



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINAS TRICICLICAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

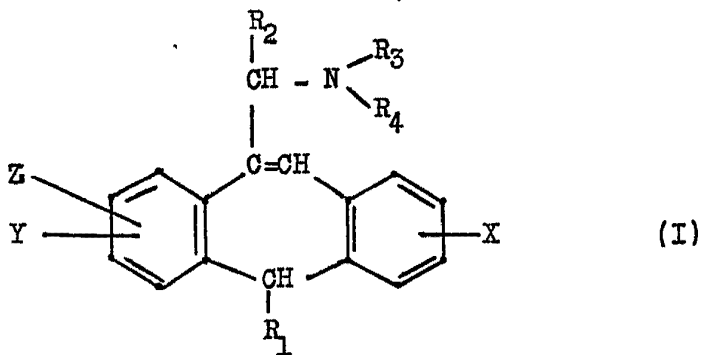
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a nuevas aminas tricíclicas, a un procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen los nuevos compuestos y a su utilización.

Las aminas tricíclicas de la fórmula general I,

5.



10.



en la que

- X e Y significan hidrógeno, átomos de cloro o de bromo, grupos alquílicos o alcoxi inferiores,
- Z significa hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un grupo alquílico o alcoxi inferior o, en caso de que X e Y sean cada una hidrógeno, un grupo alquiltio inferior,
5. R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
10. R_2 significa hidrógeno o el grupo metílico,
- R_3 y R_4 significan hidrógeno o grupos alquílicos inferiores, o
15. $NR_3(R_4)$ significa, eventualmente con un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcenoiloxialquilimino inferior, como miembro de anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo, no son hasta ahora conocidas.
20. Como se ha hallado en el presente, tales compuestos y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos poseen propiedades farmacológicas centrales y periféricas valiosas. En la administración peroral, rectal y parenteral tienen acción, por ejemplo sedante, anticonvulsiva, histamino-antagónica, bronco-espasmolítica y reforzadora de anestesia. Estas propiedades farmacológicas caracterizan a los
- 25.



nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de estados de tensión y de excitación, que están motivados por ejemplo, por neurosis o depresiones. En caso deseado, también se pueden combinar con otros fármacos, por ejemplo con antidepresivos.

5.

En los compuestos de la fórmula general I, X, Y y Z ocupan de preferencia la posición 2 ó 3 o bien la 7 y/o 8.

10.

Como grupos alquílicos inferiores pueden ser, por ejemplo el grupo metílico o etílico y como grupos alcoxi inferiores, los grupos metoxi o etoxi. Z es, como grupo alquiltio inferior, en especial el grupo metiltio, y precisamente en posición 7 ó 8. Además R_1 , R_3 y R_4 son, como grupos alquílicos inferiores, por ejemplo los grupos metílico, etílico, pro-

15.

pílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario y tercibutílico, y $NR_3(R_4)$, como radical heterocíclico, por ejemplo el radical 1-pirrolidinílico, piperidínico, hexahidro-1H-azepin-1-ílico, 1-piperazinílico, 4-metil-1-piperazinílico, 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinílico, 4-(2-acetoxi-etil)-1-piperazinílico, 4-(2-pivaloiloxi-etil)-1-piperaziní-

20.

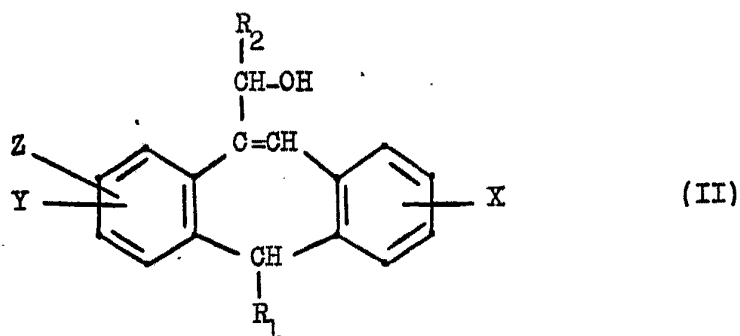
lico, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ílico, 4-metil-hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ílico o 4-(2-hidroxi-etil)-hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ílico.

25.

Para la preparación, según la invención, de los compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un éster apto para reacción de un compuesto hidroxílico de la fórmula general II



5.



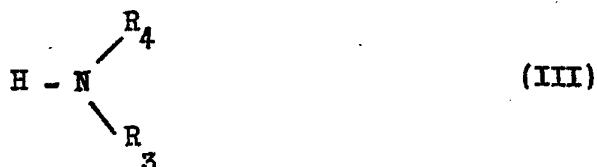
en la que

10.

X, Y, Z, R₁ y R₂ tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,

con un compuesto de la fórmula general III,

15.



en la que

20.

