



306937

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO DIBENZOCICLOHEPTEN-5-IL-ACETICO", a favor de la firma holandesa N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA, residente en Stationsweg 33, MEPEL (Holanda).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos ésteres, utilizables terapéuticamente, de los ácidos dibenzociclohepten-5-il-acéticos y a las sales de adición de ácido de estos ésteres, al procedimiento para su preparación y a preparados farmacéuticos que contienen estas materias.

5.

Los nuevos ésteres de ácido dibenzociclohepten-5-il-acético de acuerdo con el invento tienen la fórmula I (véase la hoja de fórmulas), en la que X significa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquílico inferior; y  $\text{R}_3$

10.

306037

-2



representa un grupo nitrogenado básico con 18 átomos a lo sumo.

- A los grupos idóneos representados por el símbolo  $R_3$  pertenecen: (alquilo inferior)amino-alquilo inferior; di
5. (alquilo inferior)amino-alquilo inferior; (N-heterocíclico)-alquilo inferior saturado, como por ejemplo omega-(N-piperidino)-alquilo inferior, omega-N-morfolino)-alquilo inferior y omega-(N-tiamorfolino)-alquilo inferior; grupos N-heterocíclicos monocíclicos saturados de 5 a 7 miembros, con menos de
10. 12 átomos de carbono, como por ejemplo piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-alquilo inferior-piperidin-3-ilo, 1-alquilo inferior-piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-alquilo inferior-pirrolidin-3-ilo; y grupos N-heterocíclicos bicíclicos, con menos de 12 átomos de carbono, como por ejemplo tropan-3-ilo, nortropan-3-ilo,
15. 8-alquilo inferior-nortropan-3-ilo (por ejemplo, 8-etil-nortropan-3-ilo), 8-aralquil-nortropan-3-ilo (por ejemplo, 8-fenil-alquilo inferior-nortropan-3-ilo, como 8-bencil-nortropan-3-ilo) y quinuclidinilo.

- La expresión "alquilo inferior", tal como aquí
20. se usa, abarca los grupos, tanto rectos como ramificados, con menos de 8 átomos de carbono. Todos los cuatro halógenos se engloban en el concepto de "átomo de halógeno"; pero se prefieren el cloro y el bromo. Los compuestos predilectos son aquellos en los que X es un grupo  $-CH_2-CH_2-$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son cada
25. uno un átomo de hidrógeno y  $R_3$  es un grupo di(alquilo inferior)-amino-alquilo inferior o tropan-3-ilo.

Por lo que atañe a las sales, el invento abarca las sales de adición de ácido y en particular las sales de



306037

- adición de ácidos atóxicas. Los ácidos idóneos para la preparación de estas sales de adición de ácido abarcan, entre otros, los ácidos inorgánicos como los ácidos halogenhídricos (por ejemplo, el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico), el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido bórico y el ácido fosfórico; y los ácidos orgánicos, como el ácido oxálico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido embónico y el ácido maleico.
- 5.
- Los ésteres en cuestión y sus sales de adición de ácido son compuestos de actividad terapéutica, que ejercen una acción reguladora sobre el corazón y que sirven para tratar la arritmia cardíaca. Los compuestos de este invento pueden administrarse por vía oral en las formas de dosificación que se exponen más adelante y la dosificación para cada tratamiento se ajusta a tenor de la actividad del compuesto utilizado.
- 10.
- 15.
- Según una característica del invento, los compuestos de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar, de manera ya de sí conocida y en condiciones de esterificación, un ácido dibenzociclohepten-5-il-acético de la fórmula II (véase la hoja de fórmulas), en la cual los símbolos tienen el significado ya expuesto, o un derivado funcional reactivo de dicho ácido, como un haluro o el anhídrido, con un alcohol de la fórmula  $R_3OH$  (en la cual  $R_3$  tiene la significación antedicha) o haciendo reaccionar una sal (por ejemplo una sal de metal alcalino, como la sal sodio) de los ácidos ya mencionados, con un derivado reactivo funcional del alcohol  $R_3OH$ , por ejemplo un éster de ácido halogenhídrico, preferentemente el cloruro, en un disolvente orgánico, como el benceno.
- 20.
- 25.

