



RAN 4081/37 k

3 09847

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
DIBENZOCICLOHEPTATRIENO", a favor de la firma suiza
F. HOFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea
(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos tricíclicos de utilidad farmacéutica, a intermediarios útiles en su preparación y a métodos para prepararlos. Más particularmente, los nuevos compuestos de utilidad farmacéutica a que se refiere este invento son dibenzo/ \bar{a} , \bar{d} /ciclohepta/ $\bar{1}$, $\bar{4}$, $\bar{6}$ /trienos que llevan substituyentes en las posiciones 5 y 10. El substituyente de posición 10 de estos compuestos se toma

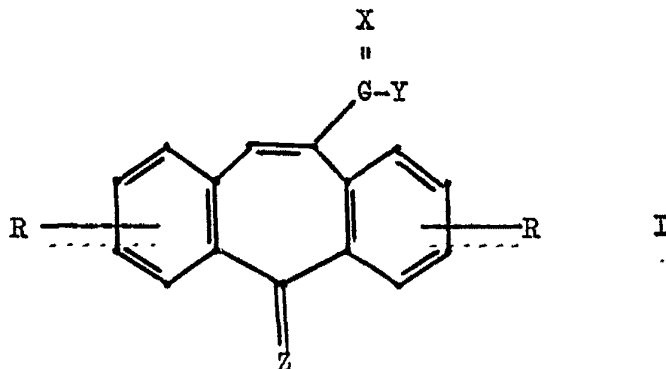


3 09847

del grupo constituido por los radicales carbamilo, tiocarbamilo o guanilo. Más particularmente, los nuevos compuestos de utilidad farmacéutica a que se refiere este invento tienen la fórmula:

5.

10.



15.

20.

25.

donde X se toma del grupo constituido por oxígeno, azufre e imido; Y se toma del grupo constituido por grupos amino substituidos e insubstituidos; R y R' se toman cada uno, independientemente, del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquiltioinferior, alcanilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior y alquilsulfonilo inferior; y Z se toma del grupo constituido por oxo, oxo cetalizado con alcohol inferior o alquilendiol inferior y alquilideno inferior.

Como se ha indicado, el símbolo Y en la fórmula I puede representar un grupo amino libre o un grupo amino mono- o di-substituido. Por ejemplo, el símbolo Y puede representar un

3 09847



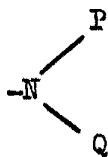
- grupo alquilamino inferior (en especial el grupo metil-, etil-, propil-, isopropil- o butil-amino) o un grupo aralquilamino, como un grupo fenil-alquilamino inferior (en especial, bencilamino). Asimismo, el símbolo Y representa un grupo alquilamino inferior en el que la parte alquílica inferior está ulteriormente substituida por un grupo amino (es decir, amino, alquilamino inferior o dialquilamino inferior) o una porción heterocíclica, por ejemplo piridilo. Grupos alquilamino inferior substituidos de esta índole son, por ejemplo, dimetilaminoetilamino y piri-
5. dimetilamino. Además, el símbolo Y puede representar también un grupo dialquilamino inferior cuyas porciones alquílicas contienen cada una, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo dimetilamino, el grupo dietilamino o el grupo metiletilamino), un grupo alquilo inferior-aralquilamino
10. (por ejemplo, un grupo N-alquilo inferior-N-(fenil-alquilo inferior)-amino como el grupo metil-bencilamino) o un grupo di-(aralquil)amino, como un grupo di-(fenil-alquilo inferior)-amino (por ejemplo, el grupo dibencilamino). Las porciones alquílicas inferiores de estos grupos amino substituidos pueden estar
15. también substituidas por un grupo amino o una porción heterocíclica, como se ha indicado antes al tratar de la parte alquílica inferior del grupo alquilamino inferior. El símbolo Y puede representar también una porción heterocíclica de 5 o 6 miembros, substituida o insubstituida, que esté ligada por un átomo de
20. nitrógeno y que puede contener otro heteroátomo más. Ejemplos de tales porciones heterocíclicas son piperidino, piperazino, pirrolidino y morfolino, así como las correspondientes porciones heterocíclicas substituidas por alquilo inferior, como por ejemplo metil-piperidino. Otras porciones heterocíclicas substituidas están igualmente comprendidas, por ejemplo N-hidroxi-alquilo
- 25.

3 09847



inferior-piperazino (como N-hidroxietil-piperazino). Asi pues, el símbolo Y puede representar ventajosamente un grupo amino de la fórmula:

5.



