

389533



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

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6287/B/I

3700/RA/HW.

Memoria Descriptiva

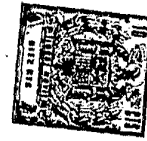
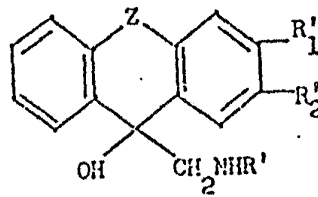
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE
5H-DIBENZO[a,d]CICLOHEPTENO 5-SUBSTITUIDO.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para la producción de derivados de 5H-
dibenzo[a,d]ciclohepteno 5-substituido, de fórmula I,

389533



I

en donde Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R' significa un átomo de hidrógeno, el radical amino, o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cada una de

R'_1 y R'_2 , que pueden ser iguales o diferentes,

significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alcoxi de 1 a

3 átomos de carbono, con la condición de

que por lo menos una de R'_1 y R'_2 tenga

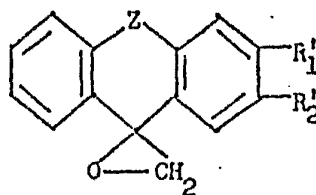
un significado que no sea hidrógeno e

cuando R significa un radical alquilo de

1 a 4 átomos de carbono, cada una R'_1 y R'_2

no significa un átomo de hidrógeno,

caracterizados mediante reacción de un compuesto de fórmula II,



II

15 con un compuesto de fórmula III,



III

teniendo Z, R' , R'_1 y R'_2 los significados arriba indicados.



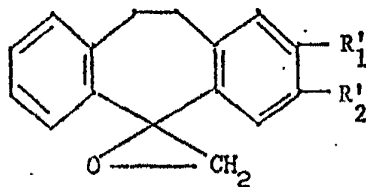
389533

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 50° a 180°C, preferentemente 80° a 130°C. El procedimiento puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, p.ej. etanol o propanol. Sin embargo, puede emplearse
5 alternativamente un exceso del compuesto de fórmula III, particularmente cuando éste es hidracina, con el fin de proporcionar el medio de reacción. Si se desea, el procedimiento puede efectuarse bajo presión, p.ej. con el fin de mantener el compuesto de fórmula III en
10 su fase líquida.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse mediante las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula II, en donde la posición 10,11 es no saturada, y la preparación de los mismos, son conocidos
15 (p.ej. J.Med.Chem. 10, 633), o pueden prepararse en forma conocida a partir de materiales disponibles.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula IIa,



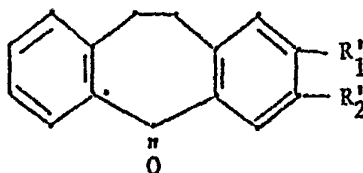
IIa

en donde R'1 y R'2 tienen los significados arriba indicados,



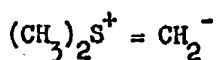
389533

pueden producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R₁ⁿ y R₂ⁿ tienen los significados arriba indicados, con metiluro de dimetilsulfonio de fórmula VII,



VII

5 en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la
reacción. El procedimiento se efectúa convenientemente a una tempera-
tura de 0° a 40°C, usándose convenientemente dimetilsulfóxido o un
éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano como disolvente. El
compuesto de fórmula VII es algo inestable y, por lo tanto, se
prepara preferentemente in situ. Este puede prepararse en la forma
10 usual mediante reacción de yoduro de trimetilsulfonio, preferente-
mente en dimetilsulfóxido, con una solución del carbanion de metil-
sulfonilo en tetrahidrofurano, bajo una atmósfera inerte, p.ej.
nitrógeno, y a una temperatura de 0° a 10°C, preferentemente 0° a 5°C.
La solución del carbanion de metilsulfonilo puede producirse en la
15 forma usual mediante reacción de hidruro de sodio con dimetil-
sulfóxido a una temperatura elevada, y disolución del producto de la
reacción en tetrahidrofurano.

Los compuestos resultantes de fórmula IIIa pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. Sin embargo,



389533

algunos de estos compuestos son algo inestables y, por lo tanto, es preferible usarlos inmediatamente en el procedimiento.

El compuesto 10,11-dihidro-espiro(dibenzo[a,d]ciclohepten-5,2'-oxirano) puede producirse en forma análoga a la arriba descrita para los compuestos IIa, a partir de 10,11-dihidro-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona y el compuesto de fórmula VII.

