

25 FEB. 1963



P - 24.027

"Quaternization"

284508

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 25 de Enero de 1963, con el N° 284,508

en

ESPAÑA

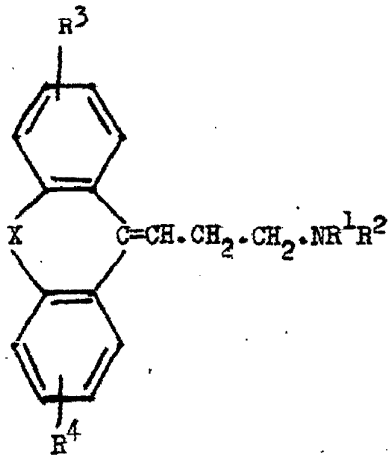
por VEINTE años

a nombre de KEFALAS A/S, entidad danesa, establecida en
Ottiliavej 7, Copenhague-Valby, Dinamarca, por:

"UN METODO DE PRODUCIR AMIDAS ORGANICAS"

El presente invento se refiere a la producción de
compuestos de la fórmula estructural general

5



10



donde X designa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ designa un grupo mono-alcohol(bajo)amino, un grupo di-alcohol(bajo) amino, o el radical de una amina heterocíclica saturada de cinco miembros o de seis miembros, y R^3 y R^4 designan cada uno hidrógeno, halógeno, un grupo alcohol bajo, o un grupo alcoholoxi bajo, así como sus sales por adición de ácido.

Los compuestos de Fórmula (I) donde X designa $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ y $-\text{NR}^1\text{R}^2$ designa un grupo mono-alcohol(bajo)amino o una piperazina o un radical N^+ hidroxí-alcohol(bajo)-piperazina, son compuestos que hasta ahora eran desconocidos y estos compuestos están incluidos per se dentro del alcance del presente invento.

Los compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición de ácido de los mismos son productos de utilidad terapéutica y poseen propiedades farmacodinámicas valiosas, que les hacen particularmente convenientes como anti-depresivos en el tratamiento de pacientes psicóticos. Así, por ejemplo, se ha demostrado que los compuestos de Fórmula (I) se caracterizan en el tratamiento de pacientes que sufren de depresiones, especialmente de carácter endogénico.

Cuando los compuestos de Fórmula (I) están asimétricamente sustituidos en los anillos fenilo, pueden existir como dos isómeros geométricos del tipo cis-trans, cuyos isómeros, aunque son análogos, no son idénticos con respecto a sus propiedades farmacodinámicas. Los isómeros pueden separarse de acuerdo con el procedimiento corriente en esta técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales por adición de ácido pueden administrarse por vía oral y por vía paren-



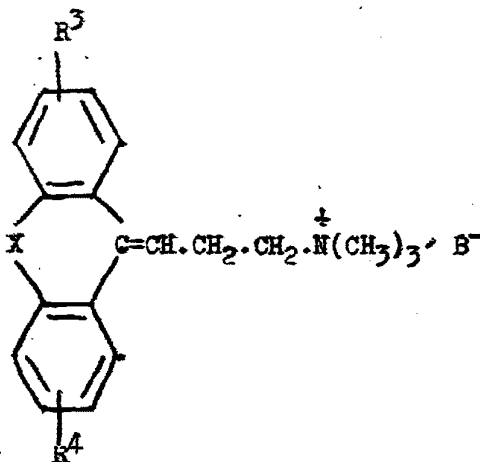
teral, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones para inyección.

El invento se refiere además a un método particular para la preparación de compuestos de Fórmula (I), por el cual un compuesto de amonio cuaternario de la fórmula general:

5

10

15



donde X, R³ y R⁴ significan lo mismo que se dijo antes, y B⁻ representa un anión inorgánico, tal como I⁻, Br⁻, Cl⁻, 1/2 SO₄ - - , o análogo, se hace reaccionar con una amina de la fórmula HNR¹ R², donde . NR¹ R² tiene la significación dada arriba, después de lo cual el compuesto resultante de la Fórmula (I) puede aislarse como base libre o en forma de una sal por adición de ácido, y, en el caso de que dicho compuesto de Fórmula (I) o sal por adición de ácido así producido sea una mezcla de isómeros geométricos, pueden aislarse sus isómeros individuales, si se desea, por procedimientos ya conocidos para la separación y aislamiento de tales isómeros.

20
25
30

En la Fórmula (I) precedente, y en otras partes de



esta descripción, los términos alcohol bajo y alcoholoxi bajo se refieren a radicales alcohol o alcoholoxi que contienen hasta ocho átomos de carbono, inclusive, y preferiblemente no más de tres átomos de carbono, que pueden tener estructura de cadena normal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, hexoxi, heptoxi, o análogo.

