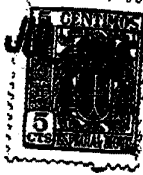


289 857

E2



PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue

por:

" Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos "

====:oOo:=====

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a la preparación de 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno por un procedimiento que utiliza nuevos cuerpos intermedios.

- 2 -
289857



El invento puede ilustrarse como se representa en las Fórmulas 1 de las adjuntas hojas de fórmulas.

5 En todas las fórmulas precedentes, X es halógeno u $-O-SO_2-R'$, donde R' es un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo; Y es $\overset{|}{C}=O$ o $-SO_2$; R es un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo, y puede ser también hidrógeno o un grupo alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo o cicloalcoxilo si Y es $\overset{|}{C}=O$; y M es sodio, potasio o litio. Los anteriores compuestos pueden tener también substitutos en un anillo bencénico, o en ambos, y/o en la cadena pro-
10 pífica.

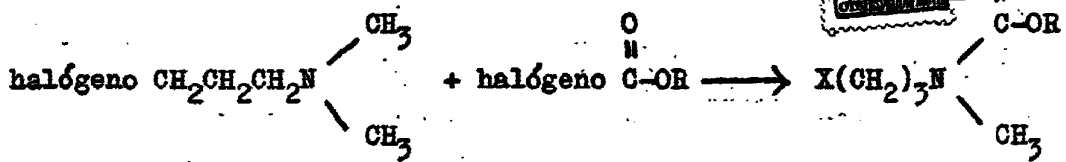
Un tipo de compuestos II es un éster del ácido N-(halopropil)-N-metilcarbámico. De conformidad con este ejemplo del invento, el éster (II) se hace reaccionar con
15 un derivado alcalimetálico de 5H-dibenzo(a,d)ciclohepteno (I), y el uretanoderivado resultante (III) se hidroliza para formar el compuesto IV.

Este proceso puede ilustrarse por las Fórmulas 2, donde X, R y M tienen los significados ya expuestos.

20 Como el grupo R se elimina durante el proceso, no es esencial el grupo particular empleado para formar el compuesto II. La elección del grupo R está sujeta sólo a las limitaciones de una hidrólisis fácil y de otras consideraciones prácticas y económicas. El grupo R preferido es alquilo o arilo.
25

Los ésteres del ácido N-(halopropil)-N-metilcarbámico se pueden preparar mediante reacción del haluro de metilaminopropilo con un formiato de halógeno, como sigue:

289857

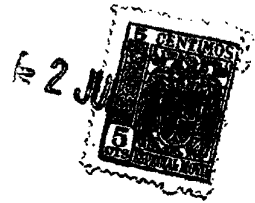


donde X y R designan lo ya definido. Sin embargo, como se ha apuntado antes, si bien R es con preferencia un radical alquilo o arilo, no es esencial el grupo particular utilizado para obtener el formiato de halógeno, pues se retira luego en el curso de la reacción. Los halosustitutos de los cuerpos reaccionantes mencionados pueden ser iguales o distintos; con preferencia son iguales; cloro o bromo.

La reacción se practica adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte, casi anhidro, aunque puede tener lugar en ausencia de disolvente, ya que sirven los propios reactivos para el caso. La elección de disolvente, cuando se emplea, no es esencial; pueden servir muchos y diversos, entre ellos hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos alifáticos, como hepteno, hexano y análogos; éteres como el dietílico, el diamílico y similares. La temperatura de reacción tampoco es rigurosa; sirve la temperatura ambiente, u otras elevadas, hasta la de reflujo del sistema. De manera análoga, la relación entre los cuerpos reaccionantes no es esencial, y pueden emplearse cantidades equimoleculares, aunque se prefiere un exceso del haloformiato. Terminada la reacción, se retira el disolvente y se recupera el producto buscado. Este puede purificarse más por destilación fraccionada en vacío.

La reacción entre el derivado alcalimetálico de 5H-dibenzofenil, d/ciclohepteno y el éster del ácido carbámico se

28857



5
10
15
20
25
30

efectúa en un disolvente orgánico inerte casi anhidro. La elección de disolvente no es esencial, y puede emplearse cualquiera de los precitados para formar el éster. Como el mismo disolvente sirve para uno y otro objeto, se comprenderá que no es necesario aislar el éster carbámico antes de efectuar la reacción con el derivado alcalimetálico. Es preferible emplear cantidades equimoleculares de cuerpos reaccionantes a temperatura ambiente; pero ésta no es obligada, y es posible llegar a la de reflujo del sistema. Terminada la reacción, se retira el disolvente y se recupera el uretanoderivado. Es posible purificar más por destilación fraccionada en vacío.

La conversión a 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno se obtiene hidrolizando el uretanoderivado. Esto puede hacerse en medio ácido o básico, empleando soluciones alcohólicas de hidróxido potásico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido acético y similares como medio hidrolizante; se prefiere hidrolizar en medio básico.

Otro tipo de compuesto II es un haluro de 3-(N-acil-N-metil)-aminopropilo. De acuerdo con esta variante del invento, el citado haluro se hace reaccionar con un derivado alcalimetálico de 5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno (I) y el 5-3-(N-acil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo- α, δ -ciclohepteno (III) resultante se hidroliza, para formar el compuesto IV.

Este proceso puede ilustrarse por las Fórmulas 3, donde X, R y M tienen los significados ya expuestos.

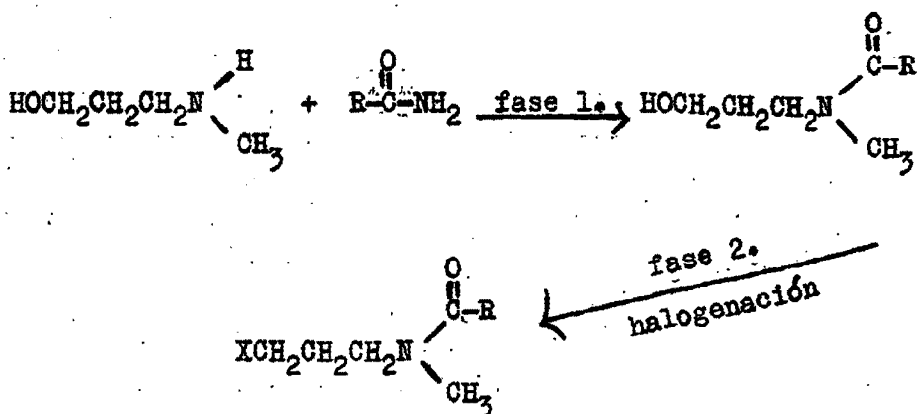
Los haluros de 3-(N-acil-N-metil)-aminopropilo pueden prepararse mediante reacción de 3-metilaminopro-

289857



panol-1 con una amida de ácido para formar el correspondiente 3-(N-acil-N-metil)-aminopropanol-1, y conversión de éste en el haluro por tratamiento con un halogenante que reemplaza el grupo hidroxilo por un halógeno. Esto puede ilustrarse como sigue:

5



donde X y R tienen los significados ya conocidos. Sin embargo, como se ha indicado antes, aunque R es con preferencia un radical alquilo o arilo, no es esencial la elección del grupo particular utilizado para formar el haluro reactivo, ya que el grupo se retira luego en el curso de la reacción.

