



1908

361423

RAN 4081/46-001

361423

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS TRICICLICAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

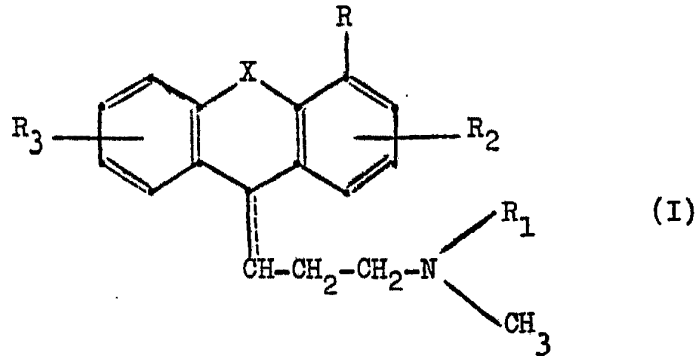
Se conocen ya como psicofármacos de actividad antidepressora 5H-dibenzo-[a,d]cicloheptenos y 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-heptenos con una cadena básica lateral en la posición 5; por ejemplo, el 10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-propiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y el 10,11-dihidro-5-(3-metilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que las aminas tricíclicas de la fórmula general

POOR QUALITY



361423



en la que

R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo,

R significa un átomo de cloro o de fluor,

10. R_2 y R_3 significan cada uno un átomo de hidrógeno, de cloro o de fluor (pero uno a lo menos de los símbolos R_2 y R_3 es cloro o fluor) y

X significa un grupo de etileno o un grupo (eventualmente substituido por un átomo de halógeno) de vinileno,

15. mientras que el enlace de trazos puede estar hidrogenado,

así como las sales de estos compuestos, que se diferencian de los miembros conocidos del grupo de sustancias en cuestión por la presencia de un átomo de cloro o de flúor en la posición 1,

20. se distinguen por acción antidepresora notablemente mayor y por toxicidad muy disminuida. Como ventaja particular cabe señalar que al acción anticolinérgica está ausente o es sólo insignificante. Los compuestos de la fórmula I se distinguen/por múltiples acciones sobre el sistema nervioso. Así, se han comprobado acciones narco-potenciadoras, adrenolíticas, sedantes,

25.



14 DIC. 1968

361423

antihistamínicas y anestésicas locales.

- Los compuestos de la fórmula I sustituidos asimétricamente, con un enlace doble exocíclico en la posición 5, forman isómeros geométricos. También estos isómeros manifiestan
5. las propiedades excepcionales que se han indicado antes. En lo que sigue se los designa como isómeros alfa o beta.

- Los compuestos de la fórmula I sustituidos asimétricamente y saturados exocíclicamente forman isómeros ópticos (isómeros D y L). Estos isómeros también tienen las ventajas
10. que se han indicado antes:

- En la fórmula I anterior, R significa preferentemente un átomo de cloro. Grupos preferidos de los compuestos de la fórmula I son aquellos en los que R₂ representa un átomo de cloro en la posición 3, mientras que R₃ representa hidrógeno; así
15. como los compuestos de la fórmula I en los que R₂ representa hidrógeno y R₃ es un átomo de cloro en la posición 9. X es de preferencia un grupo insustituido de etileno o vinileno, pero puede representar también un grupo de vinileno substituido por un átomo de halógeno, en particular por un átomo de cloro o de
20. bromo. Representantes muy interesantes de los compuestos de la fórmula I son, por ejemplo:

- el 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-
-dibenzo[a,d]ciclohepteno (en particular, su isómero beta),
25. el 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-
dibenzo[a,d]ciclohepteno y
- el 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-
-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.



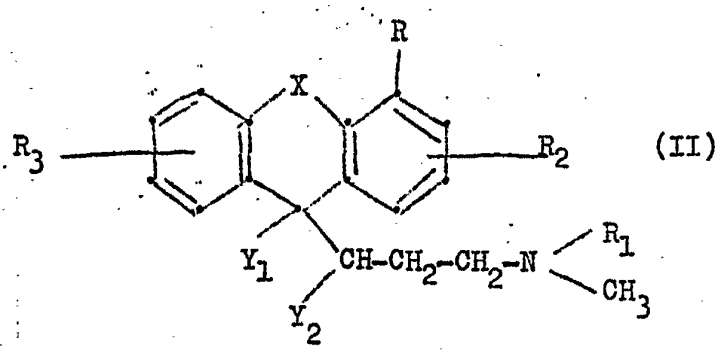
= 4 =

361423

14 DIC. 1968

El invento que aquí se expone se refiere a un procedimiento para la preparación de aminas tricíclicas de la fórmula I, así como de las sales de estos compuestos, y se caracteriza por reducirse o deshidratarse un compuesto

5. de la fórmula general



10.

en la que

R_1 , R , R_2 , R_3 y X tienen el significado expuesto antes,

15.

mientras que uno de los símbolos

Y_1 e Y_2

significa un átomo de hidrógeno y el

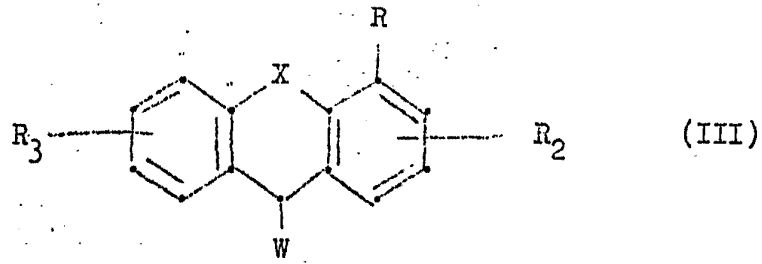
otro significa un grupo hidroxílico;

o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



361423



5. en la que

R₁, R₂, R₃ y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que

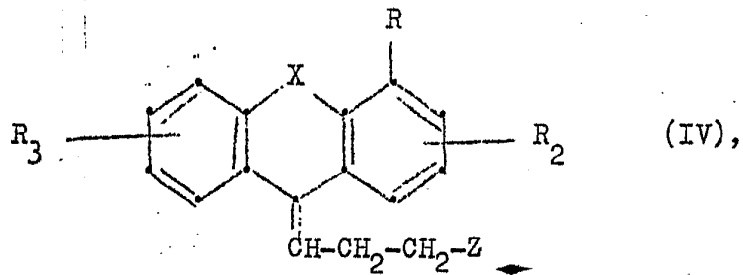
W significa un átomo de halógeno,

con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio;

10. o bien

por tratarse un compuesto de las fórmulas generales

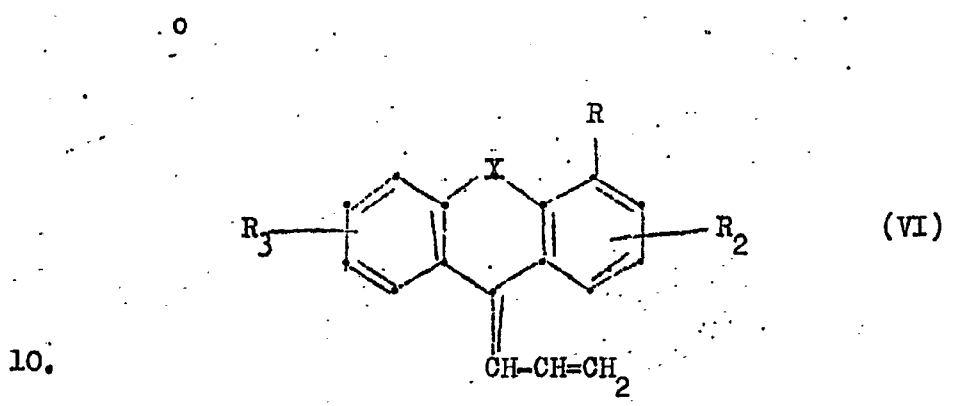
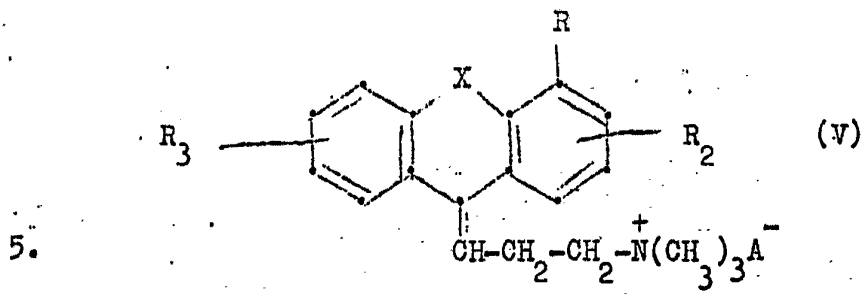
15.