R₃ y R₄ o NR₃(R₄) tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,

25.

o con un derivado N-acílico de piperazina o hexahidro-1H-1,4-diazepina, o con un compuesto metálico de un derivado N-acílico de una alquilamina inferior, en caso deseado se somete el producto reaccional de una hidrólisis para desdoblamiento de un radical acílico enlazado en todo caso en un átomo de nitrógeno de la cadena lateral, en caso deseado se



- trata un compuesto de la fórmula general I con el grupo imino como miembro de anillo, con un óxido alquilénico inferior, con un monoéster apto para reacción de un alcandiol inferior o con un éster apto para reacción de un alcenoiloxialcohol inferior, en caso deseado se acila un compuesto de la fórmula general I, que contiene como miembro de anillo un grupo hidroxialquilimino inferior, para llegar a uno de tales compuestos con un grupo alcenoiloxialquilimino inferior y en caso deseado se transforma un compuesto de la fórmula general I en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.
- 5.
- 10.
- Como ésteres aptos para reacción de compuestos hidroxílicos de la fórmula general II, pueden entrar en consideración los haluros, en especial los bromuros. Otros de tales derivados se presentan en los ésteres de ácido sulfónico, como por ejemplo tosilésteres o mesilésteres.
- 15.
- Las reacciones de los ésteres aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general II con aminas de la fórmula general III se efectúan en disolventes inertes, para lo cual puede utilizarse como agente ligador de ácido, un exceso en amina y eventualmente, asimismo como único medio reaccional. Disolventes inertes apropiados son por ejemplo hidrocarburos, como benceno o tolueno, alcoholes inferiores como etanol o metanol, alcanonas inferiores, como acetona o metiletilcetona, así como también agua.
- 20.
- Según cada una de las significaciones de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 la reacción es más o menos exotérmica, en caso necesario
- 25.



- se completa mediante calentamiento de la mezcla reaccional. Los compuestos de la fórmula general II pueden hacerse reaccionar por ejemplo con la dimetilamina, metiletilamina, dietilamina dipropilamina, dibutilamina, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina secundaria, amoniaco, pirrolidina piperidina, hexametenimina, 1-metil-piperacina, piperacina-1-etanol, 1-(2-acetoxi-etil)-piperacina, 1-(2-pivaloiloxi-etil)-piperacina o 1-metilhexahidro-1H-1,4-diacepina.
- 5.
10. La reacción de un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto metálico de un derivado N-acílico de una alquilamina inferior, como por ejemplo el compuesto sódico de una N-formil-alquilamina, N-alcoxi-carbonil-alquilamina o N-fenoxicarbonil-alquilamina inferior, se efectúa por ejemplo en un disolvente orgánico inerte bajo condiciones inertes de agua.
15. Como disolvente son por ejemplo apropiados hidrocarburos como benceno o tolueno. El radical acílico del producto reaccional obtenido, que está enlazado en un átomo de nitrógeno de la cadena lateral, puede desdoblarse a continuación, al calentar en un disolvente orgánico el producto reaccional con un hidróxido alcalinometálico, como hidróxido potásico.
20. Medios reaccionales apropiados son por ejemplo los disolventes conteniendo grupos hidroxílicos, como etilenglicol o dietilenglicol, sus éteres alquílicos inferiores o alcoholes inferiores como etanol. Los alcoholes inferiores se utilizan
- 25.



de preferencia en recipiente cerrado. Además la hidrólisis también se puede efectuar por ejemplo mediante ebullición con ácido clorhídrico alcandólico.

- Se introducen radicales hidroxialquílicos o alcanoil-
5. rialquílicos inferiores en los grupos iminos libres de los compuestos de la fórmula general I, en los que $NR_3(R_4)$ con un grupolimino como miembro de anillo, forman un radical eterocíclico, al tratar tales compuestos, en especial compuestos 1-piperacínílicos o hexahidro-1H-1,4-diacepín-1-ílicos, por
10. ejemplo con óxido etilénico, óxido propilénico, 2-bromo-etanol, 2-(p-tolilsulfoniloxietanol) o bien acetato (2-bromoetilico). La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente, al que se adiciona un agente ligador de ácido, en caso de que la reacción transcurra de por sí bajo
15. desdoblamiento de un equivalente molar de ácido. Como disolventes son apropiados por ejemplo, hidrocarburos, como benceno o tolueno, alcanonas inferiores, como acetona o metiletilcetona, y como agentes ligadores de ácido carbonatos alcalinos, como carbonato potásico.
20. Los grupos hidroxílicos de los compuestos de la fórmula general I, en los que $NR_3(R_4)$ con un grupo hidroxialquylimino inferior como miembro de anillo forman un radical heterocíclico, en especial de compuestos 4-hidroxialquil-
25. 1-piperacínílicos o 4-hidroxialquihexahidro-1,4-diacepín-1-ílicos se acilan, al calentar estos por ejemplo en el anhídrido de un ácido alcénico inferior, como el ácido acético,



ácido propiónico, ácido butírico o ácido pivalínico o con un haluro de ácido correspondiente en una base de nitrógeno terciaria como piridina. Además también puede hacerse reaccionar los derivados sódicos de tales compuestos hidroalquílicos con haluros de ácido correspondiente.

5.

