



PATENTE DE INVENCION

Ref. 65-019.

336088

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la preparación de  
éteres de azadibenzociclohepten-5-oles"

====

*Solicitante:* N.V.KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h BROCADES-  
STHEEMAN & PHARMACIA, entidad holandesa, residente en  
Stationsweg 33, Meppel, Holanda.

====

Este invento se refiere a nuevos éteres terapéu-  
ticamente útiles de azadibenzociclohepten-5-oles y sales  
de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mis-  
mos, a un procedimiento para su preparación y a los pre-  
parados farmacéuticos que los contienen.

5.

3362068

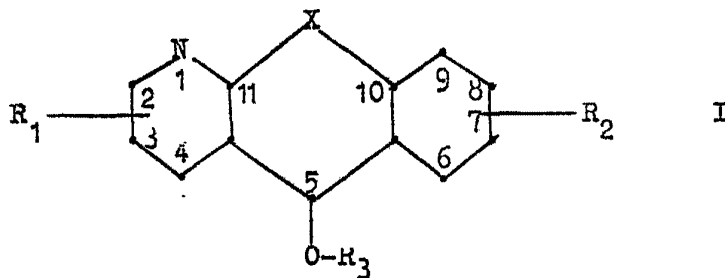


336.068

1967

Según el presente invento, se proporcionan nuevos éteres de azadibenzociclohepten-5-oles de la fórmula general:

5.



10.

en la que X representan un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

y  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representa

cada uno un átomo de hidrógeno o halógeno, preferiblemente cloro o bromo, ó un grupo alquilo inferior

15.

por ejemplo metilo, isopropilo, butilo terciario y neopentilo, y  $R_3$  representa un radical básico que

contiene nitrógeno de monos de 16 átomos de carbono, y las sales de adición de ácido y de amonio

20.

cuaternario de los mismos. Son ejemplos de radicales apropiados representados por el símbolo  $R_3$ : (a) los

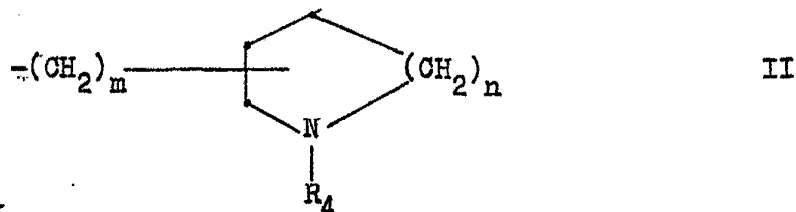
grupos de la fórmula  $-\text{A}-\text{B}$ , en la que A representa

un radical alquileo inferior y B representa un grupo amino (alquilo inferior) ó un grupo diamino (alquilo inferior), como por ejemplo metilaminoetilo, etilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo,

25.

dietilaminoetilo y diisopropilaminoetilo, piperidino, pirrolidino, morfolino ó tiamorfolino, (b) grupos de la fórmula:

30.



336088



5. en la que  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  $m$  representa 0, 1 o 2, y  $n$  representa 1 o 2, por ejemplo N-metilpiperid-2-il metilo, N-metilpiperid-4-il y N-metilpirrolid-3-il, y (c) radicales heterocíclicos dicíclicos saturados tales como: tropan-3-il, nortropan-3-il, 8-(alquilo inferior)nortropan-3-il, por ejemplo 8-etilnortropan-3-il, 8-ar(alquilo inferior)-nortropan-3-il, y quinuclidinil.

10. Los términos "alquilo inferior" y "alquileno inferior" según se emplean en esta memoria comprenden ambos radicales de cadena lineal y ramificada de menos de ocho átomos de carbono.

15. Los éteres de fórmula general I y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mismos son compuestos terapéuticamente activos que poseen propiedades fuertemente antihistamínicas. Aún más, algunos de los compuestos poseen propiedades sedativas y espasmolíticas y antidepresivas. Cuando se usan con fines terapéuticos, pueden emplearse como tales, en forma de compuestos de amonio cuaternario o en forma de sales no tóxicas de adición de ácido, v.g., sales que no perjudiquen el organismo animal cuando se usan en dosis terapéuticas, derivadas de ácidos inorgánicos, como son los ácidos hidrácidos de halógenos (v.g., ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos como son el oxálico, fumárico, maléico, cítrico, tartárico, acético, succínico, láctico y pamoico. Los compuestos preferidos son los de la fórmula I en la que  $R_1$  y  $R_2$  representan átomos de hidrógeno y  $R_3$  es tropan-3-ilo, y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario

20.