En concepto de ácidos dibenzociclohepten-5-il-acé-



306937

ticos apropiados que pueden emplearse como componentes reaccionales en las reacciones antes citadas, cabe mencionar:

el ácido (10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

5. el ácido (1,2,3 o 4-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

el ácido (1,2,3 o 4-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-acético;

10. el ácido (1,2,3 o 4-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

el ácido (1,2,3 o 4-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

el ácido (1,2,3 o 4-isopropil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

15. el ácido (1,2,3 o 4-tercibutil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

el ácido (1,3- o 1,7- o 3,7-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

20. el ácido (1-cloro-3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

el ácido (5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;

el ácido (1,2,3 o 4-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)acético;



306937

-2 NOV. 1937

- el ácido (1,2,3 o 4-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) acético;
- el ácido (1,2,3 o 4-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) acético;
5. el ácido (1,2,3 o 4-etil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) acético;
- el ácido (1,2,3 o 4-isopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) acético;
- el ácido (1,2,3 o 4-tercibutil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) acético;
10. el ácido (1,3- o 1,7- o 3,7-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) acético y
- el ácido (1-cloro-3-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il) acético.
15. Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse de diversas maneras, Según un método, se hace reaccionar una cetona de la fórmula III (véase la hoja de fórmulas), en la que X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto antes, lo mismo que en las fórmulas que siguen, con acetileno, en un medio de amoníaco líquido y en presencia de un agente de condensación, como la amida sódica, en virtud de lo cual se obtiene
20. un compuesto acetilénico de la fórmula IV (véase la hoja de fórmulas), que se puede isomerizar mediante tratamiento con un ácido en las condiciones de la reacción de Meyer-Schuster, de

306937

-2



- lo que se origina un aldehído de la fórmula V (véase la hoja de fórmulas), que a continuación se oxida convirtiéndolo en un ácido insaturado correspondiente, de la fórmula VI (véase la hoja de fórmulas). Un agente apto para realizar la oxidación es el óxido de plata. La oxidación se efectúa preferentemente en una solución de un hidróxido de metal alcalino en un alcohol. El ácido insaturado de la fórmula VI se reduce luego, por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel Raney, a un ácido de la fórmula general II.
- 5.
10. Según otro procedimiento para preparar los materiales de partida de la fórmula III, se reduce primeramente la cetona de la fórmula III, de manera ya de sí conocida, con formación del alcohol correspondiente, que luego se hace reaccionar con ácido cianacético empleando el método descrito por Goldberg y Wragg (J. Chem. Soc. 1957, 4823), para formar un compuesto de la fórmula VII (véase la hoja de fórmulas). Luego se somete el nitrilo a una saponificación en medio alcalino.
- 15.
20. Según otro procedimiento, se reduce primeramente la cetona de la fórmula III, con formación del alcohol correspondiente, que luego se convierte en un compuesto halogen-sustituído de la fórmula VIII (véase la hoja de fórmulas), en la que Hal significa un átomo de halógeno, preferentemente cloro. El compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar luego con un compuesto de la fórmula IX (véase la hoja de fórmulas), en la que  $n$  significa 1 o 2,  $R_4$  significa un grupo alquílico inferior (de preferencia, etílico) y M significa un átomo de metal alcalino cuando  $n = 1$ , o bien un átomo de metal
- 25.

306937



alcalinotérreo, preferentemente un átomo de magnesio, cuando  $n = 2$ . La reacción se efectúa de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte, como el éter dietílico o el tetrahidrofurano. Después de hidrólisis del complejo metálico y de saponificación del éster que se origina, se obtiene un ácido malónico de la fórmula X (véase la hoja de fórmulas), el cual se descarboxila de manera ya de sí conocida, formándose un ácido dibenzocicloheptilacético de la fórmula II.

Según otro procedimiento, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VIII con un derivado metálico de acetoacetato de etilo, con formación de un compuesto de la fórmula XI (véase la hoja de fórmulas). En concepto de derivado metálico de acetoacetato de etilo se utiliza preferentemente el derivado de cobre. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte, como el benceno. Los compuestos de la fórmula XI, después de tratamiento con una solución de un hidróxido de metal alcalino en un alcohol como el etanol, se convierten en los ácidos de la fórmula II.

Según otro procedimiento, se reduce primeramente una cetona de la fórmula III al alcohol correspondiente, que luego se hace reaccionar con ácido malónico, preferentemente en medio de ácido acético. El ácido dibenzociclohepten-5-il-malónico formado se convierte por calentamiento, tal cual está o bien disuelto en piridina, en el ácido dibenzociclohepten-5-il-acético correspondiente.

Los métodos que siguen en los cuales los porcentajes del rendimiento están referidos al teórico, explican la preparación de los materiales de partida de la fórmula II.



