



Scherico Ltd.
Caso 832

- 1 -

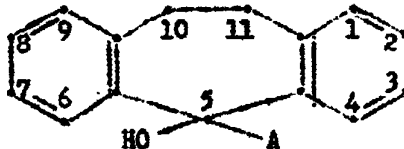
283464

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL 10,11-DIHIDRO-5[H]-DIBENZO-[a,d]-CICLOHEPTENO", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., domiciliada en LUCERNE, (Suiza), Falkengasse 2.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Ya se había preparado con anterioridad ciertos compuestos de la clase definida por la siguiente fórmula general:



5.

10.

15.

40%

FD/MS

donde A representa un radical no aromático saturado que tiene más de 2 átomos de carbono y con grupos amino terciario, pudiendo contener una doble unión adicional en la posición 10(11) pudiendo estar substituido en el núcleo por grupos alquilo, aralquilo, arilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, alquiloxilo, alquiltio, aralquiltio, ariltio, halo, acilo, amino, hidroxilo y/o carboxilo, inclusive las correspondientes bases derivadas de las definidas más arriba por deshidratación e incluso los productos de hidrogenación de estas bases deshidratadas, y también sales de adición de ácido y sales cuaternarias de la clase entera. Además, se sabe que estos compuestos pueden ejercer múltiple actividad sobre el sistema nervioso central, habiéndose

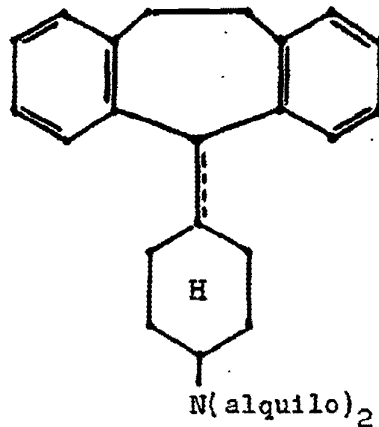
283464 283464



dose mencionado en particular la de potenciadora de narcosis, adrenolítica, sedativa, antihistamínica, antiemética, antipirética e hipertérmica. Sin embargo, se describió específicamente con anterioridad solo los compuestos de la clase definida más arriba, en que A representa una cadena alifática substituida por un grupo amino terciario.

Se comprueba que los compuestos tipo I, de la fórmula general I:

10.



(2)

15.

N(alquilo)₂

20.

en que la línea de puntos representa una doble unión facultativa, incluso los compuestos que tienen además substituyentes usuales en el sistema 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno bajo la forma de bases libre y sus sales, son en especial útiles para tratar psicoterapéuticamente los estados depresivos. Entre estos compuestos se prefiere el 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, el correspondiente compuesto 5(1')-dehidro, o sea el 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, y sus sales; entre estas últimas, son de particular importancia los clorhidratos.

25.

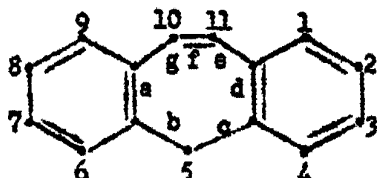
30.

Para el sistema de anillo condensado de los compuestos aquí descritos, se usa una nomenclatura recientemente introducida, derivada del compuesto emparentado, con la numeración de las posibles posiciones de los



283464

substituyentes y de los lados del anillo cicloheptano "central" :

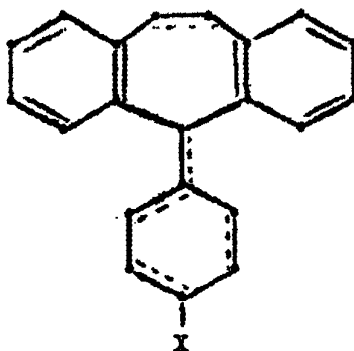


El compuesto emparentado se denomina "5[R]-dibenzo-[a,d]-ciclo-

5. hepteno". Los compuestos de la presente invención que no contienen doble unión en la posición 10(11), se denominan correspondientemente derivados del 10,11-dihidro-5[R]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno. Los derivados 5-(4'-di-
alquilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[R]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno de la presente invención existen bajo dos formas isoméricas, que aquí se de-
10. nominan "forma cis" y "forma trans", con lo cual no se determina nada final con respecto a la naturaleza de este isomerismo. Se comprenderá que la presente invención incluye tanto los isómeros "cis" como los isómeros "trans", como así también las mezclas de ambos isómeros mencionados, aunque las investigaciones hechas hasta ahora sugieren que los compuestos "cis" son al-
15. go superiores a los compuestos "trans" con respecto a su actividad.