II

10.

donde P y Q se toman cada uno, independientemente, del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, piridil-alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior y amino-alquilo inferior; y P y Q, tomados juntos, se eligen en el grupo constituido por alquileno inferior, aza-alquileno inferior, oxa-alquileno inferior, alquilo inferior-alquileno inferior, N-hidroxi-alquilo inferior-aza-alquileno inferior y N-halobencil-aza-alquileno inferior.

15.

20.

25.

Los anillos aromáticos de los compuestos de la fórmula I pueden estar insustituídos (como cuando R y R' son ambos hidrógeno) o sustituidos. Los substituyentes representados por R y R' son, por ejemplo, halógeno (en especial, cloro o bromo), alquilo inferior (en especial, metilo o etilo), alcoxi inferior (en especial, metoxi o etoxi), alquiltio inferior (en especial, metiltio), alcanoilo inferior (en especial, acetilo), trifluorometilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo (en especial, metilsulfa-

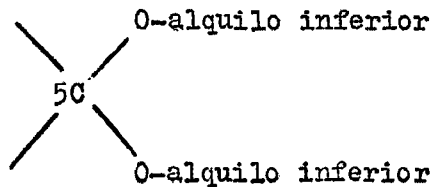
3 0 9 8 4 7



moiño) y alquilsulfonilo inferior (en especial, metilsulfonilo).

Z puede, por ejemplo, ser oxo u oxo cetalizado en que la cetalización se efectua, ya sea con un alquilenglicol inferior, en cuyo caso Z representa una porción alquilendioxi inferior, ya sea con un alcohol inferior, en cuyo caso Z representa, junto con el átomo de carbono en la posición 5, una porción de la fórmula:

10.



15.

Como se ha indicado, en calidad de sustancias formadoras de cetal pueden usarse alcoholes inferiores y alquilenglicoles inferiores; por ejemplo, metanol, etanol o etilenglicol. Además de lo dicho antes, Z puede representar también una porción alquilidénica inferior, por ejemplo metilideno o etilideno.

20.

Los compuestos básicos de la fórmula I anterior forman sales de adición ácidas. Compuestos básicos de esta índole son, por ejemplo, los de la fórmula I en que Y representa un grupo amino substituido básicamente. Por ejemplo, los compuestos básicos de la fórmula I forman sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables con los ácidos farmacéuticamente aceptables, tanto orgánicos como inorgánicos, como por ejemplo el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido

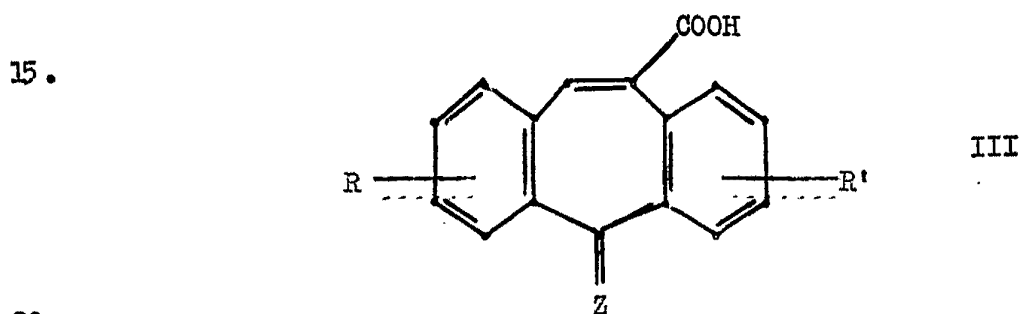
25.

3 09847



5. sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico y analogos. Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidas en bases libres simplemente por neutralización, o en sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables por neutralización seguida por reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable o bien por simple reacción de cambio con un ácido farmacéuticamente aceptable.

10. El procedimiento de acuerdo con este invento consiste en hacer reaccionar un ácido de la fórmula:



donde R, R' y Z tienen el mismo significado expuesto antes,

25.

o un derivado funcional y reactivo de éste, con amoníaco o con una amina substituida; en transformarse si se desea, una amida de ácido obtenida en una correspondiente amida de tioácido; en cetalizar, si se desea, una cetona obtenida o en hacerla reaccionar con un haluro de alquil-magnesio inferior; y en someter el

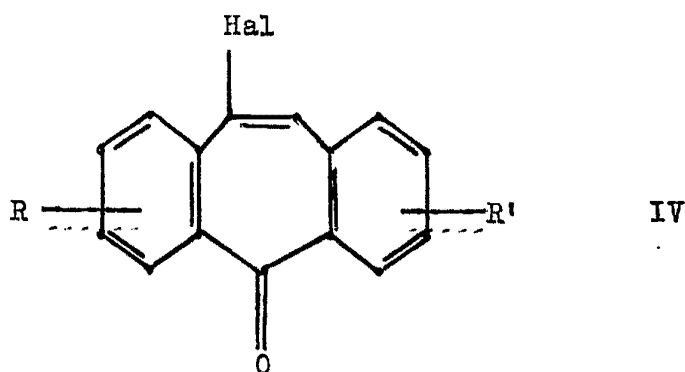
3 09847



producto resultante a hidrolización y deshidratación, o, si se desea, en convertir un cetal obtenido en una cetona.

5. Los ácidos de la fórmula III, utilizables como producto de partida, en los que Z representa un grupo oxo (que puede estar cetalizado) pueden prepararse, por ejemplo, según "Tetrahedron Letters" N° 40 (1964), páginas 2981-2985. También pueden prepararse a partir de haluros de la fórmula

10.



15.

20.

de la manera siguiente:

25. Un compuesto halogenado de la fórmula IV (después de proteger el grupo ceto por cetalización, por ejemplo con etilenglicol) puede hacerse reaccionar con magnesio en un disolvente indiferente (por ejemplo, en tetrahidrofurano) y dejarse actuar ácido carbónico sobre el compuesto orgánico de magnesio obtenido. Por hidrólisis, y si es preciso, saponificación del grupo cetalico, se llega a un ácido carboxílico de la fórmula II, que, si se desea, puede ser convertido, de manera ya de si conocida, en sus derivados funcionales, como ésteres, haluros o anhídridos.

3 0 9 8 4 7



Además, los compuestos de la fórmula III en que Z representa un grupo oxo (que puede estar cetalizado) pueden prepararse según el procedimiento siguiente:

- Por tratamiento de un haluro de la fórmula IV con un
5. cianuro metálico, en especial con cianuro de cobre, se reemplaza el substituyente halógeno de la posición 10 por el grupo ciano. Después de saponificar el grupo ciano, se llega al ácido deseado. Los derivados funcionales de este ácido pueden prepararse de manera ya de sí conocida.
 10. Los compuestos de la fórmula III en que Z representa un radical etilidénico pueden prepararse, partiendo igualmente de haluros de la fórmula IV, de la manera siguiente, por ejemplo: Se hace reaccionar un haluro de la fórmula IV con un haluro de alquilmagnesio y se procede a hidrólisis consecutiva para formar
 15. un derivado 5-hidroxi-5-alquílico, que puede ser convertido en el correspondiente compuesto 5-alquilidénico por deshidratación. Este compuesto puede ser transformado en un ácido carboxílico de la fórmula III por medio de una reacción de Grignard, tal como se ha expuesto antes.
 20. Los compuestos de la fórmula III pueden hacerse reaccionar directamente con amoníaco o con una amina substituida, en forma del ácido libre o, alternativamente, de un derivado funcional. Cuando se usa el ácido libre de la fórmula III, la reacción se realiza convenientemente en presencia de un agente de condensación,
 25. por ejemplo carbodiimida N,N'-bisubstituida. Los derivados reactivos del ácido que pueden usarse son, por ejemplo, los ésteres alquílicos inferiores, los haluros de carbonilo (en especial, cloruros o bromuros), los nitrilos y los anhídridos de los ácidos 10-carboxi de la fórmula III. Cuando se usan nitrilos,

3 09847



se obtienen derivados de amidina (por ejemplo, mediante tratamiento del nitrilo con un haluro de magnesio-amina en un disolvente orgánico inerte, como el éter o el tetrahidrofurano, se obtiene un compuesto guanílico (X=imido) de la fórmula I). Debe advertirse que, si se usa como material de partida un nitrilo que contenga un grupo oxo, el grupo 5-oxo debe ser protegido por acetilización antes del tratamiento con el haluro de magnesio-amina. Para reaccionar con el ácido libre de la fórmula III o el éster alquílico inferior, el haluro de carbonilo, el anhídrido o sus derivados funcionales, se usan convenientemente, por ejemplo, amoníaco, una alquilamina inferior (como la metilamina), una dialquilamina inferior (como la dimetilamina) o una amina heterocíclica, como la piperidina, la morfolina, la N-hidroxi-etil-piperazina, etc. Se prefieren en especial las dialquilaminas inferiores, como la dimetilamina.