= 6 =

361423



en las que

R, R₂, R₃, X y los enlaces de trazos tienen el significado expuestos antes,

15. Z representa un átomo de halógeno o un radical sulfoniloalílico sustituido y

A representa el anión de un ácido,

con metilamina o dimetilamina;

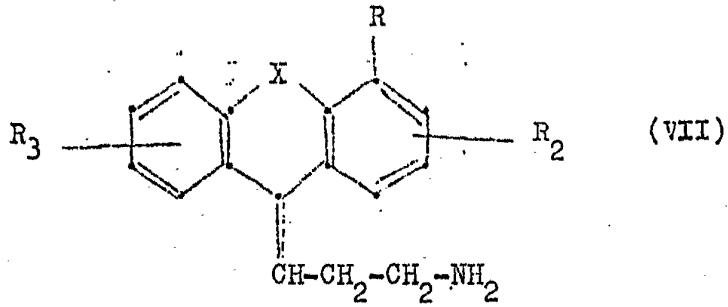
o bien

por metilarse una amina primaria de la fórmula general



= 7 =

361423



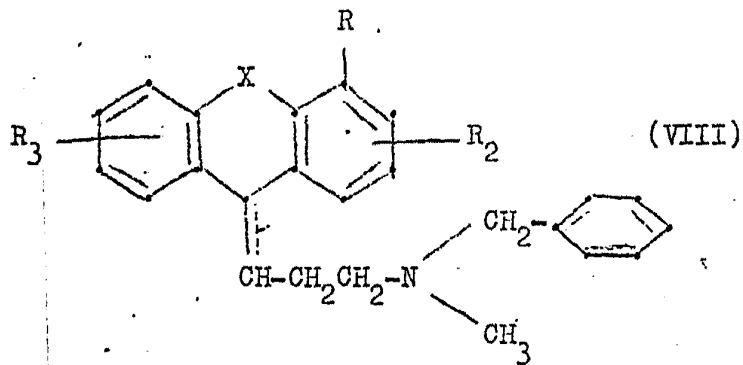
on la que

R, R₂, R₃, X y el enlace de trazos tienen el significado indicado antes;

o bien

10. por desbencilarse un compuesto de la fórmula general

15.





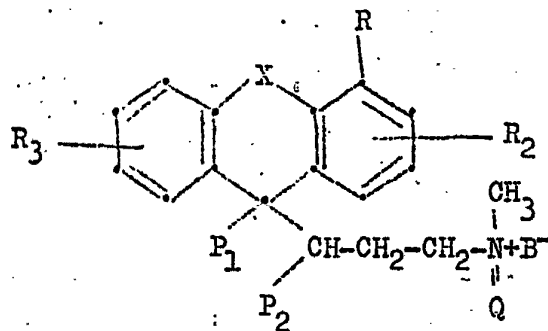
= 8 =
361423

en la que

R , R_2 , R_3 , X y el enlace de trazos tienen el significado expuesto antes;

o bien

5. por tratarse un compuesto de la fórmula general



10.

en la que

15. R , R_2 , R_3 y X tienen el significado expuesto antes, uno de los símbolos

P_1 y P_2 , significa un átomo de hidrógeno, mientras el otro significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, o bien P_1 y P_2 , juntos, representan un enlace adicional

20.

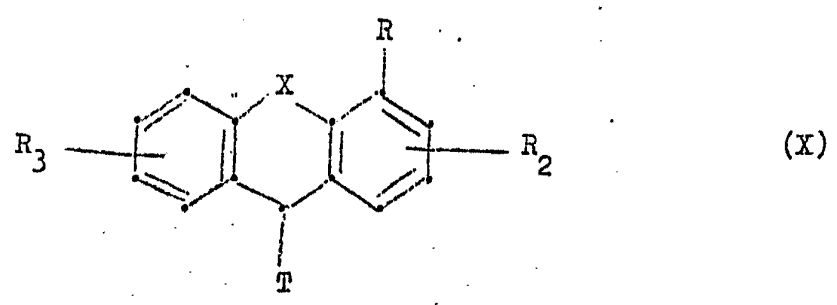
Q significa un radical de un aldehído y B significa el anión de un ácido,



361423

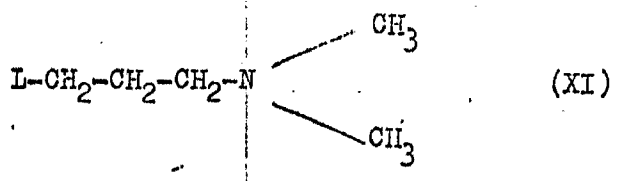
con ácido acuoso, a temperatura elevada;
o bien
por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



10. on la que
R, R₂, R₃ y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que
T significa un átomo de metal alcalino,
con un compuesto de la fórmula

15.



on la que
L significa un átomo de halógeno o un radical sul-
foniloxílico sustituido;

20.

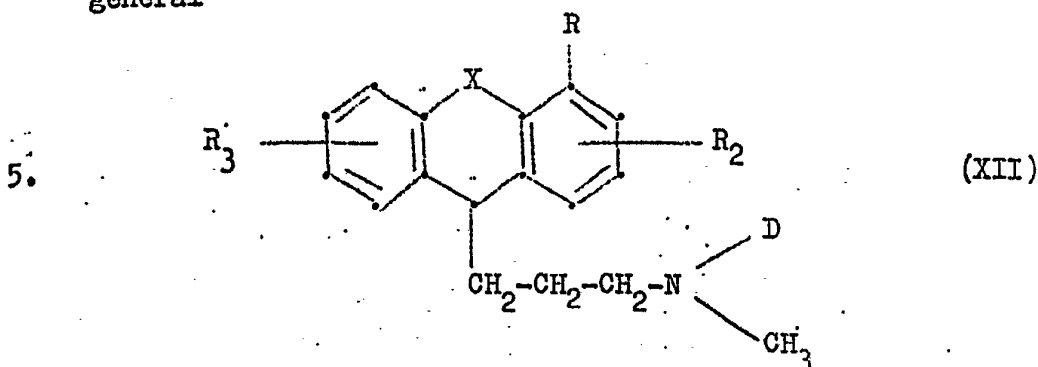
POOR QUALITY



361423

o bien

por disociarse hidrolíticamente un compuesto de la fórmula general



10. en la que

R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado expuesto antes, mientras que

D significa un grupo acílico o un grupo carboxílico esterificado,

15. después de lo cual, en cualquier orden de sucesión, se metila, si se quiere, un compuesto metilamínico obtenido, se transforma, si se quiere, por desmetilación, un compuesto dimetilamínico obtenido en un compuesto monometilamínico, se convierte, si se quiere, un grupo X insustituido en un grupo vinilénico substituido por halógeno, se deshidrogena, si se quiere, un compuesto 10,11-dihidro obtenido, se aíslan los isómeros geométricos, si se quiere, de una mezcla isomérica obtenida y se transforma una base obtenida, si se quiere, en una sal.
- 20.



361423

Según una modalidad preferida de realización del procedimiento de este invento, se reduce o deshidrata un carbinol de la fórmula general II. Materias de partida preferidas son los compuestos de la fórmula II en los que Y_1 representa un grupo hidroxílico e Y_2 representa hidrógeno.

La reducción de los compuestos de la fórmula II conduce a compuestos de la fórmula I saturados exocíclicamente. La reducción puede realizarse convencionalmente con hidrógeno nascente (por ejemplo, zinc en ácido acético glacial). Otro agente de reducción muy apropiado es el ácido yodhídrico. Por tratamiento de un compuesto de la fórmula II con ácido yodhídrico, sobre todo en presencia de fósforo rojo, se llega con gran suavidad a compuestos de la fórmula I que están saturados en posición 10,11. Para efectuar la reducción se prefiere actuar en presencia, de un disolvente, como ácido acético o anhídrico acético, y a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

La deshidratación de los compuestos de la fórmula II conduce a compuestos de la fórmula I con un enlace doble exocíclico en posición 5. Esta deshidratación se efectúa convenientemente con el empleo de ácidos minerales, como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, y en tal caso puede actuarse en medio anhidro o



361423

- en medio acuoso. De preferencia, la deshidratación se realiza en ácido clorhídrico etanólico, a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. Pero también se logra mediante calentamiento por ejemplo a temperatura de 50°C hasta la de reflujo, y preferentemente a la temperatura de reflujo, con un disolvente anhidro de punto de ebullición elevado, como el sulfóxido de dimetilo. Pueden utilizarse igualmente otros agentes de desdoblamiento de aguas usuales; por ejemplo, cloruro de acetilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, ácido sulfúrico u oxiclорuro fosfórico, sulfocloruro de para-tolueno, cloruro de zinc o bisulfato potásico, por ejemplo en un disolvente orgánico inerte, como el cloroformo o el cloruro de metileno, y a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 5.
- 10.
- 15.

- El carbinol de la fórmula II utilizado en la reacción anterior puede obtenerse, por ejemplo, de manera conocida por reacción de la correspondiente 5-cetona tricíclica con compuestos de Grignard apropiados. Las 5-cetonas tricíclicas son asequibles
- 20.



361423

por métodos ya de sí conocidos, y algunas de ellas se ilustran en los Ejemplos 1 y 3 que se exponen más adelante.

Los carbinoles de la fórmula II en

5. los que Y_1 representa hidroxilo e Y_2 representa hidrógeno se preparan convenientemente como sigue:

10. En el caso de que deba prepararse un carbinol de la fórmula II en el que R_1 signifique metilo, se hace reaccionar directamente una 5-cetona tricíclica respectiva con, por ejemplo, cloruro de dimetilaminopropil-magnesio y a continuación se hidroliza el producto de la reacción. Si R_1 significa hidrógeno, es recomendable emplear como reactivo para
15. la reacción cloruro de metilbencil-aminopropil-magnesio. Terminada la reacción y la hidrólisis consecutiva, se hace reaccionar el producto originado con éster etílico de ácido clorofórmico y a continuación se hidroliza el compuesto de 5-hidroxi-5-[3-(metil-carbo-
20. etoxi-amino)-propilo] originado, lo que da lugar a una descarboxilación espontánea con formación del correspondiente compuesto de 5-hidroxi-5-(3-metilaminopropilo).

Los carbinoles de la fórmula II en los que,



361423

Y_1 representa hidroxilo e Y_2 representa hidrógeno, se preparan convenientemente como sigue:

- En el caso de que deba prepararse un carbinol de la fórmula II en el que R_1 signifique metilo, se hace
5. reaccionar directamente una 5-cetona tricíclica respectiva con, por ejemplo, cloruro de dimetilaminopropil-magnesio y a continuación se hidroliza el producto de la reacción. Si R_1 significa hidrógeno, es recomendable emplear como reactivo para la reacción cloruro de metilbencil-aminopropil-magnesio. Terminada la reacción y la hidrólisis consecutiva, se hace reaccionar el producto originado con éster etílico de ácido clorofórmico y a continuación se hidroliza el compuesto de 5-hidroxi-5-[3-(metil-carboetoxi-amino)-propilo] originado, lo que da lugar a una descarboxilación
 10. espontánea con formación del correspondiente compuesto de 5-hidroxi-5-(3-metilaminopropilo).
 - 15.

- Los carbinoles de la fórmula II en los que, viceversa, Y_1 significa hidrógeno o Y_2 significa hidroxilo, se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar una 5-cetona
20. tricíclica correspondiente con bromuro de etilmagnesio e hidrolizando el producto de la reacción. El compuesto de 5-hidroxi-5-otilo originado se deshidrata con cloruro de acetilo y a continuación se trata con ácido fórmico y peróxido de hidrógeno. Se origina un compuesto de 5-hidroxi-
 25. 5-(1-hidroxietilo), el cual se deshidrata con ácido sulfú-



361423

- rico acuoso, convirtiéndolo en el correspondientes compues-
to de 5-acetilo. Por tratamiento con formaldehído y clorhidra-
to de metilamina o de dimetilamina, se obtienen un compuesto
de 5-(metil- o dimetil-aminopropionilo), que, después de
5. reducción con borohidruro sódico, se transforma en el carbi-
nol respectivo.

- Según otra modalidad preferida de realización
del procedimiento de este invento, se hace reaccionar un
haluro de la fórmula III con un haluro de dimetilaminopro-
pil-magnesio. Por esta reacción se obtienen compuestos de
10. la fórmula I saturados exocíclicamente. La reacción es par-
ticularmente apta para la síntesis de los compuestos de la
fórmula I saturados exocíclicamente que al mismo tiempo lle-
van un enlace doble en la posición 10,11. Según otra modali-
15. dad preferida, un compuesto de la fórmula III en el que W
significa cloro se introduce, ya sea en forma sólida finamen-
te pulverizada, ya sea en un disolvente orgánico indiferente
(como, por ejemplo, éter absoluto, benceno o tetrahidro-
furano), en una suspensión de cloruro de dimetilaminopropil-
20. magnesio en uno de los disolventes indiferentes citados
antes. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura
entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla re-
accional. Terminada la reacción, se somete a hidrólisis el
producto reaccional, de preferencia en condiciones prácti-
25. camonye neutras, por ejemplo mediante tratamiento con so-

POOR
QUALITY



361423

lución acuosa de cloruro amónico.

El haluro de partida de la fórmula III puede obtenerse por métodos ya de sí conocidos; por ejemplo, mediante reducción de la correspondiente 5-cetona tricíclica y halogenación consecutiva del compuesto 5-hidroxi originado.

5.

Otra modalidad de realización del procedimiento de este invento consiste en tratar un compuesto de las fórmulas generales IV, V o VI con metilamina o dimetilamina.

10.

En la fórmula IV anterior, Z representa de preferencia un átomo de cloro o de bromo. Radicales sulfoniloalcoxílicos substituidos Z son, sobre todo, los radicales de alquilsulfoniloaloxilo inferior, como mesiloxilo; los radicales de fenilsulfoniloaloxilo; los radicales de alquilfenilsulfoniloaloxilo inferior, como tosiloxilo; o los radicales de fenilalquilo inferior-sulfoniloaloxilo, como fenilmesiloxilo. El anión A se deriva preferentemente de un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico o el ácido sulfúrico.

15.

El anión A se deriva preferentemente de un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico o el ácido sulfúrico.

20.

La reacción de metil- o dimetil-amina con un compuesto de la fórmula IV, y en particular un compuesto de la fórmula IV en el que Z signifique halógeno, constituye una modalidad preferida de realización del procedimiento de este invento.

25.

La reacción de los compuestos de las fórmulas



361423

- IV, V y VI con metil- o dimetil-amina se realiza de conveniencia en recipiente cerrado y a temperatura elevada, por ejemplo a unos 50 a 175°C. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, como metanol, etanol, benceno, tolueno o similares. Preferentemente se actúa en presencia de un exceso de metil- o dimetil-amina. En la reacción de compuestos de la fórmula IV, este exceso sirve de agente aceptor de ácido. Sin embargo, también pueden utilizarse otros agentes aceptores de ácido; por ejemplo, carbonato potásico anhidro. Los compuestos de la fórmula IV se hacen reaccionar preferentemente en presencia de un metal (por ejemplo, en presencia de sodio o litio), de una amida metálica (por ejemplo, en presencia de amida sódica o potásica) o de un compuesto organometálico (por ejemplo, en presencia de fenil-litio o de un compuesto de Grignard). Muy ventajosos es el empleo de un compuesto de Grignard.
- El compuesto de partida de la fórmula IV puede prepararse, por ejemplo, por reacción de la correspondiente 5-cetona tricíclica con un haluro de metoxipropil-magnesio, hidrólisis consecutiva, reducción o deshidratación del carbinol que se origina y tratamiento del producto resultante con un agente de halogenación. La sal cuaternaria de la fórmula V, utilizable igualmente como material de partida, puede obtenerse por cuaternización del correspon-
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



361423

- diente compuesto amínico, monometilamínico o dimetilamínico con un agente de metilación, como el cloruro de metilo, el bromuro de metilo, el yoduro de metilo o el sulfato de dimetilo. El compuesto de partida de la fórmula VI se asechible, por ejemplo, mediante reacción con un compuesto alílico de Grignard, a partir de la correspondiente 5-cetona tricíclica.
- 5.

- Según otra modalidad de realización del procedimiento de este invento, se metila una amina primaria de la fórmula VII. La metilación puede realizarse por tratamiento con un agente usual de metilación, como por ejemplo yoduro de metilo, tosilato de metilo o sulfato de dimetilo, de preferencia a temperatura de unos 15 a 75° C. Según otro modo operatorio, se hace reaccionar una mezcla de formaldehído y ácido fórmico, de preferencia en exceso y a temperatura elevada (por ejemplo, entre unos 50° C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional), con una amina primaria de la fórmula VII. Una modalidad preferida para realizar la preparación de las aminas secundarias de la fórmula I consiste en hacer reaccionar una amina primaria de la fórmula VII con un éster de ácido halogenfórmico, por ejemplo con éster de ácido cloro- o bromo-fórmico, para formar un carbamato, y reducir éste a continuación con un hidruro metálico, como el hidruro de litio-aluminio o el hidruro de diisobutil-aluminio. Ambas etapas de la
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



361423

- reacción se llevan a cabo de preferencia en un disolvente inerte (por ejemplo, éter o tetrahidrofurano) y a temperatura entre más o menos la ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, en particular a la temperatura de reflujo. Según otro método para preparar las aminas secundarias de la fórmula I, se hace reaccionar una amina primaria de la fórmula VII con cloral, de preferencia en un disolvente inerte (como cloroformo o benceno) y a temperatura elevada (por ejemplo, entre unos 50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional). El compuesto formilamínico originado se reduce a continuación con un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de litio-aluminio) en éter anhidro a la amina secundaria de la fórmula I. Otro método para preparar las aminas secundarias de la fórmula I consiste en hacer reaccionar una amina primaria de la fórmula VII con formaldehído, de preferencia en un disolvente inerte (como benceno o tolueno) y a temperatura entre más o menos la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La base Schiff originada se transforma seguidamente en una amina secundaria de la fórmula I por reducción. Esta reducción se efectúa convenientemente con un hidruro metálico, como el borohidruro sódico o el hidruro de litio-aluminio, en éter anhidro o dioxano.
5. Según otro método para preparar las aminas secundarias de la fórmula I, se hace reaccionar una amina primaria de la fórmula VII con cloral, de preferencia en un disolvente inerte (como cloroformo o benceno) y a temperatura elevada (por ejemplo, entre unos 50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional). El compuesto formilamínico originado se reduce a continuación con un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de litio-aluminio) en éter anhidro a la amina secundaria de la fórmula I. Otro método para preparar las aminas secundarias de la fórmula I
10. El compuesto formilamínico originado se reduce a continuación con un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de litio-aluminio) en éter anhidro a la amina secundaria de la fórmula I. Otro método para preparar las aminas secundarias de la fórmula I
15. consiste en hacer reaccionar una amina primaria de la fórmula VII con formaldehído, de preferencia en un disolvente inerte (como benceno o tolueno) y a temperatura entre más o menos la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La base Schiff originada se transforma seguidamente en una amina secundaria de la fórmula I por reducción. Esta reducción se efectúa convenientemente con un hidruro metálico, como el borohidruro sódico o el hidruro de litio-aluminio, en éter anhidro o dioxano.
20. Esta reducción se efectúa convenientemente con un hidruro metálico, como el borohidruro sódico o el hidruro de litio-aluminio, en éter anhidro o dioxano.

El compuesto de partida de la fórmula VII puede obtenerse por muchas vías. Los compuestos aminopropilidénicos

25.

POOR
QUALITY



361423

- de la fórmula VII se obtienen, por ejemplo, mediante cambio del grupo cetónico de la 5-cetona correspondiente por un grupo etilidénico (mediante Grignard), por halogenación consecutiva y tratamiento con un cianuro y una reducción consecutiva. El compuesto aminopropílico de la fórmula VII
5. se preparar convenientemente por reacción del respectivo compuesto 5-metoxipropil- o 5-metoxipropil-5-hidroxílico con yoduro de hidrógeno y tratamiento del compuesto compuesto yodopropílico resultante con ftalimida potásica
10. y consecutivamente con hidracina.

- Según otra modalidad de realización del procedimiento de este invento, se procede a desbencilar un compuesto de la fórmula general VIII. En la desbencilación, se cambia por un átomo de hidrógeno el grupo bencílico ligado al átomo de nitrógeno. Se origina así una amina secundaria de la fórmula I. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente por reducción con un metal alcalino (por ejemplo, sodio o litio) en amoníaco líquido. Con esta modalidad de realización se conservan en gran parte los
15. enlaces dobles presentes.
- 20.

Los compuestos de partida de la fórmula VII se obtienen convenientemente por reacción de uno de los compuestos anteriores de las fórmulas IV, V o VI con motilbencilamina.

25. Otra modalidad de realización del procedimiento



14 DIC 1956

361423

- de este invento consiste en el tratamiento de un compuesto de la fórmula general IX con ácido acuoso, a temperatura elevada. Los carbinoles de la fórmula IX eventualmente utilizados se deshidratan en esta reacción. Al mismo tiempo se elimina el substituyente Q y se originan aminas secundarias de la fórmula I. En la fórmula IX, Q significa preferentemente el radical de un aldehído aromático, por ejemplo el radical bencilidénico. El radical B significa preferentemente el anión de un ácido fuerte inorgánico u orgánico, por ejemplo el anión del ácido clorhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido metansulfónico o del ácido bencensulfónico, o, en particular, el anión del ácido toluensulfónico. Según otra modalidad preferida, se hace reaccionar a unos 50 - 150° C un compuesto de la fórmula IX, en el que R₁ significa un grupo hidróxilico y P₂ significa un átomo de hidrógeno, con ácido sulfúrico acuoso.

- El compuesto de partida de la fórmula IX se obtiene, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente 5-hidroxi-5-(3-aminopropílico) (preparado por reacción de la respectiva 5-cetona con un metal alcalino y tratamiento del compuesto alcalinometálico resultante con un haluro de aminopropilo), un compuesto respectivo 5-(3-amino-1-hidroxi-propílico) (preparado por reacción del correspondiente compuesto 5-acetílico con formaldehído y cloruro de amonio, seguida por reducción con borohidru-

14 DIC



361423

- ro sódico) o un compuesto de la fórmula VII con un aldehído (por ejemplo, con benzaldehído) y cuaternizando a temperatura elevada la base Schiff resultante con un agente de metilación, como el cloruro de metilo, el sulfato de dimetilo, el mesilato de metilo, el benzensulfonato de metilo o, en particular, el tosilato de metilo. El compuesto de la fórmula IX obtenido puede pasar a la elaboración ulterior sin más purificación. A menudo es incluso recomendable no aislarlo, sino hacer reaccionar la mezcla reaccional a continuación inmediata con ácido acuoso, a temperatura elevada, tal como se ha expuesto antes.

- Otra modalidad de realización del procedimiento de este invento consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI. Mediante esta reacción se obtienen compuestos de la fórmula I saturados exocíclicamente. En la fórmula X, el símbolo T representa preferentemente sodio, potasio o litio; en la fórmula XI, L es preferentemente un átomo de cloro. En su significado de radical sulfoxílico substituido, L significa preferentemente un radical (ciclo)-alquilsulfoniloxílico inferior, como mesiloxilo o ciclopropilsulfoniloxilo; el radical fenilsulfoniloxilo; un radical alquilsulfoniloxílico inferior, como tosiloxilo; o un radical fenil-alquilo inferior-sulfoniloxílico, como fenilmesiloxilo. La reacción se efectúa de conveniencia en un disol-



14 DI

361423

vente inerte, como benceno, tolueno, hexano, heptano, éter, etc. en una gama de temperatura entre más o menos la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

El compuesto de partida de la fórmula X

5. utilizado en la reacción anterior puede obtenerse, por ejemplo, mediante tratamiento en la 5-cetona correspondiente o el compuesto 5-hidroxi correspondiente con isopropóxido de aluminio y reacción consecutiva con una amida o un hidruro de metal alcalino.
10. Según otra modalidad de realización del procedimiento de este invento, se disocian hidrolíticamente compuestos de la fórmula general XII, con lo que se originan las correspondientes aminas secundarias de la fórmula I. El grupo D puede significar, por ejemplo, un grupo acílico, como un grupo alcanóilico inferior, por ejemplo formilo o acetilo; un grupo fenil-alcanóilico inferior, por ejemplo benzoilo; un grupo alquilsulfonílico inferior, por ejemplo mesilo; el grupo fenilsulfonílico; un grupo alquilfenilsulfonílico inferior, por ejemplo tesilo; o un
20. grupo fenil-alquilo inferior-sulfonílico, por ejemplo fenilmetilo. En su significado de grupo carboxílico esterificado, el grupo D representa preferentemente un grupo carboalcoxílico inferior, como carbometoxilo, carboetoxilo o carboisopropoxilo; el grupo carbofenoxilo; o un grupo carbo-
25. fenilalcoxílico inferior, como carbobenzoxilo. Para los

