtrado fácilmente. Este se separa luego por filtración y se hierve dos veces con tetrahidrofurano.
15. Los filtrados combinados se evaporan hasta sequedad en un vacío y se recrystaliza el residuo de etanol. El 5-hidroxi-5-[1'-metil-pirrolidil-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno funde a 147 - 148<sup>o</sup>. Después de cristalizar a partir de etanol el hidrocioruro funde a 266 - 268<sup>o</sup> (descomposición).
- 20.

c) 5-[1'-metil-pirrolidilideno-(3')] 7-dibenzo [a,e]  
cicloheptatrieno.

25. Se satura con cloruro de hidrógeno, mientras se enfría, una solución de 7 g. de 5-hidroxi-5-[1'-metil-pirrolidil-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno en 30 cc. de ácido acético glacial. Luego se añaden 6.8 cc. de anhídrido acético y se calienta la mezcla a 90 - 100<sup>o</sup> durante 4 horas. Luego se evapora la solución en un vacío, se recoge el residuo en agua, se alcaliniza la solución con una solución
- 30.



278944

de hidróxido potásico mientras se enfría y se extrae con benceno. Después de haber secado el extracto sobre carbonato potásico, se evapora el disolvente en un vacío y se cristaliza el residuo a partir de hexano,

5. resultando el 5-[1'-metil-pirrolidilideno-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno, de un punto de fusión de 102 - 104°. Después de cristalizar a partir de etanol, el fumarato ácido funde a 171 - 176° (descomposición).
10. EJEMPLO 3: 5-(2'-morfolino-etilideno)-dibenzo [a,e] 7 cicloheptatrieno.

a) Morfolida del ácido [5-hidroxi-dibenzo [a,e] 7 cicloheptatrienil-(5)] 7-acético.

- Se añaden a porciones, 10.3 g. de dibenzo [a,e] cicloheptatrieno-5-ona (punto de fusión 89-90°), a una suspensión de 4 g. de amida sódica en 20 cc de morfolina acética a 5-10°. Después de la adición de 20 cc. de tetrahidrofurano absoluto, se agita la mezcla durante otra media hora a la temperatura ambiente. Luego se vierte la solución en 500 cc. de agua y se agita durante algún tiempo. Se filtra el precipitado que se separa, se lava con agua, se seca y recristaliza de acetona.
- 15.
- 20.

Punto de fusión 169 - 170°.

- b) 5-hidroxi-5-(2'-morfolinoetil)-dibenzo [a,e] 7 cicloheptatrieno.

- Se añaden a porciones 12.6 g. de morfolida del ácido [5-hidroxi-dibenzo [a,e] cicloheptatrienil-(5)] 7-acético a una solución de 2.1 g. de hidruro de litio-aluminio en 100 cc. de tetrahidrofurano
- 25.
- 30.



278644

- absoluto, a 5 - 10°. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se calienta la mezcla al reflujo durante otra media hora. Luego se enfría la mezcla y se añade lentamente y a gotas, una
5. solución saturada de sulfato sódico hasta que se forma un precipitado. Este precipitado se separa por filtración y se hierve dos veces con tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se evaporan en un vacío y el residuo se recristaliza de acetona.
10. Punto de fusión 154 - 156°.
- o) 5-(2'-morfolino-etilideno)-dibenzo [a,e] 7 cicloheptatrieno.
- Se calienta a reflujo durante 1 hora, la solución de 9 g. de 5-hidroxi-5-(2'-morfolinoetil)-
15. dibenzo [a,e] cicloheptatrieno en 90 cc. de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se evapora la solución en un vacío, se recoge el residuo en acetona, se trata la solución con carbón animal<sup>activado</sup> y se concentra, cristalizando el hidrocloreuro de 5-(2'-morfolino-etilideno)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno. Este recristaliza de acetona, después de lo cual funde a 202 - 204° con descomposición.
- EJEMPLO 4: 5-[1'-metil-hexahidroazepinilideno-(3') 7-dibenzo [a,e] 7cicloheptatrieno.
25. a) 5-hidroxi-5-[1'-metil-2'-oxo-hexahidroazepinil-(3') 7-dibenzo [a,e] 7cicloheptatrieno.
- Se disuelven 2.3 g. de sodio en 100 cc. de amoníaco líquido, añadiéndose una pizca de nitrato de hierro. Se añade a gotas a la solución de la amida
30. sódica, una solución de 7 g. de N-metil - ε-caprolac-