10

La fase 1ª de la reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte casi anhidro. Sin embargo, tratándose de formamida (o sea, cuando R = H), que es líquida, o de otra amida que funda a temperatura elevada, no hace falta disolvente, pues la amida puede utilizarse como tal. La elección de disolvente, si hace falta, no es esencial, pues sirven muchos, entre ellos éter etilenglicoldimetílico, éter dietilenglicoldimetílico, dioxano, y éter propilenglicoldietílico. No es rigurosa la temperatura de reacción; puede efectuarse a temperaturas elevadas, con preferencia a la de reflujo del sistema. De ma-

15

20

230857

F2

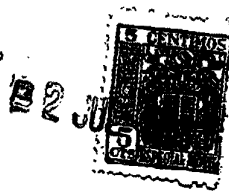


5 nera análoga, no es esencial la relación entre cuerpos reaccionantes; pueden emplearse cantidades equimoleculares; aunque es preferible un exceso de la amida de ácido. Terminada la reacción, se retira el disolvente, y se recupera el producto buscado. Es posible purificar más mediante destilación fraccionada en vacío.

10 La halogenación (fase 2ª) del 3-(N-acil-N-metil)-aminopropanol-1 se realiza empleando un halogenante adecuado, como haluros de tionilo, por ejemplo, cloruro y bromuro de tionilo; e hidroháluros, por ejemplo, cloruro y bromuro de hidrógeno, tricloruro de fósforo y similares. Conviene practicar la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte casi anhidro. La elección de disolvente no es esencial; sirven para el caso, entre otros, piridina, 15 benceno, tolueno, hepteno, cloroformo y tetracloruro de carbono. Tampoco es rigurosa la temperatura de la reacción, que puede ser la ordinaria o más elevada. Sin embargo, en ciertos casos, la reacción es muy exotérmica, y entonces conviene mantener la temperatura por debajo de unos 100°C. De 20 manera análoga, no es rigurosa la relación entre los cuerpos reaccionantes; pueden emplearse cantidades equimoleculares, aunque se prefiere un exceso del halogenante. Después de terminar la reacción, se elimina el disolvente y se recupera el producto buscado; éste puede purificarse 25 más mediante destilación fraccionada en vacío.

30 La reacción entre el derivado alcalimetálico de 5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno y el haluro de 3-(N-acil-N-metil)-aminopropilo se efectúa en un disolvente orgánico inerte casi anhidro. La elección de disolvente no es rigurosa; sirven, entre otros, hidrocarburos aromáticos, co-

289857



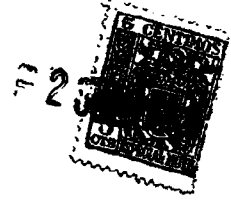
mo benceno, tolueno y similares; hidrocarburos alifáticos, como hepteno, hexano y análogos; y éteres, como el dietílico, el diamílico y similares. Con preferencia se emplean cantidades equimoleculares de los cuerpos en reacción, y ésta se desarrolla a temperatura ambiente; sin embargo, es posible elevarla hasta la de reflujo del sistema. Terminada la reacción, se retira el disolvente, y se recupera el acidamidoderivado, que puede purificarse más por destilación fraccionada en vacío.

10 La conversión en 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo-
[a,d]ciclohepteno se consigue hidrolizando el derivado acidamídico. Esto puede hacerse en medio ácido o básico, empleando soluciones alcohólicas de hidróxido potásico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido acético y análogos como hidrolizante, pero se prefiere actuar en medio básico.

15 Otro tipo de compuestos II es un 3-(N-acil-N-metil)-amino-1-hidrocarbونسulfoniloxipropano. De acuerdo con esta variante del invento, el citado compuesto se hace reaccionar con un derivado alcalimetálico de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (I), y el 5-[3-(N-acil-N-metil)aminopropil]-5H-dibenzo-
20 [a,d]ciclohepteno (III) se hidroliza para formar el compuesto IV.

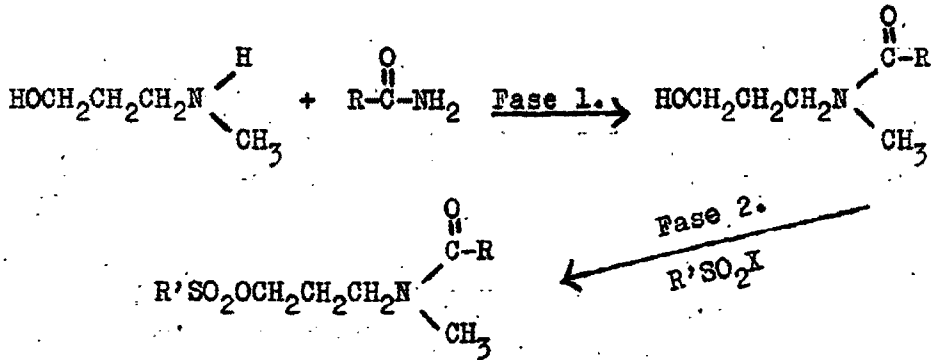
Este proceso puede ilustrarse por las Fórmulas 4, donde R, R' y M son como ya se ha indicado.

25 Los 3-(N-acil-N-metil)-amino-1-hidrocarbونسulfoniloxipropanos pueden prepararse mediante reacción de 3-metilaminopropanol-1 con una amida de ácido, para formar el correspondiente 3-(N-acil-N-metil)-aminopropanol-1, y conversión de éste en el sulfoniloxiderivado por tratamiento con
30 un haluro de hidrocarbونسulfonilo. Esto puede ilustrarse co-



289857

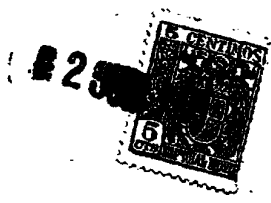
no sigue:



donde X es un halógeno, con preferencia cloro o bromo, y R, R' tienen los significados antedichos. Sin embargo, como ya se ha apuntado, aunque R y R' son con preferencia radicales alquilo o arilo, no es esencial la elección de grupos particulares, que pueden ser similares o no, para formar el haluro reaccionante, pues estos grupos se retiran más tarde en el curso de la reacción.

