



333792

Case 2298⁺A

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

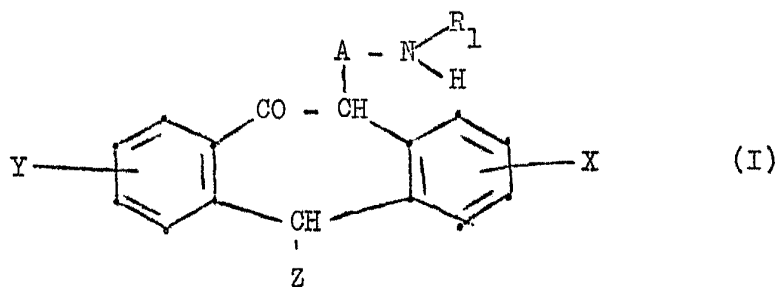
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINAS TRICICLICAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas aminas tricíclicas, al procedimiento para su preparacion, a medicamentos que contienen los nuevos compuestos y a su empleo.

Los compuestos de la fórmula general I (numeración según "Chemical Abstracts"):



5.

en la que

X e Y significan hidrógeno o átomos de cloro;

Z significa hidrógeno o el grupo metílico;

A significa un radical alquilénico de 2 a 5 átomos de carbono, inramificado o ramificado;

10.

y

R₁ significa un grupo alquílico inferior,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, no se conocían antes. Según ahora se ha descu-

15.

bierto, tales compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables de adición con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas centrales y periféricas; por ejemplo, antagonizan la acción de la reserpina y la tetrabenacina, potencian los narcóticos, inhiben la motilidad y manifiestan acción antihistamínica.

20.

Los nuevos compuestos pueden emplearse, por



ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades mentales, y en particular de las depresiones, por vía oral, rectal o (en forma de soluciones acuosas de sus sales) también parenteral. Si se quiere, pueden combinarse también con otros fármacos.

5.

En los compuestos de la fórmula general I, X e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí y, como sustituyentes de los anillos bencénicos, ocupar la posición 1, 2, 3 o 4 y respectivamente 6, 7, 8 o 9; se prefieren las posiciones 2 y 8.

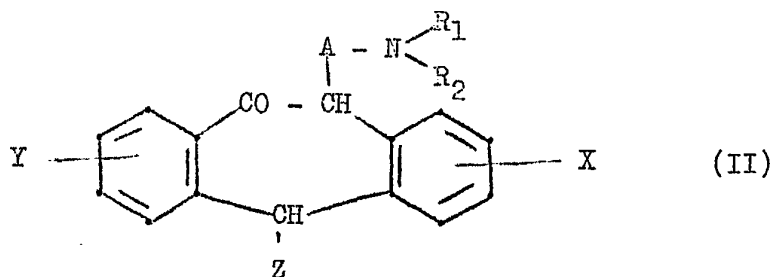
10.

A es, por ejemplo, el radical etilénico, propilénico, trimetilénico, 1-metiltrimetilénico, 2-metiltrimetilénico o 2-etiltrimetilénico. R₁ significa, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico o butílico.

15.

Los compuestos de la fórmula general I se preparan hidrolizando un compuesto de la fórmula general II

20.





en la que

X, Y, Z, A y R_1 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

mientras que

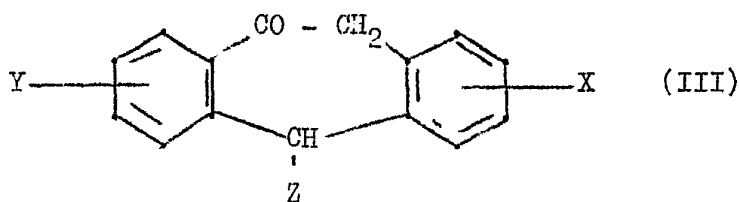
5. R_2 significa el radical ciano, un radical acílico de un ácido orgánico (en particular, un radical de ácido carboxílico) o un radical de un derivado monofuncional del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico,
10. y, si se quiere, convirtiendo el producto de la reacción, con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición. En calidad de radical acílico de un ácido carboxílico, R_2 puede ser, por ejemplo, un radical alcanoílico inferior o el radical benzoílico; y en calidad de radical de un derivado monofuncional del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico, el radical clorocarbonílico, un radical alcoxicarbonílico inferior o alquiltiocarbonílico inferior, el radical fenoxicarbonílico o el radical feniltiocarbonílico. Estos radicales pueden disociarse mediante hidrólisis ácida o alcalina.
15. La hidrólisis ácida se efectúa preferentemente por tratamiento con un ácido inorgánico (como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico); y la alcalina, por medio de un hidróxido alcalino (como, por ejemplo, el hidróxido potásico), a temperatura elevada y
20. en un disolvente. Disolventes apropiados son, por ejemplo,
- 25.



