

IV.

C. 9144.



321390

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N
=====

a favor de

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

por:

"Procedimiento para preparar derivados de dibenzocicloheptenos".

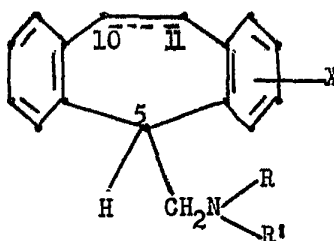
-----:oOo:-----

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .



La presente invención se relaciona con derivados de dibenzocicloheptenos. En particular, la presente invención se relaciona con dibenzocicloheptenos que están substituidos en la posición 5 con un grupo aminometilo, y con métodos para prepararlos. La presente invención se relaciona también con intermediarios que son útiles para la preparación de los compuestos mencionados más arriba, y con métodos para prepararlos.

Los compuestos finales, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención, pueden ser representados estructuralmente de la siguiente manera:



15 en que X puede ser hidrógeno, halógeno alquilo (que tiene de preferencia hasta 5 átomos de carbono), trifluorometilo, alcóxilo (que tiene de preferencia hasta 5 átomos de carbono), alquilsulfonilo (que tiene de preferencia hasta 5 átomos de carbono), alquil mercapto (que tiene de preferencia hasta 5 átomos de carbono) y dialquil sulfamóilo (que tiene de preferencia hasta 4 átomos de carbono), R es hidrógeno o metilo, y R' es hidrógeno o metilo. La línea de puntos en la precedente fórmula indica que los compuestos pueden estar saturados o no saturados en las posiciones designadas. También están incluidos dentro del alcance de la presente invención las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados más arriba, siendo las preferidas las sales de adición de ácido, no tóxicas, tales como el clorhidrato, maleato o lo similar.

25 Son ilustrativos de los compuestos finales, incluidos dentro del alcance de la presente invención, el 5-(metilaminometil)-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 10,11-dihidro-5-(metilaminometil)-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 10,11-dihidro-5-(aminometil)-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno,

