

ch/



302782

302782

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

Patente de invención por veinte años en España

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

SANKYO COMPANY, LIMITED
-sociedad japonesa-

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Tokyo (Japón)
Nº 1-6, 3-chome, Nihonbashi Hon-cho, Chyuo-ku.

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMINOCICLOHEPTATRIENO".
=====

Prioridad:

Solicitud patente japonesa Nº 38-40610 del día 7 de agosto de 1.963.

Inventores:

D. Genshun Sunagawa, D. Nobuo Soma, y D. Junichi Nakazawa. (Todos de nacionalidad japonesa).

.....



1

302782

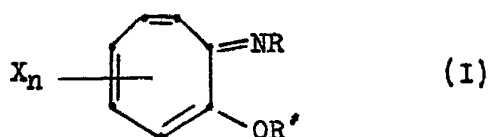
1

5

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de iminocicloheptatrieno.

10

Más particularmente se refiere el procedimiento a la preparación de derivados de iminocicloheptatrieno teniendo la fórmula



15

20

25

en que X representa hidrógeno; alquilo recto o ramificado conteniendo 1 - 5 átomos de carbono; fenilo con o sin sustituyente(s) seleccionado del grupo consistente en alquilo conteniendo 1 - 5 átomos de carbono y alcoxilo conteniendo 1 - 5 átomos de carbono; alcoxilo conteniendo 1- 5 átomos de carbono; alcoxicarbonilo conteniendo 2 - 6 átomos de carbono, ciano, halógeno, nitro, amino, o amino sustituido seleccionado del grupo consistente en dimetilamino y acetilamino y puede ser igual o diferente cuando n es 2 ó 3, n es un número entero de 1 a 3, R representa hidrógeno, alquilo recto o ramificado conteniendo 1 - 5 átomos de carbono con o sin sustituyente(s) seleccionado del grupo consistente en



302701

1 halógeno, alquilamino conteniendo 1 - 5 átomos de carbono,
dialquilamino, en que cada alquilo contiene 1 - 5 átomos de
carbono, acilamino e hidroxilo, fenilo con o sin sustituyen-
te(s) seleccionado del grupo consistente en alquilo conte-
5 niendo 1 - 5 átomos de carbono, alcoxilo conteniendo 1- 5
átomos de carbono, halógeno, amino, amino sustituido, nitro,
ciano y alcoxycarbonilo conteniendo 2 - 6 átomos de carbono;
aralquilo con o sin sustituyente(s) en la mitad de fenilo
seleccionado del grupo consistente en alquilo conteniendo
10 1 - 5 átomos de carbono, alcoxilo conteniendo 1 - 5 átomos
de carbono, halógeno, amino, amino sustituido, nitro, ciano
y alcoxycarbonilo conteniendo 2 - 6 átomos de carbono; o
amino con o sin sustituyente(s) seleccionado del grupo con-
sistente en alquilo(s) conteniendo 1 - 5 átomos de carbono
15 y fenilo sustituido o insustituido, y R' representa alquilo
conteniendo 1 - 5 átomos de carbono y un procedimiento para
preparar los mismos.

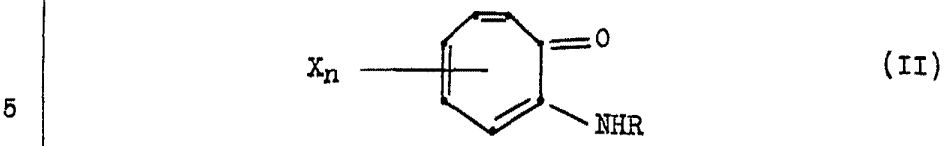
Los derivados de iminocicloheptatrieno, produci-
dos por el procedimiento de acuerdo con este invento, son
20 nuevos compuestos, que son útiles como intermediarios para
drogas. Por ejemplo, 1-metoxi-7-iminocicloheptatrieno, obte-
nido de acuerdo con el procedimiento de este invento, se ha-
ce reaccionar con metilamina para dar 1-metilamino-7-metil-
iminocicloheptatrieno, un compuesto útil, que posee activi-
25 dades potentes analgésicas y anti-inflamatorias.