Como ejemplos representativos de radicales en que R^1 y R^2 juntamente con el átomo de nitrógeno en la fórmula I representan un radical amina heterocíclico de cinco o seis miembros, saturado, pueden mencionarse los radicales pirrolidina, piperidina, morfolina, tiamorfolina, piperazina, N' -alcohol(bajo)-piperazina, N' -hidroxi-alcohol(bajo)-piperazina, C-metil derivados de los mismos, y radicales análogos. Los radicales N' -hidroxi-alcohol(bajo)-piperazina pueden representarse por la fórmula parcial: N- alquileno (bajo)-OH, donde el radical alquileno bajo es normal o ramificado, y es un radical alcohol bajo menos un átomo de hidrógeno, y el grupo hidroxilo puede ser primario, secundario o terciario.

El método del invento se distingue por sí mismo porque permite la preparación de compuestos valiosos de fórmula (I), que no son accesibles por métodos conocidos para la preparación de compuestos de estructura análoga.

Al poner en práctica el método del invento, se prefiere emplear un exceso considerable del reaccionante amina de la fórmula HNR^1 y R^2 y, en algunos casos, es conveniente utilizar este reaccionante amina en una cantidad suficiente para que sirva como disolvente para la reacción.



Sin embargo, pueden emplearse con la misma facilidad otros disolventes inertes, tal como etanol, benceno, tolueno, o análogo.

5 Los reaccionantes se mezclan convenientemente y su reacción se favorece por la aplicación de calor externo con el fin de asegurar un tiempo de reacción razonable y conversiones satisfactorias. Es conveniente que la temperatura sea de 100 grados centígrados por lo menos, y a veces más alta. Por la misma razón, y especialmente cuando 10 el reaccionante amina es completamente volátil, la reacción puede realizarse bajo presión, por ejemplo, en autoclave.

15 El tiempo empleado para la reacción puede variar dentro de límites considerables, pero, lo mismo que la temperatura y otros factores, tendrá una influencia acusada sobre las conversiones y los rendimientos. Se ha encontrado que los períodos de reacción de veinte a cuarenta y ocho horas son totalmente satisfactorios, pudiendo utilizarse períodos más cortos y más largos, que conducen, 20 respectivamente, a conversiones y rendimientos algo menores, y no suponen ningún mejoramiento apreciable con respecto a los que se alcanzan cuando se utilizan períodos de reacción más cortos.

25 Se ha demostrado que es especialmente ventajoso añadir un poco de agua a la mezcla de reacción o emplear una amina de la fórmula HNR^1R^2 que no sea anhídrica. En algunos casos, esto puede conducir a rendimientos considerablemente mejorados y mayor pureza de los productos finales.

30 Cuando los compuestos de Fórmula I están asimétricos



7
camente sustituidos en el sistema anular, pueden obtenerse de la reacción en forma de una mezcla de sus isómeros cis-trans. Es conveniente separar dichas mezclas en sus isómeros individuales, ya que, como se ha dicho antes, estos se diferencian a menudo con respecto a sus efectos farmacodinámicos. La separación de los isómeros se realiza convenientemente por una cristalización fraccionada que, en lo que se refiere a los compuestos de Fórmula I, puede verificarse sobre la base libre o sobre sus sales por adición de ácido, siendo posible, en general, encontrar un disolvente en que las solubilidades de los isómeros difieren en un grado apropiado.

15 Por razones obvias, cuando se aísla cualquiera de los compuestos de Fórmula I en forma de una sal por adición de ácido, se selecciona preferiblemente el ácido de manera que contenga un anión que sea no tóxico y farmacológicamente aceptable, al menos en dosis terapéuticas usuales. Son sales por adición de ácido representativas: hidroclo-
20 ruros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, lactatos, maleatos, citratos, tartratos y bitartratos, succinatos, oxalatos, metanosulfonatos y etanosulfonatos. Si se desea, pueden emplearse otras sales por adición de ácido que son igualmente adecuadas. Por ejemplo, pueden emplearse también como ácidos formadores de sal por adición de ácido, los siguientes: fumárico,
25 benzoico, salicílico, bismetilenosalicílico, propiónico, glucónico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, benzenosulfónico, y sulfónicos. Aunque es preferible aislar los productos del procedimiento del invento en forma de

24508



una sal por adición de ácido, sólida o cristalina, si, por cualquier razón, se desea obtener una de estas aminas en forma de su base libre, ésto se hace ordinariamente de acuerdo con procedimientos corrientes, por ejemplo realizando la reacción de intercambio de amina en un disolvente y evaporando después el disolvente para obtener el producto de reacción en forma de un residuo, generalmente un aceite, o disolviendo el hidrocloruro aislado u otra sal en agua, tratando con una base tal como amoniaco, hidróxido amónico, carbonato sódico u otro material alcalino conveniente, extrayendo la base liberada con un disolvente adecuado, por ejemplo, benceno, secando el extracto, y evaporando a sequedad en vacío o destilando fraccionadamente.