Un éster apto para reacción, utilizable como material de partida de un compuesto hidroxílico de la fórmula general II cuyo radical R_2 se presenta como hidrógeno, es el 10-clorometil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno. Este éster apto para reacción puede prepararse por ejemplo, como sigue:

10.

Se parte de la 5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10(11H)-ona descrita en la literatura (véase N.J. Leonard, A. J. Kresge y Michinori Oki, J. Am. Chem. Soc. 77, 5078 (1955)), que se transforma según Grignard con yoduro metílico y magnesio en el 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-ol; el producto intermedio obtenido se deshidrata con ácido clorhídrico para llegar al 10-metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, y con bióxido de selenio da el 5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-carboxaldehído; la reducción de este aldehído con hidruro de sodio y boro produce el 5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-metanol, que se trata con cloruro de tionilo.

15.

20.

Un éster apto para reacción correspondiente, cuyo radical R_2 se presenta como grupo metílico, se obtiene por ejemplo del 5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-carboxaldehído arriba citado, al hacer reaccionar este según Grignard con magnesio y yoduro metílico y el alfa-metil-5H-dibenzo[a, d]

25.



ciclohepten-10-metanol con cloruro de tionilo en el 10-(1-cloroetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Otros ésteres aptos para reacción de compuestos hidroxílicos de la fórmula general II pueden prepararse análogamente a los ejemplos citados.

5. Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I se transforman a continuación, en caso deseado en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la
10. fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal, o con una solución del mismo. De preferencia se elige para la reacción disolvente orgánicos en los que la sal originada es difícilmente soluble, a fin de que pueda separarse mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo metanol/éter dietílico o etanol/éter dietílico.
15. Para utilizar como medicamentos puede usarse en lugar de las bases libres sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones son aceptables farmacéuticamente en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general
20. I pueden utilizarse por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfó-
- 25.



5. rico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumérico, el ácido maleico, el ácido benzoico el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

10. Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios no descritos hasta ahora. Sin embargo, no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

15. a) 12,0 g de 10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se disuelven en 20 cc de benceno absoluto y se adiciona a gotas en el término de 30 minutos bajo agitación a una solución de 6,0 g de dimetilemina en 45 cc de benceno absoluto. La mezcla reaccional se agita a 40° durante 1
20. hora, a continuación se hierve todavía durante una hora bajo reflujo, se enfría a 20° y se adicionan 15 cc de agua. La fase orgánica se separa y se extrae con ácido clorhídrico 2n. Se regula en forma fenolftalein-alcalino al extracto de ácido clorhídrico con amoniaco acuoso y se sacude la
25. base libre con éter etérico. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concen-



- tra. El residuo, que recristaliza en etanol, produce el 10-dimetilaminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de punto de fusión 125-127°. Con ácido clorhídrico etanólico se transforma la base libre en el clorhidrato. Punto de fusión
5. 240-242° en etanol absoluto. El material de partida, el 10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se prepara de acuerdo con los párrafos b) a f) siguientes:
- b) A una solución de Grignard, que se elabora a partir
10. de 24,5 g de magnesio, 142 g de yoduro metílico y 300 cc de éter dietílico absoluto, se adiciona a gotas en el término de 3 horas y bajo buena agitación, una solución de
15. 69,5 g de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10(11H)-ona de punto de fusión 76°, manteniendo una temperatura reaccional de -15 a -10°. Luego la temperatura se eleva bajo agitación continua, en el término de 2 horas a 0°, y en el curso de otra hora a
20. 20° y a continuación a 40°. Se mantiene la temperatura de 40° durante 20 horas, se enfría a 0° y luego se agita la mezcla reaccional en una solución de 300 g de cloruro amónico en
25. 500 cc de agua helada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con benceno. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre carbonato potásico y se concentran en vacío. La recristalización del residuo en ciclohexano da el 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ol de punto de fusión 107-108°.
- c) Se hierve bajo reflujo y agitación, durante 2 ho-



5. ras, 50,0 g del compuesto hidroxílico obtenido según el ejemplo 1 b) en 300 cc de ácido clorhídrico 2n. Luego la mezcla se enfría a 20° y se extrae con éter de petróleo, las fases orgánicas se lavan con agua se secan sobre carbonato potásico y se concentran. El residuo, el 10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto funde a 52-53°.
10. d) 56,0 g del producto bruto de punto de fusión 52-53° preparado según el ejemplo 1 c), se calientan bajo agitación y durante 15 minutos a 133-137° con 34,0 g de dióxido de selenio y a continuación durante 15 minutos a 153-157° (temperatura reaccional). La mezcla reaccional se enfría a 80° y se extrae con benceno hirviente. La solución bencénica se filtra y enfría, con lo que se
15. separa por cristalización el 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-carboxaldehído de punto de fusión 133-136°.
20. e) 22,0 g del aldehído obtenido según el ejemplo 1 d) se disuelven en 150 cc de metanol. A esta solución se adiciona a gotas una solución de 7,6 g de hidruro de sodio y boro en 50 cc de metanol enfriado con hielo, en donde se mantiene una temperatura de 20-30° y se agita. La agitación se continúa a 40° durante 3 horas, después de lo cual la mezcla reaccional hierve todavía durante 3 horas a reflujo. La solución se enfría a 20° y se concentra en vacío. El residuo se trata con agua y se extrae con éter
25. dietílico. La solución etérica se lava con agua, se seca



sobre carbonato potásico y se concentra en vacío. El residuo recristaliza en ciclohexanona, después de lo cual el 5H-dibenzo[a,b]ciclohepten-10-metanol obtenido funde a 92-94°.

