

Case F 4-2390⁺

34 05 93

C 07 C 87/45 // A 61 K 31/645 // C 07 C 87/28, 87/32

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

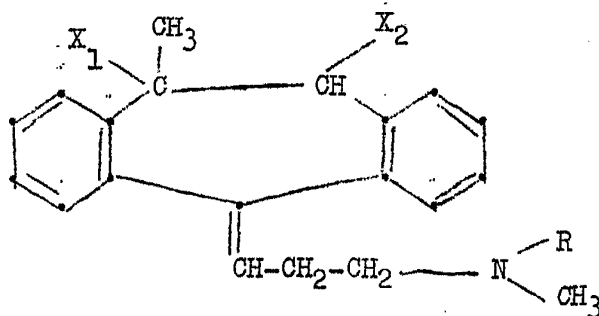
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINAS TRICICLICAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas aminas tricíclicas de la fórmula general I,

5.





340593

en la que

R significa hidrógeno o el grupo metílico

X_1 así como X_2 significan hidrógeno o significan juntas un enlace adicional,

5. así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, que no eran conocidos hasta el presente.

Como ahora se ha hallado, estos compuestos y sus sales poseen propiedades interesantes farmacológicamente; antagonizan, por ejemplo, la acción de la reserpina

10. e histamina, potencian la acción de la noradrenalina y frenan la motilidad.

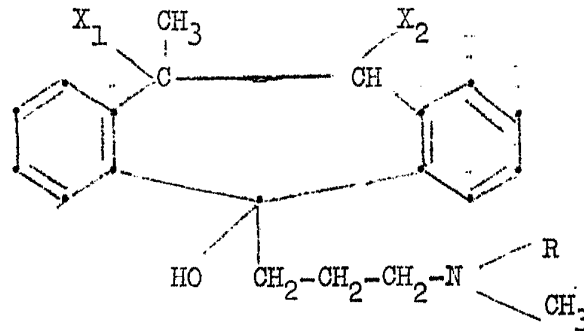
Los nuevos compuestos y sus sales de adición tolerables farmacéuticamente pueden administrarse oral y rectalmente y las soluciones acuosas de estas sales asimismo

15. parentéricamente, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades mentales, en especial de depresiones, o de alergias. Asimismo en caso deseado, se pueden combinar con otros fármacos.

20. Para la preparación según la invención, de un compuesto de la fórmula general I se deshidrata un compuesto de la fórmula general II



340593



5.

en la que

R, X_1 y X_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10. y se transforma eventualmente la base obtenida de la fórmula general I en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15. La deshidratación se realiza de preferencia con ácido clorhídrico etanólico o ácido fosfórico concentrado. Sin embargo, también pueden adicionarse otros agentes usuales deshidratantes, por ejemplo ácido sulfúrico, cloruro acetílico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, anhídrido del ácido acético, cloruro de zinc o bisulfato potásico. La reacción puede realizarse de 20 a 200° en deshidratante en exceso, como disolvente o por ejemplo en

20. un alcohol inferior, como metanol o etanol, en ácido acético glacial, en un hidrocarburo halogenado, como cloroformo.

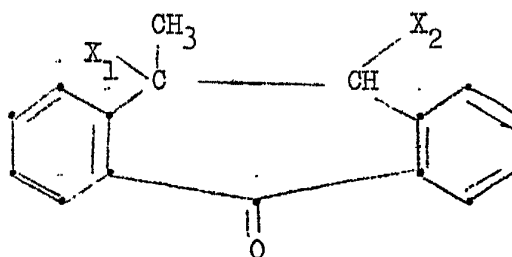
= 4 =

340593



Los materiales de partida de la fórmula II son obtenibles, por ejemplo, a partir de productos intermedios de la fórmula general VI,

5.



(VI)

en la que

10. X_1 y X_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

15. Un primer grupo de tales productos intermedios, en los que X_1 y X_2 significan hidrógeno, puede prepararse, por ejemplo, como sigue: se parte de la 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10(11H)-ona conocida, que se transforma con un yoduro metilmagnésico inferior según Grignard en un 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ol; el hidroxicompuesto se deshidrata para formar un 10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y el producto de deshidratación se hidro-

340593



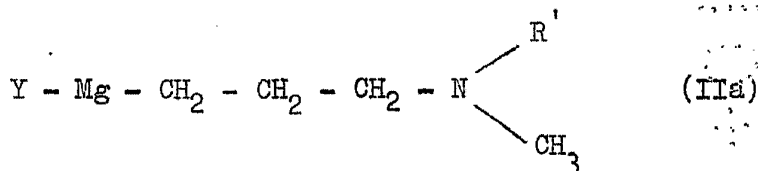
- gena a continuación con hidrógeno en presencia de carbono paladiado para formar un 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno, que se oxida con dióxido de selenio en posición 5. El mismo tipo de compuestos puede obtenerse
5. además, por ejemplo, como sigue: se parte de un ácido alfa-fenil-alfa-alquil-acético, éste se hace reaccionar con anhídrido del ácido ftálico en presencia de acetato potásico para formar una 3-(alfa-alquil-benziliden)-ftalida; la ftalida citada produce con fósforo y ácido yodhídrico
10. en presencia de ácido acético glacial, un ácido o-(beta-alquil-fenetil)-benzoico, que cicliza con ácido polifósforico bajo desdoblamiento de un mol de agua.

- Un compuesto de la fórmula general VI, en la que X_1 y X_2 significan juntas un enlace adicional, se prepara por ejemplo, a partir de una 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona arriba obtenida, al bromar ésta con bromo succinimida para formar una 10-metil-11-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona y tratar el producto de bromación con tercibutilato potásico
- 15.
20. para desdoblar un mol de bromuro de hidrógeno.

- Los productos intermedios obtenidos según este procedimiento, de la fórmula general VI se transforman en materias de partida de la fórmula general II, en la que R es un grupo metálico inferior, al reaccionar, por ejemplo,
25. con un compuesto de la fórmula general IIIa,

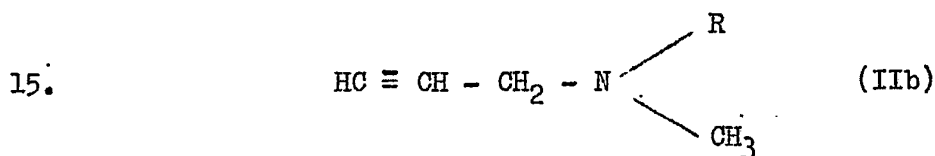


340593



en la que

5. Y significa un átomo de halógeno, de preferencia al átomo de cloro o de bromo, y R' significa un grupo metílico, e hidrolizar el compuesto de adición obtenido, por ejemplo en una solución de cloruro amónico saturada. Además se pueden obtener compuestos de la fórmula general II, en la que R tiene la significación indicada bajo la fórmula I, cuando un compuesto de la fórmula general VI se hace reaccionar, por ejemplo en presencia de amida sódica en amoniaco líquido, con un compuesto de la fórmula general IIb
- 10.



en la que

- R tiene la significación indicada bajo la fórmula I, se hidroliza el compuesto metálico obtenido con agua y se hidrogena el enlace tres veces en la cadena lateral a continuación con hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado, como níquel Raney.
- 20.



340503

Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I se transforman a continuación, en caso deseado y en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos

5. y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, con el ácido deseado como componente de la sal o con una solución del mismo. De preferencia se elige para la reacción disolventes orgánicos, en los que la sal originada es difícilmente soluble, con lo cual puede separarse mediante filtración, Tales disolventes son, por ejemplo, metanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 10.

- Para utilización como medicamentos pueden usarse en lugar de las bases libres de la fórmula general I, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente.
- 15.

- Para la formación de sal pueden utilizarse por ejemplo, los ácidos siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico.
- 20.



340593

Las nuevas materias activas se administran, como se citó anteriormente, peroral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente se halla entre 10 y

5. 800 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 50 mg de una materia activa según la invención o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Además pueden entrar en consideración para
10. la administración dosis correspondientes de formas de aplicación no dosadas unitariamente, como jarabes, aerosoles, pomadas o polvos.

- Las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen como materia activa de preferencia
15. entre 1-90% de un compuesto de la fórmula general I o una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo, con sustancias de soporte sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, magnita; almidones, como almidón de patata,
 20. almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado para tabletas o para formar núcleos de
 25. de gragea. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con so-



340593

luciones de azúcar concentradas, que puedan contener, por ejemplo todavía goma arábica, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente fluidificables o mezclas de tales disolventes. Estos recu-

5. brimientos pueden llevar adicionados colorantes, por ejemplo para identificación de dosis diferentes de materia activa.

Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios, que constan de una combinación de una materia activa o de una de sus sales apropiadas con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o de una de sus sales apropiadas con polietilenglicoles de peso molecular apropiado.

- 10.
- 15.

Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal acuosoluble de una materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con sustancias tampón y agentes de estabilización apropiados, en solución acuosa.

- 20.

Las siguientes prescripciones aclaran más de cerca la preparación de tabletas y grageas:



340593

- a) 250 gramos de clorhidrato de 5-(3-dimetilamino-propiliden)-10-metil-10,11-dihidro-~~5H~~-dibenzo[a,d]ciclohepteno se mezcla con 175,80 gramos de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezclan 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso, cada una y 25 mg de contenido de materia activa, las cuales pueden estar provistas eventualmente de una hendidura de partición para ajustar la dosificación.
- 5.
- b) Se prepara un granulado a partir de 250 gramos de fumarato de 5-(3-metilamino-propiliden)-10-metil-dibenzo [a,d]ciclohepteno, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que tras el secado se mezcla con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábica, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de anhídrido titánica y se seca.



340593

Las grageas obtenidas pesan 120 kilogramos cada una y contienen 25 miligramos de materia activa cada una.

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



340593

EJEMPLO 1

- a) 10,3 gramos (0,03 moles) de 5-(3-dimetilamino-propil)-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol bruto se disuelven en 30 cc de etanol absoluto y se trata con 70 cc de ácido clorhídrico etanólico 6,5n. La mezcla reaccional se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra en vacío del ácido clorhídrico y etanol en exceso. El residuo oleoso se fija en agua, se regula alcalinamente la solución acuosa con amoníaco concentrado y la base bruta se extrae con éter. El extracto etérico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se destila. Se destila el residuo oleoso al alto vacío a 150-155°/0,01 Torr, lo destilado se disuelve en éter y precipita con ácido oxálico etérico el 5-(3-dimetilamino-propilideno)-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno como oxalato. El oxalato obtenido recristaliza en etanol-éter etílico del ácido acético; funde a 161-165°.

- El material de partida, el 5-(3-dimetilamino-propil)-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol-bruto se prepara según el ejemplo 1b-f).

b) A una solución de Grignard, que se elabora a partir de 24,5 gramos de magnesio, 142 gramos de yoduro metílico y 300 cc de éter absoluto, se instila a gotas en el



340593

- término de 3 horas bajo buena agitación, una solución de 69,5 gramos de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10(11H)-ona [véase N.J. Leonard y otros, J.Am.Chem.Soc. 77, 5078-5083 (1955)] de punto de fusión 76° en lo cual se mantiene una temperatura reaccional de -15 a -10°. Luego la temperatura se eleva bajo agitación continuada y en el término de 2 horas a 0°, y en el curso de otra hora a 20° y a continuación a 40°. Se mantiene la temperatura de 40° durante 20 horas, se enfría a 0° y luego se introduce agitando la mezcla reaccional
5. en una solución de 300 gramos de cloruro amónico en 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 seca sobre carbonato potásico y se concentra 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°.
- 10.
- 15.
- c) Se hierve bajo agitación 50,0 gramos del compuesto obtenido según el ejemplo lb) en 300 cc de ácido clorhídrico 2n, durante 2 horas y bajo reflujo. Luego la mezcla se enfría a 20° y se extrae con éter de petróleo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo, el 10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto funde a 52-53°.
- 20.
- d) 135 gramos del compuesto obtenido según el ejemplo lc) se disuelve en 1,300 litros de etanol y se hidrogena
- 25.



340593

- en presencia de carbono paladiado al 5% a 50-60° bajo presión normal con hidrógeno. La fijación de hidrógeno finaliza después de 35 horas. Se succiona del catalizador, se le lava con etanol y el disolvente se concentra en vacío. El
5. 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno que permanece cristaliza, punto de fusión 35-37°.
- e) 42 gramos del compuesto obtenido según el ejemplo 1d) se hierven a reflujo bajo fuerte agitación durante 24 horas en 300 cc de o-xileno con 34 gramos de dióxido de selenio. Luego la mezcla reaccional se enfría a 20°, se filtra del selenio que precipita, que se lava con etanol y se concentra lo filtrado en vacío. El residuo se fija en éter la solución de éter se lava con solución de carbonato sódico 2n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra.
10. El aceite que permanece se destila al alto vacío. La 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona obtenida hierve a 133-137°/0,03 Torr.
- f) A 30 cc de tetrahidrofurano absoluto se adicionan 2,68 gramos (0,11 moles) de magnesio decapado con yodo y algunas gotas de yoduro metílico. A continuación se adiciona a gotas en el curso de 20 minutos y a 60-70, una solución de 13,6 gramos (0,11 moles) de cloruro 3-dimetil-amino-propílico destilado en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Tras finalizar la adición, la suspensión se hierva a reflujo durante
15. El aceite que permanece se destila al alto vacío. La 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona obtenida hierve a 133-137°/0,03 Torr.
20. algunas gotas de yoduro metílico. A continuación se adiciona a gotas en el curso de 20 minutos y a 60-70, una solución de 13,6 gramos (0,11 moles) de cloruro 3-dimetil-amino-propílico destilado en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Tras finalizar la adición, la suspensión se hierva a reflujo durante



340593

- una hora hasta que se efectúa la reacción del magnesio. A continuación la mezcla reaccional se enfría a 20° y en el curso de 10 minutos se instila a gotas una solución de 12,4 gramos (0,055 moles) de 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo
5. [a,d]ciclohepten-5-ona en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. La solución se hierve a reflujo durante 12 horas, se destilan 50 cc de tetrahidrofurano y el residuo se vierte sobre una mezcla de 50 cc de solución de cloruro amónico saturada, 200 cc de solución de cloruro sódico acuosa, saturada y 100
 10. gramos de hielo. La suspensión obtenida se regula alcalinamente con 20 cc de amoniaco concentrado y se extrae con éter. La fase etérica se lava con agua y se extrae tres veces con 100 cc de ácido cítrico 0,5 molar, cada vez. El extracto acuoso, ácido, se regula alcalinamente con amoniaco concentrado y la base bruta, precipitada, se extrae varias
 15. veces con éter. Las fases etéricas reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente en vacío. Se disuelve el residuo obtenido, el 5-(3-dimetilamino-propil)-10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo
 20. [a,d]ciclohepten-5-ol bruto, en acetona y la base libre, disuelta se transforma con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato. Este, tras recristalizar en etanol absoluto-éter, funde a 199-201°.



340593

EJEMPLO 2

- a) Análogamente al ejemplo la) el producto intermedio 5-(3-dimetilamino-propil)-10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, punto de fusión 121-123° (en éter de petróleo), da como producto final, el 5-(3-dimetilamino-propiliden)-10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, punto de ebullición 150-155°/0,01 Torr, (maleato, punto de fusión 114-116°).

- El producto intermedio citado se prepara análogamente al ejemplo lf) a partir de 10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, magnesio y cloruro 3-dimetilamino-propílico.

La substancia de partida, la 10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, se obtiene como sigue:

- b) 37 gramos de la 10-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona obtenida según el ejemplo le) se disuelve en 370 cc de tetracloruro de carbono y se trata con 30 gramos de N-bromo succinimida. La mezcla, que en el recipiente reaccional se presenta en 2 capas, se irradia con 2 lámparas de 200 watos y se agita a 65-68°, hasta que ha reaccionado todo la bromo succinimida, que forma la capa inferior. Luego la mezcla reaccional se enfría a 20°, la succinimida precipitada se succiona y se lava con tetracloruro de carbono. Lo filtrado se lava con agua y se concentra totalmente en vacío. El aceite que permanece se disuelve



340593

en 200 cc de tolueno, se adicionan 30 gramos de terciburilato potásico y la mezcla se deja reposar a 20° durante tres horas. El bromuro potásico precipitado se succiona, se lava con tolueno y lo filtrado se concentra totalmente en vacío. El residuo se fija en éter, la solución de éter se lava bien con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El aceite que permanece cristaliza tras larga permanencia a 0° en una mezcla de éter-pentano (7:3). La 10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona obtenida, funde a 61-63°.



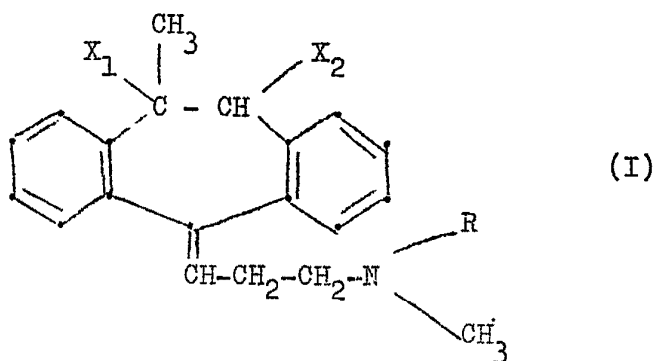
340593

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 7123/66 del 17 de Mayo de 1966.

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

10.

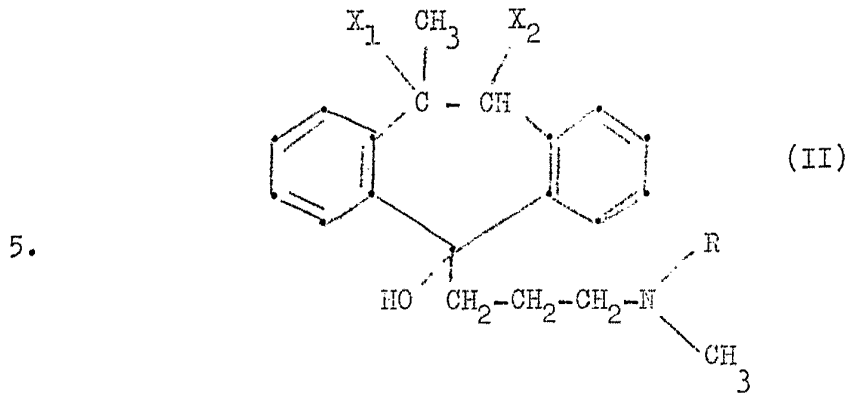


15.

R significa hidrógeno o un grupo metílico y X_1 y X_2 significan hidrógeno o juntas un enlace adicional así como sus sales de adición, con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



340593



10. en la que

R, X₁ y X₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

se deshidrata y eventualmente la base obtenida de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

15.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas aminas tricíclicas.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Mayo de 1967
P.a.

JAIMÉ ISERN

J. I.

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