POOR
QUALITY



361423

grupos D no sulfurados, la escisión se desarrolla en las condiciones usuales para la hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con calentamiento, es decir, a temperatura entre unos 50° C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

5. en presencia de una solución etanólica de ácido clorhídrico, ácido acético, hidróxido sódico o hidróxido potásico. Se prefiere la hidrólisis alcalina. Para los grupos D sulfurados, se recomienda efectuar la escisión por tratamiento, por ejemplo, con ácido bromhídrico en ácido acético y en presencia de fenol; con un metal alcalino y un alcohol de punto de ebullición alto (por ejemplo, sodio y butanol); o con ácido yodhídrico y yoduro de fosfonio. Tales reacciones se desarrollan convenientemente con calentamiento, es decir, a una temperatura entre unos 50° y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. Otro método para la escisión de los grupos D sulfurados consiste en el tratamiento con amoníaco líquido y un metal alcalino, por ejemplo sodio.

20. El compuesto de partida de la fórmula XII puede obtenerse, por ejemplo, mediante calentamiento de un compuesto de la fórmula X en éter con un haluro de metil-D-aminopropilo (donde el símbolo D tiene el significado que se ha expuesto antes).

25. Los compuestos de la fórmula I preparados de la manera antes citada pueden, si se quiere, someterse



a transformaciones complementarias.

5. Un compuesto metilamínico de la fórmula I
obtenido puede convertirse en un compuesto dimetilamínico
por métodos ya de sí conocidos; por ejemplo, mediante tra-
tamiento con un agente de metilación, como el yoduro de
metilo, el mesilato de metilo, el tosilato de metilo o
el sulfato de dimetilo, de preferencia a temperatura de
unos 15 a 75° C. Según otro método, se hace reaccionar
10. una mezcla de formaldehído y ácido fórmico, de prefe-
rencia en exceso y a temperatura elevada (por ejemplo,
entre unos 50°C y el punto de ebullición de la mezcla
reaccional), con el compuesto metilamínico de la fórmula I,

15. Los compuestos dimetilamínicos de la fórmula I
obtenidos pueden transformarse en los correspondientes
compuestos monometilamínicos. Una modalidad particularmente
apropiada para realizar esta transformación consiste en ha-
cer reaccionar el compuesto dimetilamínico de la fórmula I
con un haluro de cianógeno, de preferencia con bromuro de
cianógeno. La reacción se realiza de conveniencia en un disol-
vente inerte, como por ejemplo benceno, éter, tetrahidrofurano
o cloruro de metileno, y a temperatura entre la ambiente y el
20. punto de ebullición de la mezcla. El compuesto N-ciano-N-meti-
lamínico originado se hidroliza a continuación de manera ya
conocida en medio alcalino o ácido, con lo cual el compuesto
25. monometilamínico de la fórmula I se forma como base o como



26
361423

sal de adición de ácido según el medio de hidrolización empleado.

- Según otra modalidad para realizar la desmetilación de los compuestos de dimetilamínicos de la fórmula I,
5. se tratan estos compuestos con un éster de ácido halogenfórmico y se hidroliza el carbamato resultante. La porción alcohólica del éster de ácido halogenfórmico que se ha de utilizar se deriva preferentemente de los alcoholes siguientes: un alcanol inferior, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol; fenol; o un fenilalcanol inferior, por ejemplo alcohol bencílico. El átomo de ghalógeno es, de preferencia, cloro. La reacción con el éster halogenfórmico se efectúa de conveniencia en un disolvente inerte de punto de ebullición alto, como xileno o tolueno, y a temperatura entre
10. unos 50° C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, preforentemente a la temperatura de reflujo. La hidrólisis consecutiva puede realizarse en condiciones alcalinas o ácidas; por ejemplo, con ayuda de hidróxido potásico en butanol o de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial,
15. y a temperatura entre unos 50° C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 20.

- Los grupos X insustituídos, o sea el grupo X etilénico y el grupo X vinilónico, pueden convertirse en un grupo vinilénico substituido por halógeno. Mediante tratamiento
25. por ejemplo, con cloro gaseoso, de proforoncia en un



361423

- disolvente inerte como el tetracloruro de carbono y con aplicación de luz, se añaden dos átomos de cloro al grupo X vinilénico insustituido. La temperatura no es crítica, pero de preferencia se mantiene entre la del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. El grupo etilénico X puede tratarse con un exceso de un agente halogenante (como la N-bromosuccinimida, la N-clorosuccinimida, el bromo, el cloro o el cloruro de sulfurilo), con lo cual se substituyen en la posición 10,11 dos átomos de hidrógeno por dos átomos de halógeno. Esta reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente inerte (como tetracloruro de carbono, benceno, heptano, cloroformo o tetrahidrofurano) y a temperatura elevada (por ejemplo, de 50°C hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional). Es muy ventajoso añadir una pequeña cantidad de un iniciador de la reacción (como azo-bis-butironitrilo o peróxido de dibenzoilo), así como un aceptor de haluro de hidrógeno (por ejemplo, piridina, trietilamina, colidina, cloruro de alilo o un epóxido). Tratando el compuesto 10,11-dihalogeno-10,11-dihidro así obtenido con una base inorgánica u orgánica (por ejemplo, con sosa cáustica, carbonato potásico o trietilamina), se disocia una molécula de haluro de hidrógeno, formando un compuesto de la fórmula I que tiene en la posición 10,11 un grupo vinilénico substituido por halógeno. La temperatura para esta finalidad no es crítica, pero de preferencia se mantiene
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

POOR
QUALITY



14 DIC

-23-

361423

entre la del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

Los compuestos 10,11-dihidro de la fórmula I pueden deshidrogenarse en posición 10,11. Esto se efectúa convenientemente por calentamiento, por ejemplo a 150-250°C, con un catalizador, como carbón paladiado, níquel de Raney o dióxido de platino, de conveniencia en un disolvente inerte, como por ejemplo tetrahidronaftaleno o éter monometílico de dietilenglicol.

10. Según otra modalidad de deshidrogenación de los compuestos 10,11-dihidro de la fórmula I, se procede así:

Si existe un grupo monometilamínico, se protege éste por introducción de un grupo protector. Se añaden entonces a la posición 10 y/o la posición 11, mediante halogenación, uno o dos átomos de halógeno. Estos átomos de halógeno pueden disociarse, con formación de un enlace doble 10,11, de la manera que se expone más adelante. Después de disociar cualquier grupo protector existente, se obtiene una amina de la fórmula I que está insaturada en la posición 10,11.

20. Representante típicos de grupos protectores apropiados son: el grupo cianúrico o un grupo carboxílico esterificado, como carbometóxilo, carboetóxilo, carboisopropóxilo, carbofenóxilo y carbobenzóxilo. El grupo cianúrico se introduce convenientemente por reacción con un ha-

25. luro de cianógeno de preferencia con bromuro de cianógeno,



361423

- por ejemplo en un disolvente inerte, como benceno, éter, tetra hidrofurano o cloruro de metileno, y a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La introducción del grupo carboxílico esterificado se efectúa, por ejemplo, mediante reacción con un éster respectivo de ácido halogenfórmico, como un éster de ácido clorofórmico. Esta reacción se desarrolla de preferencia en un disolvente inerte, por ejemplo cloroformo, xileno o tolueno, y entre más o menos la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. En el caso de que para la introducción del grupo cianúrico o de un grupo carboxílico esterificado se utilice un compuesto monometilamínico de la fórmula I, se recomienda agregar un agente aceptor de ácido, por ejemplo trietilamina o piridina. La reacción se desarrolla entonces con mucha rapidez, a menudo y a la temperatura ambiente.
- 5.
 - 10.
 - 15.

- Otro grupo protector apto para la introducción en un compuesto monometilamínico de la fórmula I es el grupo acílico que se deriva de un ácido carboxílico inferior; por ejemplo, acetilo, isobutilo, benzoilo o fenilacetilo. La introducción de un grupo protector de esta índole se efectúa, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto monometilamínico de la fórmula I con cloruro de acetilo o anhídrido acético, de conveniencia en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo trietilamina o piridina. La reacción puede de-
- 20.
 - 25.



361423

sarrollarse entre más o menos la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, aunque a menudo hasta la temperatura ambiente.

- El compuesto 10,11-dihidro, que puede estar
5. protegido en el átomo de nitrógeno tal como se ha expuesto antes, se trata a continuación con un agente halogenante, como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, bromo, cloro o cloruro de sulfurilo, con lo cual se substituyen en la posición 10 y/o 11 uno o dos átomos de hidrógeno por uno o dos
 10. átomos de halógeno, según la cantidad empleada de agente halogenante. La reacción se desarrolla de preferencia en un disolvente inerte, como tetracloruro de carbono, benceno, heptano, cloroformo o tetrahidrofurano, y a temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de 50° hasta el punto de ebullición
 15. de la mezcla reaccional. Es muy ventajoso añadir una pequeña cantidad de un iniciador de reacción, como azo-bis-butironitrilo o peróxido de dihenzoílo, así como un aceptor de haluro de hidrógeno, por ejemplo piridina, trietilamina, colidina, cloruro de alilo o un epóxido. El compuesto 10,11-dihidro
 20. halogenado en posición 10 u 11 que se origina se trata a continuación con un agente básico, por ejemplo con hidróxido sódico, carbonato potásico o trietilamina, a temperatura entre más o menos la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, lo que hace que, con disociación de
 25. haluro de hidrógeno, se forma un enlace doble 10,11. Los



361423

compuestos 10,11-dihalogen-10,11-dihidro resultante pueden hacerse reaccionar con zinc en éter o dioxano. De este modo se obtiene también un enlace doble 10,11. Luego se disocia hidrolíticamente de la manera que se ha descrito antes el grupo protector ligado al átomo de nitrógeno y se obtiene una amina de la fórmula I que está insaturada en posición 10,11.

Los compuestos de la fórmula I substituidos asimétricamente y con un enlace doble exocíclico que así se obtienen, así como sus sales, pueden separarse en sus isómeros geométricos, o sea los isómeros alfa y beta. Los métodos de separación son ya de si conocidos. De preferencia, los isómeros geométricos se separan por cristalización fraccionada de las sales de adición de ácido a partir de un disolvente (por ejemplo, acetona) o a partir de una mezcla de disolvente (por ejemplo, metanol/éter dietílico).

Los compuestos de la fórmula I substituidos asimétricamente y saturados exocíclicamente que así resultan, lo mismo que sus sales, se obtienen en forma de racemato. Se los puede separar en sus isómeros ópticos según métodos ya de si conocidos; por ejemplo, mediante reacción con ácidos ópticamente activos (como el ácido tartárico o el ácido canfosulfónico) y cristalización consecutiva.

El invento abarca también la preparación de las sales de adición de ácido de las aminas tricíclicas de la fórmula I. Estas sales son, por ejemplo, las que se forman



361423

con ácidos orgánicos, como el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido malcoico y el ácido tartárico, o con ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido sulfúrico.

5. Los productos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los productos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral. Para componer los preparados pueden utilizarse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma, polialquilonglicoles, vaselina o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), semisólida (por ejemplo, de pomadas) o líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Si se desea pueden estar esterilizados y/o contener materias auxiliares, como agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras materias de utilidad terapéutica.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 1

25. Se calientan durante 15 horas, en condiciones de reflujo, 25 g de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hi-



361423

droxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 250 cc de ácido clorhídrico etanólico al 30%. Después de evaporación bajo presión reducida, se disuelve en agua la mezcla reaccional, se la lava con éter y se la alcaliniza con solución diluida de sosa cáustica.

5. Se sacude la solución con éter, se la evapora hasta sequedad y se convierte la mezcla oleosa residual de isómeros de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en su clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico metanólico. Después de recristalización en acetona, se obtiene primeramente el clorhidrato del isómero alfa, que funde a 231-233°C. De las aguas madres se obtiene, por cristalización en metanol/éter, un producto constituido por 94% del clorhidrato del isómero beta. Este compuesto funde a 180-183°C.

El 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno empleado como

15. material de partida puede prepararse así:

Se calientan durante 4 horas en condiciones de reflujo 50 g de ácido 2-(2,4-diclorofenetil)-benzoico y 100 cc de cloruro de tionilo. Después de evaporación bajo presión reducida, el cloruro de ácido obtenido se disuelve en 500 cc de disulfuro de carbono y se le añade a gotas a una solución hirviente de 70 g de cloruro de aluminio en 1000 cc de disulfuro de carbono. Después de 4 horas de ebullición, se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida, se la hidroliza con hielo y se la sacude con éter. Se lava la fase eterea con agua, con solución

20. 2-n de sosa cáustica y otra vez con agua, se la seca y se la evapora. La 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-

361423



-5-ona bruta resultante se cromatografía en 300 g de gel de sílice con benceno, después de lo cual funde a 108-110°C.

- Se calientan en reflujo 4,5 g de aleación de Gilman con 50 cc de éter absoluto, provisto de una pizca de yodo, y
5. 0,5 cc de yoduro de metilo. A continuación se añade a gotas, de manera que se mantenga reflujo lento, una solución de 20,5 g de cloruro de dimetilaminopropilo en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta la mezcla en condiciones de reflujo por 2 horas más y a la suspensión obtenida, enfriada hasta 0°C, se
10. añade a gotas en el curso de 15 minutos una solución de 27,7 g de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se agita el conjunto a la temperatura ambiente por 12 horas, y a continuación se enfría la mezcla reaccional hasta 0°C y se la hidroliza con 26 cc de
15. solución saturada de cloruro amónico. Se filtra el conjunto, se le lava con cloruro de metileno, se seca el filtrado con sulfato sódico y se le evapora bajo presión reducida. La substancia bruta residual, recristalizada en 300 cc de éter de petróleo de ebullición alta, da 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, que pasa inmediatamente a la elaboración ulterior.
- 20.

EJEMPLO 2

- Se mezclan 23,5 g de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-hidroxi-5H-[a,d]ciclohepteno con 19
25. g de fósforo rojo, 320 cc de ácido acético glacial y 100 cc de



- ácido yodhídrico de densidad 1,75 y se calienta la mezcla durante 4 horas a 115°C en atmósfera de argón. Luego se la filtra en caliente. Con el enfriamiento se obtiene el clorhidrato de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, que se disuelve en agua. Por adición de sosa cáustica 2-n se libera la base correspondiente, que se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo es un aceite amarillo, que se convierte en el clorhidrato cristalino de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno por adición de ácido clorhídrico etanólico y éter. El producto es hidrosκόpico y funde a 166-169°C.

EJEMPLO 3

- Se calientan durante 2 horas en condiciones de reflujo 4,1 g de 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 100 cc de ácido clorhídrico etanólico al 30%. Después de evaporación bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua, se lava con éter, se alcaliniza con sosa cáustica y se recoge en éter.
- Después de evaporar éste, queda 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en forma de un aceite, que se disuelve en benceno, se purifica por filtración en 50 g de óxido de aluminio (de actividad II) y se convierte en el clorhidrato, el cual, después de recristalización en metanol/éter, funde a 234-235°C.



361423

El 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno utilizado como compuesto de partida se prepara así:

5. Se funden 18,2 g de anhídrido de ácido 3-cloro-ftálico y 20,5 g de ácido (2-cloro-fenil)-acético junto con 0,5 g de acetato sódico. Se vierte la fusión en 120 cc de etanol, agitando, se enfría y se filtra. La mezcla obtenida de los dos isómeros ftalida de 4-cloro-3-(2-clorobencilideno) (A) y ftalida de 7-cloro-3-(2-clorobencilideno) (B) funde a 10. 159-190°C. La separación se efectúa por recristalización en acetona. El isómero A deseado se precipita con pureza superior al 96% y funde a 204-209°C.

15. 53 g del isómero A así obtenido se calientan durante 24 horas, en atmósfera de argón, junto con 40 g de fósforo rojo en 30 cc de ácido yodhídrico de densidad 1,75. Después de enfriar la mezcla reaccional, se le añaden 400 cc de agua, se filtra y se lava con agua. Se disuelve el residuo en 20. sosa cáustica 2-n caliente y se filtra la solución una vez más para separar el fósforo residual. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y se le extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. La ftalida de 4-cloro-3-(2-clorobencilo) obtenida funde, después de recristalización en acetona/éter de petróleo de punto de ebullición bajo, a 25. 129-130°C.



361423

32,5 g de la ftalida de 4-cloro-3-(2-clorobencilo) se disuelven en una solución de 14 g de hidróxido potásico en 350 cc de agua. Después de evaporar la mezcla reaccional bajo presión reducida, se obtiene benzoato potásico de 5. 3-cloro-2-(2-cloro- α -hidroxi-fenetilo), en forma de una espuma sólida.

48,6 g del benzoato potásico de 3-cloro-2-(2-cloro- α -hidroxi-fenetilo) se disuelven en 300 cc de sulfóxido de dimetilo y se calientan a 170°C en atmósfera de argón, durante 10. 3½ horas. Se vierte la mezcla reaccional en agua helada, se la acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Se obtiene ácido 3-cloro-2-(2-cloroestiril)-benzoico, que funde a 151-155°C. 15.

15 g del ácido 3-cloro-2-(2-cloroestiril)-benzoico se disuelven en 250 cc de ácido yodhídrico de densidad 1,75 y se agita la solución con 2 g de fósforo rojo a 125°C y en atmósfera de argón durante 24 horas. Después de la adición de 200 cc de agua, se filtra la mezcla reaccional y se disuelve el residuo, con calentamiento, en solución de hidróxido sódico al 50%. Se filtra la solución para separar los residuos de fósforo, se la lava con éter, se la acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Se obtiene ácido 20. 25.

361423



3-cloro-2-(2-clorofenetil)-benzoico, fundente a 137-139°C.

Se calienta a 120°C 50 g de ácido polifosfórico. Se añaden 7 g de ácido 3-cloro-2-(2-clorofenetil)-benzoico en atmósfera de argón y se calienta la mezcla reaccional a 150°C durante 5 horas. Luego se vierte la mezcla reaccional en hielo y se la extrae con benceno. El extracto bencénico se lava sucesivamente con sosa cáustica 2-n y con agua, se soca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Se obtiene 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, que, después de recristalización en acetona/éter de petróleo de punto de ebullición bajo, funde a 185-187°C.

15. Empleando 1,1 g de alcaación de Gilman, 5,3 g de cloruro de dimetilaminopropilo y 3,4 g de 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona y siguiendo las indicaciones que se han expuesto en el ejemplo 1, se obtiene 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto, en forma de un aceite amarillo, que pasa inmediatamente a la elaboración ulterior.

EJEMPLO 4

20. Preparación de pastillas de la composición siguiente:



361423

	clorhidrato de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-propil)-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno	28,05 g
	lactosa	110 g
5.	almidón de maiz	57,95 g
	talco	3,40 g
	estearato de magnesio	<u>0,6 g</u>
		200,00 g

Se mezclan los ingredientes íntimamente entre sí y se exprimen en pastillas de 200 mg cada una. A continuación se recubren las pastillas con etilcelulosa y Carbowax.

EJEMPLO 5

15. Preparación de pastillas de la composición siguiente:

	clorhidrato de 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-propiliden)-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno	28,05 g
	lactosa	110 g
20.	almidón de maiz	57,95 g
	talco	3,40 g
	estearato de magnesio	<u>0,6 g</u>
		200,00 g

= 40 =

14



361423

Se mezclan los ingredientes íntimamente entre
sí y, por compresión, se forman pastillas de 200 mg cada
una. A continuación se recubren las pastillas con etilce-
lulosa y Carbowax.

**POOR
QUALITY**

14 DI

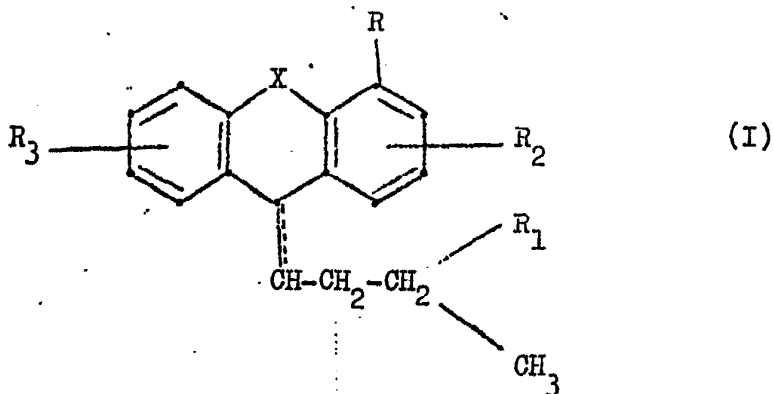


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisional de la solicitud de patente de invención nº 346.885 del 7 de noviembre de 1967.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de aminas tríciclicas de la fórmula general

10.



15. on la que

R₁ significa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo,

R significa un átomo de cloro o de fluor,

14 DIC



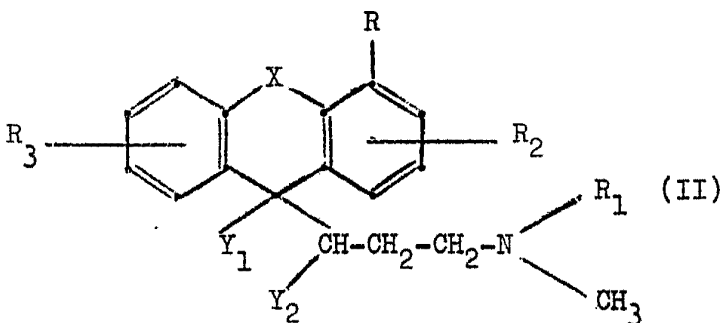
R₂ y R₃ significan cada uno un átomo de hidrógeno, de cloro o de flúor (pero uno a lo menos de los símbolos R₂ y R₃ es cloro o flúor) y

X significa un grupo de etileno o un grupo (eventualmente substituido por un átomo de halógeno) de vinileno,

mientras que el enlace de trazos puede estar hidrogenado,

y de sales de estos compuestos, caracterizado:

10. por reducirse o deshidratarse un compues_to de la fórmula general



15.

en la que

R₁, R, R₂, y R₃ y X tienen el mismo significado expuesto antes, mientras que uno de los símbolos

20.

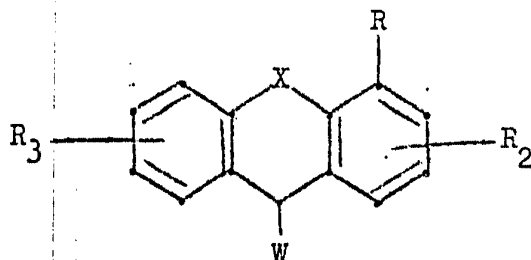
Y₁ y Y₂ significa un átomo de hidrógeno y el otro significa un grupo hidroxílico;

o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



5.



III

en la que

R, R₂, R₃ y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que

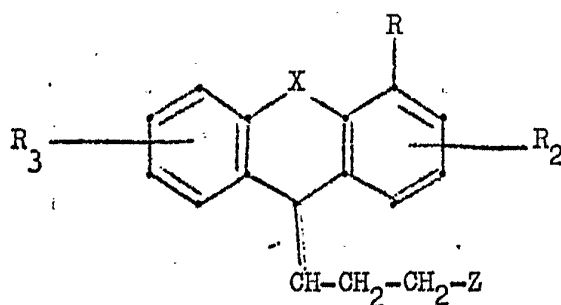
W significa un átomo de halógeno,

10. con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio;

o bien

por tratarse un compuesto de las fórmulas general .

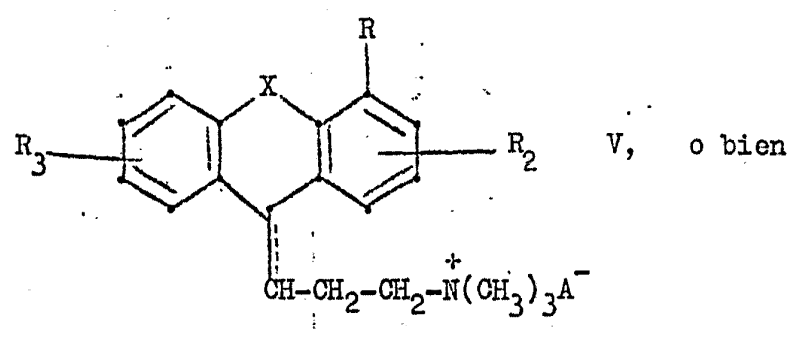
15.



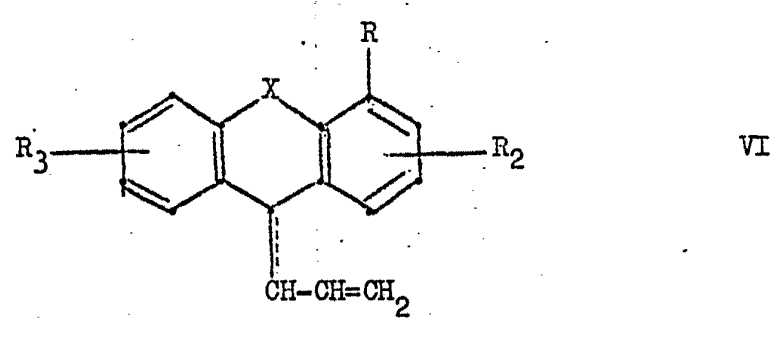
IV,

361423

14. D1



5.



10.

en las que

R₁, R₂ y R₃, X y los enlaces de trazos tienen el significado expuesto antes,

Z representa un átomo de halógeno o un radical sulfoniloxílico substituido y

15.

A representa el anión de un ácido,

361423

14

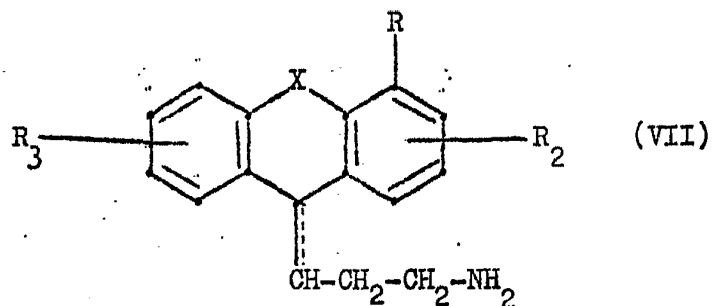


con metilamina o dimetilamina;

o bien

por metilarse una amina primaria de la fórmula general

5.



10.

en la que

R, R₂, R₃, X y el enlace de trazos tienen el significado indicado antes;

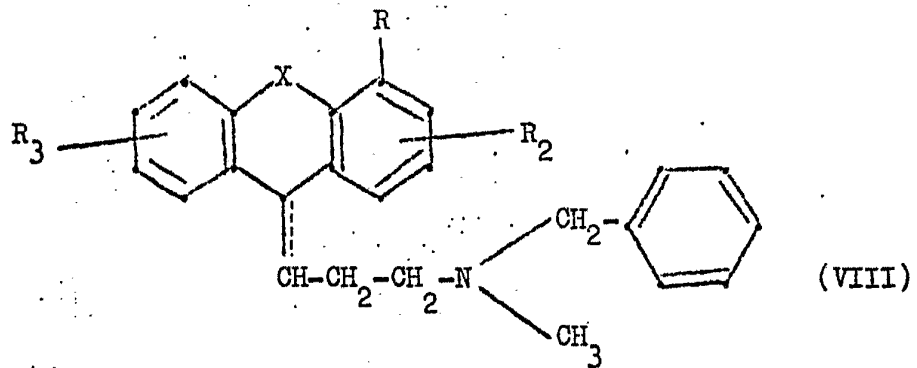
o bien

por desbencilarse un compuesto de la fórmula general

74
361423



5.



en la que

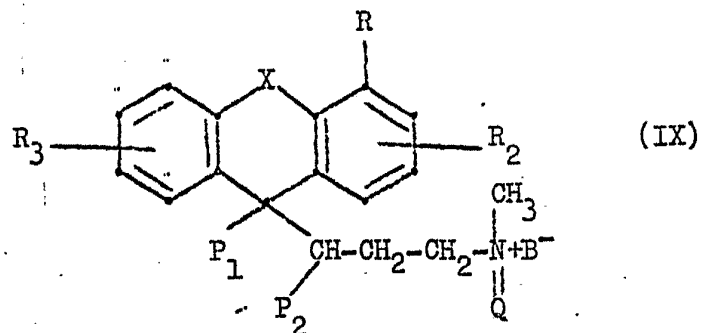
R, R₂, R₃, X y el enlace de trazos tienen el significado expuesto antes;

10.

o bien

por tratarse un compuesto de la fórmula general

15.



en la que

361423

14 DIC 1950



R, R₂, R₃ y X tienen el significado expuesto antes,
uno de los símbolos

P₁ y P₂ significa un átomo de hidrógeno,
mientras el otro significa un átomo de hidrógeno o un
grupo hidroxílico, o bien

5.

(P₁ y P₂ juntos, representan un enlace adicional,

Q significa un radical de un aldehído y

B significa el anión de un ácido,

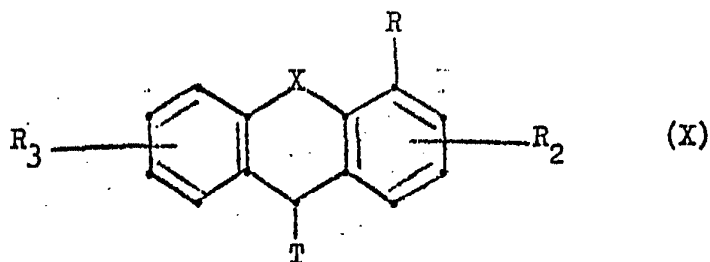
con ácido acuoso, a temperatura elevada;

o bien

10.

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

general



15.

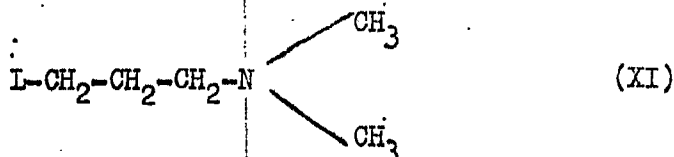
en la que

R₁, R₂, R₃ y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que

T significa un átomo de metal alcalino,

20.

con un compuesto de la fórmula



14 Dic 1950

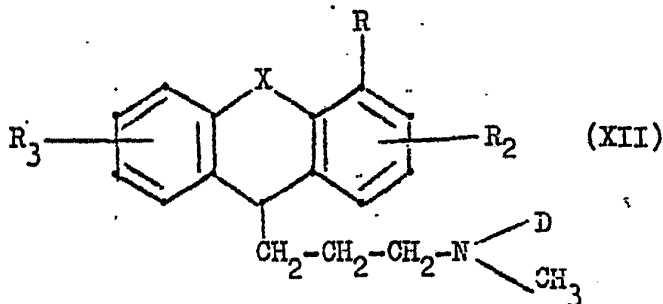
361423

on la que

L significa un átomo de halógeno o un radical sulfonilo substituido;

o bien

- 5. por disociarse hidrolíticamente un compuesto de la fórmula general.



en la que

R, R₂, R₃ y X tienen el mismo significado expuesto antes, mientras que

15.

D significa un grupo acílico o un grupo carboxílico esterificado,

después de lo cual, en cualquier orden de sucesión, se metila, si se quiere, un compuesto metilamínico obtenido,

20.

se transforma, si se quiere, por desmetilación, un compuesto dimetilamínico obtenido en un compuesto monometilamínico, se convierte, si se quiere, un grupo X insustituido en un grupo vinilónico substituido por halógeno, se deshidrogena, si se quiere, un compuesto 10,11-dihidro obtenido, se aíslan los isómeros geométricos, si se quiere, de una mezcla

25.



14 DIC

361423

isomérica obtenida y se transforma una base obtenida, si se quiere, en una sal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que R representa cloro.
5. 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que R_2 representa cloro en la posición 3 y R_3 representa hidrógeno.
10. 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que R_2 representa hidrógeno y R_3 representa cloro en la posición 9.
15. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y, si se desea, aislarse de la mezcla isomérica obtenida los isómeros geométricos.
20. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por reducirse 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno o por hacerse reaccionar un 1,3-dicloro-10,11-dihidro-5-halo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

= 50 =

361423⁴ DIC. 1968



terizado por deshidratarse 1,9-dicloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetil-aminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

8. Procedimiento para la preparación de aminas tricíclicas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 50 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a, 14 de Diciembre de 1.968

P. a.

JAIME ISERN

P. P.

Proced. 1.968 EST. PADILLA