



328203

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 21 de junio de 1.966 con el número 328.203

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años .

a nombre de FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LIMITED, entidad japonesa, establecida en 3 Doshomachi- 4- Chome, Osaka, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DIBENZOCICLOALCOHILENILIDENO PIRROLIDINA"

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas y útiles medicinas, y más particularmente, para preparar derivados de dibenzocicloalcohilenilideno pirrolidina, sus sales de adición de ácido no tóxicas, y sus sales amónicas cuaternarias.

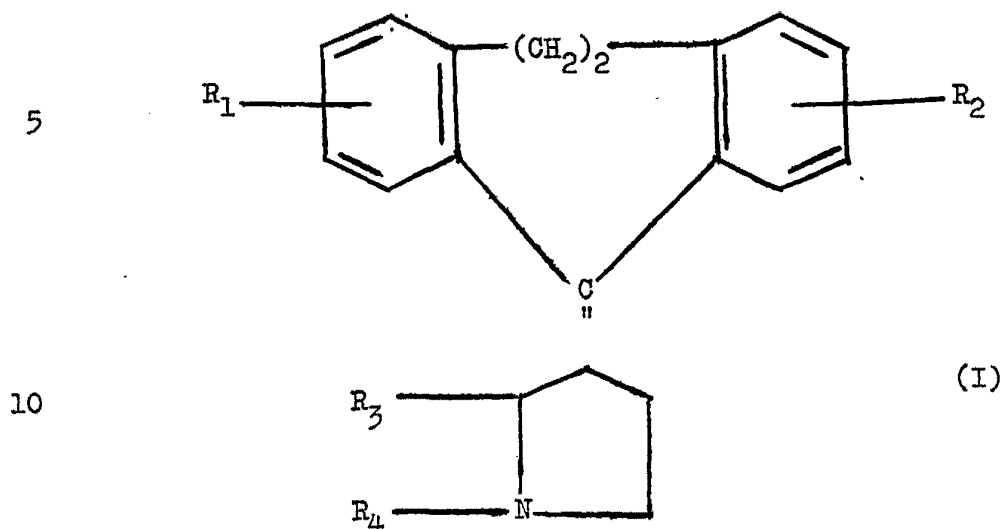
5

Los derivados de dibenzocicloalcohilenilideno pirrolidina preparados según esta invención pueden re-

328203



presentarse por medio de la fórmula (I):



15 en la que R_1 y R_2 son, individualmente, hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior, R_3 es alcoholo inferior, R_4 es hidrógeno, alcoholo o aralcoholo inferiores, y n es un número entero de 2 a 3.

20 Tal como se emplea en la presente Memoria, el término "inferior" quiere decir grupos que contienen de uno a seis átomos de carbono.

25 En la fórmula (I) anterior, el alcoholo inferior de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 puede ser de cadena recta o ramificada, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo y hexilo; el halógeno de R_1 y R_2 incluye cloro, bromo, yodo y similares; el aralcoholo de R_4 incluye bencilo, toluil-metilo, fenetilo, y similares.

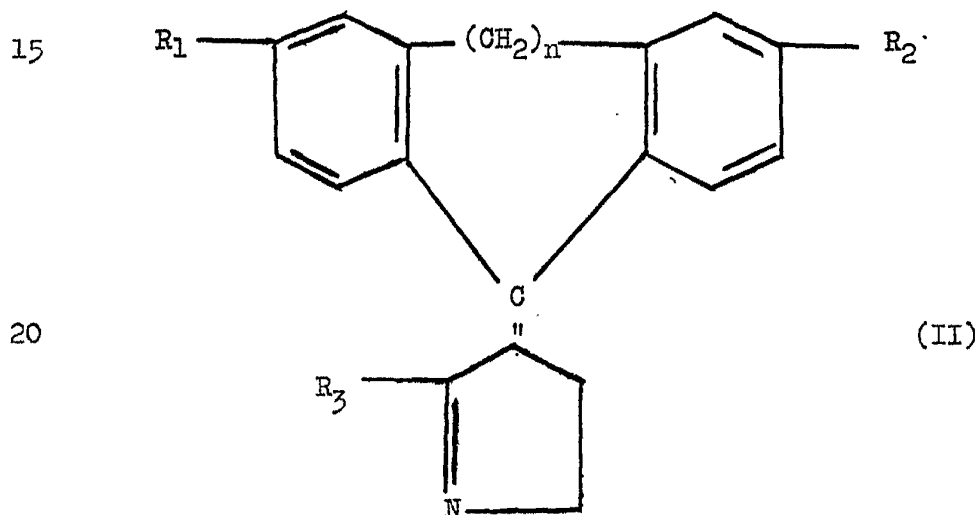
30 Estos derivados útiles de dibenzocicloalcoholenilideno pirrolidina tienen un gran interés desde el punto de vista médico.

328203



Los compuestos representados por la fórmula (I), sus sales no tóxicas de adición de ácido y sus sales aniónicas cuaternarias se caracterizan por múltiples acciones sobre el sistema nervioso central y periférico, como por ejemplo acción anestésica, favorecedora de la narcosis, tranquilizante, antideprimente, hipotérmica, anticolinérgica o antihistamínica, y son particularmente útiles como antidepresivos y tranquilizantes.

El procedimiento según esta invención para la preparación de los compuestos de la misma consiste principalmente en reducir los derivados de dibenzocicloalcohilenilideno pirrolina de la fórmula (II):



25 o sus sales de adición de ácido o sus sales imónicas cuaternarias, en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los mismos significados dados anteriormente.

Los compuestos (I) citados en los que R_4 es alcohol o aralcohol inferiores pueden obtenerse también tratando los compuestos (I) en los que R_4 es hidrógeno,

30

328203



que se preparan por medio de la anterior reduccion, con los agentes de N-alcoholacion de la fórmula (III):



5 en la que R_4' es alcoholo o aralcoholo inferiores y X es un radical ácido.

En la fórmula (III) anterior, el alcoholo o aralcoholo inferiores de R_4' tienen los mismos significados indicados anteriormente, y un radical ácido incluye:
10 halogenuro, tal como cloruro, bromuro, yoduro y similares; sulfato (SO_4H^-); mono alcoholo inferior sulfato (alcoholo inferior- SO_4^-), tal como metil sulfato, etil sulfato y similares; arilsulfonato (aril- SO_3^-), tal como bencenosulfonato, toluenosulfonato y similares; tartrato ($COOH-CH(OH)-$
15 $CH(OH)-COO^-$), y similares.

Los compuestos de partida empleados en esta invención son nuevos y pueden prepararse como sigue: Por ejemplo, la 2-alcohol-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno-1-pirrolina (n es 2 en la fórmula
20 (II)) o sus derivados que tienen un sustituyente en uno de los anillos de benceno, o en ambos, se obtienen por medio de la reacción de 5-(3-halopropilideno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno o sus derivados correspondientes (véase J. Org. Chem. 27, 4134-4137(1962)) con un
25 alcanonitrilo (por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o similares) en presencia de un halogenuro de metal (por ej. cloruro estánico, cloruro de amonio, cloruro de cinc, fluoruro de boro o similares). La 2-alcohol-3-(5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno-12-ilideno)-1-pirrolina o sus derivados, en que n es 3 en la
30



fórmula (II), se obtienen empleando compuestos de 12-(3-halopropilideno)-5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno según el mismo procedimiento descrito antes. Además, los compuestos así obtenidos se tratan con un agente apropiado de N-alcoholación (III) (por ej. halogenuro de alcohol inferior, halogenuro de aralcoholo, mono o di alcohol inferior (o aralcoholo) sulfato, alcohol inferior (o aralcoholo) arilsulfonato, mono alcohol inferior tartrato, o similares) para producir las sales imónicas cuaternarias correspondientes.