los alcoholes inferiores, como el metanol y el etanol, y asimismo los glicoles inferiores, como el etilenglicol o el dietilenglicol o sus éteres alquílicos inferiores, como el éter monometílico de dietilenglicol.

5. Ejemplos de las materias de partida de la fórmula general II son los compuestos cuyos radicales X, Y, Z, A y R₁ coinciden con los radicales que se han mencionado explícitamente a continuación de la fórmula I.

10. Las materias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse partiendo de compuestos de la fórmula general III



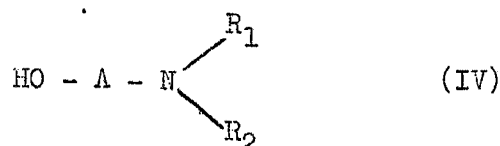
15.

en la que

X, Y y Z tienen el significado expuesto en la fórmula I,

los cuales se convierten en derivados sódicos y se hacen reaccionar con ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general IV

- 20.



5. en la que

A, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I o respectivamente en la fórmula II.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por el procedimiento de este invento, a continuación, si se quiere, se transforman de la manera ordinaria en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Por ejemplo, se trata con el ácido descado como componente de la sal, o con una solución del mismo, una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico. Para la transformación se eligen de preferencia disolventes orgánicos en los que la sal que se origina sea difícilmente soluble, a fin de poderla separar por filtración. Disolventes de esta índole son, por ejemplo, el metanol, metanol-éter o etanol-éter.

20. Para el uso como medicamentos, pueden utilizarse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido atóxicas, es decir, sales con ácidos cuyos aniones sean admisibles farmacéuticamente a las dosificaciones que entran en consideración. Asimismo resulta ventajoso



que las sales que se hayan de emplear como sustancias medicinales sean bien cristalizables y no higroscópicas o poco higroscópicas. Para la formación de sales con compuestos de la fórmula general I pueden emplearse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, 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 fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermedios que no se habían descrito hasta ahora, pero no pretenden limitar en ningún aspecto la extensión del invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

Se disuelven en 100 cc de benceno 22 g (0,075 moles) de 11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona y en esta solución se instila en el curso de 30 minutos, agitando bien y a 20-25°, una solución de 8,73 (0,082 moles) de bromociano en 500 cc de benceno absoluto. A continuación se hierve la mezcla reaccional durante 2 horas, en reflujo, se la enfría hasta 20° y se la extrae con 50 cc de solución 3-n de ácido cítrico. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato magnésico y se la concentra en vacío. La N-[3-(5,11-dihidro-10-oxo-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-il)propil]-N-metil-cianamida bruta que se obtiene se suspende en 200 cc de ácido clorhídrico y, agitando bien, se hierve la mezcla en reflujo durante 20 horas. Luego se la enfría hasta 20°, se la ajusta a pH 10 con amoníaco concentrado y se la extrae con benceno. El extracto bencénico obtenido se extrae con ácido cítrico 3-n y los extractos acidoacuósos se ajustan con amoníaco a pH 10 y se extraen con benceno. Se seca la solución bencénica sobre sulfato magnésico y se la concentra en vacío a 40°. El residuo se recoge en acetona y se neutraliza con ácido clorhídrico etanólico 6-n. Después de añadir éster etílico de ácido acético, cristaliza el clorhidrato de 11-(3-metilaminopro-



5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, que funde a 145-147°.

La 11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona necesaria para materia de partida se prepara del modo siguiente:

5. Se disuelven en 420 cc de benceno absoluto 52 g (0,25 moles) de 5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona y se trata la solución con una suspensión de 4,6 g (0,2 moles) de amida lítica en 13,8 cc de tolueno absoluto.
10. Se hierve la mezcla dos horas en reflujo, se la enfría luego hasta 50°, se la trata con 30 g de cloruro de 3-dimetilamino-propilo recién destilado (0,25 moles) y a continuación se la hierve en reflujo durante 20 horas. Se enfría la mezcla reaccional hasta 20°, se la trata con 100
15. cc de agua, se separa la fase orgánica y se extrae ésta con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos de ácido clorhídrico se calientan durante 30 minutos a 80-90°, para disociar el éter enólico básico que se ha originado al mismo tiempo. A continuación se enfría la mezcla reaccional hasta
20. 20, lo que hace que cristalice el producto de escisión, neutro, que es la 5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona. Se separan los cristales por filtración, se los lava con ácido clorhídrico 2-n y los filtrados ácidos, combinados, se alcalinizan con amoníaco concentrado. Se
25. extrae con éter la fase alcalina, se lava con agua la solución etérea, se seca ésta: sobre carbonato potásico y



se la evapora. La destilación del residuo en alto vacío de la 11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo [a,d]ciclohepten-10-ona, de punto de ebullición 172-175°/ 0,005 Torr. La base se transforman con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato, de punto de fusión 194-196° (en etanol absoluto).

5. EJEMPLO 2

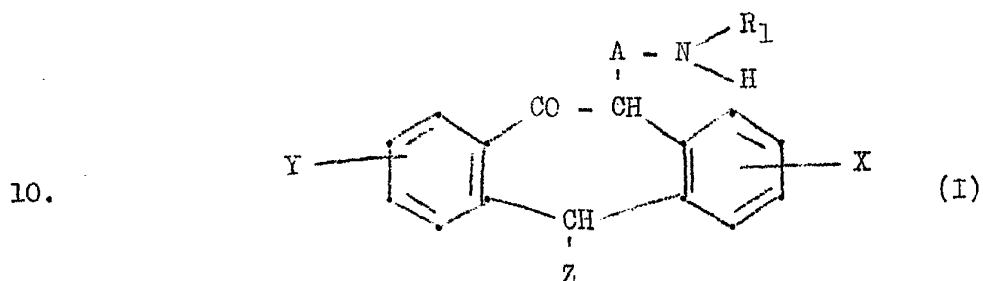
De manera análoga a la del Ejemplo 1, partiendo de 8-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona se obtiene, con bromociano, la N-[3-(8-cloro-5,11-dihidro-10-oxo-10H-dibenzo [a,d]ciclohepten-11-il)-propil]-N-metil-cianamida, la cual se transforma con ácido clorhídrico en la 8-cloro-11-(3-metilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, de punto de fusión 118-121° (en etanol/éter).



N O T A

Descripto el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 16 346/65 del 26 Noviembre 1965.

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



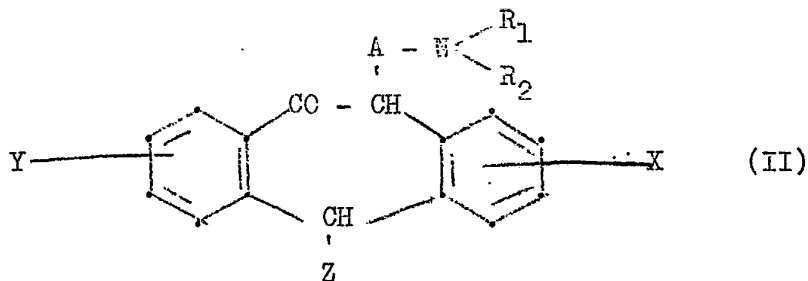
en la que

15. X e Y significan hidrógeno o átomos de cloro;
Z significa hidrógeno o el grupo metílico;
A significa un radical alquilónico inramificado o ramificado, de 2 a 5 átomos de carbono;
y
R₁ significa un grupo alquílico inferior,



así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por hidrolizarse un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

X, Y, Z, A y R_1 tienen el significado expuesto en la fórmula I

mientras que

15.

R_2 significa el radical ciano, un radical acílico de un ácido orgánico (en particular, un radical de ácido carboxílico) o un radical de un derivado monofuncional del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico,

20.

y, si se quiere, convertirse el producto de la reacción, con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición.



- 13 -

2. Procedimiento para la preparación de nuevas aminas tricíclicas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 25 Noviembre 1966

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. A.

~~Encomendado ROGUE/AINZ DEK/...~~