Quando la reacción se efectúa con un cloruro de carbonilo correspondiente a la fórmula III (cloruros de ácido que son asequibles a partir de los ácidos libres de la fórmula III, mediante tratamiento, por ejemplo, de estos últimos con cloruro de tionilo, con calentamiento), la amidación se efectúa convenientemente a temperatura muy baja, por ejemplo de 0° aproximadamente a 30°C aproximadamente. Los ésteres que pueden obtenerse de los ácidos libres de manera ya conocida se hacen reaccionar ventajosamente con la amina desecada a temperatura alta y, si es preciso, con presión alta.

Las amidas de ácido carboxílico de la fórmula I pueden ser convertidas en las correspondientes tioamidas de la fórmula I por tratamiento con compuestos de fósforo-azufre (por



309847

ejemplo, pentasulfuro fosfórico), de preferencia en un disolvente o diluyente neutro y anhidro, a temperatura de unos 50°C a unos 120°C.

5. Las cetonas que se obtienen pueden cetalizarse en una etapa ulterior del procedimiento, de manera ya conocida; por ejemplo, con el uso de alcoholes inferiores y glicoles inferiores, en especial alcohol metílico o etílico o etilenglicol.

10. Los compuestos de la fórmula I en que Z representa un grupo cetálico pueden ser convertidos en las cetonas correspondientes, o sea en las que Z es oxo, por calentamiento con ácidos diluidos (por ejemplo, ácidos minerales diluidos). Los grupos oxo de las cetonas de la fórmula I pueden a su vez ser transformados en porciones alquilidénicas inferiores, por ejemplo mediante reacción de la cetona con un haluro de alquilmagnesio.
15. Esta última conversión únicamente es posible si el grupo amino Y y el grupo imido X son resistentes al reactivo de Grignard utilizado.

20. Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse en diversas formas isoméricas. Las mezclas de isómeros diferentes pueden ser separadas en los antipodas cis y trans separados según métodos ya de sí conocidos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada a base de la diferente solubilidad de los isómeros individuales o de sus derivados. La separación de los isómeros geométricos puede efectuarse con los materiales de partida o en las etapas intermedias.
25. La reacción consecutiva da entonces isómeros puros, y en este caso los productos finales de la fórmula I se obtienen en forma de un isómero geométrico puro.

3 09847



Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, se caracterizan por su acción antidepresiva sobre el sistema nervioso central y son útiles como antidepresivos. Resultan especialmente útiles como antidepresivos por cuanto solo originan un efecto anticolinérgico muy ligero. Estos compuestos son útiles no solamente para aliviar la sintomatología asociada con la depresión del sistema nervioso central, sino también en la prevención y la reversión de la depresión del sistema nervioso central causada por agentes químicos exógenos. Una subclase particularmente ventajosa de los compuestos de la fórmula I es la de aquellos en que R es hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía interna, por ejemplo entérica (como la oral) o parentérica, con dosificación ajustada a los requerimientos individuales. Pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contengan vehículos farmacéuticos convencionales, orgánicos o inorgánicos y sólidos o líquidos, aptos para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Por ejemplo, el ingrediente farmacéuticamente activo de la fórmula I o una sal suya de adición de ácido farmacéuticamente aceptable pueden combinarse, según los métodos convencionales, con vehículos farmacéuticos convencionales que no reaccionen con el ingrediente activo, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida,



3 09847

por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden someterse a expedientes farmacéuticos tales como la esterilización o contener excipientes convencionales, como agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes
5. o emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica o tampones, y también pueden contener, en combinación, otras sustancias de valor terapéutico.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están señala-
10. dadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

En una solución de 10 g de dimetilamina en 100 cc de benceno seco se instila, agitando, una solución de
15. 12,6 g de 10-clorocarbonil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona en 50 cc de benceno seco. Al mismo tiempo se mantiene la temperatura de la reacción a 20-25°C por medio de refrigeración externa. A continuación se agita la mezcla reaccional a 20°C durante 30 minutos todavía y se la calienta
20. durante 30 minutos en condiciones de reflujo. Luego se destilan, con presión reducida, el benceno y el exceso de amina. Se recoge el residuo en benceno, se lava la solución con agua, con ácido clorhídrico diluido, con agua, con solución de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se seca y se concentra.
25. Se obtiene como residuo la dimetilamida de ácido dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona-10-carboxílico, que funde, después de recristalización en éter de petróleo de punto de ebullición elevado, a 146-147°C.

3 0 9 8 4 7



La 10-clorocarbonil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona utilizada como compuesto de partida puede prepararse de la manera siguiente:

- En un matraz redondo de 500 cc, provisto de
5. agitador, refrigerador de reflujo y tubo de admisión de gas, se disuelven en 150 cc de etilerg licol 50 g de 10-bromo-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona y luego se satura la solución con gas clorhídrico. Durante la adición del
 10. gas, se agita la solución enérgicamente, y la temperatura sube entonces hasta 85°C. Después de la adición, se agita durante 1 hora a 100°C (temperatura del baño) y luego se enfría y se vierte en exceso de lejía de sosa cáustica, enfriada con hielo. Después de separar filtrando por succión y de recristalizar en éter de petróleo de punto de ebullición elevado, se obtiene 10-bromo-5,5-etilendioxi-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, que funde a 171-172°C.

- En un matraz de tres tubuladuras y de 1 litro de capacidad, provisto de agitador, embudo de goteo y refrigerador de reflujo, se añaden a 9 g de boladuras de magnesio unas gotas de yoduro de metilo. Tan pronto como
20. se inicia la reacción, se instila una solución de 78,6 g de 10-bromo-5,5-etilendioxi-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno en 450 cc de tetrahidrofurano seco y exento de peróxido, de tal como que la temperatura interna se mantenga
 25. entre 40 y 42°C. Terminada la adición, se calienta la solución durante 3 horas todavía, en condiciones de reflujo, y durante este calentamiento el magnesio desaparece casi por completo. Luego se hace pasar por la solución, de color



309847

- pardo amarillento, una corriente de anhídrido carbónico seco, a -40°C . Al cabo de dos horas la reacción está terminada. Se descompone la mezcla reaccional añadiéndole una solución saturada de cloruro amónico, se evapora el tetrahidrofurano
5. bajo presión reducida, se extrae el residuo con cloruro de metileno y se extrae la solución con solución diluida de carbonato sódico. Luego se esterifica con ácido clorhídrico la solución alcalina y se obtiene, como precipitado, 10-carboxi-5,5-etilendioxi-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]ciclohepta[$\bar{1}$,4, $\bar{6}$]trieno, que, una
10. vez recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo, funde a $276-278^{\circ}\text{C}$.

- 50 g del 10-carboxi-5,5-etilendioxi-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]ciclohepta[$\bar{1}$,4, $\bar{6}$]trieno, 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y 500 cc de acetona se calientan conjuntamente
15. durante una hora en condiciones de reflujo. Después de evaporar los disolventes, se disuelve el residuo en bicarbonato sódico acuoso, se filtra en carbón la solución así obtenida y se la esterifica con ácido clorhídrico. Se recoge en cloruro de metileno el producto de reacción precipitado, se seca y se concentra. La 10-carboxi-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]ciclohepta[$\bar{1}$,4, $\bar{6}$]trien-5-ona residual así obtenida funde, después de recristalización en acetato de etilo-éter de petróleo, a $202-204^{\circ}\text{C}$.

- 12,5 g de la 10-carboxi-dibenzo[\bar{a} , \bar{d}]ciclohepta-
25. [1,4,6]trien-5-ona y 40 cc de cloruro de tionilo se calientan durante una hora en condiciones de reflujo. A continuación se destila el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida, y queda entonces como residuo 10-cloro-carbonil-di-



3 09847

benzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona bruta, sólida.

EJEMPLO 2.

- 10 g de 10-clorocarbonil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona se disuelven en 30 cc de benceno seco y luego se incorporan a 20-25°C, a una mezcla de 16 g de N-metil-N-beta-picolil-amina y 100 cc de benceno seco. Se agita la mezcla a 20°C durante una hora, se la diluye luego con éter y se la sacude a fondo con ácido clorhídrico diluido. Se trata con exceso de carbonato potásico la solución ácida y se extrae con éter el aceite que se separa. Luego se seca la solución etérea y se la seca y evapora. La 10-(N-metil-N-beta-picolil-carbamoil)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona que queda como residuo funde a 158-159°C.
- 15.

EJEMPLO 3.

- Reemplazando en el procedimiento del ejemplo 2 la metil-(beta-picolil)-amina por 12 g de 4-hidroxietil-piperazina, se obtiene la 10-(4-hidroxietil-piperazinil)-carbonil]-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona, cuyo clorhidrato, después de recristalización en etanol/éter, funde a 274-276°C.
- 20.

EJEMPLO 4.

- Reemplazando en el procedimiento del ejemplo 2 la N-metil-N-beta-picolil-amina por 20 g de N-isopropil-N-bencilamina, se obtienen cristales incoloros de 10-(N-isopropil-N-bencil-carbamoil)-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona, que funden a 149-150°C.
- 25.