5601
MA/AF 30

- 3 - 321390

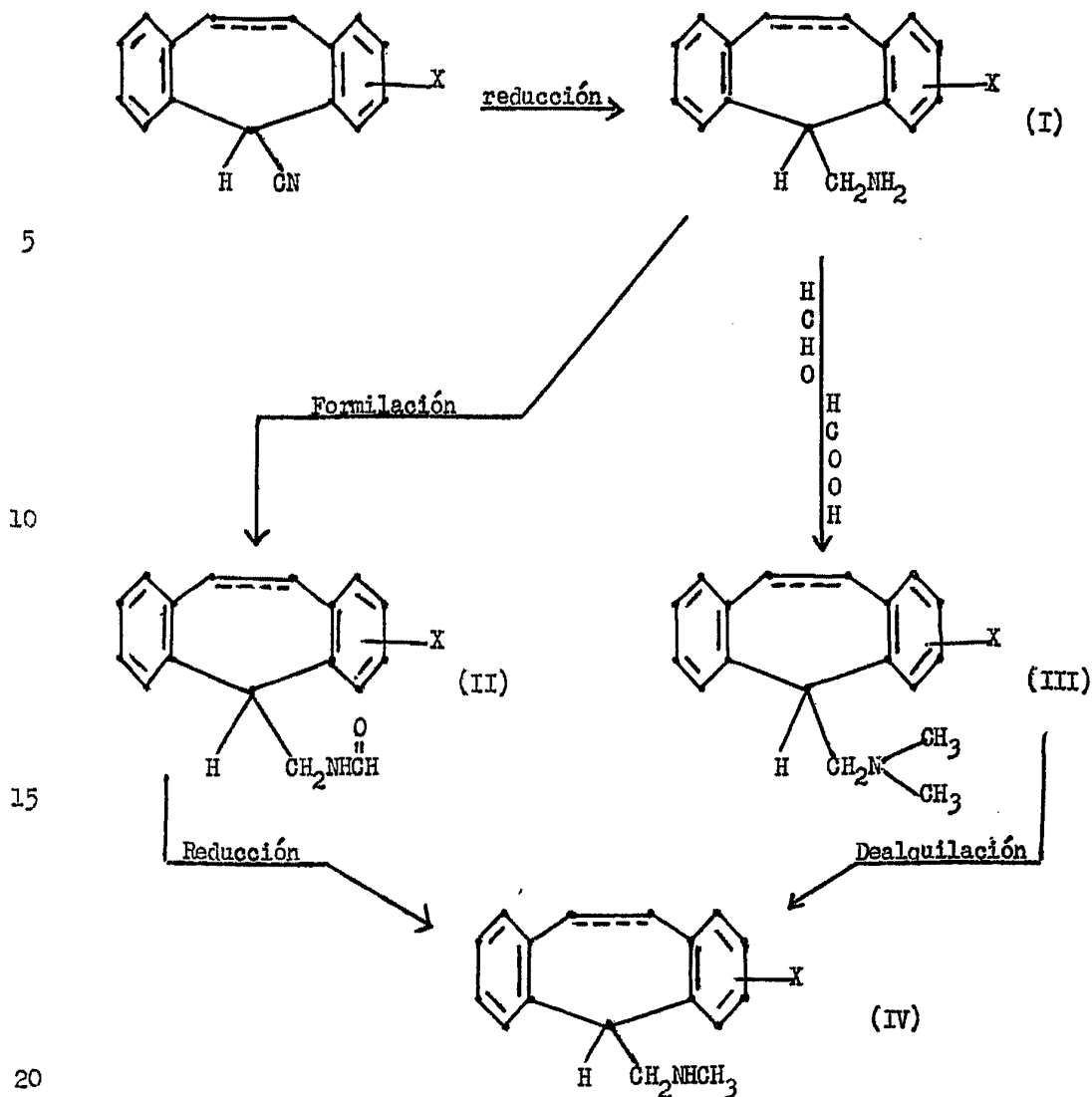
22 DIC



10,11-dihidro-5-(dimetilaminometil)-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 5-(metilaminometil)-3-metil-sulfonil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 5-(metilaminometil)-3-trifluorometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 5-(metilaminometil)-3-metilmercapto-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 5-(dimetilaminometil)-3-metil-sulfonil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 5-(dimetilaminometil)-3-trifluorometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 5-(dimetilaminometil)-3-metilmercapto-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 10,11-dihidro-5-(dimetilaminometil)-3-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, 3-cloro-10,11-dihidro-5-(dimetilaminometil)-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno, y 5-(dimetilaminometil)-3-metoxi-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno.

Los compuestos representados más arriba, en su forma ya sea de base libre o de sal, poseen útiles propiedades farmacológicas. En particular, se ha comprobado que poseen actividad anticonvulsiva. Como anticonvulsivos, se los puede administrar oralmente bajo la forma de tabletas, polvos, píldoras de liberación prolongada y lo similar, o se los puede administrar oral o parenteralmente bajo la forma de soluciones o suspensiones acuosas. En la manera convencional, se puede preparar estas formulaciones empleando portadores o excipientes farmacéuticos convencionales. Cuando se los administra oral o parenteralmente, se obtiene resultados satisfactorios a un nivel de dosis diaria de aproximadamente 50 a 500 mg, y de preferencia se los administra en dosis dividida a través del día o en formas de liberación prolongada. De preferencia se administra los compuestos bajo la forma de sus sales no tóxicas de adición de ácido.

Se puede preparar los compuestos representados por la precedente fórmula estructural, de la siguiente manera:



en que la definición de X y el significado de la línea de puntos están de acuerdo con lo indicado más arriba. Según resulta evidente de acuerdo con la precedente sucesión de reacción, se obtiene el derivado de aminometilo no sustituido (I) por reducción del correspondiente dibenzociclohepteno 5-ciano sustituido. Se lleva fácilmente a cabo la reducción poniendo en contacto el compuesto 5-ciano con hidruro de litio aluminio en presencia de un solvente orgánico inerte apropiado tal como tetrahidrofurano, éter u otro solvente que se emplea convenientemente con hidruro de litio aluminio. De preferencia se lleva a cabo esta reducción en presencia de cloruro dealu-



minio y un éter que es compatible con cloruro de aluminio, como solvente. No es crítica la temperatura a la cual se lleva a cabo la reducción, pero se prefiere emplear temperaturas elevadas de hasta aproximadamente 50 °C. Empleando técnicas convencionales se recupera fácilmente el derivado de aminometilo resultante. Se prepara el derivado de 5-formamidometilo (II) mediante formilación del compuesto de aminometilo (I) empleando para esta finalidad condiciones y agentes convencionales, tales como ácido fórnico o sus ésteres. En una manera convencional se puede recuperar el derivado de formamidometilo resultante. Se prepara fácilmente el derivado de dimetilaminometilo (III) mediante el tratamiento del compuesto de amino primaria (I) con formaldehído y ácido fórnico de acuerdo con la conocida modificación de Eschweiler-Clarke de la reacción de Leuckart. En una manera convencional se lleva a cabo la recuperación del derivado de dimetilaminometilo. Se puede preparar los compuestos de metilaminometilo (IV) mediante reducción ya sea del derivado de formamidometilo (II) o bien mediante mono-dealquilación del derivado de dimetilaminometilo (III). Se efectúa la reducción del derivado de formamidometilo bajo las primeras condiciones decriptas indicadas más arriba para llevar a cabo la reducción del derivado 5-ciano. De manera similar, se puede llevar a cabo en una manera conocida la dealquilación de III, por ejemplo por tratamiento con bromuro de cianógeno seguido por hidrólisis de la cianamida intermedia o por tratamiento con unhaloformiato seguido por hidrólisis del intermediario uretano. En cada caso, se puede recuperar el compuesto deseado empleando técnicas convencionales.

Se puede preparar los compuestos de partida, a saber, el 5-ciano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno o su derivado 10,11-dihidro, cualquiera de los cuales puede estar adicionalmente substituido por X según se ha definido más arriba, haciendo reaccionar un dibenzociclohepteno 5-cloro substituido con cianuro cuproso en un solvente apropiado no hidroxílico anhidro y a una temperatura apropiada, de preferencia en la



gama de 50 a 100 °C.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitativos de la presente invención.

EJEMPLO I

5

5-aminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno

Se agrega por gotas una solución de cloruro de aluminio anhidro (6,21 g, 0,0466 mol) en 75 ml de éter anhidro a una solución de hidruro de litio aluminio, (1,77 g, 0,0466 mol) en 50 ml de éter absoluto, bajo agitación. Se mantiene en el aparato una atmósfera de nitrógeno y, durante la

10 reacción, se protege todas las salidas con tubos de secado. Se agrega por gotas con agitación una solución de 5-ciano-5H-dibenzo[a,d]diclohepteno (10,13 g, 0,0466 mol) en 250 ml de éter absoluto (puede resultar necesario calentamiento ocasional de esta solución para impedir precipitación del nitrilo). Una vez que queda completa la adición, se agita la mezcla de

15 reacción a 23-26 °C durante 1 hr. Luego se agrega por gotas 35 ml de agua. Se agrega ácido sulfúrico diluido, lo cual causa precipitación de un sólido blanco. Se recoge el sólido, se le suspende con agua y a la mezcla se la hace fuertemente alcalina con solución de hidróxido de sodio. Al filtrado se lo hace también fuertemente alcalino y se extracta separadamente con

20 con éter ambas mezclas, que contienen sólidos suspendidos. La destilación del éter a partir de los extractos combinados deja un residuo sólido blanco, p.f. = 95-96,5 °C, que pesa 10,14 g. La recrystalización a partir de hexano proporciona 8,71 g de producto, p.f. = 97,5-98,3 °C (concreciona a 97 °C). Una muestra analítica tiene p.f. = 98-98,8 °C (concreciona a

25 98 °C).

Análisis:

Calculado para C₁₆H₁₅N: C, 86,84; H, 6,83; N, 6,33;

Hallado: C, 87,13; H, 6,87; N, 6,23.

EJEMPLO II

30

Siguiendo substancialmente el mismo procedimiento del Ejemplo

22 DIC



I y reemplazando el 5-ciano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de dicho ejemplo por los 5-ciano-dibenzocicloheptenos que se mencionana más abajo, se obtiene los productos que se indican a continuación.

	<u>Materiales de partida</u>	<u>Productos</u>
5	5-ciano-3-metil-sulfonil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-metil-sulfonil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
	5-ciano-3-dimetil-sulfamóil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-dimetil-sulfamóil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
10	3-cloro-5-ciano-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
	5-ciano-3-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
	3-cloro-5-ciano-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
15	5-ciano-3-trifluorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-trifluorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
	5-ciano-3-metoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-metoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
	5-ciano-3-metilmercapto-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	5-aminometil-3-metilmercapto-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno

20

EJEMPLO III

5-formamidometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno

En una autoclave a 110 °C y durante 16 1/2 hr se calienta 5-aminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno (4,82 g, 0,0218 mol) y 200 ml de formiato de metilo. Sobre un evaporador a película, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida la solución de color amarillo. Se disuelve en benceno el residuo, se extracta la solución con ácido clorhídrico diluido, luego con agua y se la seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora el benceno y se seca el residuo hasta peso constante en un evaporador a película, bajo presión reducida. El residuo sólido de color amarillo pesa 5,49 g y tiene p.f. = 115-117,5 °C, bajo la forma de una fusión

30



nebulosa, aclara a 119 °C. La recristalización a partir de mezclas de etanol y agua, proporciona un producto que tiene p.f. = 120,3-121 °C (aclara a 131,8 °C)

Análisis:

5 Calculado para C₁₇H₁₅NO: C, 81,90; H, 6,06; N, 5,62;
Hallado: C, 82,25; H, 5,58; N, 5,58.

EJEMPLO IV

10 Siguiendo substancialmente el mismo procedimiento del Ejemplo III y reemplazando el 5-aminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno de dicho ejemplo por los 5-aminometil-dibenzocicloheptenos enumerados en el Ejemplo II, se obtiene los siguientes productos:

- 5-formamidometil-3-metilsulfonil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 3-dimetilsulfamoyl-5-formamidometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 15 3-cloro-10,11-dihidro-5-formamidometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 5-formamidometil-3-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 3-cloro-5-formamidometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 5-formamidometil-3-trifluorometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 20 5-formamidometil-3-metoxi-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 5-formamidometil-3-metilmercapto-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno.

EJEMPLO V

Maleato ácido de 5-metilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno

25 Se agrega gradualmente 5-formamidometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno (3,80 g, 0,015 mol), disuelto en 400 ml de éter absoluto, a una solución de hidruro de litio aluminio (0,87 g, 0,023 mol) en 45 ml de éter absoluto a un regimen tal de manera de mantener suave reflujo. Durante 26 hr se calienta a reflujo, con agitación, la mezcla de reacción que
30 contiene un precipitado. Después de enfriar hasta la temperatura ambien-



te, se agrega 10 ml de acetato de etilo para descomponer el hidruro en exceso. A la mezcla de reacción vigorosamente agitada se agrega 1 ml de agua. Después de reposar durante varios días, se filtra la mezcla de reacción y se lava el sólido varias veces mediante suspensión en éter. Sobre un evaporador a película y bajo presión reducida se evapora la combinación de los filtrados y lavados etéreos, se disuelve en ácido clorhídrico diluido el residuo aceitoso de color amarillo claro, se extracta con éter la solución para separar material no básico, luego se la hace alcalina, y se extracta el producto con éter. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se evapora el éter sobre un evaporador a película bajo presión reducida. El residuo aceitoso de color amarillo pesa 3,05g. Se disuelve una porción de 2,95 g de alcohol isopropílico y se agrega una solución de 1,60 g (0,0138 mol) de ácido maleico en 5 ml de alcoholisopropílico. La sal de maleato ácido del producto se separa bajo la forma de cristales blancos. Tiene p.f. = 163-164 °C (aclara a 165 °C) después de recristalización adicional a partir de alcohol isopropílico y secado bajo presión reducida sobre pentóxido de fósforo.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}N \cdot C_4H_4O_4$: C, 71,78; H, 6,02; N, 3,99;

Hallado: C, 71,57; H, 6,02; N, 3,91.

EJEMPLO VI

Siguiendo substancialmente el mismo procedimiento del Ejemplo V y reemplazando el 5-formamido metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno de dicho ejemplo por los 5-formamidometil-dibenzocicloheptenos enumerados en el Ejemplo IV, se obtiene los siguientes productos:

5-metilaminometil-3-metilsulfonil-5H-dibenzo [a,d] cicloheptenos;

3-dimetilsulfamóil-3-metilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

3-cloro-10,11-dihidro-5-metilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclo-



hepteno;

3-metil-5-metilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

3-cloro-5-metilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

5-metilaminometil-3-trifluorometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohep-

5 teno;

5-metilaminometil-3-metoxi-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

5-metilaminometil-3-metilmercapto-5H-dibenzo [a,d] ciclohepte-

no.

EJEMPLO VII

10 Maleato ácido de 5-dimetilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno

Se disuelve 5-aminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno (1,20 g, 0,0054 mol) en 4,4 g de ácido fórnico al 88 %, con enfriamiento. Se agrega formaldehído (1,5 g, de una solución al 37 %) y se calienta la mezcla en un baño de aceite a 95 °C. Se interrumpe el calentamiento cuando el des-
15 prendimiento de gas se vuelve vigoroso y se le reanuda cuando se apacigua. Se continua el calentamiento durante 8 hr. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se agrega 3 ml de ácido clorhídrico 4N y se evapora la mezcla hasta sequedad sobre un evaporador a película bajo presión reducida. Se disuelve en agua el residuo a la solución se la hace alcalina con solución
20 de hidróxido de sodio. Se extracta el producto en benceno, se lava con agua el extracto y se le seca sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del benceno y el secado del residuo en un evaporador a película bajo presión reducida proporciona 1,34 g de la base aceitosa de color amarillo. Se disuelve 1,31 g de la base en 10 ml de alcohol isopropílico y se agrega una solución de 0,67 g de ácido maléico en 3 ml de alcohol isopropílico.
25 El maleato ácido se separa y después de la adición de éter, se le recoge y recristaliza a partir de alcohol isopropílico. El producto tiene p.f. = 169,8-170,8 °C (aclara a 171,3 °C).

Análisis:

30 Calculado para $C_{18}H_{19}N.C_4H_4O_4$: C, 72,31; H, 6,34; N, 3,83;

Hallado: C, 72,20; H, 6,42; N, 3,72.

321390



EJEMPLO VIII

5 Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento del Ejemplo VII y reemplazando el 5-aminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno de dicho ejemplo por los 5-aminometil-dibenzocicloheptenos del Ejemplo II, se obtienen los siguientes productos:

5-dimetilaminometil-3-metilsulfonil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

5-dimetilaminometil-3-dimetilsulfamoil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

10 3-cloro-10,11-dihidro-5-dimetilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

5-dimetilaminometil-3-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

3-cloro-5-dimetilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

15 5-dimetilaminometil-3-trifluorometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

5-dimetilaminometil-3-metoxi-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno;

5-dimetilaminometil-3-metilmercapto-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno.

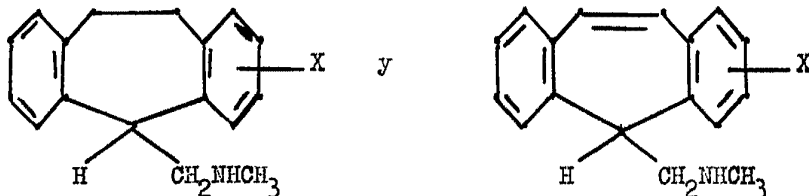
N O T A
=====

20

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente compuestos de las fórmulas :

25



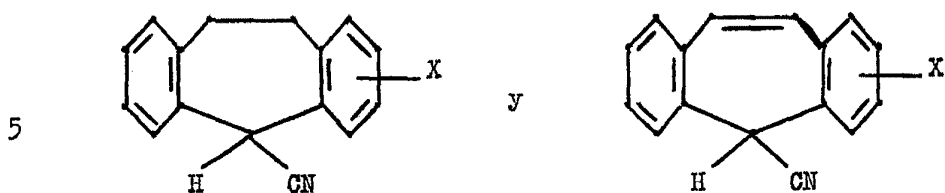
30

donde se elige X del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, alquilo inferior mercapto y dialquilo inferior sulfamoilo, que



comprende las etapas de:

(1) reducir un compuesto de las fórmulas :

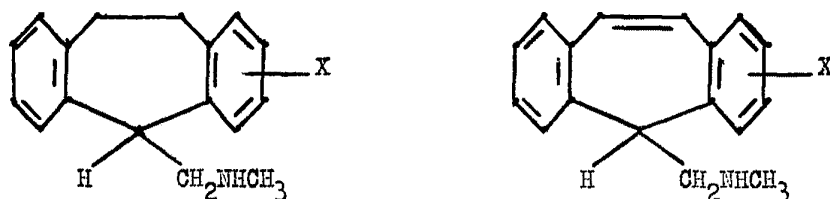


donde X está de acuerdo con lo definido más arriba, con hidruro de litio aluminio en presencia de un solvente orgánico inerte para formar el correspondiente derivado aminometilo;

10 (2) tratar el producto de la etapa (1) con formaldehído y ácido fórmico, para formar el correspondiente derivado dimetilaminometilo; y

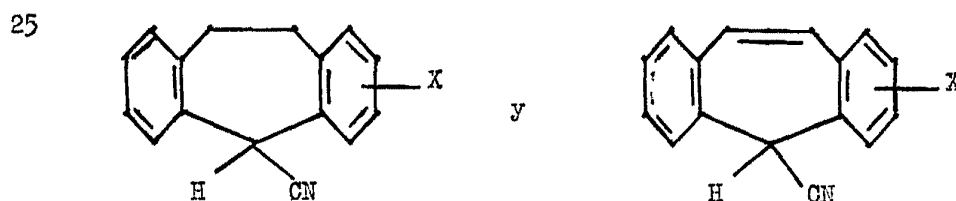
(3) dealquilar el producto de la etapa (2).

15 2. - Procedimiento para preparar derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente compuestos de las fórmulas :



20 donde se elige X del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, alquilo inferior mercapto y dialquilo inferior sulfamoilo, que comprende las etapas de:

(1) reducir un compuesto de las fórmulas :



30 donde X está de acuerdo con lo definido más arriba, con hidruro de litio aluminio en presencia de un solvente orgánico inerte para for-

