



GO. 1963

290836

RAN 4008/40

290836

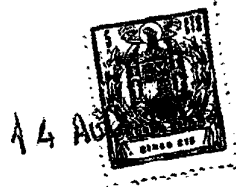
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN METODO PARA LA FABRICACION DE AMINAS TRICICLI-  
CAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE  
& CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

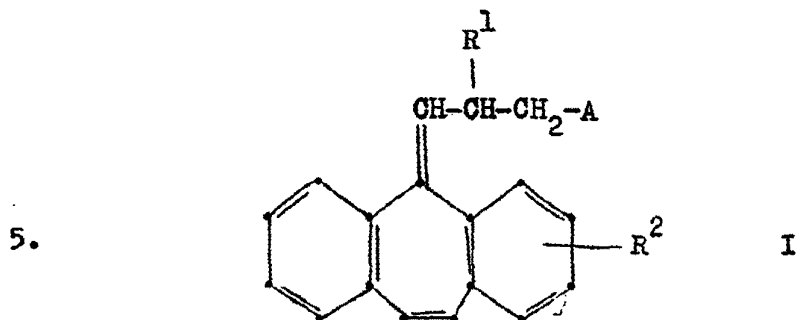
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para fabricar aminas tricíclicas útiles en medicina. Más particularmente, las aminas tricíclicas que pueden prepararse por el procedimiento de este invento se eligen en el grupo constituido por los compuestos de la fórmula



290836



- donde  $R^1$  se elige en el grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;
10.  $R^2$  se elige en el grupo constituido por hidrógeno y halógeno; y
- A es amino, amino secundario o amino terciario,
15. Como se ha expuesto antes,  $R^1$  puede ser hidrógeno o alquilo inferior. De preferencia, es hidrógeno o una mitad alquílica que contiene 1 a 3 átomos de carbono, como metilo.  $R^2$  puede representar hidrógeno o halógeno. Se prefieren el hidrógeno, el cloro, el bromo y el flúor. El grupo designado por A representa amino, amino secundario o amino terciario. Ejemplo de amino secundario es alquilamino inferior, como por ejemplo metilamino, etilamino, isopropilamino o análogos. Ejemplo de amino terciario es di-alquilamino inferior, como dimetilamino, dietilamino o análogos.
- 20.
25. Además, los substituyentes de alquilo inferior unidos al átomo de nitrógeno en los grupos amino secundarios

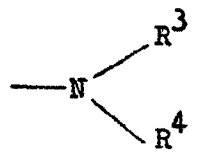


# 290836

y terciarios anteriores pueden a su vez estar substituidos, por ejemplo por grupos fenilo, hidroxilo o di-alquilamino inferior. Por otra parte, los dos substituyentes de un grupo amino terciario pueden estar enlazados de modo que formen un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, como por ejemplo piperidina, pirrolidina, morfolina, etc. Así pues, el grupo A de la fórmula I puede representarse por la fórmula

5.

10.



15. donde  $R^3$  y  $R^4$ , tomados individualmente, se eligen en el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior y di-alquilamino inferior-alquilo inferior y, tomados juntos, por alquileno inferior, aza-alquileno inferior y oxa-alquileno inferior. El alquileno inferior es de preferencia una cadena de 4 a 5 átomos de carbono, unida por ambos extremos al átomo de nitrógeno de la fórmula anterior, por ejemplo pentametileno, tetrametileno, etc. Aza-alquileno inferior y oxa-alquileno inferior son de preferencia los isómeros del alquileno inferior en que un grupo metilénico está
- 20.
- 25.

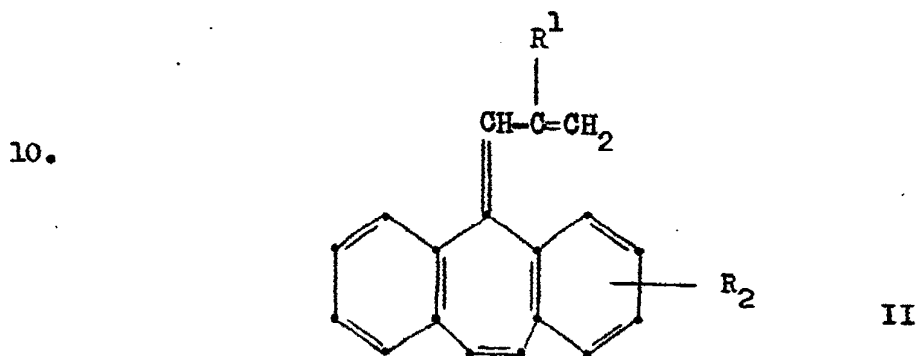
14 AGO



290836

reemplazado por -O- o -NH-, como aza- u oxa-, tetra- o penta-metileno, por ejemplo 3-azapentametileno, 3-oxapentametileno o análogos.

5. El procedimiento de este invento consiste en hacer reaccionar un compuesto tricíclico de la fórmula



15. donde  $R^1$  se elige en el grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; y  $R^2$  se elige en el grupo constituido por hidrógeno y halógeno,

20. con un compuesto amino elegido en el grupo constituido por amoníaco, amina primaria y amina secundaria, y si se desea, en convertir las aminas tricíclicas obtenidas en sus sales de adición de ácido.

25.



290836

El reactivo amínico de la reacción anterior es de preferencia un compuesto amino de la fórmula



donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el mismo significado que antes.

10.

Las aminas tricíclicas de la fórmula I obtenidas por medio de la reacción anterior, según se ha expuesto antes, pueden convertirse en sales de adición de ácido.

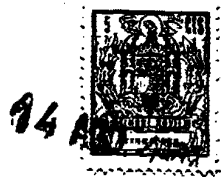
15.

Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse, por ejemplo, mediante reacción de la correspondiente dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona con un bromuro alílico de magnesio, seguida por hidrólisis del producto de adición así obtenido y luego deshidrogenación.

20.

El procedimiento de este invento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, se efectúa ventajosamente en presencia de un catalizador. El catalizador se

25.



# 290836

elige de conveniencia en el grupo constituido por una amina metálica y compuestos organometálicos. Ejemplos de metales que pueden usarse como catalizador son los metales alcalinos como el litio, el sodio, el potasio y análogos. Ejemplos de las amidas metálicas que pueden usarse son las amidas de metal inorgánicas, por ejemplo las amidas alcalinometálicas como la amida lítica, la amida sódica, la amida potásica y análogas; y las amidas de metal orgánicas, por ejemplo las arilamidas metálicas como las anilidas, verbigracia anilida lítica y análogos. Ejemplos de los compuestos organometálicos que pueden usarse con los compuestos Grignard y los compuestos orgánicos de litio, como el fenil-litio y el butil-litio. Especialmente aptos son los compuestos Grignard aromáticos, por ejemplo los haluros arílicos de magnesio, como el bromuro fenílico de magnesio.

En una modalidad del procedimiento de este invento, el compuesto de la fórmula II se añade a un compuesto Grignard (preparado previamente en éter). Después de la adición, puede eliminarse el disolvente en vacío. A continuación se añade a la mezcla reaccional, en condiciones anhidras, un exceso de la amina de la fórmula III y se calienta la mezcla resultante (en una autoclave si es preciso). Es conveniente



14 AGO 1956

# 290836

- calentar la mezcla reaccional a temperatura entre unos 50°C y 120°C. Además, el calentamiento se efectua convenientemente por un período de unas 15 horas a unas 65 horas. También es conveniente realizar
5. el calentamiento con agitación concopitante de la mezcla reaccional, por ejemplo mediante sacudimiento. Una vez terminada la reacción, puede separarse por destilación el exceso de amina de la fórmula III y aislarse por medios convencionales la base libre de fórmula I.
  10. El procedimiento de este invento es particularmente ventajoso en la fabricación de aminas primarias o secundarias de la fórmula I. El procedimiento se desarrolla con un número mínimo de pasos reaccionales y puede llevarse a cabo de manera fácil. Es particularmente ventajoso para preparar aminas secundarias de la fórmula I, por cuanto la adición de aminas primarias de la fórmula III, y en especial de la metilamina, a los materiales de partida de la fórmula II se efectua con muy buen rendimiento.
  15. El procedimiento de este invento incluye también la fabricación de sales de adición de ácido de las aminas tricíclicas de la fórmula I. Asi pues, estas aminas forman sales de adición de ácido, aceptables en farmacia, tanto con los ácidos orgánicos como con los ácidos inorgánicos aceptables en farmacia,
  - 20.
  - 25.



290836

como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido tartárico, etc.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido que se obtienen según el procedimiento de este invento, se caracterizan por múltiples acciones sobre el sistema nervioso central y son útiles como agentes potenciadores de la narcosis, estimulantes psíquicos, adrenolíticos, sedantes, antihistamínicos, antieméticos, antiperéticos, anestésicos locales e hipotérmicos. Se los puede administrar por vía oral o parenteral, con dosis ajustada a los requerimientos individuales.
- 10.
15. Los ejemplos que siguen ilustran, pero no limitan, este invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

20. Se trata con 65,5 g de 5-propeniliden-  
-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno un compuesto Grignard preparado a base de 66 g de bromobenceno, 10 g de magnesio y 200 cc de éter absoluto. La mezcla resultante se pasa a una autoclave en condiciones  
25. anhidras. Luego se elimina el éter en vacío y con



# 290836

- ligero calentamiento, se enfria seguidamente el recipiente de la reacción y, después de añadir 300 cc de metilamina anhidra, se le cierra y se calienta a 80° durante 15 horas. Una vez enfriado, se recoge
5. en éter la mezcla reaccional, se separa por destilación el exceso de metilamina y se precipita con 120 cc de agua el hidróxido de magnesio dividido y disperso. Se separa por decantación la solución etérea sobrenadante, se lava dos veces con éter el residuo y se
10. concentran en vacío las soluciones etéreas combinadas, efectuando la eliminación completa del exceso de metilamina. De la solución etérea, que se seca con sulfato sódico, se obtiene, por adición de 13,5 g de ácido acético glacial, el acetato, prácticamente
15. insoluble, de 5-(3'-metilamino-propiliden)-dibenzo  $\overline{[a,d]}$ ciclohepta  $\overline{[1,4,6]}$ trieno, en forma de sustancia blanca y cristalina. Después de lavar a fondo con éter, se trata el producto con amoníaco diluido y la base libre cristaliza rápidamente. Tratando esta base
20. con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el clorhidrato de 5-(metilamino-propiliden)-dibenzo  $\overline{[a,d]}$ ciclohepta  $\overline{[1,4,6]}$ trieno, fundente a 177-179°.
- El 5-propeniliden-dibenzo  $\overline{[a,d]}$ ciclohepta  $\overline{[1,4,6]}$ trieno, requerido como material de partida,
25. puede fabricarse así: se hacen reaccionar 32,25 g de doladuras de magnesio con 108 g de bromuro de alilo en



## 290836

- 900 cc de éter absoluto. A la solución de bromuro alílico de magnesio que así se obtiene se añaden, a gotas, 78 g de dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona en 450 cc de éter absoluto y 450 cc de benceno absoluto, en el curso de 1 hora. A continuación se
5. hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 45 minutos. Después de añadir solución saturada de cloruro amónico, se separa la capa orgánica y se extrae con éter la fase acuosa. La evaporación del extracto
10. etéreo da 90 g de 5-hidroxi-5-alil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, en forma de aceite de color pardo amarillento. 75 g de este compuesto con 30 g de anhídrido acético y 37,5 cc de tolueno absoluto se calientan a 90°, agitando. Cuando la temperatura interna llega
15. a 85°, se añaden a la mezcla reaccional 1,95 cc de cloruro de acetilo. Al cabo de unos minutos se inicia la reacción, lo que se evidencia por un ascenso temporal de la temperatura interna hasta 105°. Después del enfriamiento, se trata con éter la mezcla reaccional,
20. se la lava con solución diluida de amoníaco, hasta alcalinidad, y se la seca. Luego se disuelve el concentrado en éter de petróleo de punto de ebullición bajo y se le filtra para eliminar pequeñas cantidades de porciones insolubles. La concentración del filtrado proporciona
- 25.



290836

65,5 g de 5-propiliden-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, en forma de aceite rojo.

EJEMPLO 2.

5. En un tubo de presión se combinan 48,5 g de 5-(2'-metil-propeniliden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno bruto con un compuesto Grignard (hecho a base de 43 g de bromobenceno y 6,89 g de magnesio) y se elimina el éter en vacío todo lo posible.
10. vierten sobre el residuo 200 cc de metilamina anhidra y se cierra el tubo de presión, se le sacude vigorosamente y se le calienta a 110° durante 60 horas. Luego se trata la mezcla reaccional con agua y con éter, se sacude con éter la fase acuosa y se tratan los
15. extractos etéreos con ácido clorhídrico 3-n, lo que da 20,9 g de base oleosa bruta. El tratamiento de esta con ácido clorhídrico alcohólico da 10 g del clorhidrato de 5-(2'-metil-3'-metilamino-propiliden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, fundente a
20. 217-218,5°.
- El 5-(2'-metil-propiliden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, requerido como material de partida, puede fabricarse así:
25. A una solución de cloruro metálico de magnesio (hecha a base de 64,5 g de magnesio y 81 g



290836

de cloruro de metalilo) se añaden a gotas 78 g de dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona en 450 cc de éter absoluto y 450 cc de benceno absoluto y se hierve durante 45 minutos esta mezcla reaccional.

5. Se descompone el exceso de reactivo Grignard por adición de solución saturada de cloruro amónico y se aislan de la mezcla reaccional 94,9 g de 5-hidroxi-5-metalil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, fundente a 50-53°. 50 g de este compuesto, 20 g de anhídrido acético y 25 g de tolueno se calientan a 85° y se tratan con 2,6 cc de cloruro de acilo. Al cabo de unos 40 minutos, en cuyo transcurso la temperatura de la mezcla llega a 95°, queda terminada la disociación del agua y se recoge en éter la solución reaccional.
10. La fase orgánica, que se lava 4 veces con amoníaco diluido, da, por evaporación, 48,5 g de 5-(2'-metilpropeniliden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, en forma de aceite rojõ.
- 15.

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

20. - el clorhidrato de 3-cloro-5-(3'-dimetilamino-propiliden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, de punto de fusión 235-237° (después de recristalización en etanol/éter).
- 25.



290836

- el clorhidrato de 5-(3'-dibencilamino-propeniliden)-  
-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, de punto de  
fusión 218-220° (después de recristalización en  
etanol/éter).
- 5.  
- el clorhidrato de 5-(3'-N-metil-N-bencil-amino]-propi-  
liden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, de punto  
de fusión 198-200° (después de recristalización en  
etanol/éter).
- 10.  
- el clorhidrato de 5-(3'-dimetilamino-propiliden)-  
-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, de punto de  
fusión 213-214° (después de recristalización en  
etanol/éter).
- 15.  
- el clorhidrato de 5-(2'-metil-3'-dimetilamino-  
-propiliden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno,  
de punto de fusión 214-216° (después de recristali-  
zación en etanol/éter).
- 20.



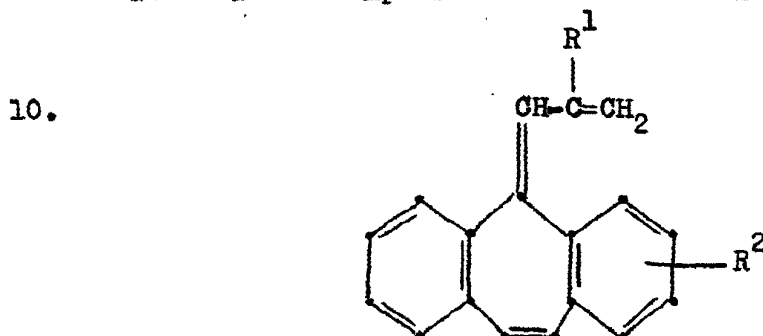
290836

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 9807/62 del 16 de agosto de 1962.

5.

1. Un método para la fabricación de aminas tricíclicas, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto tricíclico de la fórmula



donde  $R^1$  se elige en el grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior y

$R^2$  se elige en el grupo constituido por hidrógeno y halógeno,

20.

con un compuesto amino elegido en el grupo constituido por amoníaco, amina primaria y amina secundaria, y si se desea, en convertir la amida tricíclica obtenida en una sal suya de adición de ácido.

25.



290835

2. Un método según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en presencia de un compuesto elegido en el grupo constituido por un metal, una amida metálica y un compuesto organometálico.

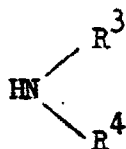
5.

3. Un método según la reivindicación 2, caracterizado por usarse un compuesto organometálico y por ser dicho compuesto organometálico un compuesto Grignard.

10.

4. Un método según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por tener el compuesto amino la fórmula

15.



donde  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , tomados individualmente, se eligen en el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior y di-alquilamino inferior-alquilo inferior y, tomados juntos, alquileno inferior, aza-alquileno inferior y oxa-alquileno inferior.

20.

25.

5. Un método según la reivindicación 4, caracterizado por ser el compuesto amino una alquilamina inferior.



290836

6. Un método según la reivindicación 5, caracterizado por ser el compuesto amino la metilamina.
7. Un método según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por ser el compuesto tricíclico el 5-propeniliden-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno.
8. Un método según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por ser el compuesto triciclo el 5-(2-metil-propeniliden)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno.
9. Un método según las reivindicaciones 3,5 y 7, que consiste en hacer reaccionar 5-propeniliden-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno con alquilamina inferior en presencia de un compuesto Grignard.
10. Un método según la reivindicación 9, caracterizado por ser la alquilamina inferior la metilamina.
11. Un método para la fabricación de amidas tricíclicas.
- Según se describe y reivindica en la presente



290836

memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas  
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus  
caras.

Madrid, a 14 de agosto de 1963.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

JAIÑE SEÑN MIRALLES  
R.P.

*as Ayx*