278544

tama en 5 cc. de tetrahidrofurano y después de 10 minutos una solución de 10.3 g. de dibenzo [a,e] cicloheptatrieno-5-ona en 25 cc. de tetrahidrofurano. A continuación se agita la solución de la reacción

5. durante 1 hora a la temperatura de ebullición del amoníaco y luego se vierte dentro de una solución de 5.5 g. de cloruro amónico en 100 cc. de amoníaco líquido. Después de la evaporación del amoníaco, se añade agua al residuo, se separa el compuesto no disuelto por

10. filtración y se cristaliza dos veces a partir de acetona. Punto de fusión 220 - 221°.

b) 5-hidroxi-5-[1'-metil-hexahidroazepinil-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.

Se añaden a porciones 13.1 g. de 5-hidroxi-

15. 5-[1'-metil-2'-oxo-hexahidroazepinil-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno a una solución de 2.3 g. de hidruro de litio-aluminio en 100 cc. de tetrahidrofurano absoluto a 5 - 10°. Se agita la mezcla de la reacción durante dos horas a la temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante otra hora.

20. Luego se añade lentamente y por gotas una solución saturada de sulfato sódico, mientras se enfría bien, hasta que se forma un precipitado. Este se separa por filtración y se hierve dos veces con tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se evaporan luego

25. en un vacío y el residuo resultante se recrystaliza a partir de tetracloruro de carbono y luego de acetato etílico. El compuesto funde a 154 - 155°.



278944

c) 5-[1'-metil-hexahidroazepinilideno-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.

5. Se calienta al reflujo durante 1 hora, la solución de 7 g. de 5-hidroxi-5-[1'-metil-hexahidroazepinil-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno en 70 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Luego se evapora la solución en un vacío, se disuelve el residuo en agua y después de alcalinizar la solución acuosa, se extracta con éter. El extracto de éter, que ha sido
10. secado sobre carbonato potásico, se evapora, se disuelve el aceite restante en metanol, se lleva la solución a un valor pH de 5.5 con bromuro de hidrógeno acuoso y se evapora. Se reocrystaliza el hidrobromuro de 5-[1'-metil-hexahidroazepinilideno-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno dos veces a partir de etanol. Punto de fusión 208 - 210° (descomposición).
- 15.

EJEMPLO 5: 5-(2'-pirrolidino-etilideno)-dibenzo [a,e] 7 cicloheptatrieno.

- a) Pirrolidida del ácido (5-hidroxi-dibenzo [a,e] 7 cicloheptatrienil-(5) 7-acético.
20. Se añaden cuidadosamente 4 g. de amida sódica pulverizada a 25 cc. de pirrolidina acética, desprendiéndose amoníaco. Seguidamente se añaden 10,3 g. de dibenzo [a,e] cicloheptatrieno -5-ona a 0 - 5°
25. mientras se agita bien. Después de la adición de 20 cc. de tetrahidrofurano, se agita la mezcla a una temperatura de 10°, adquiriendo ésta un color violeta vivo después de 15 a 20 minutos, habiendo tenido inicialmente un color rojo claro. Luego se vierte la solución inmediatamente dentro de 500 cc. de agua, se neu-
- 30.

-5 JUL



278844

traliza con ácido acético glacial y se separa el precipitado por filtración después de cierto tiempo. El compuesto secado se recrystaliza a partir de acetona. Punto de fusión 138 - 140°.

5. b) 5-hidroxi-5-(2'-pirrolidinoetil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.