La operación de reducción de esta inversión puede llevarse a cabo empleando los métodos que se usan generalmente para la reducción de una sal de amonio, por ej. los métodos de reducción en que se emplean un hidruro de boro y metal alcalino, un hidruro de boro y metal alcalino térreo o un hidruro de aluminio y metal alcalino, o empleando un metal y un ácido, o el método de reducción catalítica, etc. etc.

Algunos ejemplos de los hidruros de boro y metal alcalino o metal alcalino térreo, como se han mencionado en la Memoria, son el hidruro de boro y litio, o de boro y sodio o de boro y potasio; o el hidruro de boro y calcio, o de boro y magnesio, o de boro y bario. En el método de reducción empleando un metal y un ácido, ejemplos de los metales son el hierro, cinc, estaño y similares, y ejemplos de los ácidos son un ácido inorgánico u orgánico, tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético y similares. Algunos ejemplos de los catalizadores del método de reducción catalítica son el óxido de platino, paladio-carbono, níquel Raney, y similares.

328203



5 Cuando se emplea un hidruro de boro y metal alcalino o de boro y metal alcalinotérreo, la reducción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o similares, a temperatura ambiente o con calentamiento. Cuando se emplea agua como disolvente, es muy deseable emplear una pequeña cantidad de una base tal como el carbonato de sodio, el carbonato de sodio e hidrógeno (bicarbonato de sodio) o similares, con el fin de estabilizar el reactivo que ha de usarse. Cuando se emplea el otro disolvente, es también ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de una pequeña cantidad de la base antes mencionada.

15 Cuando se emplea un hidruro de aluminio y metal alcalino, la reducción puede llevarse a cabo, en condiciones sustancialmente anhidras, en un disolvente inerte tal como el metanol, éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, dioxano o similares, a temperatura ambiente o con calentamiento, según el método convencional conocido en la técnica. El método de reducción empleando un metal y un ácido y el método de reducción catalítica también pueden llevarse a cabo según el método convencional. El método de reducción catalítica puede realizarse bajo presión.

25 Así, pues, cuando se obtienen los compuestos (I) en los que R_4 es hidrógeno, pueden convertirse en los compuestos (I) correspondientes en los que R_4 es alcohol o aralcoholo inferiores por tratamiento con los agentes de N-alcoholación de la fórmula (III), en presencia o ausencia de una base. Algunos ejemplos de los agentes de

30

323203



N-alcoholación son halogenuros de alcoholilo o aralcoholilo in
feriores, mono o di alcoholilo (o aralcoholilo) inferiores sul
fato, alcoholilo (o aralcoholilo) inferiores arisulfonato, mo
no alcoholilo inferior tártrato, y similares. En este tra-
5 tamiento, los compuestos (I) en los que R_4 es hidrógeno
pueden emplearse, bien en la forma de las bases libres,
bien en forma de las sales de adición de ácido. Cuando
se emplean las sales de adición de ácido, la reacción
puede llevarse a cabo preferiblemente en presencia de una
10 base, que ventajosamente se emplea en una proporción apro-
ximadamente equimolecular con respecto a la sal de adi-
ción de ácido que ha de emplearse. En este caso, si se
emplea una cantidad en exceso de base, pueden producirse
las sales amónicas cuaternarias correspondientes a las
15 bases libres y los agentes de N-alcoholación que han de
usarse. Cuando se emplean las bases libres, la reacción
puede llevarse a cabo ventajosamente en ausencia de una
base, o en presencia de una cantidad aproximadamente equi-
molecular de una base con una cantidad equimolecular o un
20 ligero exceso del agente de N-alcoholación.

Como se ha indicado anteriormente, ejemplos
de halogenuros de alcoholilo inferior son los cloruros de
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y
hexilo, sus bromuros, sus yoduros y similares; ejemplos
25 de halogenuros de aralcoholilo son los cloruros de bencilo
toluilo y fenetilo, sus bromuros, sus yoduros y simila-
res; ejemplos de los sulfatos de mono o di alcoholilo infe-
rior y de sus compuestos de aralcoholilo son el sulfato de
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, bencilo, to-
30 luilmetilo, fenetilo, dimetilo, dietilo, y similares.

328203



Ejemplos de arilsulfonatos de alcohol inferior y alcohol inferior son los bencenosulfonatos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, bencilo, toluilmetilo, fenetilo, sus toluenosulfonatos, y similares. Ejemplos de
5 mono alcohol inferior tartratos son el tartrato de mono-
etilo, de mono etilo y similares.

Algunos ejemplos de las bases son el carbona
to de sodio, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno
y sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y simi-
10 lares.

La reacción de N-alcoholación de los compues
tos (I) en los que R_4 es hidrógeno, puede llevarse a cabo
en un alcohol alifático inferior tal como los alcoholes
metílico o etílico, o en otro disolvente orgánico inerte.
15 La reacción progresa generalmente con calentamiento suave
o normal, y puede efectuarse a una temperatura comparati-
vamente alta en un recipiente herméticamente cerrado, aun
que estas condiciones son no limitativas.

La reacción con los agentes de alcoholación
20 (III), como se ha explicado anteriormente, puede emplearse
de modo similar para convertir los compuestos (I) en las
sales amónicas cuaternarias correspondientes.

Las sales amónicas cuaternarias de los com-
puestos (I) así obtenidas pueden también convertirse en
25 los compuestos correspondientes de hidróxido de imonio
tratándolas con óxido de plata o hidróxido alcalino.

Los compuestos (I) obtenido según esta inven
ción pueden transformarse en una sal de adición de ácido
no tóxica adecuada. Ejemplos de ácidos no tóxicos adecua-
30 dos son ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídri-

328203



co, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido sulfúrico y similares, y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido meta
 5 nosulfónico, ácido etanosulfónico, y similares.

Los estudios farmacológicos llevados a cabo con algunos compuestos representativos de esta invención dieron los resultados siguientes:

10 Tabla 1. Toxicidad

10

Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg, para ratones)	
	i.v.	p.c.
15 Clorhidrato de 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina	20,9	440
20 Clorhidrato de 1,2-dimetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina	23,7	266

328203



Tabla 2.

Compuesto	Efecto potenciador de la narcosis ¹⁾		Efecto antiacetilcolinérgico ²⁾ ED ₅₀ (g/cc)	Efecto antihistamínico ²⁾ ED ₅₀ (g/cc)
	Dosis potenciado dora admi- nistrada (m/kg)	Proporción de aumento %		
Clorhidrato de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)pirrolidina	12,5	31,1	---	---
	25	92,4		
	50	95,6		
Clorhidrato de 1,2-dimetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)pirrolidina	1,5	71,4	1,1x10 ⁻⁷	1,5x10 ⁻⁷
	3,1	116,4		
	6,25	130,7		
	12,5	138,6		

328203



Tabla 2. (Cont.)

Clorhidrato de 1- etil-2-metil-3- (10,11-dihidro-5H- dibenzo (a,d) ciclo hepteno-5-ilideno) pirrolidina	3,1 6,25 12,5 25	31,7 105,2 220,0 239,8	7,5x10 ⁻⁸	9,8x10 ⁻⁸
Clorhidrato de 1- metil-2-etil-3- (10,11-dihidro-5H- dibenzo (a,d) ci- clohepteno-5-ili- deno) pirrolidina	6,25 12,5	47,8 137,7	4,10x10 ⁻⁷	---
Clorhidrato de 1- etil-2-metil-3- (5,6,7,12-tetra- hidro-dibenzo (a,d) cicloocte- no-12-ilideno) pirrolidina	25 50	83,7 142,0	---	---

- 1) El efecto potenciador de la narcosis se midió en ratones a los que se administraron por vía intraperitoneal 90 mg/kg.
- 2) Los efectos antiacetilcolinérgico y antihistamínico se midieron por el método Magnus, empleando el intestino delgado extraído de cobayas.