306937

Método I

- A un matraz de 1 litro se aplica un embudo de goteo, un tubo de entrada de gas, lleno de hidróxido potásico sólido, y un refrigerador cuyo extremo superior está unido a un tubo lleno de hidróxido potásico sólido. Se enfrían el matraz y el refrigerador con anhídrido carbónico sólido en acetona. Desde un cilindro de gas, se condensa en el matraz una cantidad de 200 a 250 cc aproximadamente de amoníaco haciéndolo pasar por el tubo lleno de hidróxido potásico. Se llena con agua otro matraz provisto de un tubo de entrada que llega casi hasta el fondo, un tubo de salida y un tubo condensador ascendente. Se une el tubo de entrada con dos frascos lavadores dispuestos en serie y llenos de ácido sulfúrico concentrado y además con una columna llena de lana de vidrio. Se conecta este último sistema con un suministro de nitrógeno gaseoso. Se reemplaza completamente el aire por nitrógeno haciendo pasar este último gas por el sistema. Se cierra el suministro de nitrógeno y se pasa una corriente de gas acetilénico por el matraz, el cual contiene agua (para extraer el vapor acetónico procedente del kieselgur impregnado de acetona en que está disuelto el acetileno dentro del cilindro). La descarga de la columna se conecta luego al tubo de entrada del matraz que contiene el amoníaco líquido. Se añaden al amoníaco 0,2 gramos-átomos de sodio en pedazos, mientras se hace pasar acetileno. Si se añade el sodio demasiado aprisa, la solución se vuelve azul. Cuando se ha agregado toda la cantidad de sodio (para lo cual se necesitan unos 30 minutos), se estrangula
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



306937

- la la corriente de acetileno y a continuación se añaden en el curso de unos 45 minutos 0,2 moles de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, disueltos en unos 350 cc de éter.
- Luego se cierra el suministro de acetileno y se deja reaccionar la mezcla a temperatura de unos -60 a -50° C. Se deja el matraz en reposo durante la noche, sin agitación ni refrigeración, a fin de que se evapore el amoníaco. Luego se diluye con agua la mezcla reaccional, se separa la capa etérea, se extrae con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de filtrar, se concentra la solución etérea y se añade al residuo éter de petróleo (de gama de ebullición 28° a 40° C). Se recoge el producto sólido precipitado y se le cristaliza en éter de petróleo (de gama de ebullición 40° a 60° C). El producto, 5-etinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, de punto de fusión 72,5-73°C, se obtiene con un rendimiento del 87%.

- A una mezcla de 50 cc de etanol (al 96%), 15 cc de agua y 5 g de ácido sulfúrico concentrado, sometida a ebullición en reflujo, se agregan en el curso de 30 minutos 10 g de 5-etinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, disueltos en 25 cc de etanol (al 96%). Luego se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante unos 15 minutos y, después del enfriamiento, se la vierte sobre hielo. Se separa por filtración el producto sólido obtenido y se le cristaliza en éter de petróleo (de gama de ebullición 40° a 60°C). El producto, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden-acetaldehído, de punto de fusión 70,5°-72°C, se obtiene con un rendimiento del 90%.

A una mezcla de 88 g de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]



ciclohept-5-iliden-acetaldehído en 900 cc de etanol y 100,5 g de nitrato argéntico en 110 cc de agua destilada se añade a gotas, a temperatura inferior a 30° C y agitando, una solución de 90 g de hidróxido potásico en 220 cc de agua y 870 cc de etanol. Se prosigue la agitación hasta que la temperatura empieza a descender. Se separa el precipitado por filtración y se le lava con etanol y con agua hirviente. Se diluye con agua el filtrado y se le acidifica con ácido nítrico. Se recoge un precipitado que está constituido por ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohept-5-iliden-acético bruto. Se purifica este compuesto mediante cristalización en etanol. El punto de fusión es de 168°/170°C y el rendimiento, del 60%.

Se disuelven en etanol 50 g de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohept-5-ilidenacético y se añaden 8 g de hidróxido sódico en etanol. La reducción se efectúa con una presión de hidrógeno de 3 atmosferas, empleando níquel Raney como catalizador. En cuanto se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se destila el etanol. Se disuelve el residuo en agua y se acidifica la solución con ácido clorhídrico. El producto, ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, se separa por filtración y se purifica cristalizándolo en acetato de etilo. El punto de fusión es de 159°-161° C, y el rendimiento, del 80%.