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo únicamente y no limitativo.

Ejemplo 1. 9-gamma-metilaminopropilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno y su hidrocloruro.

Se disuelven 150 gramos del meto-yoduro de 9-gamma-dimetilaminopropilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno, que funde a 167-171 grados centígrados, preparado por cuaternización de 9-gamma-dimetilaminopropilideno-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno con exceso de yoduro de metilo en etanol, en 200 mililitros de metilamina líquida y diez mililitros de agua, y la mezcla se calienta durante dieciséis horas a 140 grados centígrados en un autoclave. Después se agregan cincuenta mililitros de solución de hidróxido sódico al 25%, y la mezcla se calienta sobre baño de vapor, agitando, hasta que se evapora por completo el exceso de metilamina. El residuo de si-



7
suelve en 600 mililitros de éter, y se añade ácido clor-
hídrico 1 N, agitando, en un embudo de separación, a un
pH de 4-5. La capa acuosa se separa y se añade exceso de
hidróxido sódico acuoso, después de lo cual se extrae la
5 mezcla con éter en un embudo de separación. Se separa la
fase etérea, se seca sobre carbonato potásico y se evapo-
ra a sequedad sobre un baño de vapor. El residuo se di-
suelve en 100 mililitros de acetona y la solución se neu-
traliza añadiendo gota a gota una solución de cloruro de
10 hidrógeno en éter. Después de enfriar y al cabo de algún
tiempo de reposo, se separan cristales que se filtran, se
lavan con un poco de acetona y se secan. Después de re-
cristalización de etanol, cristalizan 60 gramos del hi-
drocloruro de 9-gamma-metilamino-propilideno-10,10-dime-
15 til-9,10-dihidroantraceno, que funde a 198-200 grados
centígrados.

Ejemplo 2

9-gamma-N-piperidinopropilideno-10,10-dimetil-9,10-
20 dihidroantraceno y su hidrocloreuro.

Cuando se pone en práctica el Ejemplo 1 usando 250
mililitros de piperidina en lugar de metilamina, se obtie-
nen 73 gramos de 9-gamma-N-piperidinopropilideno-10,10-
dimetil-9,10-dihidroantraceno, que funde a 266-269 gra-
25 dos centígrados.

Ejemplo 3

9-gamma-(N-beta-hidroxi-etil-N-piperazinilpropilide-
no)-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno y su dihidroclo-
30 ruro.

24508



5 Cuando se pone en práctica el Ejemplo 1 usando 250
gramos de beta-hidroxi-etilpiperazina en lugar de metilamina, se obtiene el dihidrocloruro de 9-gamma-(N'-beta-hidroxi-etil-N-piperazinilpropilideno)-10,10-dimetil-9,10-dihidroantraceno, que funde a 270-272 grados centígrados, Rendimiento, 82 gramos.

Ejemplo 4

10 5-(gamma-metilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

15 Cuando se pone en práctica el Ejemplo 1 usando 145 gramos del meto-yoduro de 5-(gamma-dimetilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, que funde a 186-189 grados centígrados y ampliando el tiempo de calentamiento a 72 horas, se obtiene el hidrocioruro de 5-(gamma-metilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, que funde a 214-215 grados centígrados. Rendimiento, 48 gramos.

Ejemplo 5

20 5-(gamma-morfolinopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

25 Cuando se pone en práctica el Ejemplo 4 usando 250 mililitros de morfolina en lugar de metilamina, se obtiene el hidrocioruro de 5-(gamma-morfolinopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, que funde a 230,5-232,5 grados centígrados.

34508



Ejemplo 6

Otros 5-(gamma-aminopropilideno secundario o amino-
propilideno terciario)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4]
dienos y sus hidrocioruros.

Cuando se pone en práctica el Ejemplo 4 usando etil-
amina, isopropilamina y dietilamina, respectivamente, en
lugar de metilamina, se obtienen los hidrocioruros de 5-
(gamma-etilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta
[1,4] dieno (p.f. 262-264 grados centígrados), 5-(gamma-
isopropilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta
[1,4] dieno (p.f. 239-241 grados centígrados) y 5-(gamma-
dietilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4]
dieno, (p.f. 168-169 grados centígrados).