328203



Los compuestos citados pueden administrarse oralmente y por vía parenteral en su empleo terapéutico.

Los ejemplos siguientes se dan solamente con fines de ilustración.

5 Ejemplos de referencia para preparar los compuestos de partida:

1) 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina.

Una mezcla de 2,6 g. de 5-(3-bromopropilideno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno (p. de f. 68 - 72°C.), 0,34 g. de acetonitrilo, 5,2 g. de clorobenceno y 2,1 g. de cloruro estánnico anhidro se introdujeron en un recipiente que se cerró herméticamente, y se calentaron a 130°C. durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se le añadió disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio y se calentó, después de lo cual se separó la capa de clorobenceno. La capa de agua obtenida se sometió a extracción con éter. La mezcla de la capa de clorobenceno y la disolución del extracto en éter se sometió a extracción con disolución acuosa de ácido clorhídrico al 20%. La capa acuosa así obtenida se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se sometió a extracción con éter. La capa de éter se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se separó el éter por destilación, para obtener 1,1 g. de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina en forma de un aceite de color pardo (p. de eb. 170-175°C/0,15 mm. Hg.).

2) 2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno-12-ilideno)-1-pirrolina.

328203



Una mezcla de 1,9 g. de 12-(3-bromopropilide-
no)-5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno (p. de
eb. 175-185°C/0,07 mm Hg), 0,23 g. de acetonitrilo, 3,7
g. de clorobenceno y 2,0 g. de cloruro estánnico, se tra-
5 tó de la misma manera que la descrita anteriormente en 1),
para obtener 0,2 g. de 2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidro-di-
benzo (a,d) cicloocteno-12-ilideno)-1-pirrolina en forma
de una sustancia aceitosa.

Espectro de absorción ultravioleta:

10	λ	C ₂ H ₅ OH 95% máx.	231,5 milimicras	ϵ 18.100
	λ	C ₂ H ₅ OH 95% máx. (inflexión)	249 milimicras	ϵ 12.200

15 3) 2-metil-3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d)
ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina.

Una mezcla de 5,7 g. de 5-(3-bromopropilide-
no)-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno, 0,75 g.
de acetonitrilo, 2. cc. de clorobenceno y 4,8 g. de clo-
20 ruro estánnico se trató de la misma manera que la expli-
cada anteriormente en 1), para obtener 1,6 g. de 2-metil-
3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-
ilideno)-1-pirrolina en forma de una sustancia cruda.

Esta sustancia mostró una mancha en un cromat-
25 ógrafo de capa delgada Kieselgel G (CHCl₃:CH₃OH = 3:1).

Espectro de absorción ultravioleta:

30	λ	C ₂ H ₅ OH 95% máx.	271 milimicras,	ϵ 15.500
----	-----------	--	-----------------	-------------------

328203



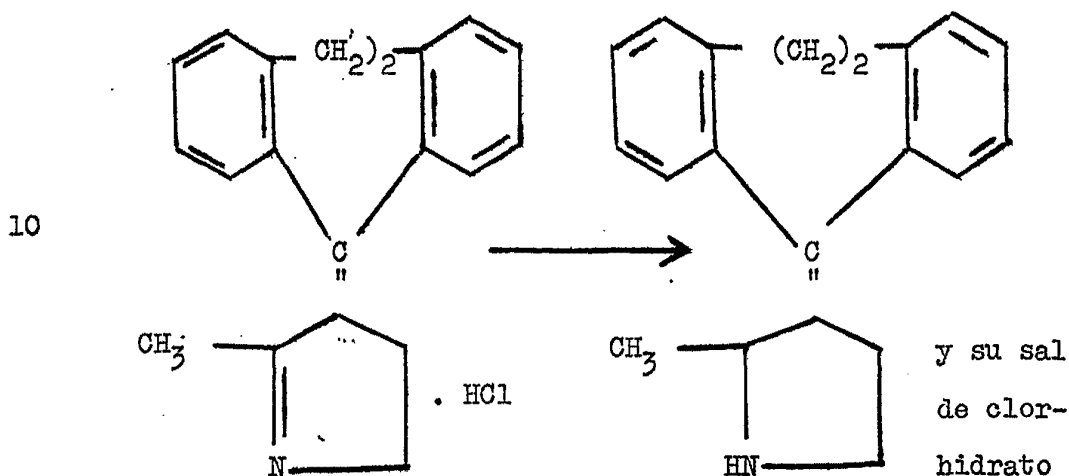
λ C_2H_5OH 95%
mín.

244 milimicras,

ϵ 13.840

Ejemplo 1

5



15

20

Se disolvieron 0,7 g. de clorhidrato de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ildeno)-1-pirrolina (p. de eb. 170-175°C/0,15 mmHg.) en 7 cc. de metanol. A esta disolución se añadieron poco a poco 0,17 g. de hidruro de boro y sodio, con agitación y enfriamiento por hielo, y después se mantuvo durante una hora hasta finalizar la reacción. La mezcla de reacción se aciduló con disolución acuosa al 10% de ácido clorhídrico, después de lo cual se separó el metanol por destilación.

25

Al residuo así obtenido se le añadió disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio, y después se sometió a extracción con éter la sustancia aceitosa que se separó.

30

La capa de éter, una vez secada sobre sulfato de magnesio, se destiló para obtener 2-metil-3-(10,11-



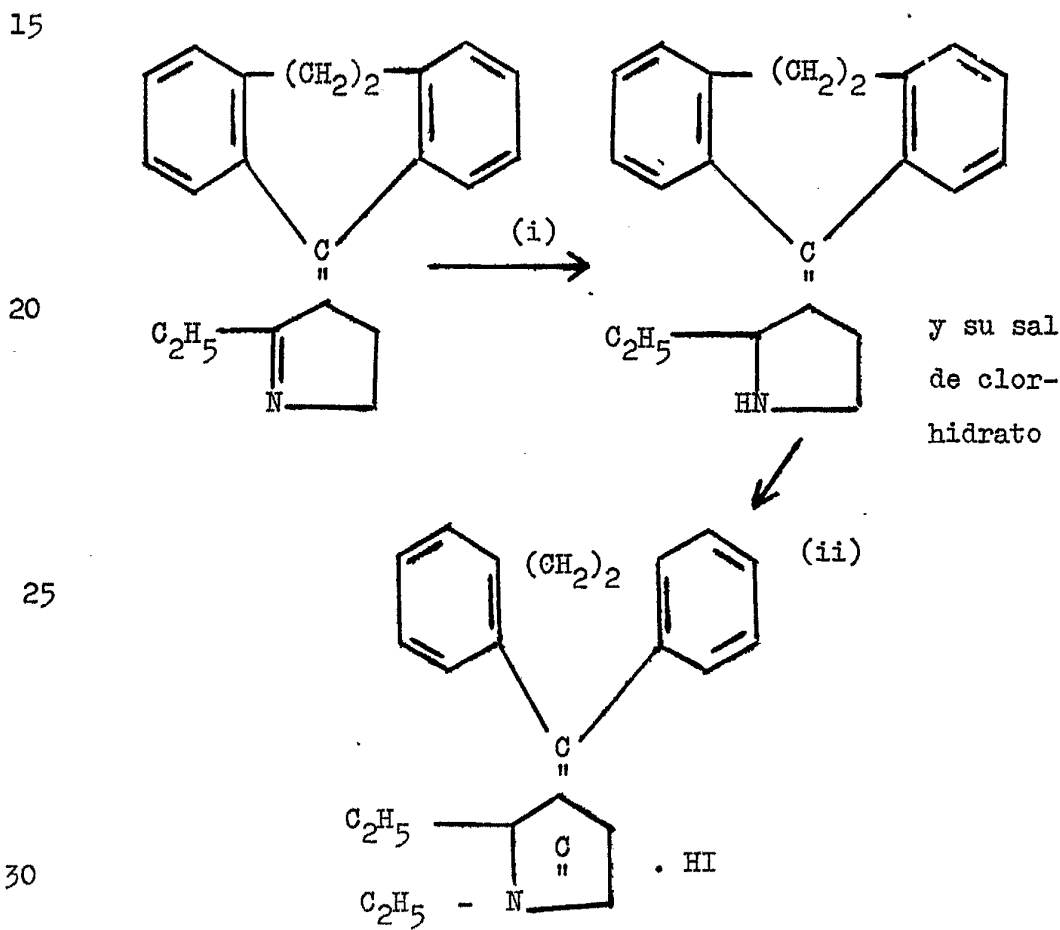
dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)pirroli-
na.

Esta sustancia se convirtió en la sal de clor
hidrato añadiendo, a su disolución en éter absoluto, éter
5 que contenía ácido clorhídrico, bajo enfriamiento con
hielo. La sal de clorhidrato así obtenida se recristalizó
a partir de una mezcla de acetona absoluta y éter absolu-
to, para obtener 0,38 g. de cristales incoloros con un p.
de f. de 222-223°C.

10 Calculado para $C_{20}H_{21}N.ClH$: C 76,96, H 7,10,
N 4,48.

Encontrado: C 76,72, H 7,10, N 4,27.

Ejemplo 2



328203



(i) A una disolución de 9,0 g. de 2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina (p. de f. 93-98°C.) disueltos en 90 cc. de metanol se añadieron poco a poco 2,5 g. de hidruro de boro y sodio durante una hora, con agitación, y la disolución se mantuvo en agitación durante dos horas. La mezcla de reacción se aciduló con disolución acuosa al 10% de clorhidrato, y el metanol se separó por destilación. El residuo así obtenido, después de haber sido alcalinizado con disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio, se sometió a extracción con éter. La capa de éter se secó sobre sulfato de magnesio y después se separó el éter por destilación para obtener un aceite viscoso de color amarillo pálido. Este aceite se refinó por destilación para obtener 6,5 g. de 2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina (p. de eb. 174-180°C/0,8 mmHg).

La sustancia (6,5 g.) obtenida anteriormente se disolvió en 65 cc. de éter absoluto. Esta disolución se aciduló con la disolución de éter saturada con ácido clorhídrico en forma gaseosa, enfriando con hielo, para obtener clorhidrato de 2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina en forma de cristales, que se recogieron por filtración, se lavaron con éter, y se recrystalizaron a partir de una mezcla de acetona absoluta y éter absoluto, para obtener 5,8 g. de cristales blancos con un p. de f. de 195-197°C.

Calculado para $C_{21}H_{24}NCl$: C 77,40, H 7,42,
N 4,30, Cl 10,38

Encontrado: C 77,60, H 7,35;
N 4,08, Cl 11,00

328203



(ii) A una disolución de 0,7 g. de 2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina en 10 cc. de metanol absoluto se añadieron 1,4 g. de yoduro de etilo. Esta disolución se sometió a reflujo en un baño de agua durante cinco horas. Una vez finalizada la reacción el metanol se separó por destilación para obtener un residuo de color pardo, que se cristalizó por medio de la adición de éter. Los cristales así producidos se recogieron por filtración y se lavaron con éter para obtener 1,0 g. de yodhidrato de 1,2-dietil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina. Esta sustancia se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona absoluta y éter absoluto, para obtener cristales con un punto de f. de 214-216°C.

15

Calculado para $C_{23}H_{28}NI$: C 62,02, H 6,34,

N 3,15, I 28,49

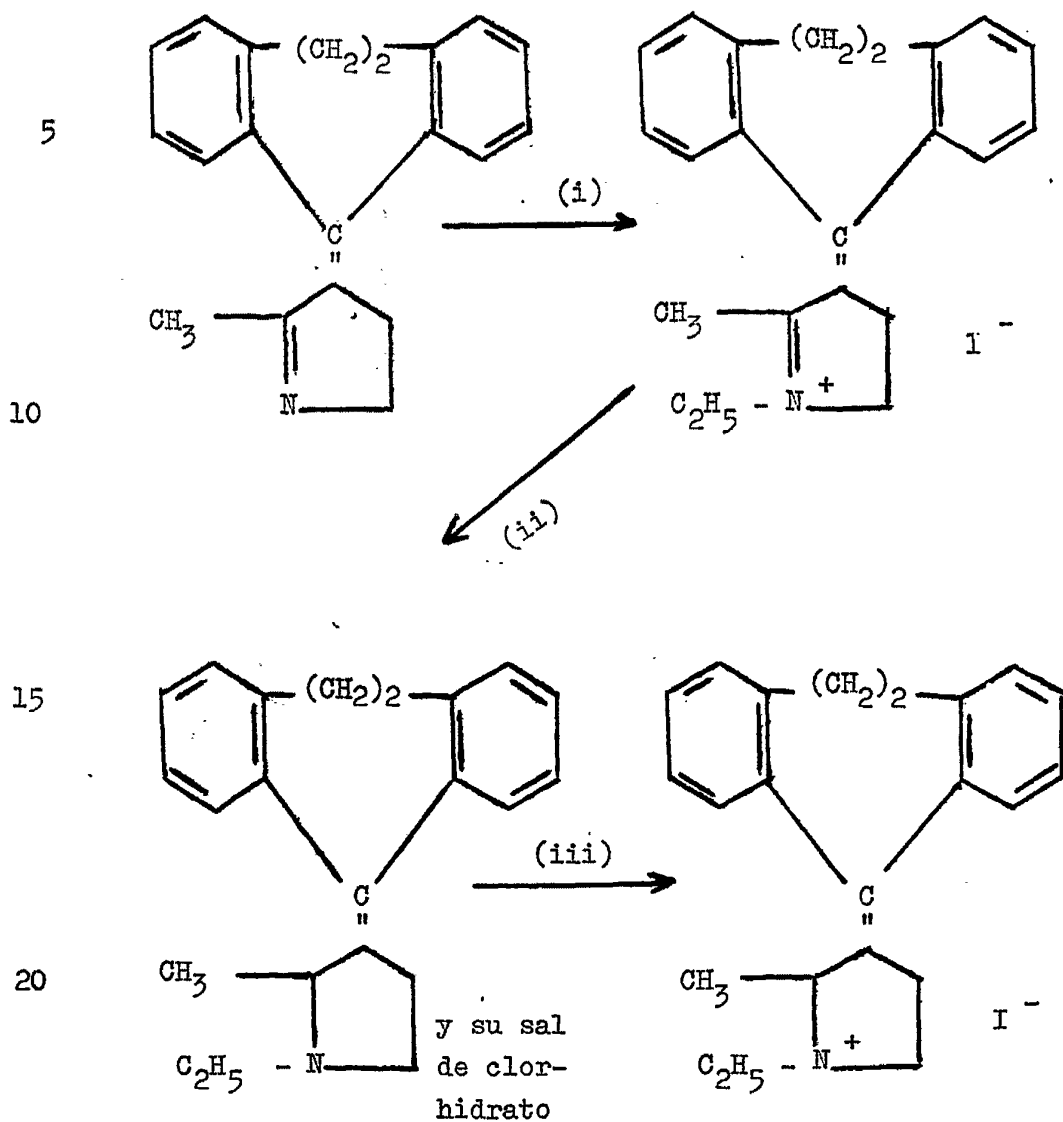
Encontrado; C 62,08, H 6,21,

N 3,14, I 28,77

328203



Ejemplo 3



(i) A 3,8 g. de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina se añadieron 8 g. de yoduro de etilo. Esta mezcla se introdujo en un recipiente que se cerró herméticamente y se calentó a 80°C. en un baño de agua durante una hora. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y de la misma se

328203



separó por destilación el yoduro de etilo que no había reaccionado, para obtener 5,5 g. de yoduro de 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio, en forma de cristales amarillos. Estos cristales se recrystalizaron a partir de una mezcla de acetona y éter, para obtener agujas amarillas con un p. de f. de 223°C.