309847

EJEMPLO 5.

5. A 200 cc de solución acuosa concentrado de amoniaco se instila, a 10-15°C, una solución de 12 g de 10-clorocarbonil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona en 30 cc de acetona seca. El precipitado resultante es 10-carbamoil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona, que, después de recristalización en etanol/agua, funde a 209-211°C.

EJEMPLO 6.

10. A una mezcla de 20 cc de metilamina y 100 cc de benceno seco se incorpora una solución de 10 g de 10-clorocarbonil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona en 30 cc de benceno seco. Se agita la mezcla reaccional a 20°C durante una hora, se la lava luego con agua, con 15. ácido clorhídrico diluido, con solución de carbonato sódico y por último con agua, se seca y se concentra. Queda como residuo la 10-metilcarbamoil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona, que funde, después de recristalización en metanol/agua, a 199-200°C.

20.

EJEMPLO 7.

25. Reemplazando en el procedimiento del ejemplo 6 la metilamina por 10 g de dietilamina, se obtiene la 10-dietilcarbamoil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona, que, después de recristalización en éter de petróleo de punto de ebullición alto, funde a 110-112°C.

EJEMPLO 8.

Se calientan en condiciones de reflujo, durante

3 09847



- una hora, 9 g del 10-carboxi-5,5-etilendioxi-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno y 100 cc de cloruro de tionilo. A continuación se separa por destilación bajo presión reducida el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve en 50 cc
5. de benceno seco el 10-clorocarbonil-5,5-etilendioxi-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno que queda y se instila la solución resultante en una solución de 50 g de dimetilamina en 300 cc de benceno seco. Durante esta adición, se mantiene la temperatura de la reacción a 20-25°C. por medio
 10. de refrigeración externa. Seguidamente se agita la mezcla reaccional a 20°C durante 30 minutos todavía y luego se la calienta en condiciones de reflujo durante otros 30 minutos. Luego se destilan bajo presión reducida el benceno y el exceso de dimetilamina, se recoge el residuo en benceno,
 15. se lava la solución resultante con agua, con ácido clorhídrico diluido, con agua, con solución de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se seca y se concentra. El 10-dimetilcarbamoil-5,5-etilendioxi-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno que queda como residuo funde, después de recristalización en éter
 20. de petróleo de punto de ebullición alto, a 204-205°C.

EJEMPLO 9.

- Una solución de 10 g de 10-clorocarbonil-5-metilen-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno en 30 cc de
25. benceno seco se instila en una solución de 20 cc de dimetilamina en 100 cc de benceno y se acaba de elaborar según el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1. El 10-dimetilcarbamoil-5-metilen-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]



trieno bruto así obtenido funde después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo, a 132-134°C.

5. El 10-clorocarbonil-5-metilen-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno empleado como material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

En un matraz redondo de 1 litro, equipado con agitador, embudo cuentagotas y refrigerador de reflujo, se recubren 5,4 g de doladuras de magnesio con 20 cc de éter seco y luego se añaden 2 cc de una solución de 30 g de yoduro de metilo en 100 cc de éter. Tan pronto como se ha iniciado la reacción, se instila el resto de la solución de yoduro de metilo, de tal manera que la mezcla reaccional se mantenga siempre hirviendo. Luego se agita la mezcla a 20°C durante una hora todavía, se la enfría hasta -40°C y, después de añadir una solución de 57 g de 10-bromo-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona en 300 cc de éter, se prosigue la agitación a 20°C.

A continuación se enfría la mezcla reaccional con agua helada y se la trata con una solución de cloruro amónico saturada en frío. Se separa la capa orgánica, se extrae la fase acuosa con 200 cc de éter y las porciones etéreas, combinadas, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Queda como residuo, oleoso y espeso, 5-hidroxi-5-metil-10-bromo-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno.

25. 30 g del 5-hidroxi-5-metil-10-bromo-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno y 300 cc de solución etanólica al 3% de ácido clorhídrico se calientan durante 3 horas en baño de vapor, en condiciones de reflujo. Luego se concentra la solución bajo presión reducida, se recoge el residuo en

3 09847



éter, se lava la solución etérea con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El 5-metilen-10-bromo-dibenzo[a,d]-ciclohepta[1,4,6]trieno que se obtiene en forma de cristales
5. incoloros después de destilar el residuo a 160°C y 0,03 mm de mercurio y de recrystalizar en éter de petróleo de punto de ebullición alto, funde a 80-82°C.