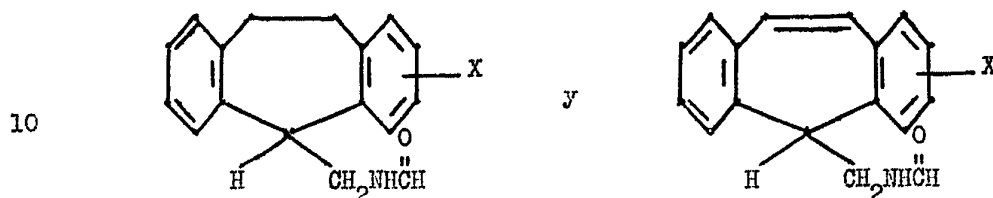


mar el correspondiente derivado aminometilo;

(2) formular el producto de la etapa (1) para formar el correspondiente derivado formamidometilo; y

(3) reducir el producto de la etapa (2) con hidruro de litio aluminio en presencia de un solvente orgánico inerte.

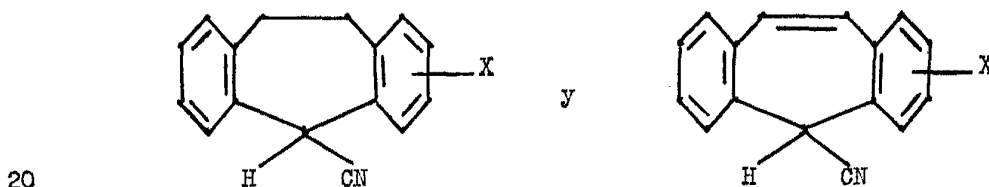
3. - Procedimiento para preparar derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente compuestos de las fórmulas :



donde se clige X del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, alquilo inferior mercapto y dialquilo inferior sulfamoilo, que comprende las etapas de:

15

(1) reducir un compuesto de las fórmulas :

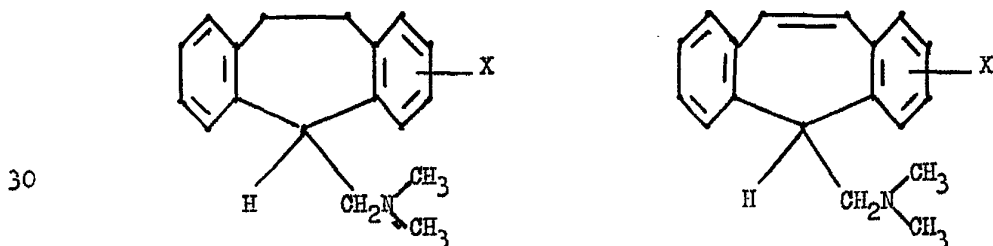


donde X está de acuerdo con lo definido más arriba, con hidruro de litio aluminio en presencia de un solvente orgánico inerte para formar el correspondiente derivado aminometilo; y

(2) formular el producto de la etapa (1).

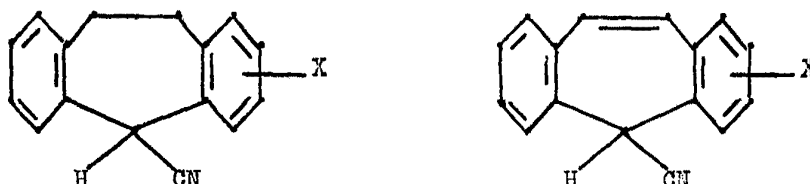
25

4. - Procedimiento para preparar derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente compuestos de las fórmulas :



donde se elige X del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, alquilo inferior mercapto y dialquilo inferior sulfamilo, que comprende las etapas de:

5 (1) hacer reducir un compuesto de las fórmulas :



10

donde X está de acuerdo con lo definido más arriba, con hidruro de litio aluminio en presencia de un solvente orgánico inerte para formar el correspondiente derivado aminometilo; y

15 (2) tratar el producto de la etapa (1) con formaldehído y ácido fórmico.

5. - Procedimiento para preparar derivados de dibenzocicloheptenos.

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

BARCELONA, 22 DIC. 1965

P. A.