En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual. Las formas de sal de adición de ácido pueden convertirse en formas de base libre en la forma usual.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad sedante del sistema nervioso central, demostrada por una inhibición de los ataques inducidos químicamente en ratones al aplicarse los compuestos en forma intraperitoneal [siendo el método básico aquel de Orloff et al., Proc.Soc.Exp.Biol. 70, 254 (1949)], y por una inhibición de la convulsión máxima inducida por el electrochoque en ratones al aplicarse los compuestos en forma intraperitoneal [siendo el método aquel de Toman et al., J.Neurophysiol. 9, 231 (1946)]. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado, por ejemplo, como agentes anti-convulsivos, p.ej. en el tratamiento de epilepsias tales como grand mal y ataques psicomotores.



389533

Una dosificación diaria adecuada indicada es de aprox.

75 mg a aprox. 1000 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 20 mg a aprox. 500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

5

Los compuestos pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable.

Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas,

10

y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen

aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales,

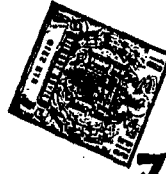
15

por ejemplo diluyentes inertes tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido algínico, aglutinantes, por ejemplo

almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden

20

elaborarse sin revestimiento o pueden ser revestidas mediante las técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción

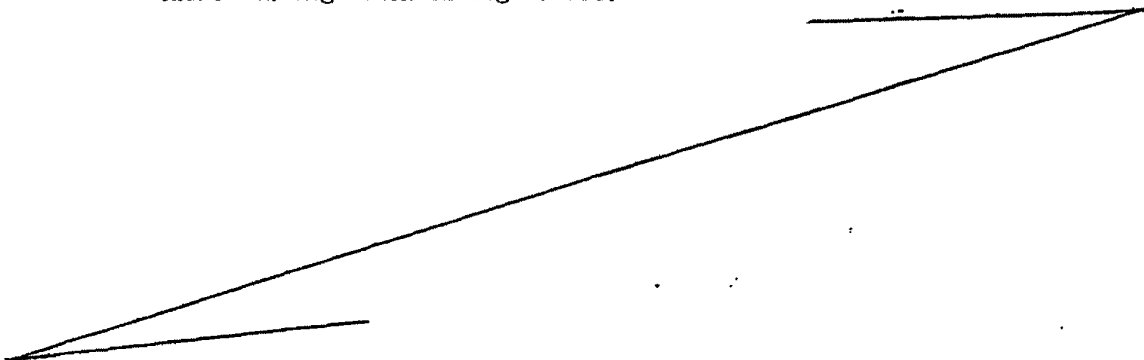


389533

sostenida durante un período más prolongado. Semajantemente, las sus-
pensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en
mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la pre-
paración de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión
5 (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación
(lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana poli-
oxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las
cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un
diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de
10 calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el
punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son compo-
siciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de
base libre o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente
15 aceptables, cuyas formas de sal poseen el mismo orden de actividad
como las formas de base libre. Entre las formas de sal adecuadas se
incluyen las formas de fumarato, clorhidrato, maleato, formato,
acetato, sulfonato, metanosulfonato y malonato.

Una formulación representativa es una tableta preparada
20 mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que con-
tiene los ingredientes siguientes:

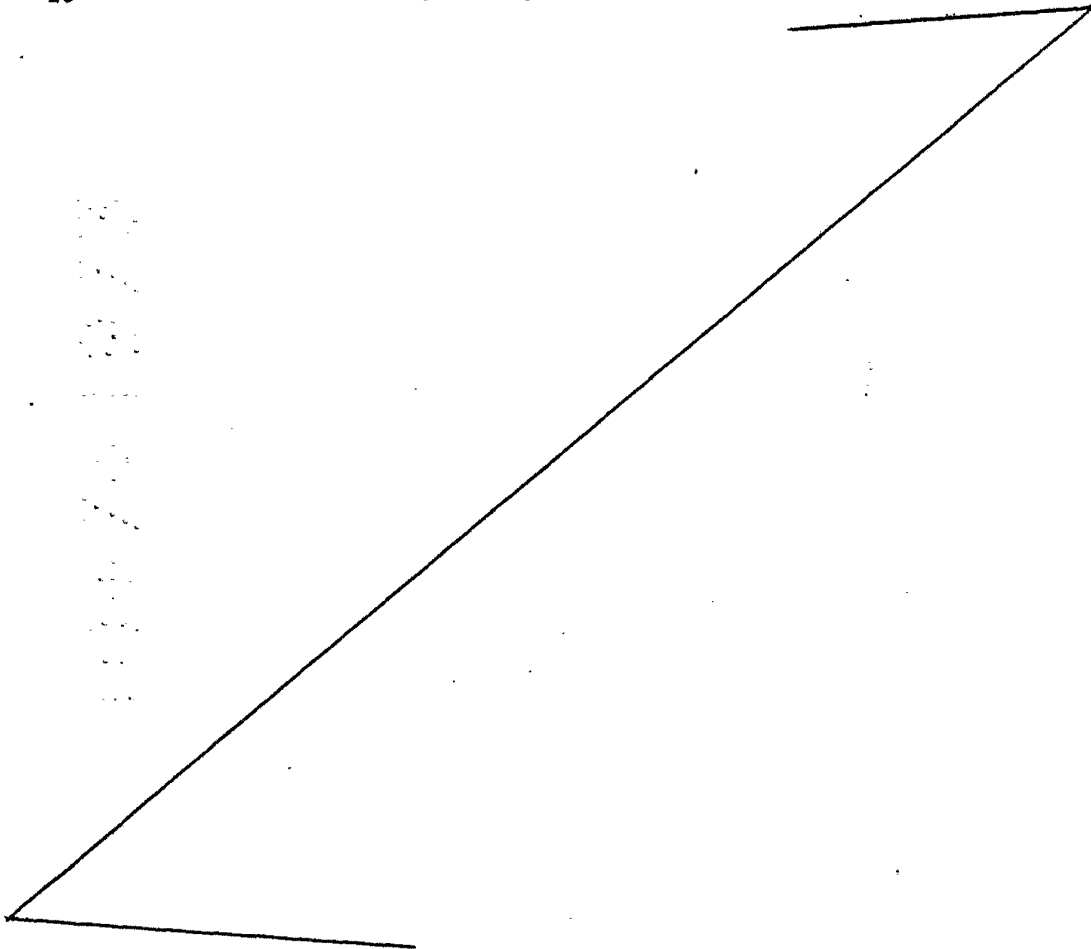


**389533**IngredientePartes por peso

	Compuesto de fórmula I, por ejemplo 5-aminometil-7-cloro-5H-dibenzo[a,d]- ciclohepten-5-ol.	50
5	Tragacanto	2
	Lactosa	34,5
	Almidón de maíz	5
	Talco	3
	Estearato de magnesio	0,5

10

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.





389533

EJEMPLO 1: 5-Hidracinometil-7,8-dimetoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-

5-ol

a) 7,8-Dimetoxi-espiro(dibenzo[a,d]ciclohepten-5,2'-oxirano)
(compuesto II)

5 Hidruro de sodio (0,85 g) se lava 3 veces con éter
diético y luego se añade a 23 cc de dimetilsulfóxido (destilado).
La mezcla resultante se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno,
sobre un baño de aceite, a 65°C durante 45 minutos, y se trata
mediante la adición de 23 cc de tetrahydrofurano (destilado). La
10 mezcla se enfría hasta 0°C y se le añade, con agitación, una
solución de 3,7 g de yoduro de trimetilsulfonio en 23 cc de dimetil-
sulfóxido y 8 cc de tetrahydrofurano, de tal modo que la temperatura
no exceda 5°C. La mezcla se agita durante un minuto y se le añade una
solución de 2,4 g de 7,8-dimetoxi-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en
15 10 cc de tetrahydrofurano, de tal modo que la temperatura no exceda
5°C. La mezcla se agita luego durante 30 minutos a 0°C y durante
3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte luego sobre
300 cc de hielo/agua, se raspa y se deja reposar en un refrigerador
durante 1 hora. El precipitado resultante se lava una vez con agua,
20 una vez con alcohol y dos veces con éter diético y se recristaliza
de etanol para obtener el compuesto del título con un P.F. de
180-183°C.



389533

b) 5-Hidracinometil-7,8-dimetoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

Una mezcla de 2,3 g de 7,8-dimetoxi-espiro(dibenzo[a,d]-ciclohepten-5,2'-oxirano) y 20 cc de hidracina anhidra se calienta al reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se vierte sobre 200 cc de hielo/agua y el precipitado resultante se separa mediante filtración, se lava con agua, se seca mediante succión y se cristaliza de cloruro de metileno/metanol/heptano para obtener el compuesto del título con un P.F. de 180-183°C.

EJEMPLO 2: 5-Hidracinometil-7-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol

a) 7-Cloro-espiro(dibenzo[a,d]ciclohepten-5,2'-oxirano)
(compuesto II)

Hidruro de sodio (0,85 g) se lava 3 veces con éter dietílico y luego se añade a 23 cc de dimetilsulfóxido (destilado). La mezcla resultante se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno, sobre un baño de aceite, a 65°C durante 45 minutos, y se trata mediante la adición de 23 cc de tetrahidrofurano (destilado). La mezcla se enfría hasta 0°C y se le añade, con agitación, una solución de 3,7 g de yoduro de trimetilsulfonio en 23 cc de dimetilsulfóxido y 8 cc de tetrahidrofurano, de tal modo que la temperatura no exceda 5°C. La mezcla se agita durante un minuto y se le añade una solución de 2,4 g de 7-cloro-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 10 cc de tetrahidrofurano, de tal modo que la temperatura no exceda



5°C. La mezcla se agita luego durante 30 minutos a 0°C y durante
1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vierte luego sobre 200 cc
de hielo/agua y el precipitado resultante se extrae con 200 cc de
pentano, se lava 10 veces con agua y 1 vez con salmuera saturada, se
5 seca sobre sulfato de sodio y se evapora con el fin de obtener un
aceite del compuesto del título.

b) 5-Hidracinometil-7-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

Al aceite recién preparado que resulta de la sección a)
que antecede, se le añaden inmediatamente 20 g de hidracina anhidra
10 y la mezcla se calienta al reflujo durante 1 hora. La mezcla se
vierte sobre 200 cc de hielo/agua y el precipitado resultante se
separa mediante filtración, se lava con agua y se cristaliza de
éter dietílico para obtener el compuesto del título con un P.F. de
119-122°C.

15 EJEMPLO 3:

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma
análoga al Ejemplo 1 ó 2, y empleando materiales iniciales
apropiados en cantidades aprox. equivalentes:

20 5-aminometil-7-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, P.F. 88-91°C,
cristalización de éter dietílico/pentano;

5-aminometil-7,8-dimetoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol,
P.F. 126-129°C, cristalización de cloruro de metileno/
éter dietílico/pentano.



389533

EJEMPLO 4: 5-Metilaminometil-7,8-dimetoxi-10,11-dihidro-
5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol,

a) 7,8-Dimetoxi-10,11-dihidro-espiro(dibenzo[a,d]ciclohepten-
5,2'-oxirano).

5 (Compuesto II)

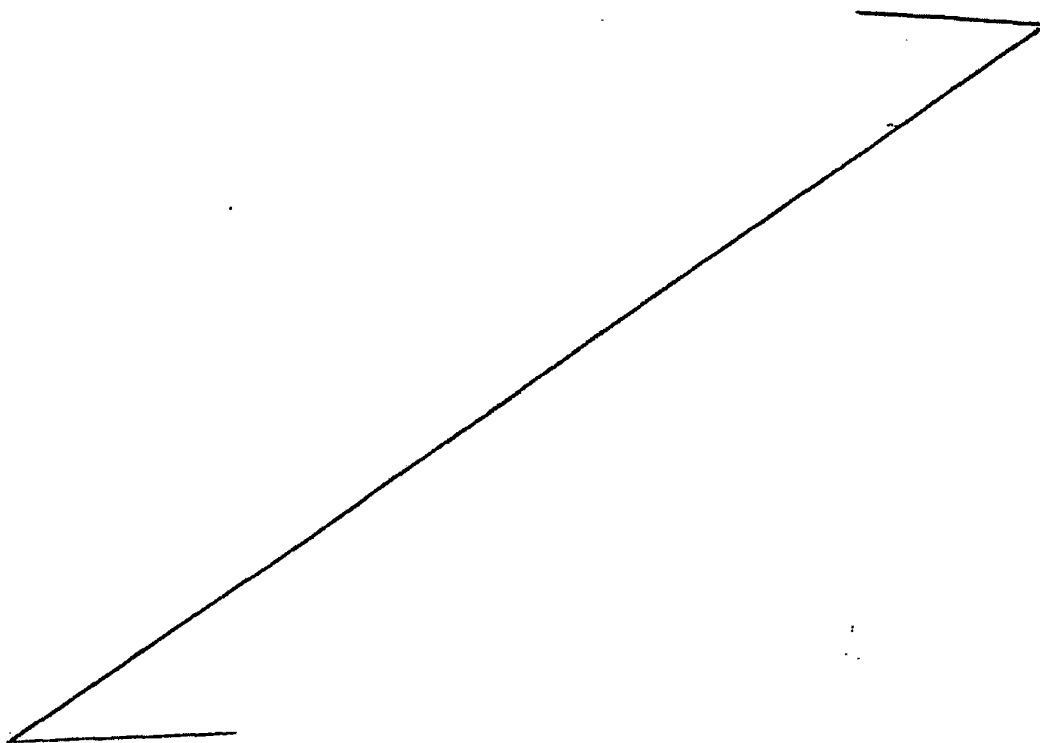
Una mezcla de 1,1 g de hidruro de sodio (al 57 %) y 30 cc de dimetilsulfóxido anhidro se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 45 minutos, y la mezcla resultante se trata mediante la adición de 30 cc de tetrahidrofurano y luego se enfria hasta 0°C. Luego se añade por gotas y con agitación una solu-
10 ción de 4,8 g de yoduro de trimetilsulfonio en 30 cc de dimetil- sulfóxido y 10 cc de tetrahidrofurano. Luego se añaden 27 g de 7,8-dimetoxi-10,11-dihidro-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 10 cc de tetrahidrofurano, mientras se mantiene la temperatura por debajo
15 de 5°C. La mezcla resultante se agita a 0°C durante media hora y luego a temperatura ambiente (20°C) durante 2 horas y luego se vierte sobre 30 cc de hielo/agua. La mezcla resultante conteniendo material precipitado se extrae con pentano, se lava 5 veces con agua y 1 vez con solución saturada de cloruro de sodio, se seca y se
20 evapora hasta un aceite, el que cristaliza al reposar para propor- cionar el compuesto del título con un P.F. de 85-88°C.



389533

b) 5-Metilaminometil-7,8-dimetoxi-10,11-dihidro-
5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

Una mezcla de 4,7 g de 7,8-dimetoxi-10,11-dihidro-
espiro(dibenzo[a,d]ciclohepten-5,2'-oxirano), 25 cc de metilamina
5 y 16 gotas de metanol se calienta en un tubo de Carius a 120°C
durante 24 horas, y luego se extrae dentro de ácido cítrico
0,5 molar. El líquido resultante se basifica con solución de
hidróxido de sodio al 25 %, se extrae con éter dietílico, se lava
con solución saturada de cloruro de sodio, se seca y se evapora en
10 vacío. El aceite resultante se disuelve en 5 cc de etanol y se
añaden 370 mg de ácido maleico y luego se añade éter dietílico
y se raspa. El precipitado resultante se lava con éter dietílico
para obtener el compuesto del título, en forma de maleato,
con un P.F. de 177-178°C.

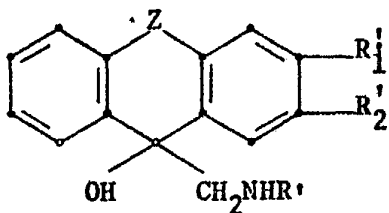




NOTA

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. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 26 de marzo de 1970, bajo el número 23.077; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 5H-DIBENZO [a,d]CICLOHEPTENO 5-SUBSTITUIDO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de derivados de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno 5-substituido, de fórmula I,

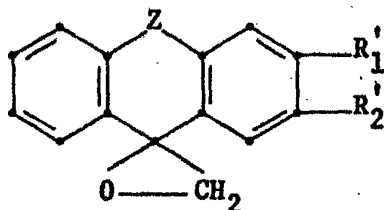


I

en donde Z significa el radical -CH=CH- o -CH₂-CH₂-, R' significa un átomo de hidrógeno, el radical amino, o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cada una de R'₁ y R'₂, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo, o un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, con la condi-



5. ción de que por lo menos una de R_1' y R_2' tenga un significado que no sea hidrógeno y cuando R significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cada una R_1' y R_2' no significa un átomo de hidrógeno, caracterizado mediante reacción de un compuesto de fórmula II,



II

con un compuesto de fórmula III,



III

10. teniendo Z, R' , R_1' y R_2' los significados arriba indicados, convenientemente a una temperatura de 50° a 180° C, preferentemente 80° a 130° C.

15. 2.- Procedimiento para la producción de derivados de 5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno 5-substituido, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 JUL. 1973

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmados L. Gasta Fernández