De acuerdo con el presente invento, los deriva-



2782347

1 dos de iminocicloheptatrieno teniendo la fórmula (I) arriba
mencionada, se producen haciendo reaccionar un derivado de
aminotropona teniendo la fórmula



10 en que X, R y N tienen los mismos significados que anterior-
mente, con un alquilsulfato más bajo o un éster de alquilo
más bajo de ácido sulfónico activo. Con el fin de alquilar
aminotroponas para producir N-metilaminotroponas, primero
se ha dirigido la reacción de aminotropona con dimetilsulfa-
to con un resultado inesperado de que no se produce N-metil-
aminotropona, sino un nuevo compuesto, 1-metoxi-7-iminociclo-
15 heptatrieno. Esta reacción es sin duda una nueva reacción,
que ha sido hallada, que puede aplicarse también a derivados
N-sustituídos de aminotropona y, además, ningún sustituyente
en el anillo de siete miembros interfiere la reacción. Es in-
terésante un alcance tan amplio de aplicación de la reacción
20 de este invento. La única condición esencial para la reacci-
ón de este invento es la presencia de lo menos un átomo de
hidrógeno en el grupo amino de los derivados de aminotropo-
na.

25 La reacción de este invento se efectúa usando co-
mo el alquilsulfato más bajo, alquilsulfatos di-más-bajos tal
como dimetil o dietil-sulfato y mono-alquilsulfatos tales
como monometil y monoetil-sulfato. Como éster de alquilo más



302782

4

1 bajo de ácido sulfónico activo se usan ordinariamente metil
bencenosulfonato, metil y etil toluenosulfonatos y análogos.
En este caso la reacción puede efectuarse con cualquier gru-
5 po de alquilo más bajo, pero es deseable emplear el reacti-
vo con grupo de alquilo conteniendo 1 - 5 átomos de carbono.
La reacción se realiza en presencia o ausencia de un disol-
10 vente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno o dioxano.
Puede usarse cualquier otro disolvente orgánico que no reac-
cione con los reactivos para la reacción. Se prefiere que
la temperatura de reacción, en presencia de disolvente, sea
la temperatura de reflujo del disolvente y la temperatura
en ausencia de disolvente sea de 100 - 150°C. Sin embargo,
pueden usarse para la reacción temperaturas más altas o más
bajas que las arriba citadas.

15 Después de completada la reacción, la mezcla de
reacción se somete a extracción con agua, siguiendo la eli-
minación del disolvente si la reacción se ejecuta en pre-
sencia de disolvente orgánico miscible con agua, o sin pro-
20 cedimiento adicional alguno, si la reacción se ejecuta en
presencia o ausencia de disolvente inerte inmisible en agua.
El extracto se hace después alcalino para precipitar crista-
les, que se separan por filtrado. Alternativamente, la mez-
cla alcalina, conteniendo los cristales, se extrae con un
25 disolvente orgánico tal como benceno o cloroformo. El ex-
tracto se lava convencionalmente con agua, se seca sobre
sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina por des-



302782

5

1 tilación a presión reducida. El residuo es purificado por
destilación a presión reducida o por procedimiento cromato-
gráfico. Alternativamente, la mezcla de reacción puede ser
extraída con agua y la capa acuosa lavada con benceno, se-
5 guido de adición de solución acuosa de ácido pícrico para
separar el producto deseado como una sal insoluble.

Las aminotroponas usadas como material de parti-
da en el procedimiento del invento, se producen haciendo
reaccionar una correspondiente tropona con hidracina o por
aminación de una correspondiente alcoxitropona o una corres-
10 pondiente halógeno-tropona.

Los siguientes ejemplos se indican para ilustrar
este invento, pero no se propone limitar el alcance del in-
vento en ningún sentido.

15 EJEMPLO 1

Una mezcla de 3,0 g de 2-aminotropona y 6,0 g
de dimetil-sulfato en 30 ml. de tolueno se calienta a re-
flujo revolviendo durante 6 horas. Después de enfriar, la
mezcla de reacción se extrae con agua y el extracto se ha-
ce alcalino con hidróxido sódico seguido de extracción con
20 benceno. El extracto de benceno es secado sobre carbonato
de potasio y el benceno es eliminado por destilación a pre-
sión reducida para dar 2,8 g de 1-metoxi-7-imino-1,3,5-
cicloheptatrieno como un aceite. Picrato, punto de fusión
25 213°C.

El compuesto así obtenido es empleado para la



1 síntesis de un compuesto útil por el siguiente procedimiento.