La fase 1ª de la reacción se realiza adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte casi anhidro. Sin embargo, tratándose de formamida (o sea, cuando R = H), que es líquida, o de otra amida que funde a temperatura elevada, no es necesario un disolvente, pues la amida puede utilizarse como tal. La elección del disolvente, cuando se emplea, no es rigurosa, y pueden utilizarse muchos y diversos, entre ellos éter etilenglicoldimetílico, dietilenglicoldimetílico, dioxano y propilenglicoldietílico. Tampoco es esencial la temperatura de la reacción, que puede ser elevada, y con preferencia la de reflujo del sistema. De igual modo, no es rigurosa la relación entre los cuerpos reaccionantes; pueden emplearse cantidades equimoleculares, aunque se prefiere un exceso de la amida de áci-

289857



do. Terminada la reacción, se retira el disolvente, y se recupera el producto buscado, que puede purificarse más por destilación fraccionada en vacío.

5 La conversión (fase 2ª) del 3-(N-acil-N-metil)-aminopropanol-1 en el sulfoniloxipropano derivado se consigue empleando un haluro de hidrocarbónsulfonilo, como cloruro de metansulfonilo, cloruro de bencensulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de bencilsulfonilo y similares. La reacción se conduce adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte casi anhidro.

10 La elección del disolvente no es rigurosa, y entre los útiles se cuentan aminas terciarias, como piridina, dimetilamina, trietilamina, picolina, quinolina y similares. La temperatura de reacción no es esencial; puede realizarse a la ordinaria o por encima de ella. Sin embargo, en ciertos casos la reacción puede ser muy exotérmica, por lo que conviene mantener la temperatura a menos

15 de unos 100°C. De manera análoga, no es imperativa la relación entre los cuerpos reaccionantes, y puede emplearse un exceso de la amina terciaria. Terminada la reacción,

20 se retira el disolvente, y se recupera el producto buscado, que puede purificarse más por destilación fraccionada en vacío.

25 La reacción entre el derivado alcalimetálico de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y el 3-(N-acil-N-metil)-amino-1-hidrocarbónsulfoniloxipropano se realiza en un disolvente orgánico inerte casi anhidro. La elección del disolvente no es rigurosa; entre los utilizables se cuentan hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y similares;

30 hidrocarburos alifáticos, como hepteno, hexano y aná-

289857



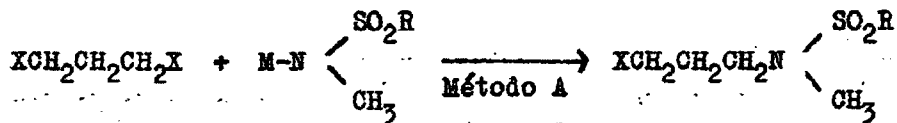
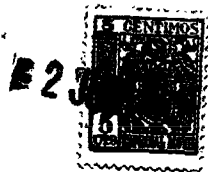
logos; y éteres, como el dietílico, el diamílico y similares. Con preferencia se emplean cantidades equimoleculares de los cuerpos reaccionantes, y se trabaja a temperatura ambiente; pero ésta no es obligada, y es posible elevarla hasta la de reflujo del sistema. Terminada la reacción, se retira el disolvente y se recupera el acidamidoderivado, que puede purificarse más por destilación fraccionada en vacío.

La conversión en 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno se consigue hidrolizando el derivado acidamídico. Esto puede hacerse en medio ácido o básico, empleando soluciones alcohólicas de hidróxido potásico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido acético y similares como hidrolizante, pero se prefiere operar en medio básico.

Otro tipo de compuesto II es una N-(3-halopropil)-N-metilhidrocarbونسulfamida. De acuerdo con esta modalidad del invento, el citado compuesto se hace reaccionar con un derivado alcalimetálico de 5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno (I), y el 5-(3-(N-hidrocarbونسulfonil-N-metil)-aminopropil)-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno (III) resultante se convierte en compuesto IV por disociación reductiva o hidrolítica.

Este proceso puede ilustrarse por las Fórmulas 5, donde X, R y M son como ya se ha indicado.

Las N-(3-halopropil)-N-metilhidrocarbونسulfamidas pueden prepararse mediante reacción de un 1-halo-3-halopropano con una sal alcalimetálica de N-metil-hidrocarbونسulfamida, lo cual puede expresarse así:



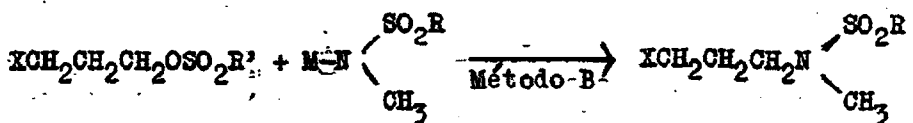
donde X, M y R son lo que ya se ha dicho. Si el cuerpo en reacción es dihalopropano, los substitutos X pueden ser iguales o distintos. Pero, según se ha apuntado antes; aunque R es con preferencia un radical alquilo o ari-

5 lo, no es esencial la elección del grupo particular utilizado para formar la sulfamida reaccionante, ya que este grupo se retira luego. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un medio orgánico inerte casi an-

10 hidro, adecuado como disolvente de la sal sulfamídica, entre los cuales se cuentan formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y sulfóxido de dimetilo. La temperatura de la reacción no es esencial; puede operarse a la ordinaria, y por encima de ella, hasta la de reflujo del sistema. De manera análoga, la relación entre los cuerpos

15 reaccionantes no es rigurosa; pueden emplearse cantidades equimoleculares, aunque es preferible un ligero exceso de la sal sulfamídica. Terminada la reacción, se retira el disolvente y se recupera el producto buscado, que puede purificarse más por recristalización.

20 Un procedimiento alternativo de preparación de las citadas sulfamidas comprende la reacción de un 1-hidrocarbon-sulfoniloxi-3-halopropano con una sal alcalina metálica de una N-metil-hidrocarbon-sulfamida. Este proceso puede representarse como sigue:





280857

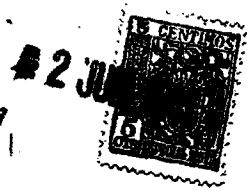
donde X, M y R son lo mismo que en los casos anteriores. En este procedimiento, R' es como se ha definido R, y ambos términos pueden ser similares o no. Las condiciones de reacción son las descritas para el método A.

5 Los 1-hidrocarbónsulfonyloxi-3-halopropanos pueden prepararse haciendo reaccionar un 3-halopropanol-1 con un haluro de hidrocarbónsulfonylo, empleando métodos descritos ya en la bibliografía.