5. f) Se disuelve bajo agitación, 22,2 g del compuesto hidroximetílico obtenido según el ejemplo 1 e) en 100 cc de benceno absoluto y se adiciona a gotas a 20-30° una solución de 14,9 g de cloruro de tionilo en 15 cc de benceno absoluto. Tras finalizar la adición a gotas, la mezcla reaccional se agita a 40° durante 45 minutos y a continuación se hierve a reflujo todavía durante una hora. Luego se enfría la solución clara, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Al recristalizar el residuo en éter de petróleo produce el 10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno de punto de fusión 70-72°.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 2

20. Análogamente al ejemplo 1 a) se prepara a partir de 10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno:

- a) Con metilamina, el 10-metilaminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de ebullición 118-121°/0,02 torr., clorhidrato, punto de fusión 233-236° en etanol absoluto.
25. b) Con pirrolidina, el 10-(1-pirrolidinilmetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 70-72° en penta-



no, clorhidrato, punto de fusión 270-274° en etanol;

c) Con piperidina el 10-piperidinometil-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno, punto de ebullición 150-152°/0,01 torr., clorhidrato punto de fusión 241-243° en etanol absoluto.

5.

d) Con N-metilpiperacina, el 10-(4-metil-1-piperacina-1-metil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 76-78° en pentano, diclorhidrato, punto de fusión 240-244° en etanol y

10.

e) Con piperacina-1-etanol, el 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilmetil)-piperacina-1-etanol, punto de fusión 81-83° en éter dietílico absoluto/pentano, diclorhidrato, punto de fusión 238-242° en etanol.

15.

E J E M P L O 3

a) 15,0 g de 10-(1-cloroetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y una solución de 10,0 g de dimetilamina en 100 cc de benceno absoluto se calientan a 110-112° en un autoclave, durante 12 horas. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico 2n. Los extractos ácidos se regulan en forma fenolftaleína-alcalina con amoníaco acuoso concentrado y se sacude con éter dietílico. La solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato potásico y se concentra. La destilación del residuo al alto vacío produce el 10-(1-dimetilamino-etil)-5H-dibenzo[a,d]ciclo-

20.

25.



hepteno de punto de ebullición 137-140°/0,015 torr. La base se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico. Punto de fusión 128-130° en cloroformo/éter dietílico absoluto.

5. El material de partida, el 10-(1-cloroetil)-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno se prepara según los párrafos b) a c) siguientes:
10. b) A una solución de Grignard elaborada a partir de 22,0 g de magnesio, 128 g de yoduro metílico y 200 cc de éter dietílico absoluto se adiciona a gotas bajo buena agitación a una temperatura de -15 a -10°, y en el término de 2 horas, una solución de 66 g de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-carboxaldehído de punto de fusión 133-136° en 200 cc de benceno absoluto. Tras finalizar la adición a gotas, la temperatura de la solución se eleva a 20° en el término de 2 horas. A
15. continuación se agita todavía durante 18 horas a una temperatura reaccional de 40°. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se introduce agitando en una solución de 200 g de cloruro amónico en 500 cc de agua helada. La fase orgánica se separa,
20. y la fase acuosa se extrae una vez más con benceno. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra en vacío. El residuo cristaliza en bencina, después de lo cual el alfa-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-metanol obtenido, funde a 86-88°.
- 25.

c) Se disuelve, bajo agitación, 66,0 g del compuesto



- hidroxílico preparado, según el ejemplo 3 b), en 250 cc de benceno absoluto y se adiciona a gotas a 20-30°, una solución de 37,5 g de cloruro de tionilo puro en 37,5 cc de benceno absoluto. Tras finalizar la adición a gotas, la mezcla reaccional se agita a 40° durante 1 hora y a continuación todavía se hierve a reflujo durante 1 hora. Luego se enfría, la solución bencénica se lava bien con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente destila en vacío. El residuo recristaliza en éter de petróleo. El 10-(1-cloroetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno obtenido funde a 75-76°.

E J E M P L O 4

- Análogamente al ejemplo 1 a) se prepara a partir de 10-(1-cloroetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, los compuestos siguientes:

- a) con metilamina, el 10-(1-metilamino-etil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de ebullición 152-153°/0,04 torr, clorhidrato, punto de fusión 259-260° en etanol absoluto y

- b) con pirrolidina, el 10-[1-(1-pirrolidinil)-etil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 106-107° en éter de petróleo, clorhidrato, punto de fusión 237-240° en etanol absoluto.



E J E M P L O 5

a) Análogamente al ejemplo 1a) se prepara a partir de 8-cloro-10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, los compuestos siguientes:

5.

a¹) con dimetilamina, el 8-cloro-10-dimetilaminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 125-127° en etanol absoluto;

10.

a²) con metilamina, el 8-cloro-10-metilaminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 42-45° en pentano y

15.

a³) con pirrolidina, el 8-cloro-10-(1-pirrolidinilmetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 117-119° en ciclohexano.

El material de partida, el 8-cloro-10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se obtiene según los párrafos b) a g) siguientes:

20.

b) Se prepara primero la 8-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10(11H)-ona de punto de fusión 104-106°, análogamente a la 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10(11H)-ona (véase N.J. Leonard, A.J. Kresge y Michinori Oki, J. Am. Chem. Soc. 77, 5078 (1955)) sobre los productos intermedios siguientes:

25.



- 5.
- b¹) ácido alfa-(p-cloro-fenil)-o-toluico, punto de fusión 128-129°.
- b²) éster etílico del ácido alfa-(p-cloro-fenil)-o-toluico, punto de ebullición 140-145°/0,01 torr,
- b³) alcohol o-(p-cloro-bencil)-bencílico, punto de ebullición 150-160°/0,01 torr,
- 10.
- b⁴) alfa-bromo-o-(p-cloro-bencil)-toluol, punto de fusión 58-59°.
- b⁵) alfa-(p-cloro-fenil)-o-tolilacetónitrilo, punto de ebullición 140-145°/0,01 torr y
- b⁶) ácido alfa-(p-cloro-fenil)-o-tolilacético, punto de fusión 139-141°.
- 15.
- c) Ulteriormente, partiendo de esta 8-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10(11H)-ona, se obtienen, análogamente al ejemplo 1b) a f), los productos intermedios siguientes:
- 20.
- c¹) 8-cloro-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ol (producto bruto);
- c²) 8-cloro-10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 60-62°, en pentano;
- 25.
- c³) 8-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-carboxaldehído, punto de fusión 118-119° en ciclohexano;



- c⁴) 8-cloro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-metanol,
punto de fusión 97-98° en ciclohexano y
- c⁵) 8-cloro-10-clorometil-5H-dibenzo[a, d]ciclohep-
teno, punto de fusión 105-106° en bencina.

5.

E J E M P L O 6

a) análogamente al ejemplo 1 a) se prepara a partir de 5-metil-10-clorometil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, los compuestos siguientes:

10.

a¹) con dimetilamina, el 5-metil-10-dimetilamino-
metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, punto de ebullición
142-144°/0,02 torr, clorhidrato, punto de fusión 250-251°
en etanol absoluto, y

15.

a²) con pirrolidina, el 5-metil-10-(1-pirrolidinil-
metil)-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, punto de ebullición
160-162°/0,015 torr, clorhidrato, punto de fusión 242-245°
en etanol absoluto.

20.

El material de partida del ejemplo 6a, el 5-metil-
10-clorometil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, se obtiene análo-
gamente al ejemplo 1b) a f), sobre los productos intermedios
siguientes:

25.

b) 5-metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10(11H)-ona,
punto de fusión 97-99° en ciclohexano;



5. c) 5,10-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ol (producto bruto);
- d) 5,10-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 52-55° en pentano;
- e) 5-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-carboxaldehído, punto de ebullición 160°/0,015 torr y
- f) 5-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-metanol, punto de fusión 89-91° en bencina.

10.

E J E M P L O 7

15. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se prepara a partir de 8-metil-10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, los productos finales siguientes:

20. a¹) con metilamina, el 8-metil-10-metilaminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 69-70°; clorhidrato, punto de fusión 279° (descomposición) y

20.

a²) con dimetilamina, el 8-metil-10-dimetilaminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, clorhidrato, punto de fusión 232-233°.

25.

El material de partida, el 8-metil-10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (producto bruto) se obtiene análogamente al ejemplo 5b - c) sobre los productos intermedios



siguientes:

5. b¹) éster etílico del ácido alfa-(p-tolil)-o-tolúico, punto de ebullición 125-130°/0,05 torr;
- b²) alcohol o-(p-metil-bencil)-bencílico, punto de fusión 50-51° en éter de petróleo;
- b³) alfa-bromo-o-(p-metil-bencil)-tolueno, punto de fusión 62-63° en pentano;
10. b⁴) alfa-(p-tolil)-o-tolilacetonitrilo, punto de fusión 40-41° en pentano;
- b⁵) ácido alfa-(p-tolil)-o-tolilacético, punto de fusión 116-120° en etanol al 80%;
15. b⁶) 8-metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10(11H)-ona, punto de fusión 65° en pentano;
- c¹) 8,10-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-ol (Producto Bruto);
20. c²) 8,10-dimetil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, punto de fusión 64-65° en pentano;
- c³) 8-metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-carboxaldehído, punto de fusión 99-100° en etanol y
25. c⁴) 8-metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-metanol, punto de fusión 91-92° en bencina.