5 A una solución de 1,0 g. de 1-metoxi-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno en 20 ml. de metanol al 50 % se añade 15 ml. de solución acuosa al 40 % de monometilamina y 3 ml. de ácido clorhídrico al 10 %. Se deja reposar la mezcla durante la noche, seguido de concentración a presión reducida. Se añade agua al concentrado para precipitar cristales, que se separan por filtración. La recristalización desde metanol da 1,1 g. de 1-metilamino-7-metilimino-1,3,5-cicloheptatrieno como hojassamarillas que se funden a 62°C.

10 EJEMPLO 2

15 Una mezcla de 1 g. de 2-aminotropona y 2 g. de dietil-sulfato se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 15 minutos. Después de enfriar, se añade agua a la mezcla de reacción, y una sustancia aceitosa, que es insoluble, se quita por extracción con benceno. A la capa acuosa se añade hidróxido sódico acuoso al 40 % para hacerla fuertemente alcalina. Se precipita una sustancia aceitosa de color castaño claro, que se extrae con benceno. El extracto se seca sobre carbonato potásico y el benceno se elimina por destilación a presión reducida para dar 1 g. de 1-etoxi-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno aceitoso. Pícrato, punto de fusión 202°C.

20 EJEMPLO 3

25 Una mezcla de 3,0 g de 2-metilaminotropona y



1 6,0 g. de dimetilsulfato en 30 ml. de tolueno se calienta
a reflujo revolviendo durante 4,5 horas. Después de enfriar,
la mezcla de reacción se extrae con agua y los cristales,
entonces precipitados, se separan por filtrado. La solución
acuosa resultante se hace alcalina con hidróxido sódico se-
5 guido de extracción con cloroformo. El extracto de cloroformo
es lavado con agua y secado sobre sulfato sódico. El di-
solvente es eliminado del extracto por destilación y el re-
siduo es sometido a destilación a presión reducida para dar
10 2,2 g. de un aceite amarillento naranja, punto de ebullición
65°C/0.03 mm.Hg.

La sustancia es 1-metoxi-7-metilimino-1,3,5-
cicloheptatrieno. Picrato, cristales amarillos que se fun-
den a 163°C.

15 EJEMPLO 4

Una mezcla de 1,5 g. de 2-bencilaminotropona
y 3.0 g de dimetilsulfato en 15 ml. de tolueno se calienta
a reflujo agitando durante 5 horas. Después de enfriar, la
mezcla de reacción se extrae con agua, La solución acuosa
20 se hace alcalina con hidróxido sódico, seguido de extracción
con benceno. La solución de benceno se seca sobre carbonato
potásico y el disolvente se elimina del extracto por desti-
lación a presión reducida para dar 1,2 g. de 1-metoxi-7-
bencilimino-1,3,5-cicloheptatrieno aceitoso. Picrato, cris-
25 tales amarillos que se funden a 115°C.

EJEMPLO 5

Una mezcla de 1,0 g. de 2-(β -dimetilamino-



1 etilamino)tropona y 2 g. de dimetilsulfato en 10 ml. de to-
lueno se calienta a reflujo revolviendo, durante 3 horas.
Después de enfriar, la mezcla de reacción es extraída con
5 agua y la capa acuosa se lava con benceno. La adición de
solución acuosa de ácido pícrico a la solución acuosa dá
dipicrato de 1-metoxi-7-(β -dimetilamino-etilamino)-1,3,5-
cicloheptatrieno, que funde a 185-186°C. Producción, 1,9 g.

EJEMPLO 6

10 Una mezcla de 1 g. de 2-(p-toluidino)tropona y
5 ml. de dimetilsulfato se calienta agitando a 110-120°C
durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción
se concentra a presión reducida, seguido de adición de agua
al concentrado. La mezcla resultante es lavada con benceno
15 y la solución acuosa se hace alcalina con hidróxido sódico,
seguido de extracción con benceno. El extracto de benceno
se seca sobre sulfato sódico y el benceno se elimina por
destilación a presión reducida, para dar 0,7 g. de 1-meto-
xi-7(p-tolilimino)-1,3,5-cicloheptatrieno aceitoso. Picrato,
punto de fusión 133°C.

EJEMPLO 7

20 Una mezcla de 1,5 g. de 2-fenilhidracinotropona
y 3,0 g. de dimetilsulfato en 20 ml. de tolueno se calienta
a 95°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de
reacción se extrae con agua. La solución acuosa se trata
25 con carbón activo y después se neutraliza con bicarbonato
sódico acuoso para precipitar cristales. Los cristales se



1 separan por filtrado y se disuelven en benceno. La solución de benceno se cromatografía sobre albúmina, seguido de recristalización desde ciclohexano. Se obtiene 1-metoxi-7-fenilhidracino-1,3,5-cicloheptatrieno, que funde a 127°C. Rendimiento, 0,9 g.