25.	Análisis: calculado para $C_{17}H_{16}O_2$	C: 80,92%	H: 6,39%
	hallado	C: 80,2%	H: 6,2%

De manera análoga, reemplazando la 10,11-dihidro-

306037



5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-ona en el método I por una cantidad equivalente de las siguientes 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-onas substituidas, se preparan los ácidos 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-il-acéticos substituidos que siguen:

	10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-ona substituida	ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-il-acético substituido
	1-cloro	1-cloro
10.	2-bromo	2-bromo
	3-metilo	3-metilo
	4-metilo	4-metilo
	3-isopropilo	3-isopropilo
	1-etil	1-etil
15.	1,3-dimetilo	1,3-dimetilo
	3,7-dimetilo	3,7-dimetilo

Método II

20. Se hierve en reflujo y con agitación, durante 8 horas, una mezcla de 73,5 g de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-ol, 42,5 g de ácido cianoacético y 17 g de cloruro de cinc anhidro en 90 cc de ácido acético glacial. Después del enfriamiento, se vierte la mezcla en agua y se la extrae con éter dietílico. Se lava rápidamente la solución etérea con una solución diluida de hidróxido sódico y se la seca con sulfato sódico. Después de filtrar, se evapora el disolvente.

25. El residuo se hierve en reflujo durante 18 horas con una mezcla de 35 g de hidróxido potásico, 17 cc de agua y 70 cc de etanol. Se destila el etanol y, después del enfriamiento,

306937



5. se añaden al residuo agua y éter dietílico. Se separan las capas y la capa acuosa se acidifica y se extrae con éter dietílico. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra. El ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético que queda como residuo es recristalizado en acetato de etilo. El rendimiento es del 40%, y el punto de fusión, de 154-157°C.

### Método III

10. Se disuelven 52,25 g de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol en 150 cc de xileno anhidro, se añaden a la solución, a gotas y en el curso de unos 20 minutos, 24 g de cloruro de tionilo y al mismo tiempo se agita y enfria la solución para mantener una temperatura de 20° C aproximadamente. Después de agregado el cloruro de tionilo, se agita todavía 1 y 1/2 horas a temperatura ambiente. Se añade cloruro cálcico anhidro, para combinar el agua formada, y se filtra la solución. Después de destilar el disolvente, se obtiene un residuo constituido por cloruro cristalino de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilo. Se cristaliza el producto en
15. éter de petróleo (de gama de ebullición, 80 a 100° C) al mismo tiempo que se añade carbón decolorante; se obtiene, con un rendimiento del 92%, el cloruro de punto de fusión 101-103°C.

25. Se hierve en reflujo una mezcla de 6 g de magnesio, 40 g de malonato de dietilo recién destilado y 50 cc de etanol anhidro. Se añaden algunas gotas de tetracloruro de carbono y se prosigue la ebullición en reflujo de la mezcla hasta que se inicia la reacción. Luego se interrumpe el calentamiento y



306937

- se agita la mezcla hasta que ya no queda más magnesio. Se destila el etanol bajo presión reducida, se añaden 25 cc de dioxano y se vuelve a destilar. Se repite este tratamiento para tener la seguridad de que se ha eliminado el etanol lo más completamente posible. Se agregan al residuo 100 cc de tetrahidrofurano anhidro y a continuación 57,1 g de cloruro de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilo en 200 cc de tetrahidrofurano. Se hierve la solución en reflujo durante 4 horas y se destila el tetrahidrofurano. Luego se descompone el residuo con agua y con ácido clorhídrico diluido y se le extrae con éter dietílico. Se secan sobre sulfato sódico las soluciones etéreas y, después de filtrar, se destila el éter y se hierve en reflujo durante 10 horas, con una solución de 50 g de hidróxido potásico en 25 cc de agua y 100 cc de etanol, el residuo constituido por malonato bruto de dietil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilo. Se destila el etanol y se disuelve el residuo en agua y éter dietílico. Se separa la capa etérea, se la seca sobre sulfato sódico, se la filtra y se la evapora para eliminar el disolvente. Puede comprobarse que el residuo (11 g) está constituido por 10,11-dihidro-5-etoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Se acidifica la capa acuosa alcalina y se la extrae con éter dietílico. Se seca la solución etérea y se la filtra. Después de destilar el éter dietílico, se obtienen 59 g de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-malónico. El rendimiento es del 79%, y el punto de fusión, de 186° C (descomposición) después de cristalización en acetato de etilo.

Se calientan a 170° C 55 g de ácido 10,11-dihidro-



306037

5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-il-malónico hasta que ya no se desprende más anhídrido carbonico. Se cristaliza el residuo en acetato de etilo y se obtienen 35 g de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-il-acético, de punto de fusión

5. 157-161° C, con un rendimiento del 75%.

De manera análoga se preparan, reemplazando la 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-ona en el método III por una cantidad equivalente de las 5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-onas substituidas siguientes, los ácidos 5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-il-acéticos substituidos que se indican a continuación.

10.

5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-ona substituida	ácido 5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-il-acético substituido
---	--

15.

1-metilo	1-metilo
2-etilo	2-etilo
3-tercibutilo	3-tercibutilo
2,4-dimetilo	2,4-dimetilo
2-isopropil-10,11-dihidro	2-isopropil-10,11-dihidro

20.

Método IV

En reflujo y con agitación, se hierven en benceno durante 6 horas 22,9 g de cloruro de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-ilo y 16,1 g del derivado cúprico de acetato de etilo. Después del enfriamiento, se añade éter dietílico y se separa por filtración el precipitado formado. Se lava el filtrado con agua, con una solución diluida de hidró-

25.

306937



xido sódico y otra vez con agua y luego se le seca sobre sulfato sódico.

5. Después de filtrar, se separan por destilación los disolventes y se cristaliza el residuo en éter de petróleo (de gama de ebullición 40° a 60° C). Se obtiene, con un rendimiento del 93%, acetoacetato de etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilo, de punto de fusión 79-80° C.

10. Se hierve en reflujo durante 3 horas una mezcla de 9,7 g de acetoacetato de etilo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilo en 150 cc de etanol y 150 g de una solución al 50% de hidróxido sódico. Se destila el etanol y, después del enfriamiento, se añaden éter dietílico y agua. Después de la separación, se acidifica la capa acuosa y se la extrae con éter dietílico. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y, después de filtrar y de evaporar el éter dietílico, se obtiene ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético con un rendimiento del 54%.

#### Método V

20. Se dispersan 40 g de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol en 150 cc de ácido acético glacial y se añade una solución de 22 g de ácido malónico en 150 cc de ácido acético glacial. Se calienta la mezcla a una temperatura de 70° C durante 2 horas y luego se la deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se separa por filtración el material cristalino y se le disuelve en éter dietílico. Se añade agua al filtrado, se separa por filtración un precipitado y se le disuelve en una solución de hidróxido sódico. Por filtración se

306037



separa una pequeña cantidad de material insoluble, se acidifica el filtrado, se separa por filtración el precipitado y se disuelve éste en éter dietílico. Se combinan las soluciones etéreas, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico.

5. Después de filtrar, se destila el disolvente y se cristaliza el residuo, que es ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-malónico bruto, en una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo (de gama de ebullición 40 a 60° C). El rendimiento es del 74%, y el punto de fusión, de 187° C (descomposición).

10. Se calienta en baño maría durante 2 horas una mezcla de 40 g de ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-malónico y 110 cc de piridina. Se vierte la mezcla caliente en una solución de 15 % en peso de ácido clorhídrico en agua. Se separa por filtración el ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-

15. acético formado y se le disuelve en una mezcla de éter dietílico y benceno. Se extrae la capa acuosa por 3 veces con éter dietílico, se lavan con agua las soluciones etéreas y se las seca sobre sulfato sódico. Después de filtrar, se elimina el éter por evaporación. Cristalizando en una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo (de gama de ebullición 40° a 60° C),  
20. se obtiene el ácido con un rendimiento del 96%. El punto de fusión de este ácido es de 160°-162° C.

25. Los ejemplos que siguen, en los cuales los porcentajes de rendimiento se refieren al teórico, explican la preparación de los nuevos compuestos de este invento.



2104

EJEMPLO 1

306937

Se hierve en reflujo durante una hora una mezcla de 15,24 g de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, 20 cc de cloruro de tionilo y 75 cc de benceno anhidro. Se separan por destilación el benceno y el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el residuo en 50 cc de benceno anhidro y se añade la solución, a gotas, a una solución, hirviente en reflujo, de 16,9 g de tropina en 75 cc de benceno anhidro. Se deja hervir la mezcla en reflujo durante 2 horas y luego se la enfría y se separa por filtración el clorhidrato de tropina precipitado. Se extrae el filtrado con agua por tres veces y se la acidifica con una solución 2-n de ácido clorhídrico. Se añade a la solución acuosa un exceso de solución 2-n de hidróxido sódico y se recoge en éter dietílico el éster básico. Se lava con agua la solución etérea y se la seca sobre sulfato sódico. Después de filtrar, se añade una solución de ácido clorhídrico en éter hasta que ya no se produce más precipitación. Se obtienen 14,3 g del clorhidrato del éster tropínico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, que, después de cristalización en una mezcla de etanol/éter dietílico, funde a 221-222° C. Tanto el clorhidrato como el maleato son sales higroscópicas. El oxalato funde a 220-221° C.

25. Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{31}NO_6$  C: 69,66% H: 6,71% N: 3,01%  
 Hallado C: 70,0 % H: 6,6 % N: 3,2 %



306937

EJEMPLO 2.

Procediendo de la manera descrita en el ejemplo 1, pero con substitución de la tropina por una cantidad equivalente de 2-dimetilaminoetanol y del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzociclohepten-5-il-acético, por una cantidad equivalente de ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, se prepara el éster 2-dimetilaminoetilico del ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético. El clorhidrato del éster funde a 170-172° C. El rendimiento es del 88%.

10. Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{24}ClNO_2$ : C: 70,47% H: 6,76% N: 3,91%  
 Hallado: C: 70,2 % H: 6,5 % N: 4,0 %

EJEMPLO 3.

Procediendo del modo descrito en el ejemplo 1, pero con substitución de la tropina por una cantidad equivalente de 1-metilpiperid-4-ol y del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, por una cantidad equivalente de ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, se prepara el éster 1-metilpiperid-4-ílico del ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético. El clorhidrato del éster funde a 192,5°-194,5° C. El rendimiento es de 70%.

20. Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{26}ClNO_2$ : C: 71,95% H: 6,83% N: 3,65%  
 Hallado: C: 72,3 % H: 7,1 % N: 3,6 %



EJEMPLO 4

306937

5. Por el procedimiento que se ha expuesto en el ejemplo 1, pero substituyendo la tropina por una cantidad equivalente de quinuclidin-3-ol, se prepara el éster quinuclidin-3-ílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético. El clorhidrato del éster funde a 222-225° C. El rendimiento es del 65%;

Análisis: calculado para  $C_{24}H_{28}ClNO_2$ : C: 72,44% H: 7,09% N: 3,52%  
hallado: C: 72,6 % H: 7,1 % N: 3,6 %

10. EJEMPLO 5

15. Por el procedimiento que se ha expuesto en el ejemplo 1, pero substituyendo el ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético por una cantidad equivalente de ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, se prepara el éster tropínico del ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético. El clorhidrato del éster funde a 237-239°C.

Análisis: calculado para  $C_{25}H_{28}O_2NCl$ : C: 73,25% H: 6,88% N: 5,42%  
hallado: C: 72,83% H: 6,83% N: 5,52%

EJEMPLO 6

20. Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero reemplazando la tropina por una cantidad equivalente de 3-dietilaminopropan-1-ol y el ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético por una cantidad equivalen-



306937

te de ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético, se prepara el éster 3-dietilaminopropílico del ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético. La sal oxalato funde a 147-148°C.

5. Análisis: calculado para  $C_{26}H_{31}O_6N$ : C: 68,85% H: 6,89% N: 3,09%  
hallado: C: 69,28% H: 6,97% N: 3,20%

E J E M P L O 7

- Por el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, pero reemplazando el ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético por una cantidad equivalente de los ácidos substituidos del método I y con la utilización consecutiva de las bases de los ejemplos 1 a 4, se obtienen consecutivamente el éster tropínico, el éster 2-dimetilaminoetílico, el éster 1-metilpiperid-4-ílico y el éster quinuclidin-3-ílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético con estos substituyentes:
10. ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo-a,d ciclohepten-5-il-acético substituído
- 15.

- 1.-cloro
20. 2.-bromo
- 3.-metilo
- 4.-metilo
- 3.-isopropilo
- 2.-etilo
25. 1,3.-dimetilo
- 3,7.-dimetilo

306937



1964

De manera análoga se obtienen, con el empleo de los ácidos substituidos del método III, el éster tropínico, el éster 2-dimetilaminoetílico, el éster 1-metilpiperid-4-ílico y el éster quinuclidin-3-ílico del ácido 5H-dibenzo[a,d]

5. ciclohepten-5-il-acético con estos substituyentes:

ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético substituido

- 1-metilo
- 2-etilo
- 10. 3-tercibutilo
- 2,4-dimetilo
- 2-isopropil-10,11-dihidro

Además, substituyendo los alcoholes básicos de los ejemplos 1 a 4 por otros alcoholes básicos, se obtienen otros compuestos de la fórmula 1 en los que R<sub>3</sub> corresponde al grupo básico del alcohol R<sub>3</sub>OH.

El invento abarca también los preparados farmacéuticos que, como componente activo, contienen por lo menos uno de los compuestos terapéuticamente activos de la fórmula 1 o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los preparados pueden tener cualquiera de las formas que suelen utilizarse para la administración de sustancias de actividad terapéutica, pero las formas de elección son las aptas para administración oral, y más precisamente comprimidos, 20. píldoras y cápsulas, que contienen la materia activa. Los comprimidos y las píldoras pueden formularse de la manera ordinaria con uno o más diluentes o excipientes farmacéuticamente



306937

- aceptables, por ejemplo lactosa o almidón, y en estos diluentes o excipientes se comprenden las sustancias con propiedades lubricantes, por ejemplo el estearato cálcico. Las cápsulas hechas de material absorbente, como la gelatina, pueden
5. contener la materia activa sola o mezclada con un diluyente sólido o líquido. Los preparados líquidos pueden emplearse en forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires de la materia activa en agua o en otro medio líquido que se utilice de ordinario para preparar formulaciones orales aceptables
10. farmacéuticamente, como parafina líquida o una base para jarabes o elixires. La materia activa puede hallarse también en una forma que sea apta para la administración por vía parenteral, es decir, como suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico que se utilice de ordinario para
15. preparados inyectables, por ejemplo un aceite vegetal, como el aceite de oliva, o como solución estéril en un disolvente orgánico.



306037

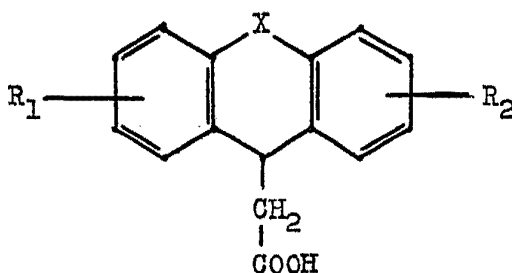
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patente británica nº 47786/63 del 3 de diciembre de 1963 y de patente estadounidense Nº 385.455 del 27 de Julio de 1964, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de ésteres de ácido dibenzociclohepten-5-il-acético, que se caracteriza por hacerse reaccionar bajo condiciones de esterificación un ácido dibenzociclohepten-5-il-acético de la fórmula

10.



15.

20. en la que

X significa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan cada una hidrógeno, halógeno o alquilo inferior

o un derivado funcional reactivo de dicho ácido, con un



306037

alcohol de la fórmula

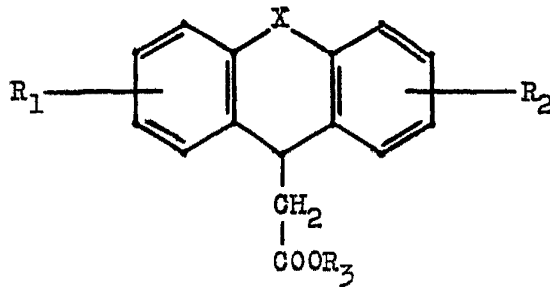


en la que

5.  $R_3$  significa un grupo nitrogenado básico con 18 átomos a lo sumo.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos obtenidos pertenecen al grupo constituido por los ésteres básicos de la fórmula

10.



15.

en que

20. X representa un grupo  $-CH_2-CH_2$  o  $-CH=CH-$ ,

$R_1$  y  $R_2$  representan cada uno hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y

$R_3$  representa un grupo nitrogenado básico con 18 átomos a lo sumo,

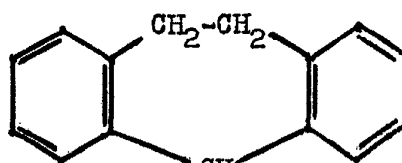
25. así como las sales de adición de ácido, fisiológicamente aceptables, de estos compuestos.

306037

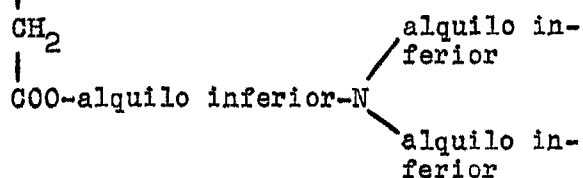


3. Procedimiento, según la reivindicación 1,  
caracterizado porque el compuesto obtenido corresponde  
a la fórmula

5.



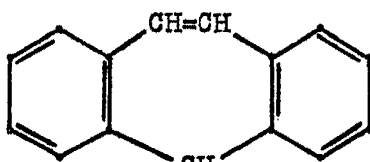
10.



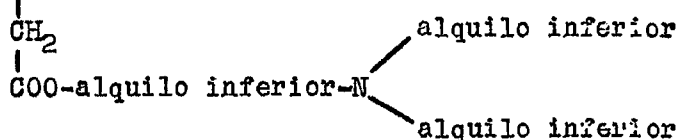
15.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1,  
caracterizado porque el compuesto obtenido corresponde  
a la fórmula

20.



25.



5. Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque el compuesto obtenido es el éster

306937

-2



tropínico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético.

5. 6. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene el clorhidrato del compuesto definido en la reivindicación 5.

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene el éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético.

10. 8. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es el éster 1-metilpiperid-4-ílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il-acético.

15. 9. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es el éster quinuclidin-3-ílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ílico.