En un matraz redondo de 1 litro, equipado con agitador, embudo cuentagotas y refrigerador de reflujo,
10. se añaden a 4,5 g de doladuras de magnesio unas gotas de yoduro de metilo. Tan pronto como está iniciada la reacción, se instila una solución de 40 g de 5-metilen-10-bromo-dibenzo[a,d]-ciclohepta[1,4,6]trieno en 200 cc de tetrahidrofurano seco y exento de peróxido, de tal modo
15. que la temperatura interna se mantenga entre 50 y 55°C. A continuación se calienta la mezcla reaccional durante tres horas en condiciones de reflujo. Luego se enfría hasta -40°C la solución, de color pardo amarillento, y se introduce anhídrido carbónico gaseoso, seco. La reacción queda terminada
20. al cabo de dos horas. Se descompone la mezcla reaccional con una solución saturada de cloruro amónico, se evapora el tetrahidrofurano bajo presión reducida, se extrae el residuo con éter y luego se sacude la solución etérea con solución diluida de carbonato sódico. La solución alcalina
25. así obtenida se acidifica con ácido clorhídrico y entonces precipita el producto de la reacción, que es recogido en éter. Se lava la solución etérea, se la seca y se la concentra. Queda como residuo 5-metilen-10-carboxi-dibenzo[a,d]-ciclohepta[1,4,6]trieno que, después de recrystalización en acetato de etilo/éter de petróleo, funde a 210-212°C.

3 09847



El 5-metilen-10-carboxi-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trieno así obtenido se convierte luego en 5-metilen-10-clorocarbonil-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trien-5-ona por el procedimiento de cloración que se ha descrito en el ejemplo 1 anterior.

5.

EJEMPLO 10.

Una solución de 10 g de 10-clorocarbonil-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trien-5-ona en 30 cc de benceno seco se instila en una solución de 10 g de morfolina en 100 cc de benceno y se somete a elaboración final según el procedimiento expuesto en el ejemplo 1. Se obtiene 10-morfolino-carbonil-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trien-5-ona, que después de recristalización en benceno/éter de petróleo, funde a 155-156°C.

15.

EJEMPLO 11.

En un tubo cerrado, se calientan a 100°C, durante tres horas, 7 g de 10-carbometoxi-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trien-5-ona y 30 cc de una solución metanólica al 30% de dimetilamina. El residuo que queda después de evaporado el metanol es 10-dimetilcarbamoil-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trien-5-ona, que, luego de recristalización en éter de petróleo de punto de ebullición alto, funde a 146-147°C.

25.

La 10-carbometoxi-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trien-5-ona utilizada como material de partida puede prepararse, por ejemplo, de la manera siguiente:

Se disuelven en 40 cc de acetona seca 10 g de 10-clorocarbonil-dibenzo[a, d]ciclohepta[1, 4, 6]trien-5-ona

**POOR
QUALITY**

3 09847



- y, agitando, se instilan la solución en 200 cc de metanol. Se calienta la mezcla brevemente a temperatura de ebullición, y a continuación se evapora el metanol, se recoge el residuo en éter, se lava la solución etérea, se seca y se concentra. Queda
5. la 10-carbometoxi-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trien-5-ona, que, después de recristalización en éter de petróleo de punto de ebullición elevado, funde a 112-114°C.

EJEMPLO 12.

10. En un matraz redondo de 500 cc, equipado con agitador, embudo cuentagotas y refrigerador de reflujo, se recubren 1,25 g de boladuras de magnesio con 10 cc de éter seco y con 1 cc de una solución de 7,16 g de yoduro de metilo en 25 cc de éter. Tan pronto como se ha iniciado la
15. reacción, se instila el resto de la solución de yoduro de metilo, de tal modo que la mezcla reaccional se mantenga siempre hirviendo. Luego se agita la solución, primeramente durante una hora, a 20°C, y, después de añadir una solución de 13,8 g de 10-dimetilcarbamoil-dibenzo[a,d]ciclohepta
20. [1,4,6]trien-5-ona en 75 cc de éter seco, durante tres horas todavía a 20°C.

- Luego se enfría con agua helada la mezcla reaccional y se la trata con una solución de cloruro amónico saturada en frío. La fase acuosa separada de la capa orgánica se
25. extrae con 100 cc de éter, y las porciones etéreas, combinadas, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Queda como residuo el 10-dimetilcarbamoil-5-hidroxi-5-metil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,6]trieno, que, después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo, funde a 200-202°C.