Se añaden, a porciones, 8.5 g. de pirrolidina del ácido [5'-hidroxi-dibenzo [a,e] cicloheptatrienil (5)]acético a una solución de 1.5 g. de hidruro de litio-aluminio en 60 cc. de tetrahidrofurano a 5 - 10°. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se calienta la mezcla al reflujo durante otra hora. Se añade lentamente y a gotas una solución saturada de sulfato sódico a la solución enfriada hasta que se forma un precipitado. Este se separa por filtración y se hierve dos veces con tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se evaporan y el residuo se recrystaliza a partir de acetona. Punto de fusión 153 - 155°.

20. c) 5-(2'-pirrolidino-etilideno)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.

Se calientan al reflujo durante 1 hora 3,6 g. de 5-hidroxi-5-(2'-pirrolidinoetil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno con 35 cc. de ácido acético glacial que ha sido saturado con cloruro de hidrógeno. Seguidamente se evapora la solución hasta sequedad en un vacío. El residuo resultante se disuelve en acetona que contenga 10 % de agua y se añade éter húmedo, cristalizando el hidrocioruro de 5-(2'-pirrolidino-etilideno)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno con 1 mol



278944

de agua de cristalización. Se recristaliza el compuesto disolviendo en acetona que contenga 10 % de agua y añadiendo éter húmedo. Punto de fusión 108-120° (desprendiéndose agua de cristalización).

5. EJEMPLO 6: 5-(dimetilamino-isopropilideno)-dibenzo  
[a.e 7 cicloheptatrieno.

a) Dimetilamida del ácido  $\alpha$ -[5-hidroxi-dibenzo  
[a.e 7cicloheptatrienil-(5) 7-propiónico.

Se disuelven 2.3 g. de sodio en 100 cc. de amoníaco líquido con adición de una pizca de nitrato de hierro. Se añade una solución de 5,5 g. de dimetilamida del ácido propiónico en 5 cc. de tetrahidrofurano y después de 10 minutos una solución de 10,3 g. de dibenzo [a,e] cicloheptatrieno-5-ona en 25 cc. de tetrahidrofurano, a la solución de amida sódica. La solución de la reacción se agita luego durante 1 hora a la temperatura de ebullición del amoníaco y se añade luego 5.5 g. de cloruro amónico. Después de la evaporación del amoníaco se agita el residuo con agua, se separa el precipitado por filtración y se cristaliza el compuesto a partir de acetona. Punto de fusión 198 - 200° (descomposición).

20. b) 5-hidroxi-5-(1'-dimetilamino-isopropil)-dibenzo  
25. [a.e 7 cicloheptatrieno.

Se añaden, a porciones, 10.5 g. de dimetil-amida del ácido  $\alpha$ -[5-hidroxi-dibenzo [a,e]cicloheptatrienil-(5)]-propiónico a una solución de 1.95 g. de hidruro de litio-aluminio en 10 cc. de tetrahidrofurano a aproximadamente 5°. Después de

30.



- agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, se calienta la mezcla al reflujo durante otra hora. Se añade lentamente y a gotas, una solución saturada de sulfato sódico a la solución enfriada hasta
5. que se forma un precipitado. Este se separa por filtración y se hierve dos veces con tetrahidrofurano. Se evaporan los filtrados combinados. El residuo que cristaliza lentamente, es recristalizado a partir de hexano. El compuesto funde a 95 - 96°.
10. c) 5-(dimetilamino-isopropilideno)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno.

- Se calientan al reflujo durante 1 hora, 6 g. de 5-hidroxi-5- (1'-dimetilamino-isopropil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno con 60 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Se evapora la solución en un vacío y se disuelve el residuo en agua. Se extrae la solución con éter después de haberla alcalinizado. Después de secar sobre carbonato potásico, se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en
15. etanol. Luego se añade la cantidad calculada de ácido fumárico a la solución etanólica y se hace disolver el compuesto calentando durante corto tiempo. Al enfriar, cristaliza inmediatamente el fumarato ácido de
20. 5-(dimetilamino-isopropilideno)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno. Después de recristalizar a partir de
25. etanol el fumarato ácido funde a 186 - 188° (descomposición).