25.

30.

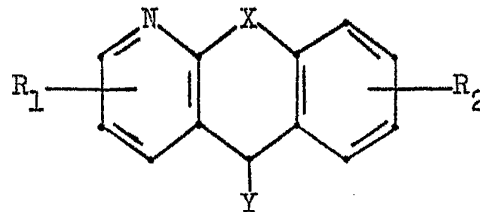


336088

de los mismos.

5. Los éteres de la fórmula general I pueden prepararse por métodos conocidos empleados para compuestos análogos. Según una característica del invento, se preparan mediante el procedimiento que comprende el hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

10.



III

15.

20.

25.

30.

con un compuesto de la fórmula Z-R<sub>3</sub>, en la que uno de los símbolos Y y Z representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro y el otro representa un grupo OM en el que M representa un átomo de metal alcalino, o Y representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo y Z representa un grupo hidroxilo, y X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados ya expresados. Y representa preferentemente un grupo -OM y Z representa un átomo de halógeno, o Y representa un átomo de halógeno y Z representa un grupo hidroxilo. Cuando R<sub>3</sub> es tropanilo, es mejor hacer reaccionar tropina (tropan-3-ol) con un compuesto de la fórmula III en la que Y representa un átomo de halógeno. La reacción se realiza ventajosamente calentando los reactivos en un medio disolvente orgánico inerte, v.g., un hidrocarburo aromático que puede ser benceno, tolueno o xileno. En el caso de que uno de los símbolos Y y Z represente un átomo de halógeno y el otro represente un grupo hidro

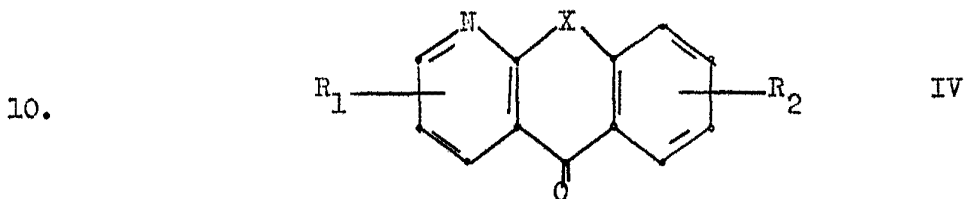
336088



26 ENE 1957

xilo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente aglutinante del ácido, que puede constituir un exceso de uno u otro de los reactivos básicos.

5. Los materiales de partida de la fórmula III pueden obtenerse por reducción empleando los métodos conocidos per se, preferiblemente con borohidruro sódico, de los compuestos de fórmula general:



15. en la que los diversos símbolos tienen los significados definidos anteriormente y, si fuera necesario, convirtiendo el grupo hidroxilo en los 1-azadibenzociclohepten-5-oles resultantes en un grupo OH o un átomo de halógeno por métodos conocidos per se.

20. Se pueden obtener cetonas de fórmula IV en la que X representa  $-CH_2-CH_2-$  mediante ciclación de ácidos 2-fenetil-nicotínicos insustituídos o debidamente sustituidos en el anillo bajo la influencia de ácido polifosfórico, por ejemplo. Se pueden obtener cetonas de la fórmula IV en la que X representa  $-CH=CH-$  mediante bromación, por ejemplo con bromosuccinimida y disociando bromuro de hidrógeno de la cetona 10-u 11-monobromo sustituida mediante piridina, por ejemplo.

25. Los materiales de partida del ácido 2-fenetil-nicotínico se preparan : (a) calentando en presencia de anhídrido acético un éster de alquilo inferior (preferiblemente etilo) de ácido 2-metil-nicotínico, sustituido a opción en un átomo de carbono del anillo por un átomo

30.



336088

- de halógeno o grupo alquilo inferior, con benzaldehído portando a opción un sustituyente de halógeno o alquilo inferior; (b) tratando la mezcla de la reacción con cloruro de hidrógeno para que de el hidrocioruro de la lactona 2-( $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -fenil)etilnicotínica formada;
5. (c) tratando la lactona con fósforo, ioduro y ácido acético anhidro y (d) reduciendo catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno y níquel Raney, el ácido 2-estirilnicotínico resultante al ácido 2-fenetilnicotínico correspondiente.
- 10.

- Los carbinoles obtenidos por reducción de las cetonas de la fórmula IV (Y es hidroxilo en la fórmula III) y haluros derivados de las mismas (Y es halógeno) son compuestos de novedad y como tales forman una característica del invento.
- 15.

- Las sales de adición de ácido y de amonio, cuaternario de los éteres de la fórmula I pueden prepararse por métodos conocidos per se. Por ejemplo: la base puede tratarse con la cantidad equivalente del ácido en un disolvente inerte, como por ejemplo, éter dietílico, obteniéndose por consiguiente la sal de adición de ácido correspondiente; o bien puede tratarse la base con la cantidad equivalente de un alquil-halogenuro apropiado o di(alquil) sulfato en un disolvente con elevadas propiedades dieléctricas, por ejemplo acetónitrilo, para obtener el compuesto de amonio cuaternario correspondiente.
- 20.
- 25.

- Por el término "métodos conocidos per se" según se emplea en la presente memoria, queremos decir los métodos empleados hasta ahora o descritos en
- 30.

26 ENE 48

336088

la literatura.

Los ejemplos siguientes, en los que las temperaturas mencionadas se dan en grados centígrados y los rendimientos expuesto se refieren a rendimientos teóricos, sirven para ilustrar la preparación de éteres del presente invento.

5.

EJEMPLO I

(a) Preparación de 10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b] piridina

10.

A una solución de 8,5 gms de 10,11-dihidro-5H-benzo [4,5]-ciclohepta[1,2-b] pirid-5-ona en 50 ml de metanol se añade a 25-30°C 3 gms de borohídruo sódico y 150 ml de metanol. Se calienta la mezcla du

15.

rante una hora a 60°C y después se hierve bajo reflujó durante otra hora. La solución alcohólica se vierte en agua y se lava con agua hasta haber alcanzado un pH de 7. Después de deshidratar, se cristaliza la 10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b] piridina a partir de etanol. Rendimiento 95%; tempera

20.

tura de fusión 165-166°C. Análisis: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO: C: 79,59% H: 6,20% N: 6,63%  
Hallado: C: 79,2% H: 6,3% N: 6,8%

(b) Preparación de maleato de 2-(10,11-dihidro-5H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]pirid-5-iloxi)-N, N-dimetilettilamina

25.

Se disuelve 0,04 mol de 10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b]piridina en 60 ml de tolueno. Se añade a la solución 0,04 átomos gramo de sodio disuelto en 15 ml de metanol. Se separa el metanol por destilación y, después de enfriar a una temperatura

30.



-8.-  
336088

- de 30°C, se añaden 0,05 moles de cloruro de dimetilaminoetilo. Se hierve la mezcla de la reacción bajo reflujo por un periodo de 18 horas. Después de enfriar la mezcla, ésta se lava completamente con agua y después se concentra mediante evaporación del disolvente.
5. El residuo se disuelve en éter de petróleo (temperatura de ebullición 40°-60°C) por lo que se cristaliza el carbinol libre remanente. Después de la filtración, se concentra de nuevo la solución mediante evaporación del disolvente. El aceite remanente se disuelve en éter dietílico y se acidula con ácido maléico. Se obtienen 9 gramos de maleato de 2-(10,11-dihidro-5H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]pirid-5-iloxi)-N,N-dimetiletilamina. Después de la cristalización a partir de una mezcla de etanol y acetona la temperatura de fusión es de 155-157°C; el rendimiento del 55%.
- 10.
- 15.

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{26}N_2O_5$  C: 66,32% H: 6,58%  
N: 7,03%

C: 66,1% H: 6,7%  
N: 7,0%

20.

EJEMPLO II

(a) Preparación de 5-hidroxi-5H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]piridina

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I (a) pero sustituyendo la 10,11-dihidro-5H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]pirid-5-ona por una cantidad equivalente de 5H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]pirid-5-ona, se obtiene 5-hidroxi-5H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]piridina, p.f. 206-208°C, con un 95% de rendimiento.
- 25.

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{11}NO$  C: 80,36% H: 5,30%  
N: 6,6%

30.



336088

C: 80,5% H: 5,5% N: 6,5%

(b) Preparación de maleato de 3α-(5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] pirid-5-iloxi) tropano.

- Se hierve bajo reflujo durante un periodo de 5 horas 5 gms (0,024 moles) de 5-hidroxi-5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] piridina con 30 ml de cloruro de tionilo. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo por destilación y, después de añadir benceno y repetir la destilación, se eliminan los últimos rastros.
5. El hidrocioruro del cloruro de 5H-benzo [4,5]-ciclohepta [1,2-b] pirid-5-ilo así formado se hierve bajo reflujo durante 16 horas con 10,2 gms (0,072 moles) de tropina y 20 ml de tolueno. El hidrocioruro de tropina se elimina por filtración y la solución restante se lava seis veces con agua. Se seca y concentra la capa orgánica por evaporación del disolvente. El residuo se disuelve en éter dietílico y se añade ácido maléico. El maleato de 3α-(5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] pirid-5-iloxi)tropano así formado se cristaliza partiendo de una mezcla de acetona y éter dietílico. Rendimiento 51%; temperatura de fusión 196-198°C.
10. 15. 20.

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{28}N_2O_5$  C: 69,63% H: 6,29%  
 N: 6,25%

Hallado C: 69,8% H: 6,0%  
 N: 6,1%

25.

EJEMPLO III

Preparación de maleato de 2-(5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] pirid-5-iloxi)-N,N-dimetiletetilamina

- Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (b) pero sustituyendo la 10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] piridina por una
- 30.



336088

5. cantidad equivalente de 5-hidroxi-5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] piridina (cuya preparación se describe en el Ejemplo II (a)), se prepara maleato de 2-(5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] pirid-5-iloxi)-N,N-dimetiletilamina. Rendimiento 52%; temperatura de fusión 141-142°C.
- Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_5$  C: 66,65% H: 6,10% N: 7,07%
- Hallado C: 66,4% H: 6,2% N: 7,0%

EJEMPLO IV

10. Preparación de maleato de 3α-(10,11-dihidro-5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] -pirid-5-iloxi) tropano
15. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo II (b) pero substituyendo la 5-hidroxi-5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] piridina por una cantidad equivalente de 10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] piridina (cuya preparación se describe en el Ejemplo I (a) se prepara maleato de 3α-(10,11-dihidro-5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] -pirid-5-iloxi) tropano. Rendimiento 36%; temperatura de fusión 169-171°C.

20. Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{30}N_2O_5$  C: 69,31% H: 6,71% N: 6,22%
- Hallado C: 69,2% H: 6,6% N: 6,1%

25. Aún más, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, pero comenzando con los compuestos apropiados de la fórmula III - sin substituir o substituidos en uno u otro o en ambos anillos de benceno y piridina - y compuestos de la fórmula Z-R<sub>3</sub>, se pueden preparar otros éteres de azadibenciclohepten-5-oles de acuerdo con la formula I.

30. El invento comprende también dentro de su al-



336088

- dance preparados farmacéuticos que contiene, como ingrediente activo, al menos uno de los compuestos terapéuticamente activos de la fórmula general I, o las sales no tóxicas de adición de ácido de los mismos, en asociación con un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Los preparados pueden adoptar cualesquiera de las formas empleadas comunmente para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos que resulten apropiados para administración oral, en especial las tabletas, incluyendo las tabletas de lenta disolución, píldoras y cápsulas conteniendo la sustancia. Las tabletas y píldoras pueden formularse del modo usual con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo la lactosa o almidón, y comprenden materiales de naturaleza lubricante, como es el estearato de calcio o magnesio. Las cápsulas hechas con material susceptible de ser absorbido, como ocurre con las gelatina, pueden contener la sustancia activa bien solo o mezclada con un diluyente sólido o líquido. Los preparados líquidos pueden hallarse en forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires de sustancia activa en agua u otro medio líquido de los comúnmente empleados para elaborar formulaciones farmacéuticamente aceptables, como puede ser la parafina líquida, o una base de jarabe o elixir. La sustancia activa puede elaborarse también de una forma apropiada para administración por vía parental ,v.g., como suspensión o emulsión en agua esterilizada o en un líquido orgánico como los empleados normalmente para preparados inyectables, por ejemplo un aceite
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



336088

vegetal que puede ser aceite de oliva, o una solución estéril en agua o disolvente orgánico.

El ejemplo siguiente describe la preparación de una forma de dosificación apropiada.

EJEMPLO V

5.	Maleato de 3 $\alpha$ -(5H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] pirid-5-iloxi)tropano	5,0 gramos
	sacaroides láctico	72,47 "
	carmin índigo	2,0 miligramos
10.	rojo de amaranto	3,0 "
	Tartracina	2,5 "
	fosfato disódico dihidratado Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O	875,0 "
	fosfato mono potásico puro KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	150,0 "
15.	almidón de patata	20,5 gramos
	estearato magnésico	1,0 "

Se prepara un granulado con el sacaroides láctico, el amido de patata los fosfatos y las sustancias colorantes. Después de seco, se mezclan 94 gramos del granulado con 5 gramos de la sustancia activa 1 gramo de estearato de magnesio. Se comprime la mezcla en tabletas al modo usual por lo que se obtienen tabletas de 100 mg, conteniendo cada una 5 mg de sustancia activa.

25.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

30.



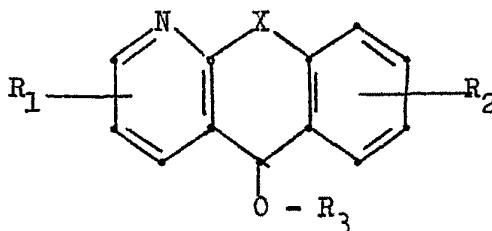
336088

También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Holanda con el número 3785/66 de 27 de enero de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los

- 5. Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETERES DE AZADIBENZOCICLOHEPTEN-5-OLEN", caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

1.- Procedimiento para la preparación de éteres de azadibenzociclohepten-5-oles de fórmula general:

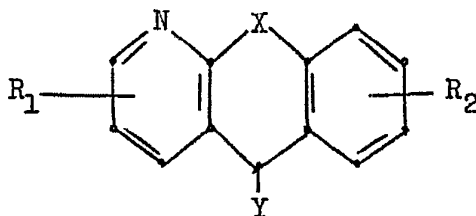
15.



20.

en la que X representa un grupo  $-CH_2-CH_2-$  o un grupo  $-CH=CH-$ , y  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representa cada una un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior y  $R_3$  representa un radical básico que contiene nitrógeno de menos de 16 átomos de carbono, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

25.



30.



336088

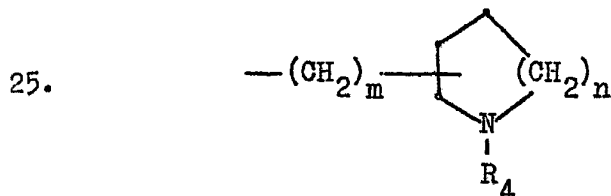
5. con un compuesto de fórmula  $Z-R_3$ , en la que uno de los símbolos Y y Z representa un átomo de halógeno y el otro representa un grupo OM en el que M representa un átomo de metal alcalino, o Y representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxil y Z representa un grupo hidroxil y X,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados definidos anteriormente.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando uno de los símbolos Y y Z representa un átomo de halógeno y el otro representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente aglutinante del ácido.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_3$  representa grupos de la fórmula  $-A-B$ , en la que A representa un radical alquilo no inferior y B representa grupos (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, piperidino, pirrolidino, morfolino o tiamorfolino.

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_3$  representa un grupo di(alquilo inferior)amino(alquilo inferior).

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_3$  representa grupos de fórmula



en la que  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  $m$  representa 0, 1 o 2 y  $n$  representa 1 o 2.

30. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5,

26 ENE 1967

- 15 -

336088

caracterizado porque  $R_3$  representa un grupo N(alquil inferior) piperid-2-il (alquil inferior).

5. 7.- "Procedimiento para la preparación de éteres de azadibenzociclohepten-5-oles", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

26 ENE 1967

Madrid,

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE  
FABRIEKEN v/h BROCADES-STHEEMAN  
& PHARMACIA.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz