

339452 10



339452

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE DR. A. WANDER AG.
- sociedad suiza -

RESIDENCIA Y DOMICILIO 3001 Bern (Suiza)
Monbijoustrasse, 115

OBJETO " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
5H-DIBENZO [a,d] CICLOHEPTENO "

PRIORIDAD: Solicitud patente suiza N° 5.898/66 del día 22 de Abril de 1966.

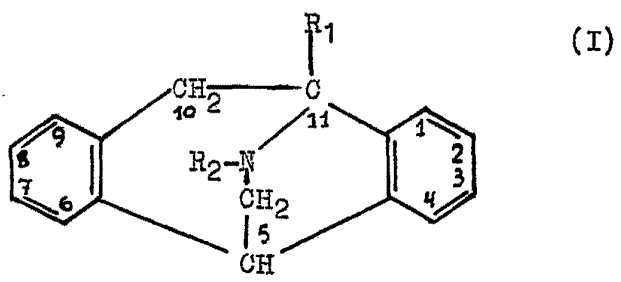
INVENTOR: D. Jeff Hamish Russel; de nacionalidad australiana.

339452

1

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de nuevos 5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] cicloheptenos de la fórmula

5



10 así como de sales de adición de ácido y derivados cuaternarios de amonio de los mismos, en la fórmula I significa R₁ un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, alquenilo o alquinilo, en lo que, sin embargo, R₁ y R₂ no pueden tener simultáneamente el significado de átomos de hidrógeno. Bajo el término de grupos inferiores de alquilo, alquenilo o alquinilo se entiende un grupo con un máximo de cinco átomos de C.

15

20

Los mencionados compuestos presentan acciones farmacológicas que permiten deducir la posibilidad de utilización como medicamentos para el tratamiento de enfermedades nerviosas, especialmente como relajantes centrales de músculo y como anticonvulsivos. Son activos en medida especial aquellos compuestos, en los que R₁ representa hidrógeno y R₂ alquilo, alquenilo o alquinilo inferiores, así como aquellos productos en que R₁ significa metilo y R₂ hidrógeno o metilo.

25



339452

1

5

10

15

En la tabla siguiente, en la que las acciones farmacológicas de los productos obtenibles según el invento se establecen numéricamente, se indica como medida para la acción relajante central muscular la pérdida de la capacidad de sostén de ratones en la reja colocada oblicuamente (efecto de resbalamiento) en que ED 50 significa aquella dosis de producto según el invento, en que el 50% de los ratones resbalan en la mencionada reja. Como medida para la acción anticonvulsiva se indican los resultados de la prueba de electrochoque (método de Goodmann y otros; J. Pharmacol. 108, 168 (1953)), en que ED 50 significa aquella dosis de producto según el invento, a la que el 50% de los animales de ensayo (ratas) está protegido del espasmo de estiramiento de las extremidades posteriores. Para juzgar el índice terapéutico en la tabla se indica también las toxicidades orales en el ratón como DL 50.

T A B L A .

20

25

Sustancia según el invento	Efecto de resbalamiento ED 50 mg/kg. p.o. (ratón)	Electrochoque ED 50 mg/kg p.o. (ratón)	Toxicidad DL 50 mg/kg p.o. (ratón)
5,11-metilenimino-40,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno	63	1,1	195
N-metil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] cicloheptano	160	1,4	> 320
N-alil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno	140	1,5	320



339452

1

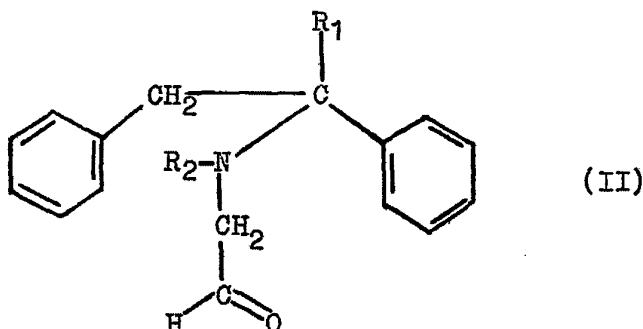
5

Los derivados cuaternarios de amonio de los compuestos según la fórmula I pueden utilizarse también como productos intermedios para la preparación de otras sustancias farmacológicamente activas. Por disociación de los mencionados derivados cuaternarios de amonio según el método de A. W. Hofmann se llega a 5-aminometilizados 5H-dibenzo-[a,d] cicloheptenos, que tienen una acción antoconvulsiva específica.

10

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I se obtienen, si se condensa con cierre de anillo en presencia de un ácido de Lewis, un aminoaldehído de la fórmula:

15



20

en que R_1 y R_2 tienen el significado mencionado, o un derivado capaz de reaccionar, del mismo, especialmente un acetalo.

25

Como ácidos de Lewis son especialmente adecuados el ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, pentóxido fosfórico, oxiclорuro fosfórico, ácido polifosfórico, trifluoruro de boro, cloruro de cinc y semejantes. El cierre de anillo se efectúa ventajosamente por calentamiento del compuesto de partida en presencia del ácido de Lewis.

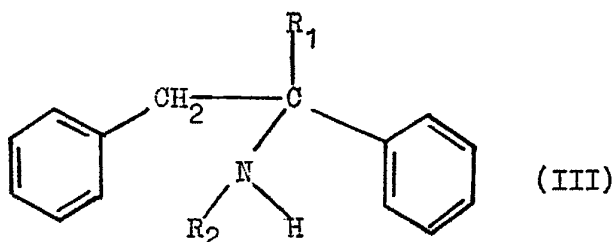


339452

1

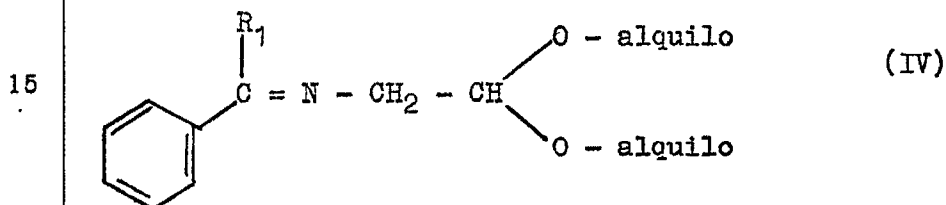
Acetalos de aldehidos de la fórmula II, utilizables como materiales de partida, pueden obtenerse por su parte, por ejemplo, cuando se hace reaccionar con acetalo de bromo, una amina de la fórmula

5



10 en que R_1 y R_2 tienen el mencionado significado.

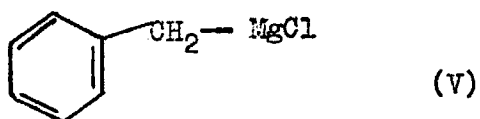
También pueden obtenerse acetalos de aldehidos de la fórmula II, en que R_2 significa hidrógeno, cuando se hace reaccionar una base de Schiff de la fórmula



15

en que R_1 tiene el significado mencionado, con un compuesto de Grignard de la fórmula:

20

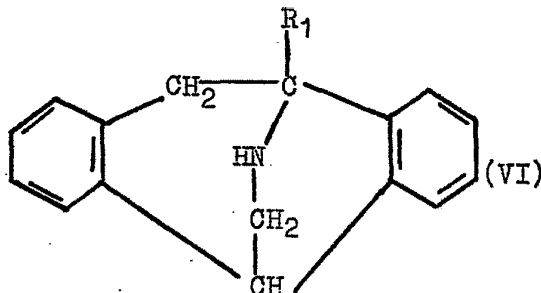


En tanto en la fórmula I significa R_2 un grupo inferior de alquilo, alquenilo, o alquinilo, los productos deseados también pueden obtenerse porque un compuesto de la fórmula:

25



339452



en que R_1 tiene el significado mencionado, se alquila, alquieniliza o alquiliniza.

La alquilización puede efectuarse por reacción con correspondientes aldehídos, utilizando un medio reductor, como ácido fórmico o bien, como también una alquelinización por reacción con ésteres capaces de reaccionar, especialmente con los halogenuros, de alcoholes de la fórmula R_2-OH .

15

Los 5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] cicloheptenos según el invento, de acuerdo con la fórmula I, pueden obtenerse y utilizarse, tanto como bases libres, como también en forma de sus sales con ácidos adecuados como hidrácidos de halógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleínico o ácido toluolsulfónicos.

20

La preparación de los derivados cuaternarios de amonio puede efectuarse simultáneamente con la alquilización de un compuesto de la fórmula VI o posteriormente de una manera conocida en sí, por ejemplo, por tratamiento con dialquilsulfatos, alquilésteres de ácido sulfónico y alquil halogenuros.

25



13 167 1967

- 6.-

339452

1

Ejemplo 1

6,5 g de oxalato de β - [N-(1-fenil-1-bencil)etil] amino-acetaldehido-dietil-acetalo (punto de fusión 145-146°C) se calientan en 50 ml de ácido sulfúrico al 75% durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con 20 ml de agua, se hace alcalina con lejía sódica al 30% y se agita seis veces cada vez con 10 ml de cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan con sulfato sódico y se evaporan. Como residuo se obtienen 3,62 g (99% de la teoría) de 5,11-metilenimino-10,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno en forma de un aceite casi incoloro. Por tratamiento de este aceite con ácido clorhídrico alcohólico se obtienen 4,17 g del correspondiente hidrocloreuro en forma de agujas incoloras del punto de fusión $> 350^\circ\text{C}$ (desde metanol/éter).

15

Ejemplo 2

2,5 g de oxalato de β - [N- α -dibencil-N-metil] amino-acetaldehido-dietilacetalo (punto de fusión 190 - 192°C) se calientan en 25 ml de ácido sulfúrico al 75% durante una hora a 100°C. Después del enfriamiento la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de agua, se hace alcalina al 30% de lejía sódica y se agita cinco veces en cada casi con 40 ml de éter. Los extractos de éter se secan con sulfato sódico y se evaporan. Del residuo se obtiene por tratamiento con ácido clorhídrico etanólico, 3,3 g de hidrocloreuro de N-metil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno (94% de la teoría) en forma de agujas

25



18

- 7.-

339452

1 incoloras con el punto de fusión 221 =222°C (de metanol/éter).

Ejemplo 3

5 6,5 g de 5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno se calientan a reflujo con 4,2 ml de solución al 30% de formaldehído 7 2,8 g de ácido fórmico durante dos horas a 100°C. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con 10 ml de agua, se hace alcalina con lejía sódica al 30% y se agita cinco veces en cada caso con 20 ml de cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan 10 con sulfato sódico y se evaporan. El residuo se transforma de manera usual en el hidrocioruro, obteniéndose 7,6 g (95% de la teoría) de hidrocioruro de N-metil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno con el punto de fusión de 221 -222°C (desde metanol/éter) cuyo compuesto es 15 idéntico al producto obtenido según el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

20 4 g de 5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno se calientan a reflujo durante cuatro horas en 50 ml de benzol con 2,2 de bromuro de alilo y 3,6 g de trietilamina. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado. El residuo se transforma en el hidrocioruro de la manera usual, obteniéndose 4,96 g (92% de la teoría) de hidrocioruro de N-alil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno en forma 25 de agujas incoloras con el punto de fusión de 210 - 214°C (desde metanol/éter).



339452

1

Ejemplo 5

3,1 g de N-metil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno (hidrocloruro: punto de fusión 221 - 222°C) se calientan a reflujo durante 5 horas con 5 ml de yoduro de metilo en 50 ml de metanol, después de lo cual se evapora la mezcla de reacción. El residuo se recibe en acetona y se enfría bien. Después de breve tiempo se obtienen 4,7 g (94% de la teoría) de metoyoduro de N-metil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno en forma de agujas incoloras con el punto de fusión de 236-237°C.

Con procedimientos análogos a los ejemplos antes mencionados se obtienen además, por ejemplo, los productos indicados a continuación, según la fórmula I:

Hidrocloruro de N-etil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno con el punto de fusión de 216 - 217°C;

Hidrocloruro de N-n-propil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno con el punto de fusión de 255 - 257°C;

Hidrocloruro de N-propargil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno con el punto de fusión de 207 - 208°C.

Hidrocloruro de N-metil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo- [a,d] ciclohepteno con el punto de fusión de 211 - 214°C.

Metoyoduro de N-metil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno con el punto de fusión de 203 - 206°C, e

339452

1

Hidrocioruro de N-n-butil-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno con el doble punto de fusión de 155°C y 217-222°C.

5

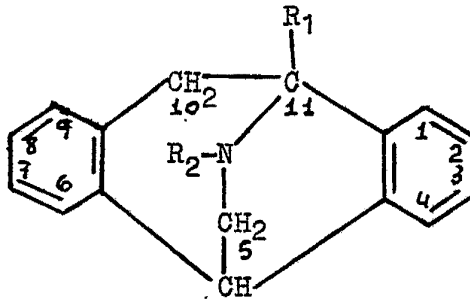
N O T A . -

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno de la fórmula

15

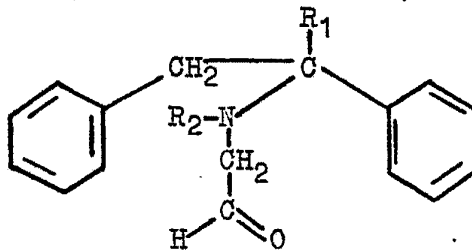


20

en que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, alqueniilo o alquinilo, en lo que sin embargo R₁ y R₂ no pueden tener simultáneamente el significado de átomos de hidrógeno, así como de sales de adición de ácido y derivados cuaternarios de amonio, caracterizado porque o bien

25

a) se condensa, cerrando el anillo, un aminoaldehído de la fórmula

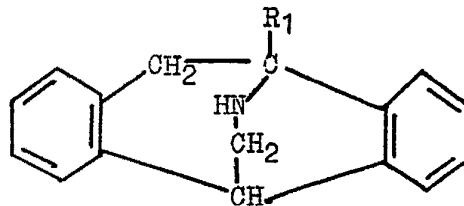




339452

1 en que R_1 y R_2 tienen el mencionado significado, o un derivado capaz de reaccionar del mismo en presencia de un ácido de Lewis, o porque

b) se alquila, alqueniiza o alquiniiza para la preparación de productos, en los que R_2 significa un grupo inferior de alquilo, alqueniilo o alquiniilo, un compuesto de
5 la fórmula:



10 en que R_1 tiene el significado mencionado, después de lo cual se aísla el producto de reacción obtenido como base libre o en forma de una sal de adición de ácido o en caso deseable se transforma en un derivado cuaternario de amonio.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados
15 de 5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de diez hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 ABR. 1967.

CARLOS ROEB

20

25