EJEMPLO 7: 5-(2'-dimetilaminoetilideno)-dibenzo

[a,d]ciclohepta [1,4] dieno.

a) Dimetilamida del ácido {5-hidroxi-dibenzo [a,d] cicloheptal [1,4] dienil -(5)} -acético.

5. Se añade a gotas una solución de 5.2 g. de N,N-dimetilacetamida en 5 cc. de tetrahidrofurano y luego una solución de 10,4 g. de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4]-dieno-5-ona (punto de fusión 34-35°) en 20 cc. de tetrahidrofurano, a una solución
10. de 4 g. de amida sódica pulverizada en 100 cc. de amoníaco líquido. Luego se agita la mezcla durante 1 hora al punto de ebullición del amoníaco, seguidamente se vierte la mezcla de la reacción dentro de una solución de 5.5 g. de cloruro amónico en 100 cc.
15. de amoníaco líquido y se evapora el amoníaco. Se vierte el residuo resultante dentro de 200 cc. de agua y el compuesto que cristaliza después de algún tiempo se separa por filtración. Después de recristalizar a partir de etanol, el compuesto deseado funde a 103 - 104°.

b) 5-hidroxi-5-(2'-dimetilaminoetil)-dibenzo [a,d] cicloheptal [1,4] dieno.

25. Se añaden 14.77 g. de dimetilamida del ácido {5-hidroxi-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienil-(5)} -acético, a 0 - 10°, a una suspensión de 2.85 g. de hidruro de litio -aluminio en 100 cc. de tetrahidrofurano. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se hierve al reflujo durante 1 hora. Seguidamente se añade una solución saturada de sulfato sódico,
- 30.



8944

- a gotas y mientras se enfría bien, hasta que se forma un precipitado. Este se separa por filtración y se hierve dos veces con tetrahidrofurano. Se evaporan los filtrados combinados en un vacío,
5. se disuelve el residuo en 30 cc. de etanol y se acidifica la solución con cloruro de hidrógeno etéreo, cristalizando inmediatamente el hidrocioruro de 5-hidroxi-5-(2'-dimetilaminoetil)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno. Después de recrystalizar
10. a partir de etanol, la sal funde a 231 - 232° (descomposición).
- c) 5-(2'-dimetilaminoetilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.
- Se calienta al reflujo durante 1 hora una
15. solución de 6 g. de hidrocioruro de 5-hidroxi-(2'-dimetilaminoetil)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno en 60 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Seguidamente se evapora la solución en un vacío y se cristaliza el residuo resultante a partir de acetona/éter y luego a partir de isopropanol. El hidrocioruro funda a 209 - 211° (descomposición).
20. EJEMPLO 8: 5-(2'-morfolinoetilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.
- a) Morfolida del ácido {5-hidroxi-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienil- (5)} -acético.
25. La morfolida del ácido {5-hidroxi-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienil- (5)} -acético deseada, que tiene un punto de fusión de 151 - 152° cuando es cristalizada a partir de acetona, se obtiene a partir de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno-
- 30.



278944

5-ona y morfolina acetilica en forma análoga a la es-  
crita en el ejemplo 7 a).

b) 5-hidroxi-5-(2'-morfolinoetil)-dibenzo [a,d] 7  
ciclohepta [1,4] 7 dieno.

5. El compuesto deseado se obtiene por re-  
ducción de morfolido del ácido {5-hidroxi-dibenzo  
[a,d] ciclohepta [1,4] dienil-(5)}-acético con  
hidruro de litio-aluminio en forma análoga a la des-  
crita en el ejemplo 7 b). Punto de fusión 157 - 158<sup>o</sup>  
de acetona.

10.

c) 5-(2'-morfolinoetilideno)-dibenzo [a,d] 7 ciclo-  
hepta [1,4] 7 dieno.

15. Se calienta 5-hidroxi-5- (2'-morfolino-  
etil)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno con  
ácido clorhídrico concentrado en forma análoga a la  
descrita en el ejemplo 7 c). El hidrocloreuro del  
compuesto deseado funde a 211 - 213<sup>o</sup> (descomposición).  
después de recristalizar a partir de acetona.

EJEMPLO 9: 5-(2'-pirrolidinoetilideno)-dibenzo-  
[a,d] 7 ciclohepta [1,4] 7 dieno.

20.

a) Pirrolidida del ácido {5-hidroxi-dibenzo [a,d] 7  
ciclohepta [1,4] 7 dienil-(5)}-acético.

25. Se añade a gotas una solución de 10.4 g.  
de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno-5-ona  
(punto de fusión 34 - 35<sup>o</sup>) en 10 cc. de tetrahidro-  
furano, a una suspensión de 4 g. de amida sódica pul-  
verizada en 20 cc. de pirrolidina acetilica a 5<sup>o</sup>.  
Se agita la mezcla durante 20 minutos a 10<sup>o</sup>, se vier-  
te dentro de 200 cc. de agua y el compuesto que pre-  
cipita se recoge en éter, Se seca la solución etérea

30.

278944



sobre sulfato magnésico después de sacudir 3 veces con agua y se evapora. Luego se trata el residuo con hexano, después de lo cual cristaliza el compuesto. Punto de fusión 97 - 98° de isopropanol.

5. b) 5-hidroxi-5-(2'-pirrolidinoetil)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.

Se obtiene el compuesto deseado por reducción de pirrolidida del ácido {5-hidroxi-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienil -(5)} acético con hidruro de litio-aluminio en forma análoga a la descrita en el ejemplo 7 b). Punto de fusión 147 - 148° de acetona.

10.

- c) 5-(2'-pirrolidinoetilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.

15.

Se calienta 5-hidroxi-5-(2'-pirrolidinoetil)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno con ácido clorhídrico concentrado en forma análoga a la descrita en el ejemplo 7 c) para producir el compuesto deseado. Después de recrystalizar a partir de acetona, el hidrocioruro funde a 193 - 195° (descomposición).

20.

EJEMPLO 10: 5-[1'-metil-pirrolidilideno-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.

25.

- a) 5-hidroxi-5-[1'-metil-pirrolidil-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.

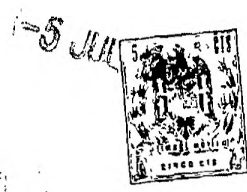
Se añade a gotas una solución de 10,4 g. de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno-5-ona en 10 cc. de tetrahidrofurano, a una suspensión de 4 g. de amida sódica pulverizada en 20 cc. de N-metil-pirrolidona - (2) a 5°. Se agita la mezcla durante

30.



270045

- 20 minutos a 10° y se vierte luego la mezcla de la reacción dentro de 200 cc. de agua. El compuesto que cristaliza después de agitar durante algún tiempo se separa por filtración y se recristaliza a partir de
5. etanol y acetato etílico. Resulta una combinación molecular consistente de 2 mol de 5-hidroxi-5-[1'-metil-2'-oxo-pirrolidil-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y 1 mol de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno-5-ona, que funde a 113 - 114°.
10. Se añaden 6.3 g. de esta combinación a una suspensión de 1.2 g. de hidruro de litio-aluminio en 50 cc. de tetrahidrofurano a 5°. Se agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente, luego se calienta el reflujo durante 1 hora, se enfría y se añade lentamente y a gotas, una solución saturada de sulfato sódico
15. hasta que se forma un precipitado, que puede ser separado fácilmente por filtración. Este precipitado se separa por filtración y se hierve 3 veces con tetrahidrofurano. Se evaporan los filtrados combinados y
20. se recristaliza el residuo a partir de acetona. Punto de fusión 148 - 149°.
- b) 5-[1'-metil-pirrolidilideno-(3')] 7-dibenzo [a,d] 7 ciclohepta [1,4] dieno.
- Se calienta 5-hidroxi-5- [1'-metil-pirrolidil-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno con ácido clorhídrico concentrado, en forma análoga a la descrita en el ejemplo 7 c) con el fin de producir el compuesto deseado. El hidrocloreuro funde a 274 - 276° (descomposición) después de recristalizar a partir de etanol.
- 30.



EJEMPLO 11: 5-[1'-metil-pirrolidilideno-(3')]7-dibenzo [a,d]ciclohepta [1.4] dieno.

Una solución de 1 g. de 5-[1'-metil-pirrolidilideno-(3')]7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno (producido de acuerdo con el ejemplo 2 o) en 25 cc. de etanol, se sacude con 200 mg. de catalizador de paladio en carbón (10 %) e hidrógeno, con lo cual se absorbe lentamente 1 mol de hidrógeno. Luego se filtra el catalizador, se evapora la solución en un vacío, se recoge el residuo en acetona y se acidifica con cloruro de hidrógeno etéreo, cristalizando inmediatamente el hidrocloreuro. Se recristaliza dos veces a partir de etanol. Punto de fusión 274 - 276° (descomposición).

15. EJEMPLO 12 : 5-(1'-dimetilamino-isopropilideno)-dibenzo [a,d]ciclohepta [1.4] dieno.

a) 5-hidroxi-5-(1'-dimetilamino-isopropil)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1.4] dieno.

Se añaden lentamente 5 g. de sodio a una solución hirviente de 5 g. de 5-hidroxi-5-(1'-dimetilamino-isopropil)-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno (producido de acuerdo con el ejemplo 6), en 150,cc. de metil-isobutil-carbinol. Cuando se ha disuelto el sodio, se sacude la mezcla de la reacción fría con agua hasta que el agua de una reacción neutral. Después de evaporar el metil-isobutil-carbinol en un vacío, se disuelve el residuo en acetona y se acidifica la solución con cloruro de hidrógeno etéreo. El hidrocloreuro, que resulta en forma cristalina, se separa por filtración y se recristaliza a partir de etanol/



2014

éter. Punto de fusión 242° (descomposición).

b) 5-(1'-dimetilamino-isopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.

5. Se calienta hidrocloreuro de 5-hidroxi-5-(1'-dimetilamino-isopropil)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno con ácido clorhídrico concentrado en forma análoga a la descrita en el ejemplo 7 c) con el fin de producir el compuesto deseado. Después de re-cristalizar a partir de isopropanol, el hidrocloreuro
10. funde a 213 -214°.

EJEMPLO 13: 5-[1'-metil-hexahidroazepinilideno-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.

- a) 5-hidroxi-5-[1'-metil-hexahidroazepinil-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.
- 15.

Se reduce 5-hidroxi-5-[1'-metil-hexahidroazepinil-(3')] 7-dibenzo [a,e] cicloheptatrieno (producido de acuerdo con el ejemplo 4) con sodio y metilisobutil-carbinol en forma análoga en la descrita en el ejemplo 12 con el fin de producir el compuesto deseado.

Hidrocloreuro : punto de fusión 234 - 237° (descomposición a partir de etanol. Este es higroscópico.

- b) 5-[1'-metil-hexahidroazepinilideno-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno.
- 25.

Se produce el compuesto deseado calentando hidrocloreuro de 5-hidroxi-5-[1'-metil-hexahidroazepinil-(3')] 7-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno con ácido clorhídrico concentrado en forma análoga a la descrita en el ejemplo 7 c). El hidrocloreuro funde

30.



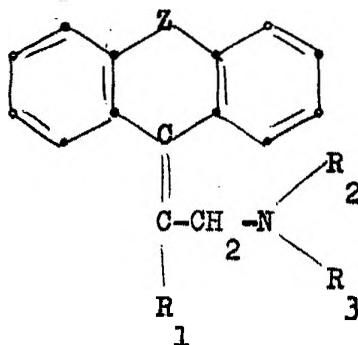
2344

a 196 - 197<sup>2</sup> (descomposición) después de recristalizar a partir de isopropanol/éter.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza
5. 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 este
10. invento se refiere a una solicitud de Patente presentada en Suiza nº 7940/61 con fecha 6 de julio de 1.961, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido
15. invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España : " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS CICLICOS BASICOS"; caracterizándose por lo siguiente.

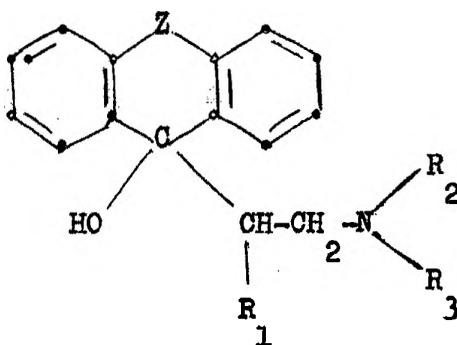
- 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención
20. de nuevos compuestos cíclicos básicos que se ajustan a la fórmula general I,





273944

- en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, cada uno de  $R_2$  y  $R_3$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o  $R_2$  junto con  $R_3$  significa un radical alquileno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive en cadena recta, o  $R_2$  junto con  $R_3$  y el átomo de nitrógeno forma un heterociclo que puede contener un átomo de oxígeno como único otro hetero átomo, y  $Z$  significa el radical  $-CH=CH-$  o  $-CH_2-CH_2-$ , y sus sales de adición ácida, caracterizado porque un compuesto de fórmula general V,



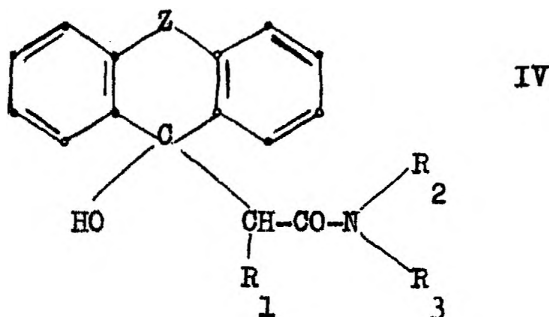
15. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $Z$  tienen los respectivos significados anteriores, es deshidratado por un método conocido para separar los elementos de agua de un 5-hidroxi-dibenzo-cicloheptatrieno substituído en la posición 5 o un 5-hidroxi-dibenzo-cicloheptadieno, substituído en la posición 5, para dar el correspondiente derivado (dibenzo-cicloheptatrieno-5-ilideno) o (dibenzo-cicloheptadieno-5-ilideno), y, cuando se requiere una sal de adición ácida, se lleva a cabo la salificación en forma de por sí conocida.



278944

5. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, en el que cuando Z signifique -CH=CH- y se requiera un compuesto en el que Z signifique -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-, se hidrogena el doble enlace en la posición 10,11 en forma conocida para hidrogenar un dibenzo-cicloheptatrieno en la posición 10,11 al correspondiente dibenzo-cicloheptadieno.

10. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª en el que se produce el compuesto V reduciendo un compuesto que es de fórmula general IV,

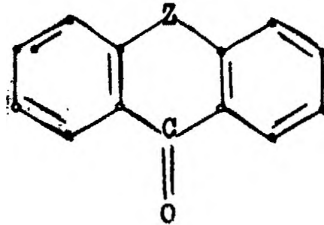


15. en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y Z tienen los respectivos significados señalados en la reivindicación 1ª, por un método conocido para reducir una amida a la correspondiente amina.

20. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3ª, en el que se produce el compuesto IV condensando un compuesto de fórmula general II,

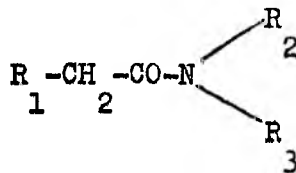


278944



II

en la que Z tiene el significado anterior, con un compuesto de fórmula general III,



III

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los respectivos significados señalados en la reivindicación 1ª.

5. 5ª.- " Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos cíclicos básicos "; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veintinuevo hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid,

1962

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY