



P- 31.636

Pha-254 B-Sp

324833

324833

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 29 de Marzo de 1.966, con el núm. 324.833

en

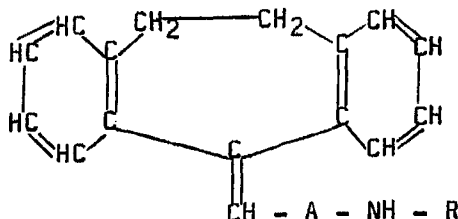
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AKTIEBOLAGET PHARMACIA, entidad sueca, establecida en Björkgatan 30, Uppsala, Suecia, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE 5-(3-SEC. AMINO-ALCOHILIDENO) - 10,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO [A,D] CICLOHEPTENO".

La presente invención se refiere a un método para preparar 5-(3-sec-aminoalcoholidén)-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-cicloheptenos, de fórmula I:





donde R es un alcohol inferior y A es un grupo 1,2-alcoholeno inferior; o sales de adición de ácido de los mismos.

Estos compuestos son sustancias valiosas como drogas, y se usan especialmente como antidepresivos. Según un método conocido para su preparación, se usan carbinoles como materiales de partida, que se someten a un procedimiento de separación de agua, corrientemente con ayuda de un ácido mineral. Los carbinoles se preparan a partir de dibenzosuberona, sometiéndola a una reacción de Grignard con un reactivo que contiene un grupo aminoalcohol terciario, con lo que se separan los grupos presentes en el átomo de nitrógeno. Esto significa que se ha de efectuar una hidrogenación.

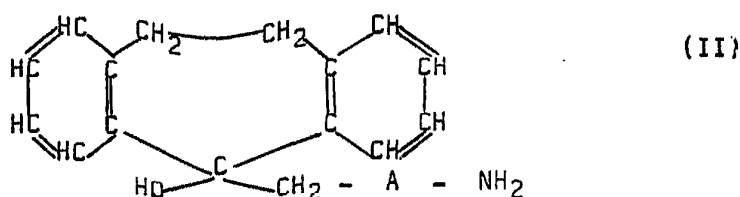
La presente invención se dirige a un procedimiento simplificado para obtener los anteriores compuestos. Como material de partida para la preparación, se elige la correspondiente amina primaria, que se hace reaccionar con un aldehído de fórmula $B = O$, donde B es el resto de un aldehído, formando la base de Schiff correspondiente. Esta última se trata con un agente cuaternizador, para introducir el grupo R, haciendo así que tenga lugar una redistribución, desconocida hasta ahora, dentro de la molécula del compuesto, lo cual hace que se forme un doble enlace en el átomo de carbono número 5. Al mismo tiempo se separa el grupo B, en forma del aldehído $B = O$. Este último se puede separar de la mezcla de reacción, por destilación. Según la presente invención, el compuesto deseado se puede preparar con rendimiento satisfactorio, en forma pura, y sin efectuar una destilación para recuperar el compuesto



deseado.

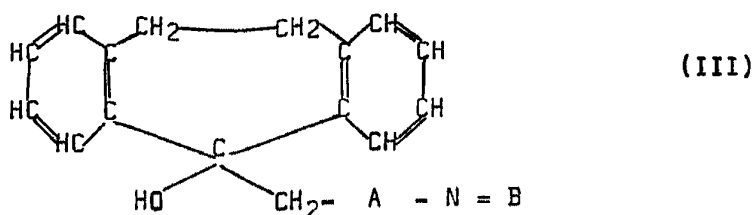
324833

5



donde A tiene el significado anterior, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $B = O$, donde B es el resto de un aldehído, formando un compuesto de fórmula III:

10



donde A y B tienen cada uno el anterior significado. El compuesto así obtenido se hace reaccionar con un agente cuaternizador de forma RX , donde R tiene el significado anterior, y X representa el resto de un hidrácido halogenado, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o un sulfuro de alcoholo de un ácido sulfónico, tras lo cual el compuesto deseado, de forma I, se recupera en forma de su sal correspondiente. o como tal, o bien, opcionalmente, en forma de al-



guna otra sal de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula II son sustancias -
nuevas, que se pueden preparar según la Patente francesa
nº 1392521 (Solicitud de Patente nº) .