10 La reacción entre el derivado alcalimetalico de 5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno y la N-(3-halopropil)-N-metil-hidrocarbónsulfamida se efectúa en un disolvente orgánico inerte casi anhidro. La elección del disolvente no es rigurosa, y pueden utilizarse muchos y variados, entre ellos hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos alifáticos, como hepteno, hexano y análogos; y éteres, como el dietílico, el diamílico y similares. Tampoco es obligada la temperatura de reacción, que puede ser la ordinaria u otra más alta, hasta la de reflujo del sistema. De igual modo, la relación entre los
15 cuerpos reaccionantes no es imperativa, y pueden emplearse cantidades equimoleculares. Terminada la reacción, se retira el disolvente, y se recupera el 5-(3-(N-hidrocarbónsulfonyl-N-metil)-aminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno. El producto se puede purificar más por recristalización.
20
25

30 La conversión en 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno se efectúa empleando los métodos corrientes para disociar sulfamidas, por ejemplo, tratando con ácido bromhídrico en ácido acético, en presencia de fenol, o, por disociación reductiva con amoniaco líquido en

289857



presencia de sodio metálico.

5 El producto final, 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]/ciclohepteno, preparado por el procedimiento del presente invento, es útil en el tratamiento de afecciones mentales, por ser antidepresivo y servir como animador o psicoenergógeno. Para este fin, la dosis diaria oscila entre 5 y 250 mg. con preferencia en fracciones distribuidas a lo largo de la jornada.

10 El compuesto inicial I se prepara fácilmente por reacción de 5H-dibenzo[a,d]/ciclohepteno con un reactivo metalizante, como amida sódica, amida potásica, fenil-sodio o fenil-litio.

El invento se ilustra con detalle en los siguientes ejemplos.

15

EJEMPLO 1º.

Preparación de éster etílico del ácido N-3-cloropropil-N-metilcarbámico.

20

Se disuelven 158 g. (1 mol.) de clorhidrato de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 250 ml. de éter, y se añaden lentamente 105 ml. de solución 11,7n de NaOH, agitando. Después de separarse las capas, se recupera la etérea, y se extracta la capa acuosa con cinco porciones de 100 ml. de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con 100 ml. de agua; y se desecan sobre MgSO₄. La solución etérea que contiene la base libre, cloruro de 3-dimetilaminopropilo, se añade después lentamente a una solución de 326 g. (3 moles) de cloroformiato de etilo en 600 ml. de benceno, a 20-25°C., agitando. Se elimina el éter por destilación, y se somete la solución de benceno a reflujo durante dos

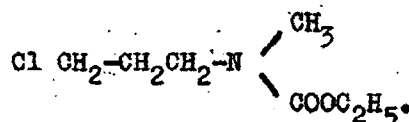
25

- 14 -
289857



5 horas. Luego se lava la solución con tres porciones de 200 ml. de agua, con tres porciones de 200 ml. de HCl normal, y finalmente con agua; se deseca sobre $MgSO_4$, y se evapora hasta sequedad en vacío, para obtener éster etílico de ácido N-3-cloropropil-N-metil-carbámico substancialmente puro.

Punto de ebullición a 2 mm. de Hg: 81-83°C. Análisis correcto de C, H, N y Cl. Espectro IR conforme a la estructura



10

EJEMPLO 2º.

15 Siguiendo la técnica del ejemplo 1º, con cantidades equivalentes de cloroformiato de fenilo y bromoformiato de bencilo, en vez de cloroformiato de etilo, se obtienen respectivamente éster fenílico de ácido N-3-cloropropil-N-metilcarbámico y éster bencílico de N-3-bromopropil-N-metilcarbámico.

EJEMPLO 3º.

Preparación de cloruro de 3-(N-formil-N-metil)-aminopropilo

20 Se disuelven 50 g. de 3-(N-formil-N-metil)-aminopropanol-1, obtenido en el ejemplo 1º, en una mezcla de 100 ml. de cloroformo y 25 g. de piridina. Se añaden lentamente 40 g. de cloruro de tionilo, manteniendo la temperatura a menos de 65°C. Al cabo de seis horas de reflujo, se lava la mezcla con agua, luego con solución de bicarbonato sódico, y otra vez con agua; se deseca sobre sulfato magnésico, y se destila el disolvente en vacío. La destilación fraccionada a 1 mm. de presión da cloruro de 3-(N-formil-N-metil)-aminopropilo substancialmente puro.

25

289857



EJEMPLO 49.

5 Siguiendo la técnica del ejemplo 39, pero empleando 3-(N-acetil-N-metil)-aminopropanol-1, 3-(N-benzoil-N-metil)-aminopropanol-1, y 3-(N-fenilacetil-N-metil)-amino-
propanol-1, en vez de 3-(N-formil-N-metil)-aminopropanol-1, se obtienen los correspondientes cloruros de propilo.

EJEMPLO 52.

Preparación de 3-(N-formil-N-metil)-amino-1-metansulfoniloxipropano.

10 Se disuelve 1 mol. de 3-(N-formil-N-metil)-amino-
propanol-1 en 250 ml. de piridina. Mientras se enfría,
se añade despacio 1 mol. de cloruro de metansulfonilo, agi-
tando. Después de reposo durante la noche a temperatura
ambiente, se vierte la mezcla sobre hielo machacado, y
15 se extracta luego con benceno. La solución bencénica se
lava hasta eliminar piridina, con ácido sulfúrico diluido,
seguidamente hasta neutralidad, con solución de bicarbo-
nato sódico, y con agua, y se deseca sobre sulfato de mag-
nesio. La evaporación de la solución bencénica en vacío
20 da 3-(N-formil-N-metil)-amino-1-metansulfoniloxipropano.

EJEMPLO 62.

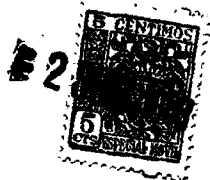
25 Siguiendo la técnica del ejemplo 52, y empleando 3-(N-acetil-N-metil)-aminopropanol-1, 3-(N-benzoil-N-me-
til)-aminopropanol-1, y 3-(N-fenilacetil-N-metil)-amino-
propanol-1, en vez de 3-(N-formil-N-metil)-aminopropanol-1, se obtiene el correspondiente cloruro de propilo.

EJEMPLO 72.

Preparación de N-(3-cloropropil)-N-metil-p-toluensulfamida.

A una mezcla que contiene 20,7 g. (0,1 mol.) de

289857



la sal sódica de N-metil-p-toluensulfamida y 4 g. de yoduro sódico en 150 ml. de dimetilformamida, se añaden 15,8 g. (0,1 mol.) de 1-cloro-3-bromopropano, y se calienta la mezcla a 120°C., agitando durante 36 horas. Se destila el disolvente en vacío, y, después de añadir agua, se recupera el producto sólido por filtración.

EJEMPLO 8º.

Siguiendo la técnica del ejemplo 7º, y empleando cantidades equivalentes de la sal sódica de N-metil-bencensulfamida, de N-metil-metilsulfamida, y de N-metil-bencilsulfamida, en vez de la sal sódica de N-metil-p-toluensulfamida, se obtienen N-(3-cloropropil)-N-metilbencensulfamida, N-(3-cloropropil)-N-metil-metilsulfamida, y N-(3-cloropropil)-N-metil-bencilsulfamida.

EJEMPLO 9º.

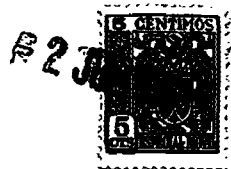
Preparación alternativa de N-(3-clorofenil)-N-metil-p-toluensulfamida.

Se añaden 17,2 g. de 3-cloro-1-metilsulfoniloxipropano a una mezcla que contiene 20,7 g. (0,1 mol.) de la sal sódica de N-metil-p-toluensulfamida en 100 ml. de dimetilformamida, y se agita la mezcla 20 horas a 100°C. Se destila el disolvente en vacío, se añaden al residuo 200 ml. de agua, y se recupera el producto por filtración.

EJEMPLO 10.

Siguiendo la técnica del ejemplo 9º, y empleando 3-cloro-1-fenilsulfoniloxipropano, 3-cloro-1-bencilsulfoniloxipropano y 3-cloro-1-p-tolilsulfoniloxipropano, en

289357



vez de 3-cloro-1-metilsulfoniloxipropano, se obtiene el mismo producto del ejemplo 9º.

EJEMPLO 11.

Preparación de 5- β -(N-carboetoxi)-amino-N-metil)-propil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

5

10

15

20

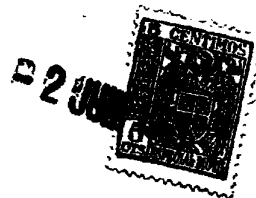
25

Se preparó una suspensión de amida potásica en amoniaco líquido a partir de 4,2 g. de potasio en 200 ml. de amoniaco líquido, aplicando como catalizador cristales de nitrato férrico (0,02 g.). A esta suspensión de amida potásica en 200 ml. de amoniaco líquido se añade despacio una solución de 19,2 g. (0,1 mol.) de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 600 ml. de éter, agitando. Se somete la suspensión tres horas a reflujo, con agitación, se enfría a temperatura ambiente, y se añade una solución de 0,1 mol. de éster etílico de ácido N-3-cloropropil-N-metilcarbámico en 100 ml. de éter. La mezcla se tiene a reflujo con agitación durante 18 horas, y se añaden 100 ml. de agua. Se lava luego la capa etérea con ácido clorhídrico diluido, y con agua, se deseca sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta sequedad, para obtener una mezcla de 5- β -(N-(carboetoxi)-amino-N-metil)-propil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y algo de material de partida sin reaccionar. Para purificar, se calentó a 120°C. y 1 mm. de presión, y se eliminaron las impurezas por destilación. El residuo cristalizó cebando con producto auténtico.

EJEMPLO 12.

Siguiendo la técnica del ejemplo 11, y empleando cantidades equivalentes de éster fenílico de ácido N-3-

289857



5 cloropropil-N-metilcarbámico y de éster bencílico de ácido N-3-bromopropil-N-metilcarbámico, se obtienen respectivamente 5- β -(N-(carbofenoxi)-amino-N-metil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno y 5- β -N-(carnobenciloxi)-amino-N-metil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 13.

Preparación de 5- β -(N-formil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

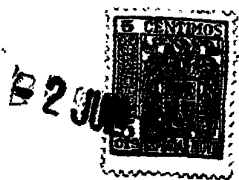
10 A una suspensión de 5,9 g. de amida potásica se añade lentamente una solución de 19,2 g. (0,1 mol.) de 5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno en 600 ml. de éter, agitando. La suspensión se calienta a reflujo tres horas, con agitación, se enfría a temperatura ambiente, y se añade una solución de 0,1 mol. de cloruro de 3-(N-formil-N-metil)-aminopropilo en 100 ml. de éter. La mezcla se tiene cinco horas a reflujo, y se añaden luego 100 ml. de agua. Se lava la capa etérea con ácido clorhídrico diluído, y después con agua; se deseca sobre sulfato magnésico, y se evapora hasta sequedad, para obtener 5- β -(N-formil-N-metil-aminopropil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

15

20

EJEMPLO 14.

25 Siguiendo la técnica del ejemplo 13, y empleando cantidades equivalentes de cloruro de 3-(N-acetil-N-metil)-aminopropilo, cloruro de 3-(N-benzoil-N-metil)-aminopropilo y cloruro de 3-(N-fenilacetil-N-metil)-aminopropilo, en vez de cloruro de 3-(N-formil-N-metil)-aminopropilo, se obtienen respectivamente 5- β -(N-acetil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, 5- β -(N-benzoil-N-



285857

metil)-aminopropil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 5-β-
(N-fenilacetil-N-metil)-aminopropil]-5H-dibenzo[a,d]ci-
clohepteno.

EJEMPLO 15.

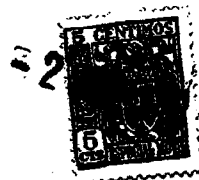
5 Preparación de 5-β-(N-formil-N-metil)-aminopropil]-5H-
dibenzo[a,d]ciclohepteno.

A una suspensión de 5,9 g. de amida potásica en
200 ml. de NH₃ líquido se añade lentamente una solución
de 19,2 g. (0,1 mol.) de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en
10 600 ml. de éter, agitando. La suspensión se tiene a re-
flujo tres horas, con agitación, se enfría a temperatura
ambiente, y se añade una solución de 0,1 mol. de 3-(N-
formil-N-metil)-amino-1-metansulfoniloxipropano en 100
ml. de éter. La mezcla se somete a reflujo cinco horas,
15 agitando, y después se añaden 100 ml. de agua. Se lava la
capa etérea con ácido clorhídrico diluido y con agua, y
se deseca sobre sulfato de magnesio; evaporada hasta se-
quedad, da 5-β-(N-formil-N-metil)-aminopropil]-5H-diben-
zo[a,d]ciclohepteno.

EJEMPLO 16.

20 Siguiendo la técnica del ejemplo 15, y empleando
cantidades equivalentes de 3-(N-acetil-N-metil)-amino-1-
metansulfoniloxipropano, 3-(N-benzoil-N-metil)-amino-1-
metansulfoniloxipropano y 3-(N-fenilacetil-N-metil)-ami-
no-1-metansulfoniloxipropano, en vez de 3-(N-formil-N-
25 metil)-amino-1-metansulfoniloxipropano, se obtienen res-
pectivamente 5-β-(N-acetil-N-metil)-aminopropil]-5H-di-
benzo[a,d]ciclohepteno, 5-β-(N-benzoil-N-metil)-aminopro-

289857



5- β -(N-fenilacetil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo α, δ -ciclohepteno y 5- β -(N-fenilacetil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo α, δ -ciclohepteno.

EJEMPLO 17.

Preparación de 5- β -(N-metil-N-p-toluensulfonil)-aminopropil-5H-dibenzo α, δ -ciclohepteno.

5

A una suspensión de 5,9 g. de amida potásica se añade lentamente una solución de 19,2 g. (0,1 mol.) de 5H-dibenzo α, δ -ciclohepteno en 600 ml. de éter, agitando. Se calienta la suspensión tres horas a reflujo, se enfría a temperatura ambiente, y se añaden 32,05 g. de N-(3-cloropropil)-N-metil-p-toluensulfamida y 5 g. de yoduro sódico. Se elimina el éter por destilación, se añaden 200 ml. de éter dietilenglicoldimetílico, y se calienta la mezcla doce horas a 80°C. con agitación. El éter dietilenglicoldimetílico se evapora en vacío, y se añaden 100 ml. de agua y 100 ml. de éter. Se lava la capa etérea con ácido clorhídrico diluido y con agua, se seca sobre sulfato magnésico, y por evaporación en vacío da 5- β -(N-metil-N-p-toluensulfonil)-aminopropil-5H-dibenzo α, δ -ciclohepteno.

10

15

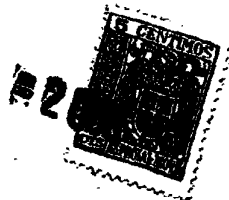
20

EJEMPLO 18.

Siguiendo la técnica del ejemplo 17, y empleando cantidades equivalentes de N-(3-cloropropil)-N-metilbencensulfamida, N-(3-cloropropil)-N-metil-metilsulfamida y N-(3-cloropropil)-N-metil-bencilsulfamida, en vez de N-(3-cloropropil)-N-metil-p-toluensulfamida, se obtienen respectivamente 5- β -(N-bencensulfonil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo α, δ -ciclohepteno, 5- β -(N-metil-N-metil-

25

288857



sulfonil)-aminopropil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno y 5-
3-(N-bencilsulfonil-N-metil)-aminopropil/5H-dibenzo
/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 19.

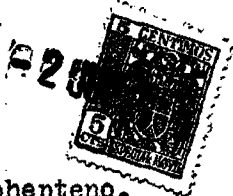
5 Preparación de 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/
ciclohepteno a partir de 5-3-(N-carboetoxi)-amino-N-
metil)-propil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Se tienen 24 horas a reflujo en atmósfera de ni-
trógeno 29,5 g. de 5-3-(N-(carboetoxi)-amino-N-metil)-
10 propil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno en una solución de
36,3 g. de hidróxido potásico en 378 ml. de n-butanol.
Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora el
disolvente en vacío, se agita el residuo con 200 ml. de
agua y 300 ml. de n-hexano, se separan las capas, se ex-
15 tracta la acuosa con 100 ml. de n-hexano, y las capas
hexánicas reunidas se lavan con agua (2 x 100 ml.) y
luego con ácido sulfúrico 0,5n (100 + 80 + 80 ml.). La
solución ácida se alcaniliza luego y se extracta con éter.
(2 x 150 ml. y 1 x 100 ml.), se deseca sobre MgSO₄, y
20 se evapora hasta sequedad, para obtener 5-(3-metilamino-
propil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 20.

25 Siguiendo la técnica del ejemplo 19, y empleando
cantidades equivalentes de 5-3-(N-(carbofenoxi)-amino-N-
metil)-propil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno y 5-3-(N-carbo-
benciloxi)-amino-N-metil)-propil/5H-dibenzo/a,d/ciclohep-
teno, en vez de 5-3-(N-(carboetoxi)-amino-N-metil)-pro-
pil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, se obtiene análogamente

289857



5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

EJEMPLO 21.

Preparación de 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno a partir de 5-β-(N-formil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

5

Se someten 24 horas a reflujo en atmósfera de nitrógeno 29,5 g. de 5-β-(N-formil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en una solución de 36,3 g. de hidróxido potásico en 378 ml. de n-butanol. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora el disolvente en vacío, se agita el residuo con 200 ml. de agua y 300 ml. de n-hexano, y se separan las capas; se extrae la etérea con 100 ml. de n-hexano; las capas hexánicas reunidas se lavan con agua (2 x 100 ml.), y luego con ácido sulfúrico 0,5n (100 + 80 + 80 ml.). Se alcaliniza la solución ácida, se extrae con éter (2 x 150 ml. y 1 x 100 ml.), se deseca sobre MgSO₄, y se evapora hasta sequedad, para obtener 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno substancialmente puro.

10

15

20

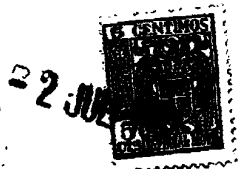
EJEMPLO 22.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 21, y empleando cantidades equivalentes de 5-β-(N-acetil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 5-β-(N-benzoil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 5-β-(N-fenilacetil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, se obtiene análogamente 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

25

EJEMPLO 23.

289857



Preparación de 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno a partir de 5-3-(N-metil-N-p-toluensulfonil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

5 Se añaden 4,2 g. de 5-3-(N-metil-N-p-toluensulfonil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno a 150 ml. de amoniaco líquido; luego se agregan 2 g. de sodio metálico en trocitos, agitando vigorosamente, y se enfría en un baño de agua. Al cabo de seis horas de agitación, se añaden 8 g. de cloruro amónico. Cuando desaparece el color azul intenso formado inicialmente, se detiene el enfriamiento y se deja evaporar el amoniaco. Se añaden 50 ml. de agua, y se alcaliniza la mezcla con solución diluída de hidróxido sódico; el 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se extracta con benceno, y este se evapora. Puede purificarse más formando una sal oxálica.

10

15

EJEMPLO 24.

20 Siguiendo la técnica del ejemplo 23, y empleando cantidades equivalentes de 5-3-(N-bencensulfonil-N-metil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 5-3-(N-metil-N-metilsulfonil)-aminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 5-3-(N-bencilsulfonil-N-metil)-aminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en vez de 5-3-(N-metil-N-p-toluensulfonil)-aminopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, se obtiene análogamente 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

25

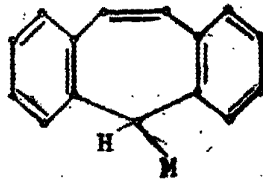


-----: N O T A :-----

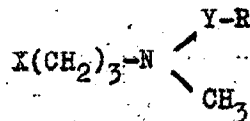
Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos, y especialmente de 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno, el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula;

5

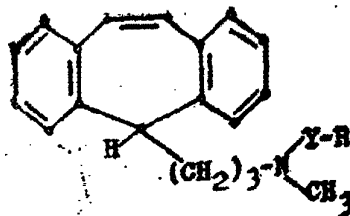


donde M es sodio, potasio o litio, con un compuesto de fórmula



donde X es un halógeno u -O-SO₂-R'; R' es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo; Y es C=O o -SO₂-; R es un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo, y puede ser también hidrógeno o un grupo alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo o cicloalcoxilo si Y es C=O, para formar un compuesto de fórmula

10



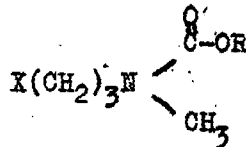
15

donde Y y R son como queda dicho; y la conversión del últi-

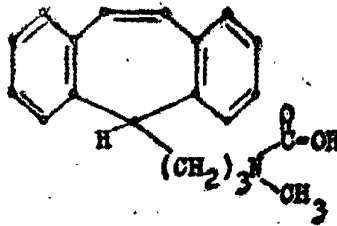


mo en 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno,
por hidrólisis o por disociación reductiva o hidrolítica.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el
que se hace reaccionar un 5-metalo-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohep-
teno con un compuesto de fórmula

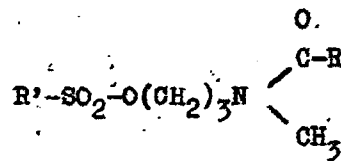


donde X es un halógeno, y R un grupo alquilo, cicloalquilo,
aralquilo o arilo, para formar un compuesto de fórmula



donde R es como antes, y se hidroliza este último para obte-
ner 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno.

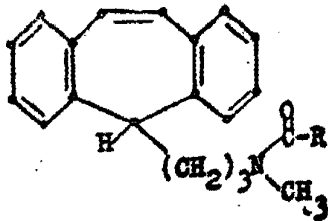
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el
que un 5-metalo-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno se hace reaccionar
con un compuesto de fórmula



donde R es hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo
o aralquilo, y R' es un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo o
aralquilo, para formar un compuesto de fórmula



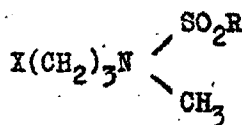
289857



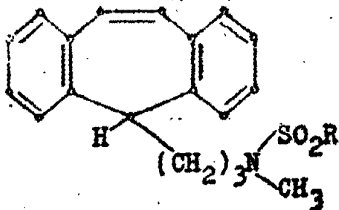
donde R es como antes, y se hidroliza este último para formar 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que un 5-metalo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

5



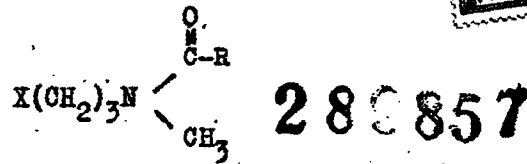
donde X es un halógeno, y R un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo, para formar un compuesto de fórmula



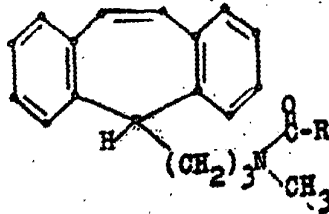
donde R es como antes, y se convierte este último en 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno por tratamiento con ácido bromhídrico en ácido acético en presencia de fenol, o con amoniaco líquido en presencia de sodio metálico.

10

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que un 5-metalo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



donde X es un halógeno, y R es hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, para formar un compuesto de fórmula



5 donde R es como antes, y se hidroliza este último para formar 5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno.

6.- Procedimiento de obtención de dibenzocicloheptenos.

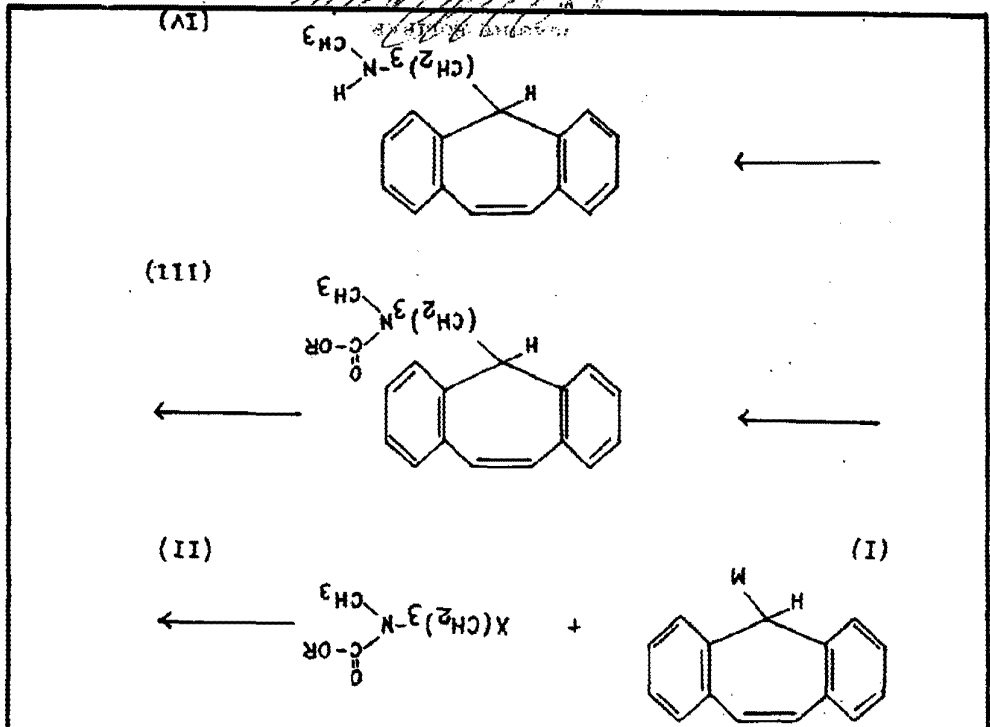
Esta memoria consta de veintisiete páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, E 2 JUL 1963

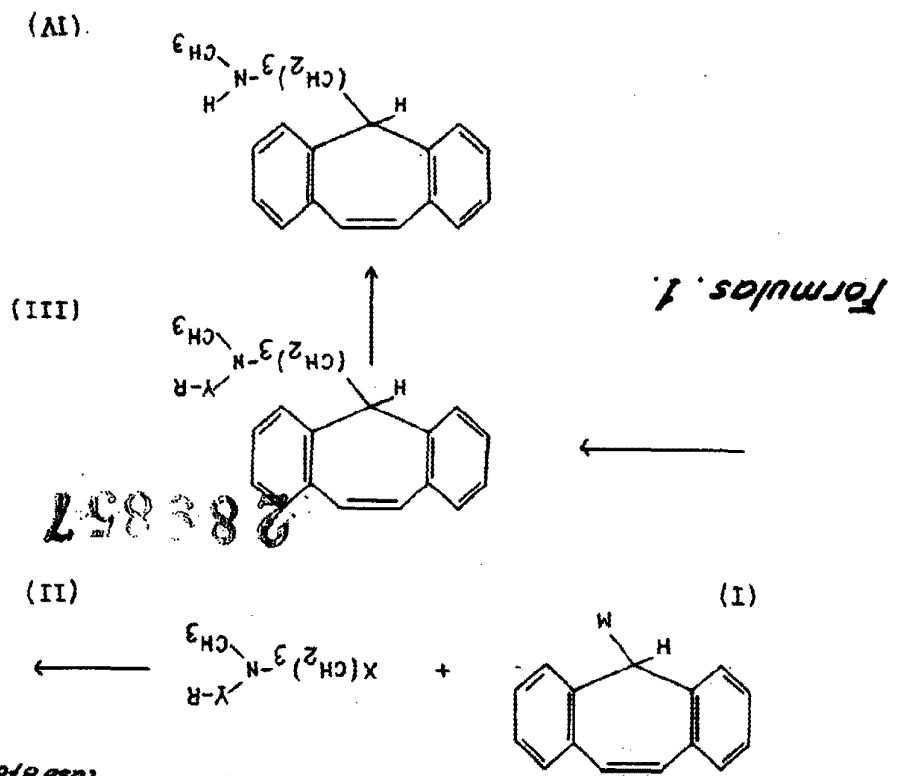
P. A.

JOAQUIN BOLIBAR

P. P.



Formulas. 2.



Formulas. 1.



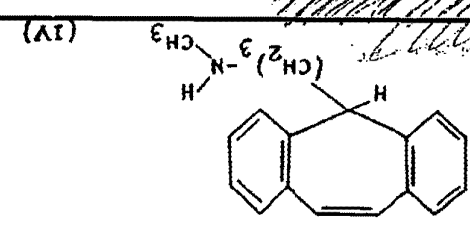
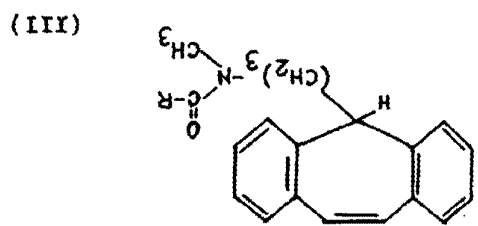
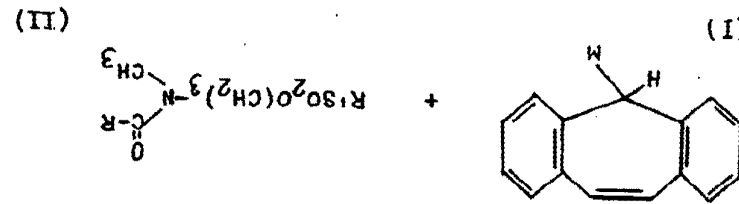
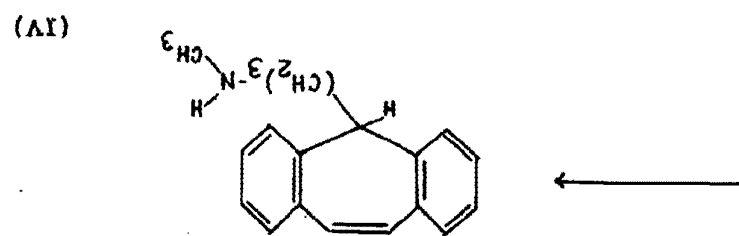
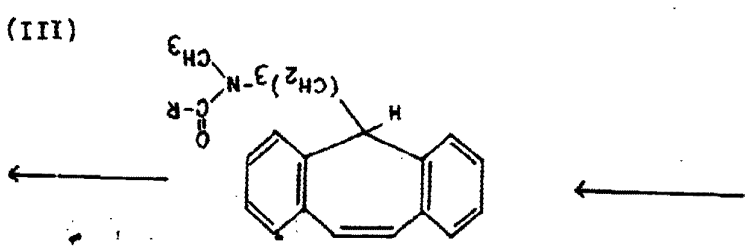
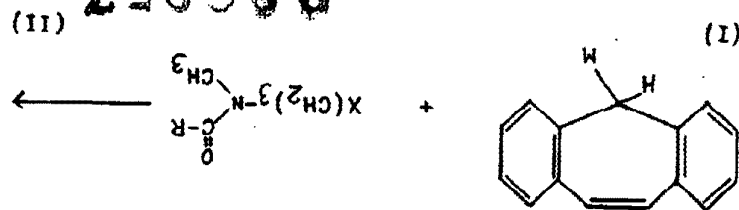
caso 8780

3 HOJAS HOJA 1

MERCK & CO., INC.

288857

Formulas 3.



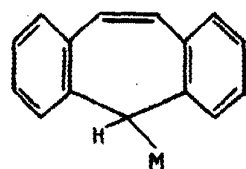
Formulas 4.

Handwritten scribbles at the top of the page.

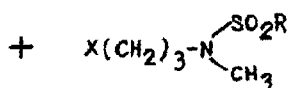


Formulas. 5.

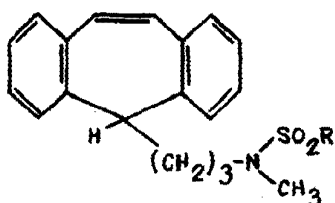
280857



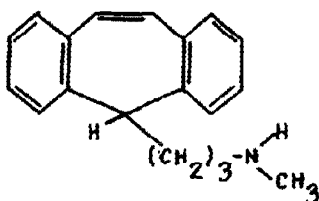
(I)



(II)



(III)



(IV)

FORGOTTEN BY THE LAW

[Handwritten signature]