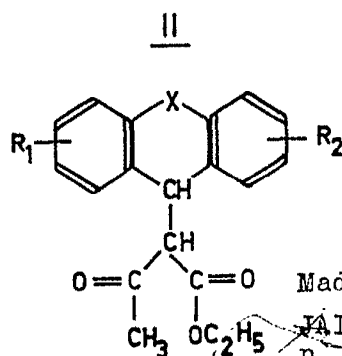
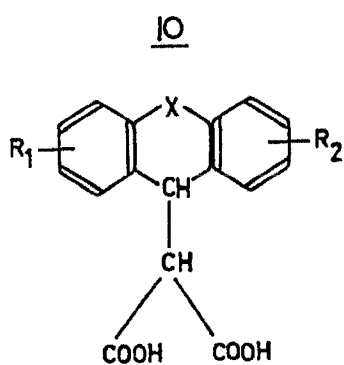
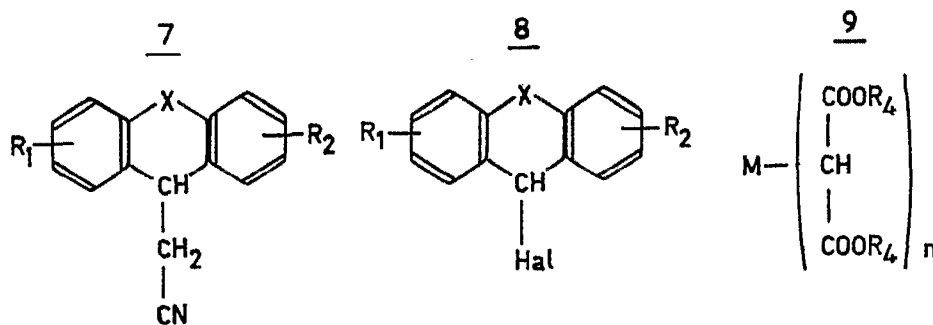
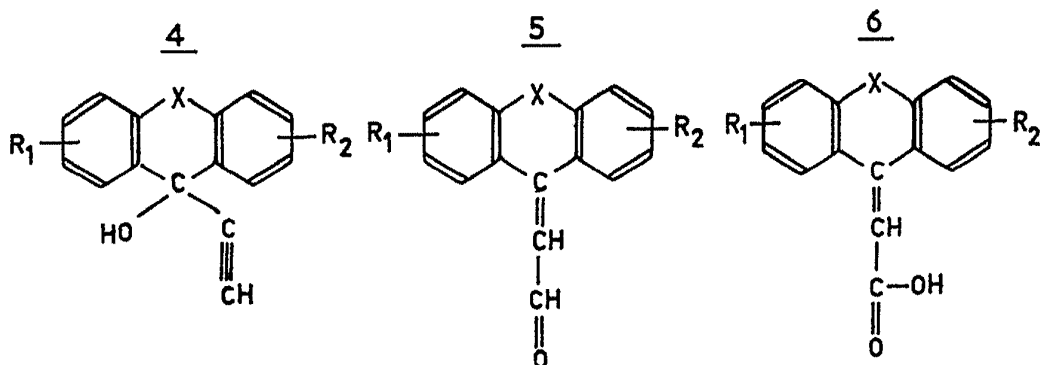
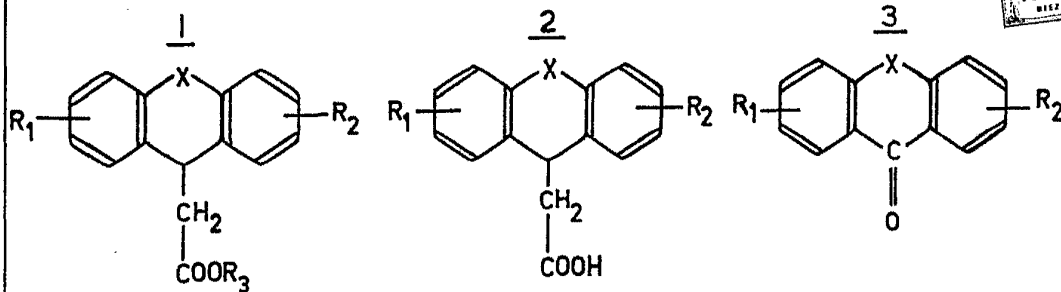
10. Procedimiento para la preparación de ésteres de ácido dibenzociclohepten-5-il-acético.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de una lámina de dibujos.

Madrid, a 2 de diciembre de 1.964.

p. a. JAIME ISERN  
p. p.

306037 -2



Madrid, a 2-12-64

JAIMB ISERN  
 p. a.