Calculado para $C_{22}H_{24}NI$: C 61,54, H 5,63,

N 3,26

10

Encontrado: C 61,17, H 5,89, N 3,20

(ii) Se disolvieron en 47 cc. de metanol, 4,7 g. de yoduro de 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio. A esta disolución se añadieron 1,4 g. de hidruro de boro y sodio, tardando unos 80 minutos con agitación, y la disolución se mantuvo en agitación durante dos horas para hacer que la reacción fuese completa. La mezcla de reacción se aciduló con disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%, y después se separó el metanol por destilación. La disolución residual se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se sometió a extracción con éter. La capa de éter se secó sobre sulfato de magnesio, y el éter se separó por destilación. El residuo así obtenido se volvió a destilar bajo presión reducida para obtener 2,0 g. de 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)pirrolidina (p. de eb. 167°C/4 mmHg).

Espectro de absorción ultravioleta:

λ C_2H_5OH 95% 240 milimicras, ϵ 12.100
máx.

328203



Calculado para $C_{22}H_{25}N$: C 87,08, H 8,30,

N 4,61

Encontrado: C 87,41, H 8,33, N 4,76

5 Esta sustancia se convirtió en su sal de clorhidrato, con un p. de f. de 250-253°C., según el método convencional.

Calculado para $C_{22}H_{25}N.ClH$: C 77,96, H 7,73,

N 4,13

Encontrado: C 77,95, H 7,79, N 4,12

10 (iii) 1,9 g. de 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)pirrolidina y 3,8 g. de yoduro de etilo se introdujeron en un tubo de vidrio que se cerró herméticamente, y se calentaron a 60-80°C. durante una hora. Una vez finalizada la reacción la mezcla de
15 reacción se enfrió, y el yoduro de etilo que no había reaccionado se separó por destilación para obtener 2,8 g. de yoduro de 1,1-dietil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidinio.

20 Esta sustancia se recristalizó a partir de una mezcla de metanol y éter (p. de f. 246°C., con desc.).

Espectro de absorción ultravioleta:

λ C_2H_5OH 95% 252 milimicras, ϵ 12.700
máx. (inflexión)

Calculado para $C_{24}H_{30}NI$: C 62,74; H 6,58,

25

N 3,04

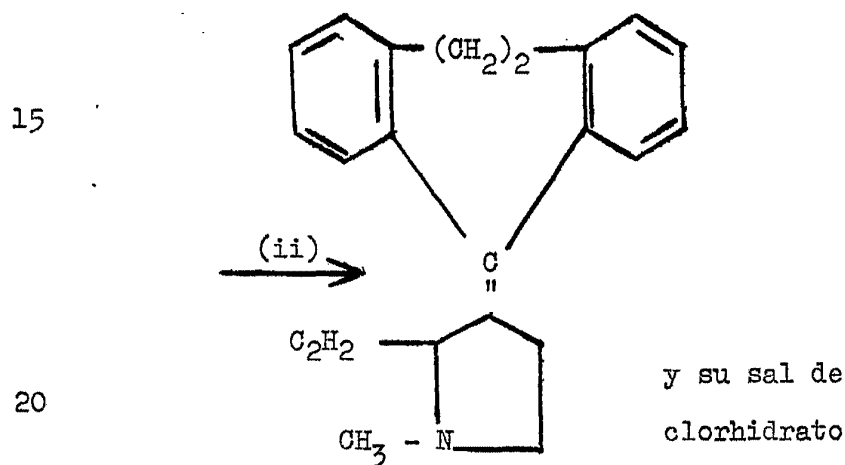
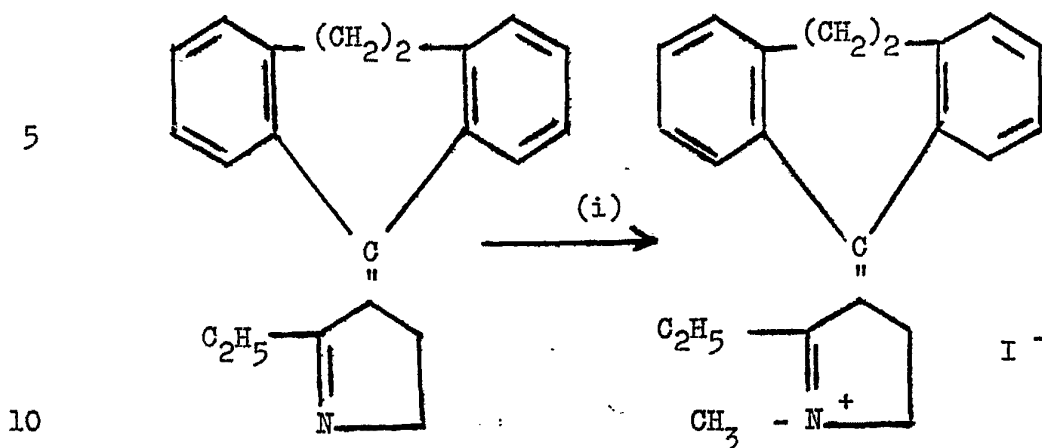
Encontrado: C 62,81, H 6,53, N 3,13

De la misma manera que se describe en lo anterior se obtienen los compuestos siguientes:

30 (i) El yoduro de 1,2-dimetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepten-5-ilideno)-1-pirrolinio (90,5 g) co-

328203

Ejemplo 4



(i) A 1,2 g. de 2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo
 (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina se añadieron 5
 25 cc. de yoduro de metilo. Esta mezcla se introdujo en un
 recipiente que se cerró herméticamente, y se calentó a
 70-80°C en un baño de agua durante una hora. Una vez fina
 lizada la reacción, se separó por destilación el yoduro
 de metilo que no había reaccionado, para obtener 1,8 g. de
 30 yoduro de 1-metil-2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d)



ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio, en forma de cristales de color pardo amarillento, con un p. de f. de 224 - 227°C.

(ii) Se disolvieron 1,7 g. de yoduro de 1-metil-2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio en 20 cc. de metanol. A esta disolución se añadieron gradualmente 0,6 g. de hidruro de boro y sodio, con agitación, y la disolución se mantuvo en agitación durante una hora para hacer que la reacción fuese completa. La mezcla de reacción se aciduló con un exceso de disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%, y después el metanol se separó por destilación bajo presión, reducida. La disolución residual se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, y se sometió a extracción con éter. La capa de éter se secó sobre sulfato de magnesio, y el éter se separó por destilación.

El residuo se destiló de nuevo bajo presión reducida, para obtener 0,7 g. de 1-metil-2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina en forma de una sustancia aceitosa transparente.

A esta sustancia, disuelta en 70 cc. de éter, se le añadió éter saturado con ácido clorhídrico seco, para obtener su sal de clorhidrato en forma de cristales blancos. Estos cristales se separaron por filtración y se recrystalizaron a partir de una mezcla de acetona y éter, para obtener 0,6 g. de cristales blancos, con un p. de f. de 210-213°C.

Calculado para $C_{22}H_{25}N \cdot ClH \frac{1}{3} H_2O$:

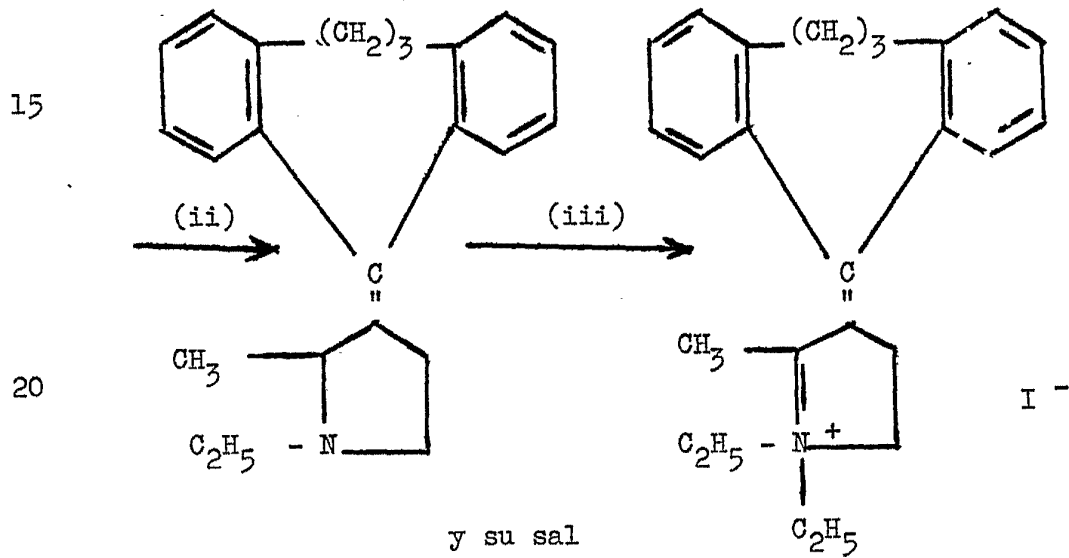
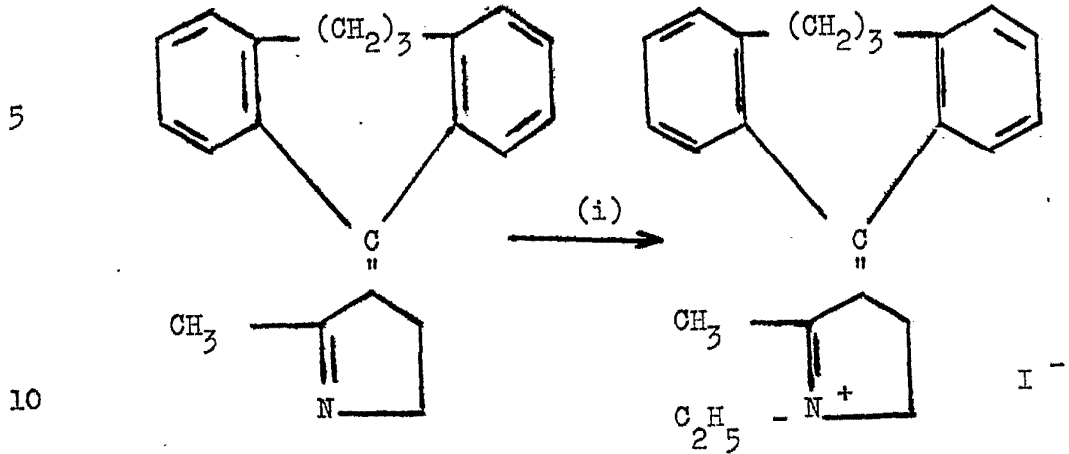
C 76,39, H 7,77, N 4,05

Encontrado: C 76,92, H 7,70, N 3,74

328203



Ejemplo 5



y su sal
de clorhi-
drato

25

(i) A 2,0 g. de 2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno-12-ilideno)-1-pirrolina (su clorhidrato tiene un p. de f. de 259-261°C.), se añadieron 6,5 g. de yoduro de etilo. Esta mezcla se introdujo en un recipiente que se cerró herméticamente, y se calentó 120°C. en un

30



baño de aceite durante dos horas. Una vez finalizada la
 reacción, la mezcla de reacción se trató de la misma manera
 ra que la explicada en el apartado (i) del Ejemplo 4, para
 obtener cristales de yoduro de 1-etil-2-metil-3-(5,6,7,12-
 5 tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno-12-ilideno)-1-pirro-
 linio. Estos cristales se recrystalizaron a partir de etana
 nol para obtener 2,5 g. de cristales de color amarillo
 claro con un punto de f. de 309-310°C.

Espectro de absorción ultravioleta:

10 λ C_2H_5OH 95% 229 milimicras, ϵ 9.400
 máx. (inflexión)

λ C_2H_5OH 95% 267 milimicras ϵ 14.100
 máx.

15

(ii) Se disolvieron 2,5 g. de yoduro de 1-etil-2-metil-
 3- (5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno-12-ilideno
 no)-1-pirrolinio en 25 cc. de metanol. A esta disolución
 se añadieron 0,9 g. de hidruro de boro y sodio, con agitaci
 20 ción, tardando aproximadamente una hora en la adición. La
 mezcla de reacción se trató de la misma manera que la descri
 ta en el apartado (ii) del Ejemplo 4, para obtener una
 sustancia aceitosa de color parduzco.

Esta sustancia se convirtió en su sal de
 25 clorhidrato según el método convencional. La sal así ob-
 tenida se recrystalizó a partir de una mezcla de etanol y
 éter, para obtener 1,5 g. de clorhidrato de 1-etil-2-me-
 til-3-(5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d) cicloocteno-12-
 ilideno) pirrolidina, en forma de cristales de color dé-
 30 bilmente pardo, con un p. de f. de 262-263°C.

328203



Espectro de absorción ultravioleta:

λ C_2H_5OH 95%
máx. (inflexión) 232 milimicras, ϵ 9.980

5

Calculado para $C_{23}H_{27}N.ClH.H_2O$:

C 76,53, H 8,10, N 3,88, Cl 9,82

Encontrado: C 76,64, H 8,19, N 3,98, Cl 10,01

10 (iii) 1,0 g. de 1-etil-2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidro-
dibenzo (a,d) cicloocteno 12-ilideno) pirrolidina y 3,2
g. de yoduro de etilo se introdujeron en un tubo de vi-
drio que se cerró herméticamente, y se calentaron a
120-130°C. en un baño de aceite durante dos horas. Una
15 vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se en-
frió, y el yoduro de etilo que no había reaccionado se se-
paró por destilación para obtener 1,1 g. de yoduro de
1,1-dietil-2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo (a,d)
cicloocteno-12-ilideno) pirrolidinio, en forma de crista-
les de color pardo. Estos cristales se purificaron por
20 reprecitación a partir de una mezcla de acetona y éter
(p. de f. 128-130°C., con descomp.).

Espectro de absorción ultravioleta:

25 λ C_2H_5OH 95%
máx. (inflexión) 233 milimicras, ϵ 6.966

Calculado para $C_{25}H_{32}NI \cdot 1/2H_2O$:

C 62,24, H 7,03, N 2,90, I 26,30

Encontrado: C 62,12, H 7,09, N 2,87, I 26,26

328203

Ejemplo 6

A 1,1 g. de 2-metil-3-(3-metil-10,11-dihidro-
 5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina se
 añadieron 7 cc. de yoduro de metilo. Esta mezcla se in-
 5 trodujo en un recipiente que se cerró herméticamente y
 se calentó a 70-80°C. en un baño de agua durante una hora.
 Una vez finalizada la reacción, el yoduro de metilo que
 no había reaccionado se separó por destilación para obte-
 10 ner cristales de yoduro de 1,2-dimetil-3-(3-metil-10,11-
 dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirro-
 linio. Estos cristales se recrystalizaron a partir de ace-
 tona, para obtener agujas amarillas, con un p. de f. de
 262°C.

Espectro de absorción ultravioleta:

15	λ	C ₂ H ₅ OH 95%	259 milimicras,	ϵ	7.309, 311
		máx.	milimicras	ϵ	14.378
	λ	C ₂ H ₅ OH 95%	243 milimicras,	ϵ	6.492, 271,5
20		min.	milimicras,	ϵ	5.770

Calculado para C₂₂H₂₄Ni: C 61,54, H 5,63, N 3,26

Encontrado: C 61,26, H 5,68, N 3,12

(ii) Se disolvieron 1,7 g. de yoduro de 1,2-dimetil-3-
 (3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ili-
 25 deno)-1-pirrolinio en 10 cc. de metanol. A esta disolu-
 ción se añadió 1,0 g. de hidruro de boro y sodio, y la
 mezcla de reacción se trató de la misma manera que la ex-
 plicada en el apartado (ii) del Ejemplo 4, para obtener
 1,2-dimetil-3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ci-
 30 clohepteno-5-ilideno) pirrolidina, en forma de un aceite

328203



viscoso de color amarillento pálido, que mostró una mancha en un cromatógrafo Kieselgel G de capa delgada.

($\text{CHCl}_3:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 4:1$).

5 Esta sustancia se convirtió en su sal de clorhidrato según el método convencional. La sal así obtenida se recristalizó a partir de acetona para obtener cristales con un p. de f. de 260°C .

Espectro de resonancia magnética nuclear en

CHCl_3

10 9,25 τ ($\text{CH}_3\text{-CH} =$, doblete)
 7,7 τ ($\text{CH}_3\text{-Ph}$, singlete)
 7,6 τ ($\text{CH}_3\text{-N} =$, singlete)
 6,5-7,5 τ ($=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$, $=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$ - multiplete)

15

Espectro de absorción ultravioleta

λ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 95%
 244 milimicras, ϵ 112.820
 máx.

20

λ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 95%
 235 milimicras, ϵ 111.920
 mín.

25

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NCl}$:

C 77,73, H 7,71, N 4,11

Encontrado: C 77,58, H 7,66, N 4,37

(iii) 1,2-dimetil-3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo
 30 (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina, y 4,0 g. de

328203



yoduro de metilo se introdujeron en un tubo de vidrio que se cerró herméticamente, y se calentó a 60-80°C. durante una hora. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y el yoduro de metilo que no había reaccionado se separó por destilación, para obtener cristales de yoduro de 1,1,2-trimetil-3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-pirrolidinio. Estos cristales se recrystalizaron a partir de acetona y después a partir de una mezcla de metanol y acetona, para obtener cristales blancos con un p. de f. de 236-238°C.

Espectro de absorción ultravioleta:

λ C_2H_5OH 95%
240 milimicras, ϵ 14.400
máx. (inflexión)

Calculado para $C_{23}H_{28}NI$: C 62,02, H 6,33, N 3,14
Encontrado: C 62,02, H 6,39, N 2,99

Ejemplo 7

(i) A 2,5 g. de 2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina (p. de eb., más de 200°C/0,2-0,3 mmHg), se añadieron 5,0 g. de yoduro de etilo. Esta mezcla se calentó a 60-80°C. en un baño de agua. Una vez finalizada la reacción, el yoduro de etilo que no había reaccionado se separó por destilación, para obtener cristales de yoduro de 1-etil-2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio. Estos cristales se recrystalizaron a partir de una mezcla de metanol y acetona, para obtener 2,0 g. de cristales, con un p. de f. de 272-273°C.

328203



Calculado para $C_{22}H_{23}NCl$:

C 56,97, H 4,99, N 3,01

Encontrado: C 57,13, H 4,90, N 3,03

(ii) Se disolvieron 2,1 g. de yoduro de 1-etil-2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio en 25 cc. de metanol. A esta disolución se añadió gradualmente 1,0 g. de hidruro de boro y sodio a lo largo de tres horas, y la mezcla de reacción se trató de la misma manera que la explicada en el apartado (ii) del Ejemplo 4, para obtener 1,6 g. de 1-etil-2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)pirrolidina, en forma de una sustancia aceitosa.

Esta sustancia aceitosa se convirtió en su sal de clorhidrato según el método convencional. La sal así obtenida se recristalizó a partir de una mezcla de metanol y acetona, para obtener cristales con un p. de f. de 257,5-259°C.

Espectro de absorción ultravioleta:

20 C_2H_5OH 95%
 λ 241 milimicras, Σ 12.940
máx.

Calculado para $C_{22}H_{25}NCl$: C 70,58, H 6,73, N 3,74

25 Encontrado: C 70,15, H 6,63, N 3,69

(iii) 0,6 g. de 1-etil-2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina y una cantidad en exceso de yoduro de etilo se calentaron 70°C. en un baño de agua durante cuatro horas. El yoduro de etilo que no había reaccionado se separó por des

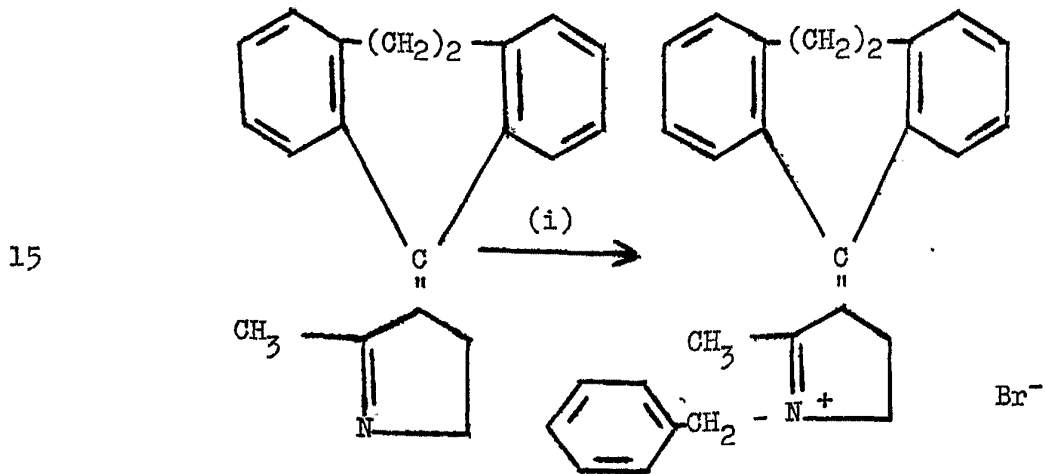


tilación, para obtener un aceite de color pardo de yoduro de 1,1-dietil-2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidinio. Esta sustancia aceitosa se solidificó por lavado con éter.

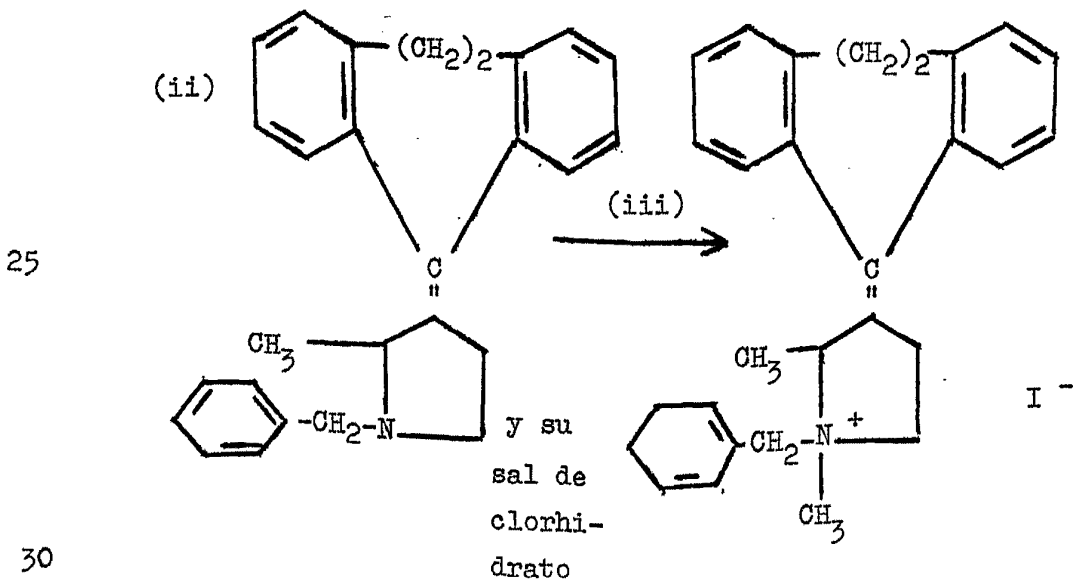
5 El sólido así obtenido se recrystalizó a partir de una mezcla de metanol y éter, para obtener agujas blancas con un p. de f. de 166-168°C.

Ejemplo 8

10



20



328203



(i) Se disolvió 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolina en 20 cc. de metanol. A esta disolución se añadieron 4,7 g. de bromuro de bencilo, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C. en un baño de agua, durante dos horas y media. El disolvente se separó por destilación, y el residuo así obtenido se lavó con éter, para obtener un aceite viscoso de bromuro de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio.

(ii) 3,0 g. de bromuro de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)-1-pirrolinio se disolvieron en 30 cc. de metanol. A esta disolución se añadieron 2,0 g. de hidruro de boro y sodio a lo largo de una hora, y la mezcla de reacción se trató de la misma forma que la descrita en el apartado (ii) del Ejemplo 4, para obtener 1-bencil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina, en forma de un aceite de color pardo. Este aceite se destiló para obtener 1,4 g. de un aceite amarillo.

Esta sustancia se convirtió en su sal de clorhidrato según el método convencional. Esta sal se recristalizó a partir de una mezcla de metanol y éter, para obtener agujas con un p. de f. de 219°C.

(iii) 0,4 g. de 1-bencil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno) pirrolidina y 5,1 g. de yoduro de metilo se introdujeron en un tubo de vidrio que se cerró herméticamente, y se trataron de la misma forma que la descrita en el apartado (iii) del Ejemplo 7, para obtener yoduro de 1-bencil-1,2-dimetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno-5-ilideno)



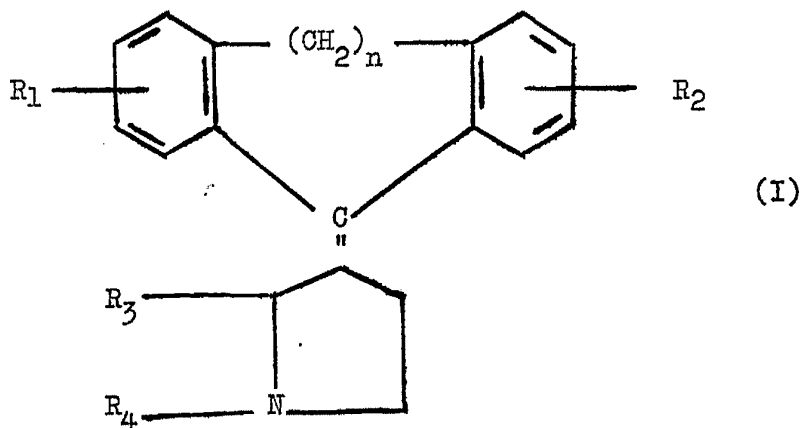
pirrolidinio, en forma de cristales amarillos. Estos cristales se recrystalizaron a partir de una mezcla de metanol y éter, para obtener cristales blancos con un p. de f. de 200°C.

5 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Japón los días 8 de julio de 1.965, bajo el nº. 41.144/65, 8 de julio de 1.965, bajo el nº. 41.145/65, 10 de julio de 1.965, bajo el nº. 41.611/65 y 13 de julio de 1.965, bajo el nº. 42.412/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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:

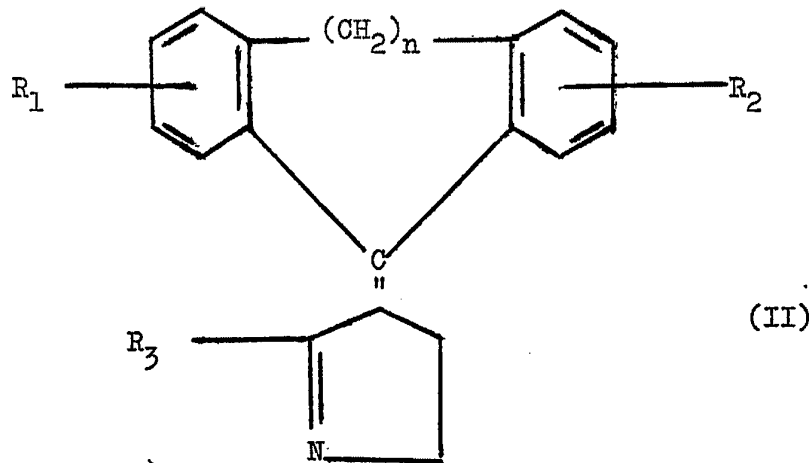
15 1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)



328203



donde R_1 y R_2 son hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior, R_3 es alcoholo inferior, R_4 es hidrógeno, alcoholo o aralcoholo inferiores y n es un entero de 2 a 3, que comprende reducir un compuesto de la fórmula (II)



5 o sal de adición de ácido no tóxica o sal imónica cuaternaria del mismo, donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen la misma equivalencia dada antes.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la fórmula (II), o sal de adición de ácido no tóxica o sal imónica cuaternaria del mismo es reducido por hidruro de boro y metal alcalino.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente tratar el compuesto de la fórmula (I) donde R_4 es hidrógeno, con agente de N-alcoholación de la fórmula (III),



donde R_4' es alcoholo o aralcoholo inferiores, y X es un radical ácido para obtener el compuesto de la fórmula

328203



(i) donde R_4 es alcohol o aralcoholo inferiores.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente tratar el compuesto de la fórmula (I) donde R_4 es alcohol o aralcoholo inferiores, con el agente de N-alcoholación de la fórmula (III) como se define en la reivindicación 6 para obtener la correspondiente sal amónica cuaternaria.

5
10
5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la sal imónica cuaternaria del compuesto (II) que se prepara por el tratamiento del compuesto (II) con el agente de N-alcoholación de la fórmula (III) como se define en la reivindicación 3 se utiliza como compuesto de partida.

15
6.- Un procedimiento para preparar derivados de dibenzocicloalcoholenilideno pirrolidina.

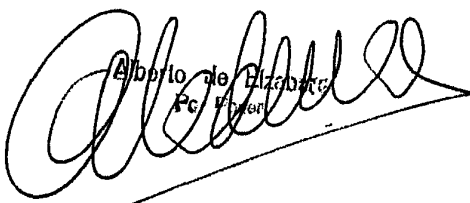
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

JUL 1960

P. A.


Alberto de Elizaga
P. A.