5 EJEMPLO 8

Una mezcla de 5,0 g. de 2-dimetilhidracinotropona y 10,0 ml. de dimetilsulfato en 75 ml. de tolueno se calienta a reflujo revolviendo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción es extraída con agua y la solución acuosa se hace alcalina con hidróxido sódico seguido de extracción con benceno. El extracto de benceno se seca sobre sulfato sódico y el benceno se elimina por destilación a presión reducida. Los cristales residuales son recristalizados desde ciclohexano para dar 3,5 g. de 1-metoxi-7-dimetilhidracino-1,3,5-cicloheptatrieno que funde a 60°C.

15 EJEMPLO 9

Una mezcla de 1 g. de 5-cloro-2-etilaminotropona y 2 g. de dimetilsulfato en 10 ml. de tolueno se calienta a reflujo agitando durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrae con agua y la capa acuosa se hace alcalina con hidróxido sódico acuoso al 40 % seguido de extracción con benceno. La solución de benceno se seca sobre sulfato sódico anhidro y el benceno se elimina del extracto por destilación a presión reducida para dar 0,6 g. de 1-metoxi-4-cloro-7-etilimino-1,3,5-cicloheptatrieno.



1 Picrato, punto de fusión 168-169°C.

EJEMPLO 10

5 Una mezcla de 2 g. de 2-amino-7-bromotropona y 4 g. de dimetilsulfato en 20 ml. de tolueno se calienta a reflujo agitando durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción es extraída con agua y la capa acuosa se hace alcalina con solución acuosa de hidróxido sódico seguido de extracción con benceno. La solución de benceno se seca sobre sulfato sódico y el benceno queda eliminado del extracto por destilación a presión reducida para dar 10 0,4 g. de 1-metoxi-2-bromo-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno aceitoso. Picrato, punto de fusión 164°C.

EJEMPLO 11

15 Una mezcla de 1,5 g. de 2-amino-7-metiltropona y 3 g. de dimetilsulfato en 15 ml. de tolueno se calienta a reflujo revolviendo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción es extraída con agua y la capa acuosa se hace alcalina con hidróxido sódico acuoso seguido de extracción con benceno. La solución de benceno es secada 20 sobre sulfato de sodio y el benceno es eliminado del extracto por destilación a presión reducida para dar 0,4 g. de 1-metoxi-2-metil-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno aceitoso. Picrato, punto de fusión 164-165°C.

25 EJEMPLO 12

Una mezcla de 3 g. de 2-amino-7-feniltropona y 6 g. de dimetilsulfato en 30 ml. de dioxano se calienta a



1 reflujo con agitación durante 1 hora. Después de enfriar,
la mezcla de reacción se concentra para eliminar la mayoría
del dioxano y se añade el agua al residuo. La mezcla acuosa
se lava con benceno y se hace alcalina con solución acuosa
de hidróxido de sódio seguido de extracción con benceno.

5 El extracto de benceno se seca sobre sulfato sódico y el ben-
ceno se elimina por destilación a presión reducida para dar
0,8 g. de 1-metoxi-2-fenil-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno
aceitoso. Picrato, punto de fusión, 169°C.

10 EJEMPLO 13

Una mezcla de 1,0 g. de 2-amino-5-nitropropa-
y 15 ml. de dimetilsulfato se calienta revolviendo a 120-
130°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añade agua
a la mezcla de reacción para precipitar cristales, que son
15 separados por filtrado. El filtrado es lavado con benceno.
A la solución acuosa se añade solución acuosa de ácido pí-
crico para dar picrato de 1-metoxi-4-nitro-7-imino-1,3,5-
cicloheptatrieno que funde a 192-195°C (dec.). Rendimiento,
20 0,6 g.

EJEMPLO 14

Una mezcla de 0,9 g. de 7-metoxi-2-aminopropa-
y 2,0 ml. de dimetilsulfato en 20 ml. de tolueno se calien-
ta a reflujo agitando durante 3,5 horas. Después de enfriar,
25 la mezcla de reacción se extrae con agua y la solución acuo-
sa se hace alcalina con hidróxido de sodio, seguido de ex-
tracción con benceno. El extracto de benceno se seca sobre



3782

12

1 carbonato de potasio y el benceno se elimina por destilación a presión reducida, para dar 0,4 g. de 1,2-dimetoxi-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno aceitoso. Picrato, punto de fusión 160°C.