5 Como sustituyentes R, A, B y X, en los compues-
tos anteriores, se pueden mencionar los siguientes:

R : metilo, etilo, isoprilo, n-propilo, n-bu-
tilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, trimetilmetilo.

10 A : etileno, 1-metil-1, 2-etileno, 2-metil-1,
2-etileno, 1-etil-1, 2-etileno, 2-etil-1, 2-etileno.

B : bencilideno, p-metoxibencilideno y m-metil-
bencilideno.

X : cloro, bromo, yodo, sulfato de metilo, sul-
fato de etilo, p-toluénsulfonato.

15 A continuación se ilustrará la invención median-
te un ejemplo:

EJEMPLO

5-(3-metilaminopropiliden) - 10,11-dihidro-5H-dibenzo -
/a,d / - ciclohepteno.

20 A. 5-hidroxi-5 (3-bencilidénaminoprepil)-10,11-dihidro-5H-
dibenzo - /a,d/-ciclohepteno.

25 En un matraz redondo de 5 litros, de 3 bocas,
provisto de condensador de reflujo dispuesto para la recir-
culación de un líquido de enfriamiento, y con un agitador,
se condensan 1500 ml de amoniaco. Se añade gota a gota una
solución de 416 g (2 moles) de dibenzosuberona en 100 ml de
tolueno, con enfriamiento para reflujo y con agitación y -
luego se añaden lentamente (aproximadamente 30min) 92 g.

324833



(4 átomos-gramo) de sodio metálico, cortados en trozos pequeños. Se deja reposar la mezcla de reacción durante 20 min. con agitación, tras lo cual se añade rápidamente, por un embudo de adición, una solución, cuidadosamente secada, de la base de 316 g (2,43 moles) de clorhidrato de cloruro de 3-aminopropilo en 800 ml de tolueno. Se interrumpe la recirculación de líquido de enfriamiento por el condensador de reflujo, y se deja reposar la mezcla de reacción, con agitación, durante 4,5 horas, momento en que su color ha cambiado de negro azulado a amarillo.

Se añaden 2000 ml de agua por el embudo de adición, y la mezcla se agita mucho, al tiempo que se calienta para evitar la cristalización. Se separan las fases entre sí, y la fase orgánica se lava otra vez con 1000 ml de agua. Se añaden a la solución en tolueno 257,6 g (2,43 moles) de benzaldehído y se separa por destilación la mayor parte del disolvente, junto con el agua, a medida que se forma. El residuo se disuelve al tiempo que se trata a reflujo en 2000 ml de hexano. Después de enfriar a 0°C, con agitación, el producto se separa por filtración y se lava con 750 ml de hexano.

El rendimiento es de 585 g (82,3%) de un producto que tiene un punto de fusión de 81 a 83°C.

Después de repetidas recristalizaciones, con etanol, de una muestra del producto anterior, se obtiene un producto incoloro que tiene un punto de fusión de 85 a 86°C.

B. 5-(3-metilaminopropilidén)-10,11-dihidrodibenzo - [a,d]-ciclohepteno.

Se mezclan 42,3 g de 5-hidroxi-5-(3-bencilidénamino-



propil)-10,11-dihidrodibenzo - [a,d] - ciclohepteno con 33 g de p-toluénsulfonato de metilo. La mezcla se calienta a 95° C, momento en que empieza a tener lugar una reacción exotérmica, aumentando así la temperatura a 160° C.

5 Después de enfriar, el producto se cristaliza con 200 g. de isopropanol, obteniéndose así 42 g de 5-(3-metilaminopropilidén)-10,11-dihidrodibenzo - [a,d] - ciclohepteno, en forma de su p-toluénsulfonato, que tiene un punto de fusión de 172 a 174° C.

10 Antes del procedimiento de recristalización del ejemplo anterior, se añaden al producto crudo 200 ml de éter, con agitación. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con éter. El p-toluénsulfonato de 5-(3-metilaminopropilidén)-10,11-dihidrodibenzo - [a,d] - ciclohepteno tiene un punto de fusión de 169 a 171° C. Se puede recuperar benzaldehído de las aguas madres.

15 El producto crudo, antes de la recristalización del ejemplo anterior, se somete a un procedimiento de destilación con vapor de agua, hasta que ya no se puede observar en el destilado una fase orgánica. Al residuo acuoso de la destilación se añaden 200 ml de isopropanol, con calentamiento. Después de enfriar y separar por congelación, se recupera por filtración p-toluénsulfonato de 5-(3-metileminopropilidén) - 10,11-dihidrodibenzo - [a,d] - ciclohepteno; punto de fusión, 174 a 176° C.

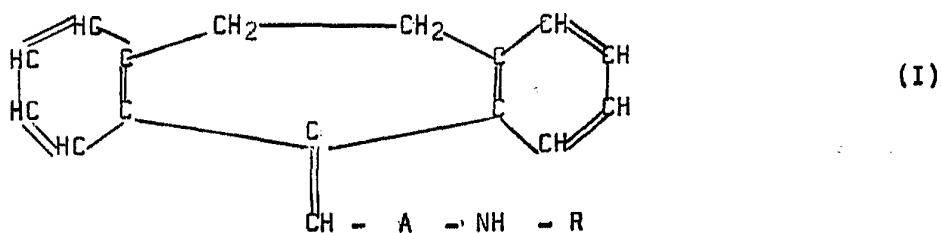
20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suecia con fecha 30 de marzo de 1965 bajo el nº 4106/65 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

29

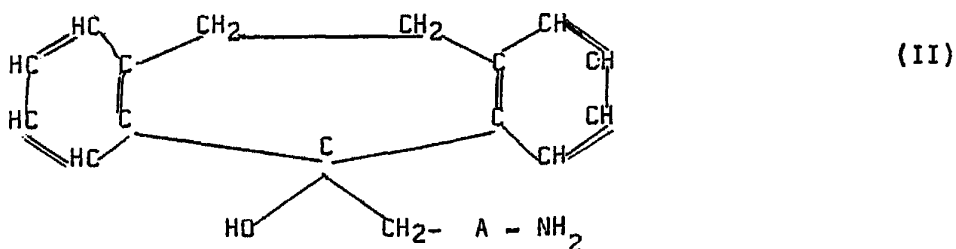


Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España por VEINTE años son los siguientes:

1.- Un método para la preparación de 5-(3-sec.amino-alcoholeno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno de la fórmula I



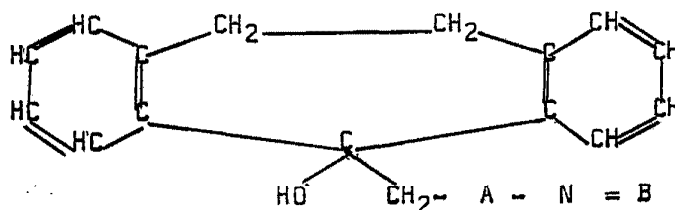
en la que R es alcoholo inferior y A es un grupo 1,2-alcoholeno inferior o sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



en la cual A tiene el significado anterior, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula B=O, en la que B es un radical de un aldehído para obtener un compuesto de la fórmula III

324833

5 MAY



(III)

en la que A y B tienen la significación anterior, y el compuesto así obtenido es hecho reaccionar con un agente cuaternizador de la fórmula RX, en la cual R tiene la significación anterior, y X representa el radical de un hidrácido de halógeno, preferiblemente, cloro, bromo y iodo, o un sulfato de alcoholo o un ácido sulfónico, después de lo cual es recuperado el compuesto deseado de la fórmula I en la forma de su sal correspondiente o como tal o en la forma de alguna otra sal de adición de ácido.

2.- Un método para la preparación de 5-(3-Sec. aminoalcohiledeno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo [A,D] ciclohepteno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

5 MAY. 1966

P. A.

Alberto de C. C. C. C.
P. A. P. A.

JMS/.

11/4