3 09847



- 5 g del 10-dimetilcarbamoil-5-hidroxi-5-metil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,5]trieno y 50 cc de ácido clorhídrico etánolico al 1% se calientan durante una hora en baño de vapor, en condiciones de reflujo. Después de evaporar la solución bajo presión reducida, se recoge el
5. residuo en cloruro de metileno, se lava la solución de cloruro de metileno con carbonato sódico acuoso y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se obtiene así el
- 10-dimetil-carbamoil-5-metilen-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,5]trieno, que, después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo funde a 132-134°C.

EJEMPLO 13.

- Se disuelven en 120 g de isopropanol 25 g de poli-
15. vinilpirrolidona (K 30) de peso molecular medio 40.000 aproximadamente. A esta solución se incorpora, agitando una mezcla de 100 g de 10-dimetilcarbamoil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,5]trien-5-ona, 500 g de lactosa y 300 g de almidón de maíz. Luego se pasa la masa húmeda por un tamiz apropiado y se la seca en
20. un secador ventilado, a unos 60°C. Se mezclan todavía al granulado seco 25 g de almidón de maíz, 40 g de talco y 10 g de estearato de magnesio, y con el granulado perfectamente mezclado que así se obtiene se prensan grageas de 112 mg de peso y con un contenido de materia activa de 10 mg, o grageas de
25. 280 mg de peso y con un contenido de materia activa de 25 mg. A continuación se recubren los comprimidos con jarabe de azúcar concentrado, conforme a la práctica farmacéutica de costumbre.

3 0 9 8 4 7



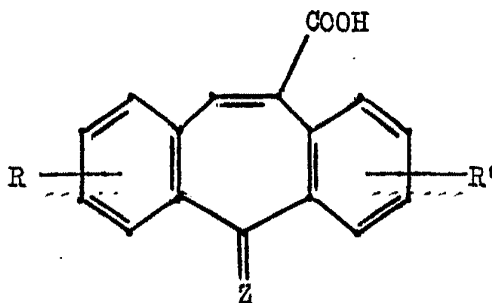
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes suizas N° 1969/64 del 18 de febrero de 1964 y N° 15709/64 del 4 de diciembre de 1964, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de dibenzocicloheptatrieno, caracterizado por hacerse reaccionar un ácido de la fórmula

10.



15.

20.

donde R y R' se toman cada uno, independientemente, del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcancilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior y alquilsulfonilo inferior y Z se toma del grupo constituido por oxo, oxo cetalizado con alcohol inferior o alquilendiol inferior y alquilideno inferior,

25.

o un derivado funcional y reactivo de este ácido, con amoníaco



o con una amina substituida; por transformarse, si se desea, una amina de ácido obtenida en una amida de tioácido correspondiente; por cetalizarse, si se desea, una cetona obtenida o hacerse reaccionar dicha cetona con un haluro de alquil-magnesio inferior; y por someterse el producto resultante a hidrolización y deshidratación o, si se desea, convertirse un cetal obtenido en una cetona.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, que se caracteriza en que el ácido, o un derivado funcional y reactivo del mismo, se hace reaccionar con una amina de la fórmula



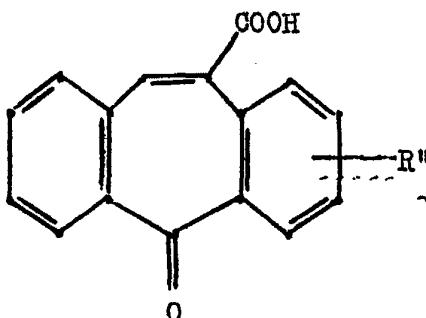
donde P y Q se toman cada uno, independientemente, del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, piridil-alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior y amino-alquilo inferior; y P y Q, tomados juntos, se eligen en el grupo constituido por alquilenos inferiores, aza-alquilenos inferiores, oxa-alquilenos inferiores, alquilo inferior-alquilenos inferiores, N-hidroxi-alquilo inferior-aza-alquilenos inferiores y N-halobencil-aza-alquilenos inferiores.

3. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por tratarse con una amina un ácido de la fórmula

3 09847



5.



10.

donde R'' se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcohol inferior, alquiltio inferior, alcancilo inferior y alquilsulfonilo inferior, o un derivado funcional y reactivo del mismo.

15.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar con dimetilamina el ácido o su derivado funcional reactivo.

20.

5. Procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar con dimetilamina 10-clorocarbonil-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4,5]trien-5-ona.

25.

6. Procedimiento para la preparación de derivados de dibenzocicloheptatrieno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona para Madrid, a 17 de febrero de 1965.

P. a. JAIME ISERN

D. P.