EJEMPLO 15

5 Una mezcla de 0,76 g. de 2-amino-4-isopropil-7-bromotropona y 5 ml. de dimetilsulfato se calienta revolviendo a 110-120°C durante 5 horas. La mezcla de reacción es concentrada a presión reducida, seguido de adición de agua. La mezcla resultante se lava con benceno y
10 la solución acuosa se hace alcalina con hidróxido sódico acuoso al 40 %, seguido de extracción con benceno. El extracto de benceno es secado sobre sulfato sódico y el benceno se elimina por destilación a presión reducida para
15 dar 0,4 g. de 1-metoxi-2-bromo-5-isopropil-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno. Picrato, punto de fusión 142-143°C.

EJEMPLO 16

20 Una mezcla de 0,5 g. de 2-amino-4-isopropiltropona y 3,2 ml. de dimetil sulfato se calienta a 110°C durante 5 horas. Después de enfriar, se añade agua y benceno a la mezcla de reacción y se sacude la mezcla resultante. La capa acuosa se separa y hace alcalina con hidróxido sódico seguido de extracción con benceno. El extracto
25 de benceno se seca sobre carbonato potásico y el benceno se elimina por destilación a presión reducida, para dar 0,5 g. de 1-metoxi-5-isopropil-7-imino-1,3,5-cicloheptatrieno. Picrato, cristales amarillos que funden a 210°C (dec.).



302700

1

5

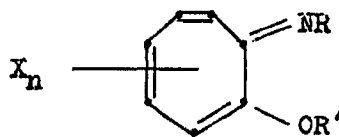
N O T A

.....

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de iminocicloheptatrieno de la fórmula



15

en que X representa un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno; alquilo recto o ramificado conteniendo 1 - 5 átomos de carbono; fenilo con o sin sustituyente(s) seleccionado del grupo consistente en alquilo conteniendo 1 - 5 átomos de carbono y alcóxido conteniendo 1 - 5 átomos de carbono; alcóxido conteniendo 1 - 5 átomos de carbono; alcóxicarbonilo conteniendo 2 - 6 átomos de carbono; ciano; halógeno; nitro; amino; y amino sustituido seleccionado del grupo consistente en dimetilamino y acetilamino y puede ser el mismo o diferente cuando n es 2 ó 3, siendo n un íntegro o número entero de 1 a 3; R representa un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno; alquilo recto o

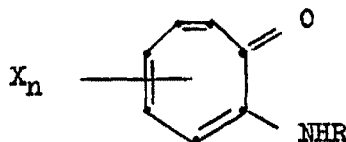
25



302782

14

1 ramificado conteniendo 1 - 5 átomos de carbono con o sin
sustituyente(s) seleccionado del grupo consistente en haló-
geno, alquilamino conteniendo 1 - 5 átomos de carbono, dial-
quil-amino, en que cada alquilo contiene 1 - 5 átomos de
5 carbono, acilamino e hidroxilo; fenilo con o sin sustituyen-
te(s) seleccionado del grupo consistente en alquilo conte-
niendo 1 - 5 átomos de carbono, alcoxilo conteniendo 1 - 5
átomos de carbono, halógeno, amino, amino sustituido, nitro,
10 ciano, y alcoxicarbonilo conteniendo 2 - 6 átomos de carbo-
no; aralquilo con o sin sustituyente(s) en la mitad de fe-
nilo, seleccionado del grupo consistente en alquilo conte-
niendo 1 - 5 átomos de carbono, alcoxilo conteniendo 1 - 5
átomos de carbono, halógeno, amino, amino sustituido, nitro,
15 ciano y alcoxicarbonilo conteniendo 2 - 6 átomos de carbono;
y amino con o sin sustituyente(s) seleccionado del grupo
consistente en alquilo(s) conteniendo 1 - 5 átomos de car-
bono y fenilo sustituido e insustituido; y R' representa
alquilo conteniendo 1 - 5 átomos de carbono, caracterizado
20 porque se hace reaccionar un compuesto que tiene la fórmu-
la



25 en que X, R y n tienen los mismos significados que anterior-
mente, con un compuesto seleccionado del grupo consistente
en sulfatos de alquilo más bajos y ésteres de alquilo más



3-2782

15

1 bajos de ácidos sulfónicos activos.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de iminocicloheptatrieno.

5 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de quince hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 3 de agosto de 1.964

CARLOS ROEB

10

15

20

25