Estos compuestos, definidos más arriba, que tienen actividad antidepresiva de acuerdo con la presente invención, pueden prepararse por cualquier método conocidos. En particular, se los obtiene mediante un procedimiento que consiste en someter, en una sola etapa o en varias etapas en
20. sucesión arbitraria, un compuesto del tipo II, o sea de la fórmula general II:

283464



(II),

5.

donde las líneas de puntos representan dobles uniones facultativas y X es un grupo dialquilamino o una agrupación Y transformable a un grupo de esta clase en una manera conocida, inclusive los compuestos que contienen substitu-

10.

substituyentes Z que pueden eliminarse en manera conocida y/o que contienen los substituyentes usuales en el sistema 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, o un compuesto formalmente derivado de un compuesto del tipo II por adición de una molécula de agua a la doble unión que conecta ambas mitades del anillo, a hidrogenación y/o deshidratación, y/o cualquier agrupación Y es transformada al grupo dialquilamino, y/o cualquier substituyente Z es eliminado y/o cualquier substituyente usual deseado es introdu-

15.

cido en el sistema 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, y/o la base libre es transformada, si así fuera conveniente, a una de sus sales. Se comprenderá que en la precedente fórmula II, las dos dobles uniones en

20.

la posición 5(1') y en la posición 1(2') son mutuamente excluyentes teniendo en cuenta la teoría de la valencia.

En la práctica comercial, se da preferencia al siguiente procedimiento (que se describe como ejemplo para un compuesto preferido), en la preparación de los compuestos de la presente invención con unión 5(1') sa-



13464

- turada. Como compuesto de partida se use el 5-hidroxi-5-(p-dimetilamino-fenil)-10,11-dihidro-5[\overline{H}]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano, o el respectivo compuesto 10,11-dehidro, reduciéndose catalíticamente este compuesto de partida de manera que se obtiene de inmediato el compuesto deseado. Se puede preparar en la siguiente manera los necesarios compuestos de partida.
5. Se condensa 10,11-dihidro-5[\overline{H}]-dibenzo-[a,d]-cicloheptan-5-ona ó 5[\overline{H}]-dibenzo-[a,d]-cicloheptan-5-ona, respectivamente, con un derivado organo metálico, obtenido a partir de p-halo-dimetilanilina, y se hidroliza el complejo organo metálico así formado.
10. Otro procedimiento ventajoso comienza a partir de compuestos tales como el 5-(4'-dimetilamino-1'-hidroxi-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[\overline{H}]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano, deshidratándose primeramente este compuesto de partida. Si el producto final deseado es un compuesto tal como el 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-cicloheptano,
15. la síntesis queda así completa; en cambio, si se desea un producto final tal como el 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[\overline{H}]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano, se deberá llevar a cabo después la hidrogenación del producto precedente de deshidratación. La deshidratación e hidrogenación pueden llevarse también a cabo simultáneamente. Los compuestos de partida:
20. para el precedente procedimiento pueden obtenerse por condensación de un derivado del magnesio, litio o cinc, o un correspondiente derivado de otro metal alcalino o alcalinotérreo derivado (en el caso que se toma como ejemplo) de la 5[\overline{H}]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano, con 4-dimetilamino-ciclohexan-1-ona, seguido por hidrólisis del complejo organo metálico así formado.
25. mado.



3464

- Para la preparación de aquellos de los presentes compuestos que contienen una doble unión en la posición 5(1'), tales como el 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, un procedimiento ventajoso consiste en la deshidratación de los correspondientes compuestos 5-hidroxi-1'-H, tales como el 5-hidroxi-5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, pudiéndose obtener este último compuesto de partida, por ejemplo por hidrogenación del correspondiente derivado 5-(p-dimetilamino-fenilo) con grupo 5-hidroxioprotectado, seguido por regeneración del grupo 5-hidroxi.
- 5.
10. La deshidratación puede comenzarse también a partir de compuestos 1'-hidroxilo, tales como el 5-(1'-hidroxi-4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno.
- La reacción de condensación a que se hace referencia con respecto a la preparación de ciertos compuestos de partida preferidos, puede
15. llevarse fácilmente a cabo poniendo en contacto los reactivos entre sí, ya sea a la temperatura ambiente o de preferencia a temperaturas elevadas en un medio anhidro inerte, de preferencia en solventes orgánicos, tales como tetrahidrofurano, diaxano, éter, tolueno, xileno, cumeno, tetralina, y lo similar. Convenientemente se efectúa la reacción aproximadamente a la
20. temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.
- La deshidratación, llevada a cabo en algunos de los procedimientos preferidos mencionados más arriba, particularmente la deshidratación de los compuestos de partida obtenidos por condensación de compuestos
- 5-organo metálicos con dialquilamino-ciclohexanonas, puede efectuarse mediante técnicas convencionales, tales como calentamiento en presencia de
- 25.



283434

ácido clorhídrico alcohólico, ácido sulfúrico, cloruro de cinc, cloruro de fosforoxilo, y lo similar.

Se puede usar también técnicas convencionales para las hidrogenaciones que se llevan a cabo en algunos de los procedimientos preferidos pre-

5. cedentes. De preferencia, se hidrogena bajo presión la sustancia preferida en presencia de un catalizador, tal como óxido de platino o níquel Raney.

Las siguientes reacciones son otros ejemplos de procedimientos que pueden aplicarse en la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención (de los cuales es un ejemplo un compuesto preferido).

10. 1) Deshidratación de 5-(4'-alcoxi-1'-hidroxi-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-cicloheptenos que pueden obtenerse por condensación de 5-litio-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno con 4-alcoxi-ciclohexanonas, tales como la 4-metoxi-ciclohexanona, seguido por hidrogenación del intermediario 5-(4'-alcoxi-ciclohexenil)-10,11-dihidro-

15. dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, eliminación del grupo alcoxi por tratamiento con ácido bromhídrico, oxidación, y reacción del producto de oxidación, bajo condiciones reductivas, con dimetilamina;

20. 2) Reducción catalítica de 5-(p-dimetilamino-fenil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno a óxido de platino en presencia de ácido clorhídrico metanólico;

25. 3) Reducción de 5-(p-dimetilamino-fenil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno mediante metal litio en etilamina, seguido, si así fuera conveniente, por hidrogenación catalítica del 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno para obtener 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclo-



283434

heptano; y

- 4) Reducción catalítica (hidrogenación con hidrogenólisis concomitante) de 5-hidroxi-5-(p-anisil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano, que puede obtenerse por reacción de bromuro de p-anisil magnésio con 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-cicloheptan-5-ona, en presencia de óxido de platino y etanol, seguido por liberación del compuesto hidroxilo a partir del 4'-éter resultante, oxidación para obtener la respectiva cetona, y aminación reductiva de esta última con dimetilamina en presencia de níquel Raney.
- 5.

10. La conversión de las bases de acuerdo con la presente invención a sus sales, se efectúa en la manera usual por reacción con ácidos o agentes de cuaternización.

- Los siguientes Ejemplos I a V ilustran los métodos preferidos para preparar los compuestos preferidos de la presente invención. Se comprenderá que estos procedimientos pueden modificarse dentro del alcance de lo descrito más arriba y que se los puede aplicar también a otros compuestos de partida.
- 15.

EJEMPLO I

20. 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano

A) Preparación del compuesto de partida.

- Se agrega por porciones una solución de 40 g de p-bromo-dimetilanilina en 400 ml de éter anhidro a una suspensión de 2,75 g de munición de litio en 50 ml de éter. Se somete la mezcla a reflujo sobre baño de vapor con agitación durante 4 hr, tiempo después del cual se agrega una solución
- 25.



283464

de 20,8 g de 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-5-ona en 100 ml de éter, y se agita la mezcla de reacción calentándola sobre baño de vapor durante otras 4 hr, dejándola luego reposar durante la noche. Se descompono la mezcla de reacción, de color púrpura oscuro, mediante agua en-

5. friada con hielo y se extrae con éter el material orgánico, Se combina los extractos etéreos, y se los extrae completamente con ácido clorhídrico acuoso al 10 %, se combina estos extractos ácidos y se los hace básicos mediante amoníaco acuoso. Se extrae el producto, así precipitado, con cloroformo y se elimina dicho cloroformo por concentración sobre baño de vapor.
10. Se tritura el residuo de 5-hidroxi-5-(p-dimetilamino-fenil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno crudo, con éter de petróleo y se recristaliza el producto a partir de un volumen grande de hexano después de purificación mediante carbón vegetal activado "Dareo".

B) Preparación del producto deseado

15. En presencia de 0,5 g de catalizador óxido de platino en un hidrogenador Parr a la temperatura ambiente y a una presión inicial de hidrógeno de aproximadamente 4,3 atmósferas, 10 g de 5-hidroxi-5-(p-dimetilamino-fenil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno disuelto en 250 ml de etanol que contiene 2,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después
20. de separar por filtración el catalizador, se concentre el filtrado a sequedad y se disuelve el residuo en agua, haciéndolo básico con amoníaco acuoso. Se extrae el producto con cloroformo y, después de eliminar el cloroformo, se destila el producto bajo la forma de un aceite amarillo viscoso.

C) Resolución del producto en su dos isómeros

25. Se adsorbe sobre alúmina, en una columna cromatográfica, el des-



283464

tilado obtenido en la manera descrita más arriba. Se eluye la columna primeramente con un sistema solvente-pentano-benceno (95:5), y luego con un sistema solvente pentano-éter (50:50).

5. Se evapora a sequedad el eluato pentano-éter y se recristaliza el residuo a partir de hexano para obtener "trans"-5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, p.f. = 97-100°C.

10. Se evapora también a sequedad el eluato pentano-benceno, y se recristaliza el residuo a partir de hexano para obtener "cis"-5-(4'-dimetil-amino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5-[H]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano, p.f. = 90-91°C, después de recristalización adicional a 100-101°C.

EJEMPLO II.

15. Clorhidrato de 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano

20. Se agrega una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol a una solución que contiene 7,5 g de "trans"-5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, de punto de fusión 97-100°C, hasta precipitación completa. Se filtra el producto precipitado, se le lava con éter y se le recristaliza a partir de una mezcla 50:50 de etanol absoluto y éter absoluto, para obtener el clorhidrato, blanco y cristalino, de "trans"-5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, de punto de fusión 272-274°C.

25. Este clorhidrato cristaliza también con 1/2 molécula de agua de cristalización y un producto de esta



283464

clase tiene un punto de fusión de 274-275°C.

De manera semejante, el "cis"-5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno da el clorhidrato respectivo, de punto de fusión 272-273°C.

5. Mediante procedimientos análogos, ya conocidos por los entendidos en la materia, pueden prepararse otras sales de adición de ácido del 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, como las formadas a partir de ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico y análogos.
- 10.

EJEMPLO III.

5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno

15. A una solución de 2,5 g de metal sodio en 200 cc de etanol se añade una solución de 33,5 g de 5-hidroxi-5-(p-dimetilamino-fenil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno en 200 cc de etanol absoluto y se agita la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla agitada se añaden gota a gota 14,2 g de yoduro de metilo y se somete a reflujo durante 8 horas la mezcla resultante. Se evapora el alcohol en vacío, se suspende el residuo en agua y se la extrae con éter. Se seca y se evapora el disolvente etéreo y se recristaliza el residuo resultante a partir de metanol diluido.
- 20.
- 25.

El 5-metoxi-5-(p-dimetilamino-fenil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno así obtenido se disuelve en 150 cc de ácido acético glacial y se hidrogena



283464

a 50-60°C, en presencia de sodio (5%) sobre alúmina, a una presión de hidrógeno de unas 4,3 atmósferas, hasta absorberse la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por filtración la materia sólida y se evapora la solución hasta sequedad.

5.

Se añaden al residuo 150 cc de ácido bromhídrico al 48% y se somete a reflujo durante 24 horas la mezcla resultante; el disolvente se elimina por concentración en vacío.

Se disuelve en agua el residuo así obtenido, se le hace básico con hidróxido sódico y se extrae con cloroformo el producto de la reacción. Se elimina del extracto clorofórmico el disolvente y se destila el residuo, para obtener el deseado 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-[a,d]-ciclohepteno, de punto de ebullición 203-207°/1,5 Torr.

10.

15.

EJEMPLO IV

5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-
-[a,d]-ciclohepteno

Se añade una solución, compuesta de 12,7 g de n-butil-litio, 100 cc de éter y 100 cc de tetrahidrofurano, a una solución que contiene 19,2 g de 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno en 300 cc de tetrahidrofurano anhidro y se agita la mezcla reaccional durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución que contiene 12,7 g de 4-dimetilamino-ciclohexanona en 50 cc de tetrahidrofurano, se calienta la mezcla resultante sobre baño de vapor, durante 3 horas, y se deja la mezcla en reposo durante la noche.

20.

25.



3464

5. Se evapora el exceso de tetrahidrofurano, se añade ácido clorhídrico diluido (al 25%) y se separa la capa de ácido. Luego se añade hidróxido sódico para hacer básica la mezcla y se extrae con cloroformo. Después de evaporar el disolvente, se aísla por destilación a 220-230°C/1 Torr. el 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno.

EJEMPLO V

10. 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno

15. A 57,2 g de 4-dimetilamino-ciclohexanol disueltos en 150 cc de benceno anhidro se añade una solución de 61 g de cloruro de oxalilo disueltos en 100 cc de benceno. La mezcla resultante se calienta sobre un baño de vapor durante 2 horas. Se elimina en vacío el exceso de disolvente para que se produzca un residuo de color verde oscuro. Se disuelve el residuo en 250 cc de xileno y se añade la solución resultante a una solución, sometida a reflujo, de 130 g de trifenilfosfina disueltos en 500 cc de xileno anhidro. Se somete la mezcla resultante a reflujo durante 20. / 12 horas, se la enfría, se la filtra y la sal cuaternaria cristalina se lava sucesivamente con xileno y con éter y se deja secar al aire.

25. A una solución que contiene 37,4 g de bromuro de n-butilo en 500 cc de éter y a la que se han agregado 2,7 g de litio, se añaden 84 g de la sal cuaternaria secada al aire. Se agita la mezcla durante 1/2 hora y se

283464

añade gota a gota una solución etérea que contiene 48 g de 10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-5-ona. La mezcla resultante se somete a reflujo sobre un baño de vapor durante 12 horas. Luego se añade agua para descomponer la mezcla reaccional.

De la mezcla resultante se separa la capa orgánica y se la trata con ácido clorhídrico diluido (al 10%). Luego se añade amoníaco acuoso para neutralizarla y se extrae con cloroformo. Se lava con agua la solución clorofórmica y se elimina el exceso de disolvente. El producto se aísla por destilación, con lo que se obtiene el compuesto de este ejemplo, de punto de fusión 203-207°C/1,5 Torr.

A continuación se expone la manera de utilizar los compuestos de este invento: Hasta ahora, solo se había logrado un éxito moderado en el tratamiento psicoterapéutico de las depresiones en los mamíferos, con los compuestos antidepressivos conocidos. En particular, el éxito se había limitado a un porcentaje relativamente pequeño de estados de depresión. En consecuencia, existe necesidad de agentes que sean aplicables de manera más general, en particular de agentes que produzcan menos efectos secundarios autonómicos o neurológicos indeseables. Por lo tanto, una finalidad de este invento es proporcionar composiciones de esta clase.

Dichas composiciones, según el invento que aquí



283404

5. se expone, constan en esencia de compuestos del tipo I, puestos en forma apta para administración terapéutica; y particularmente del 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno en forma de la base libre y de sus sales, en mezcla con los vehículos farmacéuticos corrientes. Para lograr un efecto antidepresivo, se administra al individuo respectivo una cantidad terapéuticamente eficaz de estas preparaciones.

10. Empleando técnicas normalizadas y procedimientos normalizados, se evaluó primeramente en el ratón y luego en el perro la toxicidad de los compuestos preferidos de este invento, con resultados favorables.

15. Mediante técnicas de laboratorio y clínicas, se evalúa la actividad antidepresiva de estos compuestos en los mamíferos, comparándose la reacción, de un sujeto deprimido, frente a las composiciones de la presente invención, con respecto a la reacción del sujeto a los compuestos químicos conocidos que se sabe que tienen efecto antidepresivo. En particular, se usa ensayos tales como los que se describen o mencionan en el artículo de D.R. Maxwell y
20. H.T. Palmer en "Nature", 191 (1961), 84, y L.Stein y J. Seifter en "Science" 134 (1961), 286. De acuerdo con estos resultados se saca en conclusión que las composiciones de la presente invención, por su efecto sobre el sistema nervioso central, causan efectos estimulados y alteran el comportamiento de los sujetos deprimidos con pocos
25. efectos secundarios, y por lo tanto son útiles en el tratamiento psicoterapéutico de las depresiones causadas tanto por condiciones inducidas en el laboratorio como por estímulos diversos de la vida moderna.

Las dosis eficaces del ingrediente activo de la composición de la

17 DIC



283464

presente invención dependen naturalmente del compuesto específico aplicado, además de la severidad, la etapa, y las características individuales de cada caso, de manera que deben ser determinadas por el diagnosticador que atiende el caso. En general, para los compuestos más preferidos, una gama de dosis desde aproximadamente 0,1 a 15 mg /kg de peso del cuerpo por día constituye la gama completa, siendo una gama preferida aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg/día para la forma preferida de este ingrediente activo.

- Se puede usar los compuestos de la presente invención bajo la forma de preparaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo en
10. mezcla con un portador farmacéutico apropiado para administración enteral o parenteral. En sus formas de dosis unitarias preferidas, los ingredientes activos están presentes en cantidades de aproximadamente 5 a 150 mg. Estas preparaciones pueden afectar formas sólidas, por ejemplo tabletas y cápsulas, o formas líquidas tales como por ejemplo jarabes, elixires, emulsiones e inyectables.
- 15.

- En la formulación de preparaciones farmacéuticas se puede emplear sustancias de la clase que no reaccionan con los compuestos, como ser por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes benéficos, gomas, polialquilen glicoles y jalea de petróleo.
- 20.

- Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar mejor las formulaciones usuales. Sin embargo, estos ejemplos no deben considerarse como limitando en manera alguna el verdadero alcance de la formulación del producto. En particular, el mencionado ingrediente activo específico, es decir el
25. clorhidrato de 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-

17 DIC



- 17 -

283464

- [a,d]-ciclohepteno, pueda reemplazarse por cualquier otra sal de la base respectiva, o bien median'te dicha base bajo su forma libre, como así también por 5-(4'-dimetilamino-ciclohexiliden)-10,11-dihidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno bajo la forma de la base libre o de la sal, o por cualquier otro compuesto abarcado por las de la presente invención.

EJEMPLO VIJarabe (25 mg/a ingrediente activo por cucharita de té)

<u>Ingradiante</u>	<u>Cantidad</u>
Clorhidrato de 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5,6,7,8-tetrahidro-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno ⁽¹⁾	5,0 g
10. Acido cítrico	5,0 g
Citrato de sodio	1,0 g
Benzoato de sodio	1,0 g
Tintura de cáscara de naranja dulce	50,0 ml
Sucrosa	800,0 g
15. Agua purificada, cantidad suficiente para	1,0 lt

¹⁾ Ver nota al pié de la tabla del Ejemplo VIII.

- Se disuelve sucesivamente el ingrediente activo, el ácido cítrico, el citrato de sodio, el benzoato de sodio y la sucrosa en suficiente agua para formar aproximadamente 900 ml. Se agrega la tintura de cáscara de naranja dulce y suficiente agua para hacer que el producto alcance a 1 lt. Se agita hasta que queda uniforme. Se filtra, usando un auxiliar apropiado de filtración si así fuera necesario, hasta que el producto es claro.

170



283464

EJEMPLO VII

Inyectable (10 mg de ingrediente activo por mililitro)

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Clorhidrato de 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[<u>H</u>]-dibenzo-[<u>a,d</u>]-cicloheptano (1)	10,0 g
5. Cloruro de sodio, U.S.P.	9,0 g
Ester metílico del ácido p-hidroxibenzóico	1,8 g
Ester propílico del ácido p-hidroxibenzóico	0,2 g
Alcohol bencílico, R.G.	9,0 g
Agua para inyección, cantidad suficiente para formar	1,0 lt

10. 1) Ver nota al pie de la tabla del Ejemplo VIII.

15. Se disuelve el éster metílico y el éster propílico del ácido p-hidroxibenzóico en el alcohol bencílico con ayuda de calor y agitación. Se agrega esta solución a un volumen de agua para inyección que es igual aproximadamente a 90 % del volumen final deseado, y se disuelve con agitación. Se agrega y se disuelve el cloruro de sodio. Se agrega y se disuelve el clorhidrato de 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-cicloheptano. Se agrega al agua para inyección en cantidad suficiente para alcanzar el volumen final. Se filtra asépticamente a través de un filtro estéril apropiado. Con este producto se llena asépticamente frascos de 10 ml provistos de tapón de goma.

20.

EJEMPLO VIII

Tabletas (25 mg de ingrediente activo cada una)

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Clorhidrato de 5-(4'-dimetilamino-ciclohexil)-10,11-dihidro-5[<u>H</u>]-dibenzo-[<u>a,d</u>]-cicloheptano (1)	250,0 g



093464

Lactosa	1.000,0 g
Almidón de maíz	680,0 g
Almidón de maíz bajo la forma de pasta al 10 %	50,0 g
Estearato de magnesio	20,0 g

5. 1) Se puede utilizar ya sea la forma cis como la trans (o una mezcla de ambas); sin embargo, la forma cis parece ser un poco más activa que la forma trans.

10. Se mezcla el ingrediente activo, la lactosa y 600 g del almidón de maíz, y se hace pasar a través de un molino pulverizador si así fuera necesario, se granula la mezcla con la pasta de almidón y se agrega agua adicional, si fuera necesario, para producir una granulación húmeda. Se hace pasar la granulación a través de un molino de impacto para producir gránulos de 8 a 12 mallas. Se esparce la granulación sobre bandejas y se seca
15. en un horno de tiro forzado a 35-40 °C. Se reduce la granulación secada hasta la medida de 16 a 24 mallas. Se mezcla los precedentes 1900 g de granulación "húmeda" con los 80,0 g restantes de almidón de maíz y el estearato de magnesio hasta que se obtiene una mezcla uniforme. Se comprime hasta formar tabletas de 200 mg.