Ejemplo 7

3-cloro-5-(gamma-metilaminopropilideno)-dibenzo [a,d]
ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

Cuando se pone en práctica el Ejemplo 1 usando meto-
yoduro de 3-cloro-5-(gamma-dimetilaminopropilideno)-dibenzo
[a,d] ciclohepta [1,4] dieno, se obtiene el hidrocio-
ruro de 3-cloro-5-(gamma-metilaminopropilideno)-dibenzo
[a,d] ciclohepta [1,4] dieno (p.f. 260-262 grados cen-
tígrados).

Ejemplo 8

5-(gamma-metilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] ci-
cloheptatrieno y su hidrocioruro.

Cuando se pone en práctica el Ejemplo 1 usando 145
gramos del meto-yoduro de 5-(gamma-dimetilaminopropilide-

25 FEB 1962

no)-dibenzo [a,d] cicloheptatrieno, que funde a 245-247
grados centígrados, se obtiene el hidrocioruro de 5-(gamma-
metilaminopropilideno)-dibenzo [a,d] cicloheptatrieno,
que funde a 214-217 grados centígrados.

5 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en
Gran Bretaña el 26 de Enero de 1962, bajo el Nº 3176/62,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tatuto sobre Propiedad Industrial.

10

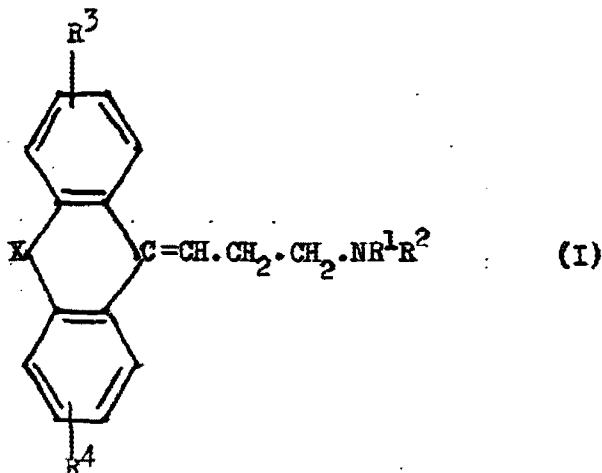
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta Patente de Invención
en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1a. - Un método de producir compuestos que tienen
la fórmula estructural

20



25

donde X representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
30 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ representa mono(alcoholo inferior)amino, di(alcoholo

30

284508

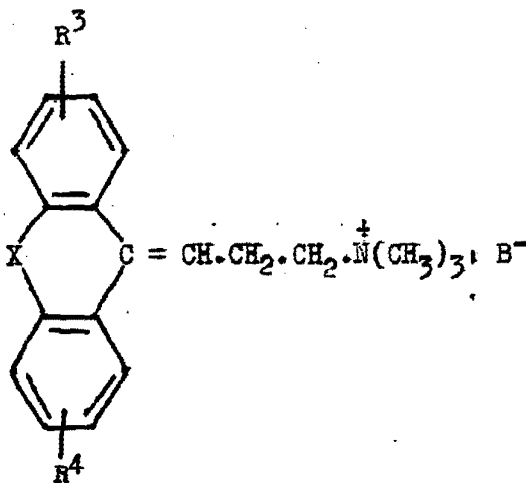


25

inferior)amino, el radical de una amina saturada de cinco miembros o el radical de una amina heterocíclica saturada de seis miembros, y R^3 y R^4 representan cada uno, hidrógeno, halógeno, un grupo alcohilo inferior o un grupo alcohiloxi inferior, así como sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, por adición de ácidos, de estos compuestos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de amonio cuaternario de la fórmula

5

10



15

20

donde X, R^3 y R^4 son como se han definido antes y B^- es un anion inorgánico con una amina de la fórmula HNR^1R^2 , donde NR^1R^2 es como se ha definido antes, después de lo cual el compuesto resultante de la fórmula I se aísla como base libre, o como su sal no tóxica por adición de ácido y, en

25

el caso de que dicho compuesto de la fórmula I sea una mezcla de isómeros geométricos, si se desea, como los isómeros individuales.

30

2a. - Un método según el punto 1, que comprende emplear la amina HNR^1R^2 en una cantidad suficiente para que sirva como disolvente para la reacción.

2845 8



3º. - Un método según los puntos 1 ó 2 que comprende llevar a cabo la reacción a una temperatura de por lo menos 100°C.

5 4º. - Un método según los puntos 1, 2 ó 3 que comprende llevar a cabo la reacción en presencia de agua.

5º. - Un método de producir aminas orgánicas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 25 FEB. 1963

P. A.

Roberto de Eizabert
Por Poder
[Handwritten signature]

284508