EJEMPLO 8

a) Análogamente al ejemplo 1 a) se prepara a partir de 8-metoxi-10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, los productos finales siguientes:

5.

a¹) con 1-metil-piperacina, el 8-metoxi-10-(4-metil-1-piperaciniometil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, diclorhidrato, punto de fusión 256-260° (descomposición);

10.

a²) con piperacina-1-etanol, el 8-metoxi-4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilmetil)-piperacina-1-etanol, diclorhidrato, punto de fusión 222-226°, y

15.

a³) con dimetilamina, el 8-metoxi-10-dimetilaminometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, diclorhidrato, punto de fusión 241°.

20.

El material de partida, el 8-metoxi-10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (producto bruto) se obtiene análogamente al ejemplo 5b-c) sobre los productos intermedios siguientes:

25.

b¹) éster etílico del ácido alfa-(p-metoxi-fenil)-o-toluico, punto de ebullición 160-165°/0,05 torr;

b²) alcohol o-(p-metoxi-bencil)-bencílico, punto de fusión 37-40° en pentano;

b³) alfa-bromo-o-(p-metoxi-bencil)-tolueno, punto de



- fusión 39-41° en pentano;
- b⁴) alfa-(p-metoxi-fenil)-o-tolilacetónitrilo, punto de fusión 68-71 en pentano;
5. b⁵) ácido alfa-(p-metoxi-fenil)-o-tolilacético, punto de fusión 70-73° en ciclohexano;
- b⁶) 8-metoxi-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10(11H)-ona, punto de fusión 84-85° en bencina;
10. c¹) 8-metoxi-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-ol, punto de fusión 113-115° en éter dietílico;
- c²) 8-metoxi-10-metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, punto de fusión 83-84° en bencina;
15. c³) 8-metoxi-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-carboxaldehído, punto de ebullición 170-174°/0,05 torr y
- c⁴) 8-metoxi-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-metanol, punto de ebullición 180-185°/0,05 torr.
- 20.

E J E M P L O 9

- a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 8-metiltio-10-clorometil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, mediante reacción con dimetilamina, el 8-metiltio-10-dimetilaminometil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, clorhidrato, punto de
- 25.



fusión 242-245°.

El material de partida, el 8-metiltio-10-clorometil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno (producto bruto), se obtiene análogamente al ejemplo 5b - c) sobre los productos intermedios siguientes:

- 5.
- b¹) éster etílico del ácido alfa-(p-metiltio-fenil)-o-toluico, punto de ebullición 189-190°/0,4 torr;
- b²) alcohol o-(p-metiltio-bencil)-bencílico, punto de fusión 66-68° en ciclohexano;
- 10.
- b³) alfa-bromo-o-(p-metiltio-bencil)-tolueno (producto bruto);
- b⁴) alfa-(p-metiltio-fenil)-o-tolilacetónitrilo, punto de fusión 77-79° en bencina;
- 15.
- b⁵) ácido alfa-(p-metiltio-fenil)-o-tolilacético, punto de fusión 132-134° en etanol;
- b⁶) 8-metiltio-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10(11H)-ona, punto de fusión 100-102° en etanol;
- 20.
- c¹) 8-metiltio-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-ol (producto bruto);
- c²) 8-metiltio-10-metil-5H-dibenzo[a, d]ciclohepteno, punto de fusión 80-85° en éter de petróleo;
- 25.
- c³) 8-metiltio-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-car-



boxaldehído (producto bruto) y

c⁴) 8-metiltio-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-10-metanol
(producto bruto).

5.

E J E M P L O 10

a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 7,8-dimetil-10-clorometil-5H-dibenzo[a, d]cicloheptano, los productos finales siguientes:

10.

a¹) con dimetilemina, el 7,8-dimetil-10-dimetilamino-
metil-5H-dibenzo[a, d]cicloheptano, clorhidrato, punto de fu-
sión 232-233°, y

15.

a²) con piperidina, el 7,8-dimetil-10-piperidinome-
til-5H-dibenzo[a, d]cicloheptano, clorhidrato, punto de fu-
sión 210-215°.

El material de partida, el 7,8-dimetil-10-clorometil-
5H-dibenzo[a, d]cicloheptano, punto de fusión 92-94° en éter
dietílico/pentano se obtiene análogamente al ejemplo 5b - c)
sobre los productos intermedios siguientes:

20.

b¹) éster etílico del ácido alfa-(3,4-dimetil-fenil)-
o-tolúico, punto de ebullición 134-137°/0,05 torr;

25.

b²) alcohol o-(3,4-dimetil-bencil)-bencilico, punto
de fusión 71-74° en éter dietílico;

b³) alfa-bromo-o-(3,4-dimetil-bencil)-tolueno, punto



- de fusión 39-40° en pentano;
5. b⁴) alfa-(3,4-dimetil-fenil)-o-tolilacetonitrilo
(producto bruto);
- b⁵) ácido alfa-(3,4-dimetil-fenil)-o-tolilacético,
punto de fusión 102-104° en ciclohexano;
- b⁶) 7,8-dimetil-10-dimetilaminometil-5H-dibenzo
[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 110-112°
en etanol;
10. c¹) 7,8,10-trimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]
ciclohepteno-10-ol (producto bruto);
- c²) 7,8,10-trimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno,
punto de fusión 107-108° en bencina;
15. c³) 7,8-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-carboxal-
dehído, punto de fusión 118-120° en éter dietí-
lico/pentano y
20. c⁴) 7,8-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-meta-
nol, punto de fusión 183-184° en benceno.

E J E M P L O 11

25. a) Análogamente al ejemplo 1a) se prepara a partir
de 5,8-dimetil-10-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, los
productos finales siguientes:



a¹) con dimetilamina, el 5,8-dimetil-10-dimetilamino-
metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, clorhidrato, punto de
fusión 158° y

5. a²) con dietilamina, el 5,8-dimetil-10-dietilamino-
metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de ebullición
178°/0,7 torr.

10. La sustancia de partida, el 5,8-dimetil-10-clcrometil-
5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 81-84° en éter
dietílico/pentano se obtiene sobre los productos intermedios
siguientes:

15. b¹) éster etílico del ácido alfa-(p-tolil)-o-
(alfa-metil-toluico), punto de ebullición 136-
139/0,5 torr;

b²) alcohol o-(alfa,4-dimetil-bencil)-bencílico
(producto bruto);

20. b³) alfa-bromo-o-(alfa,4-dimetil-bencil)-tolueno, pun-
to de ebullición 122-130°/0,2 torr;

b⁴) alfa-(p-tolil)-alfa-metil-o-tolilacetónitrilo,
(producto bruto);

25. b⁵) ácido alfa-(p-tolil)-alfa-metil-o-tolilacético,
(producto bruto);

b⁶) 5,8-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10(11H)-
ona, punto de fusión 99° en éter dietílico;



5. c¹) 5,8,10-trimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ol (producto bruto);
- c²) 5,8,10-trimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (producto bruto);
- c³) 5,8-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-carboxaldehído (producto bruto) y
- c⁴) 5,8-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-metanol, punto de fusión 88-90° en éter dietílico-pentano.
- 10.

E J E M P L O 12

Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 8-metil-10(1-cloroetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, los productos finales siguientes:

15.

- a¹) Con metilamina, el 11-metil-10-(1-metilamino-etil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión del fumarato 170-172°, y
20. a²) con dimetilamina el 8-metil-10-(1-dimetilamino-etil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohexeno, punto de fusión del fumarato 189-191°.

El material de partida, del 8-metil-10-(1-cloroetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de fusión 110-115°, en éter dietílico-pentano, se obtiene partiendo de 8-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-carboxaldehído, análogamente al ejemplo 3b - c) sobre el alfa,8-dimetil-5H-dibenzo[a,d]

25.



ciclohepten-10-metanol (punto de fusión 110-115° en éter dietílico-pentano).

E J E M P L O 13

5. a) 15 g de 10-(piperaciniimetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto, disuelto en 150 cc de tolueno, se hierven a reflujo durante 4 horas con 70 g de carbonato potásico y 12,5 g de beta-bromo-etanol. Luego la mezcla reaccional enfriada se trata con 100 cc de agua, la fase orgánica se
10. separa y se extrae con ácido clorhídrico 2n. Se regula alcalinamente el extracto de ácido clorhídrico con lejía de sosa 4n. Con ello precipita la base bruta; se fija en éter, se lava la solución éter con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. La solución concentrada
15. se trata con ácido clorhídrico etanólico hasta un pH de 4-5, después de lo cual precipita el diclorhidrato de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilmetil)-piperacín-1-etanol obtenido; funde a 238-242° en etanol.
20. La sustancia de partida, en 10-(1-piperaciniimetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno no puede prepararse análogamente al ejemplo 1 a) o como sigue:
25. b) 17,0 g de éster etílico del ácido piperacín-1-carboxílico se disuelven bajo agitación en 100 cc de benceno absoluto. A esta solución se adiciona a gotas 15 g de 2-clorometil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 75 cc de benceno absoluto y la mezcla se hierve durante una hora a reflujo.



Luego se enfría la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra en vacío.

5. 18 g del residuo, éster etílico del ácido 4-(5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-10-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico, y una solución de 18 g de hidróxido potásico en 72 cc de etanol absoluto se hierven a reflujo durante 8 horas. Luego la mezcla reaccional enfriada se vierte sobre agua y se fija en éter. La solución de éter se extrae con ácido clorhídrico 2-n y el extracto ácido se regula en forma fenolftalein-alcalina con amoniaco concentrado. La base bruta precipitada se fija en éter, la solución de éter se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. Se obtiene el 10-(1-piperacinilmetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto, que en solución acetónica con ácido clorhídrico etanólico produce el diclorhidrato, que funde a 233-238° en etanol/acetona.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 14

20. 7 g de óxido etilénico se introducen en una solución de 10-(1-piperacinilmetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 250 cc de etanol y la mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccional enfriada en vacío y se trata el residuo en la dosis calculada de ácido metanólico, después de lo cual precipita el diclorhidrato de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilmetil)-piperacin-1-etanol; funde a 238-242° (en etanol).
- 25.



El material de partida, el 10-(1-piperacilmetil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se prepara según el ejemplo 13b).

5. E J E M P L O 15

33,6 g de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilmetil)-piperacil-1-etanol y 101 g de anhídrido del ácido acético se hierven a reflujo durante 3 horas. Luego el anhídrido de ácido acético excedente se destila en vacío y el residuo se trata con amoníaco concentrado. La base precipitada se extrae con éter dietílico, la solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en acetona y se neutraliza con ácido clorhídrico etanólico absoluto, con lo que se separa por cristalización el diclorhidrato de 1-(2-acetoxi-etil)-4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilmetil)-piperacina.

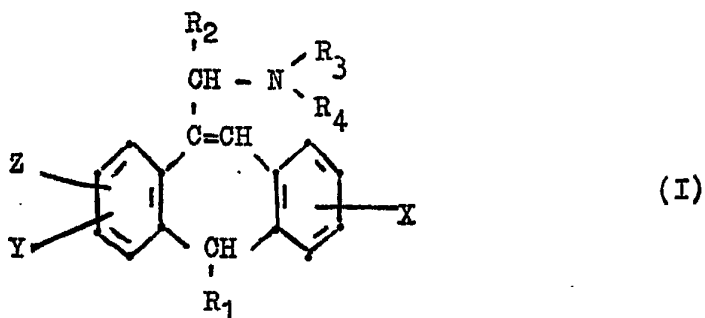
- - - - -



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas números 11 113/65 del 12 de Agosto de 1965 y 11 686/65 del 19 de Agosto de 1965, existiendo en ambas unidad de invención:

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas aminas tricíclicas, de la fórmula general I,



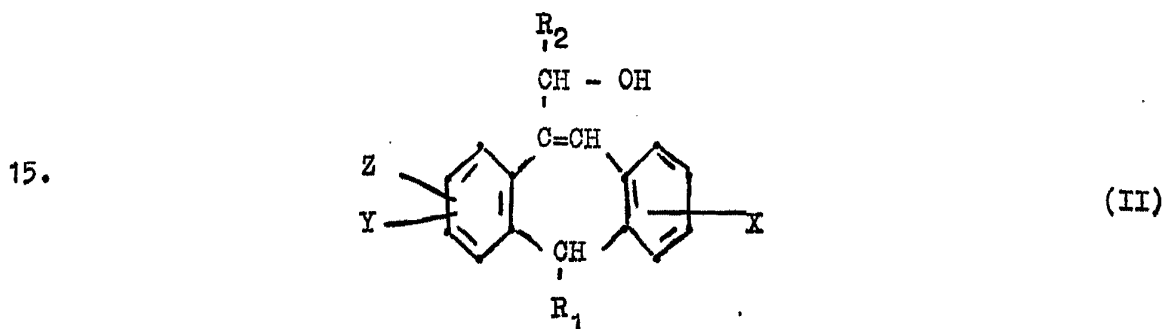
en la que

10. X e Y significan hidrógeno, átomos de cloro o de bromo, grupos alquílicos o alcoxi,



- Z significa hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un grupo alquílico o alcoxi, inferior o, en caso de que X e Y sean cada uno hidrógeno, un grupo alquilito inferior,
5. R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
- R₂ significa hidrógeno o el grupo metílico,
- R₃ y R₄ significa hidrógeno o grupos alquílicos inferiores o NR₃(R₄) significa, eventualmente con un grupo alquilimínico, hidroxialquilimínico o alcanciloxialquilimínico inferior como miembro de anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 miembros de anillo,
- 10.

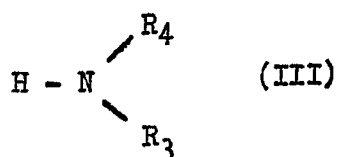
así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II



en la que X, Y, Z, R₁ y R₂ tienen la significación indicada en la fórmula I,



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III,



en la que

R_3 y R_4 o bien

5. $\text{NR}_3(\text{R}_4)$ tienen la significación indicada en la fórmula I,

o con un derivado N-acílico de piperacina o hexahidro -1H-1,4-
-diacepina, o con un compuesto metálico de un derivado N-acílico
de una alquilamina inferior, sometiéndose, en caso neces-
ario, el producto reaccional a una hidrólisis para desdoblamiento

10. de un radical acílico enlazado, en caso deseado, con un átomo
de nitrógeno de la cadena lateral; tratándose, en caso deseado,
un compuesto de la fórmula general I provisto del grupo imino

como miembro de anillo, con un óxido alquilénico inferior, con
un monoéster apto para reacción de un alcandiol inferior o con

15. un éster apto para reacción de un alcanciloxialcanol inferior;

si se desea, un compuesto de la fórmula general I, con un
grupo hidroxialkilimino inferior como miembro de anillo, se
acila para llegar a uno de tales compuestos con un grupo
alcanciloxialkilimino inferior y, si se desea, un compuesto



de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas aminas tricíclicas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 35 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de agosto de 1966

p.a.

JAIMÉ ISERO
Firmado: JOSE RODRIGUEZ