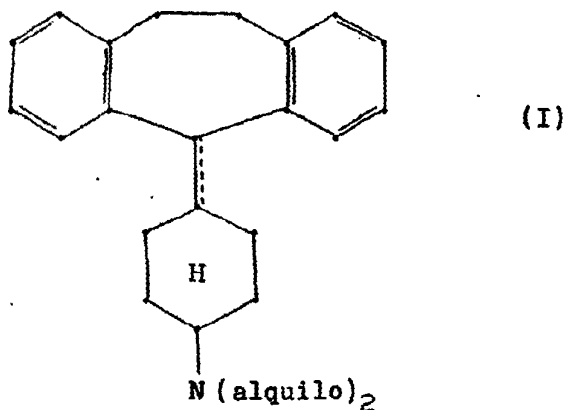


283464

REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 161.766 del 18 de diciembre de 1.961.

5. 1. Un procedimiento para preparar derivados del 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, substituidos en la posición 5 por una agrupación con grupo amino terciario terminal, caracterizado por preparar, de acuerdo con métodos conocidos, compuestos del tipo I, es decir de la fórmula
10. general I:



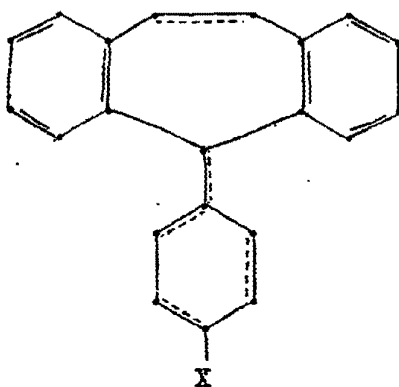
- 15.
20. donde la línea de puntos representa una doble unión facultativa, inclusive aquellos compuestos que contienen además substituyentes usuales en el sistema 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-



-ciclohepteno bajo la forma de las bases libres y de sus sales.

5. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por someter a hidrogenación y/o deshidratación, en una sola etapa o en varias etapas en sucesión arbitraria, un compuesto del tipo II, es decir de la fórmula general II:

10.



(II)

15.

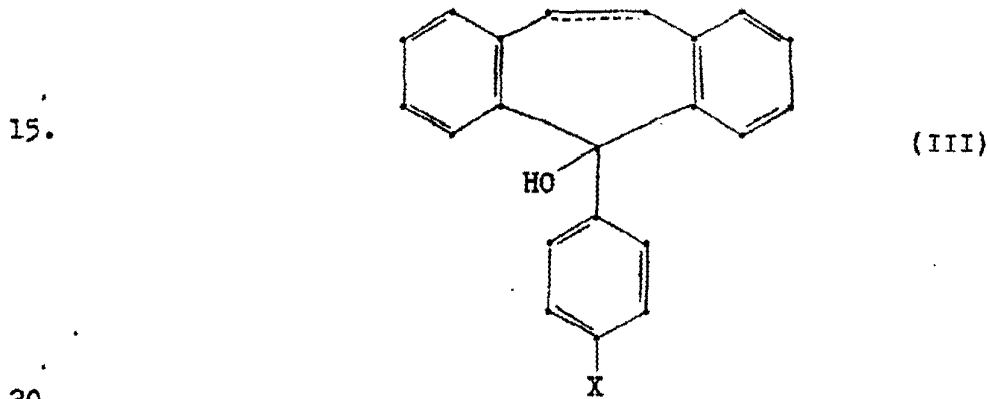
20. donde las líneas de puntos representan dobles uniones facultativas y X es un grupo dialquilamino o una agrupación Y transformable a un grupo de esta clase en una manera conocida, inclusive los compuestos que contienen sustituyentes Z que pueden eliminarse en una manera conocida y/o que contienen los sustituyentes usuales en el sistema 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, o un compuesto formalmente derivado de un compuesto del tipo II por adición de una molécula de
- 25.



3464

5. agua a la doble unión que conecta ambas mitades del anillo, y/o cualquier agrupación Y es transformada al grupo dialquilamino, y/o cualquier sustituyente Z es eliminado, y/o cualquier sustituyente usual deseado es introducido en el sistema 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno, y/o la base libre es transformada, si así fuera conveniente, a una de sus sales.

10. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula general III:

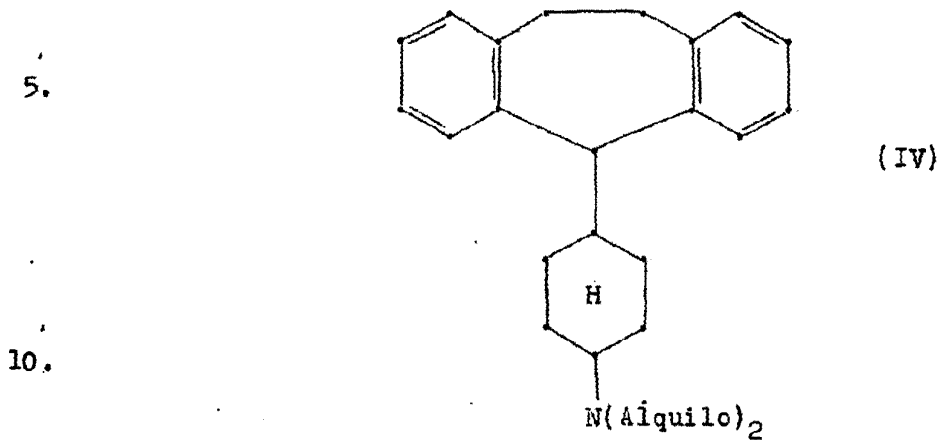


25. donde X y la línea de puntos tienen el significado indicado más arriba, mientras que, cuando X representa una agrupación Y, es transformada al grupo dialquilamino, de preferencia el grupo dimetilamino y transformar, si así fuera conveniente,



283464

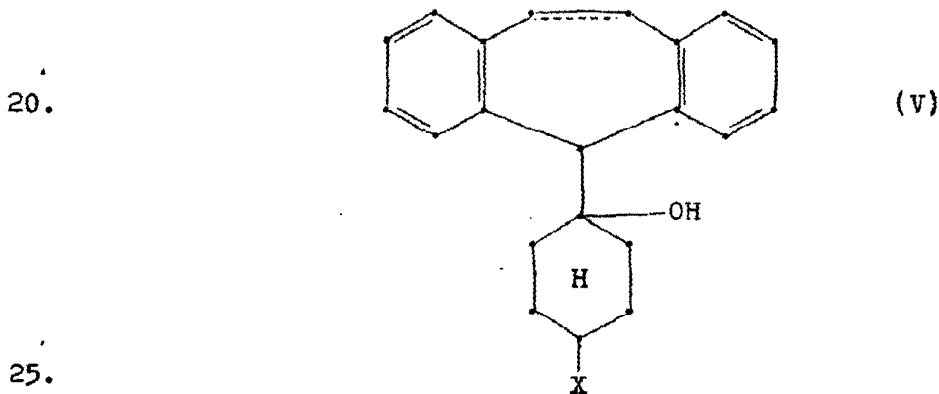
la base así obtenida de la fórmula IV:



a una sal de adición de ácido.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por deshidratar e hidrogenar un compuesto de la fórmula general V:

15.



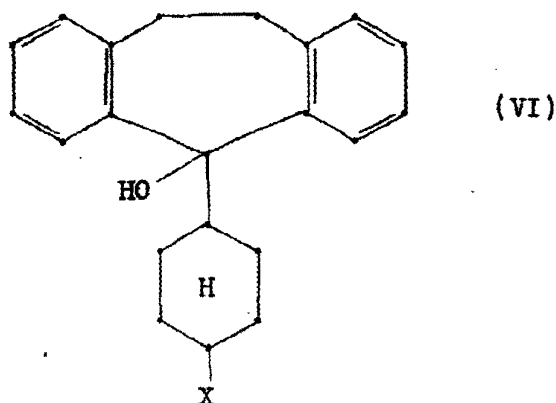


283464

5. donde X y la línea de puntos tienen el significado indicado más arriba, mientras que, cuando X representa una agrupación Y, se la transforma al grupo dialquilamino, y de preferencia al grupo dimetilamino, y transformar, si así fuera conveniente, la base así obtenida de la fórmula IV a una sal de adición de ácido.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por deshidratar un compuesto de la fórmula general VI:

10.



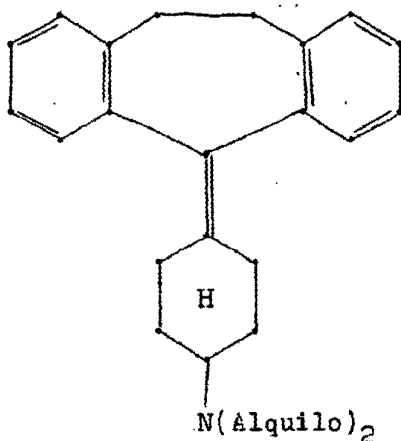
15.

20. donde X tiene el significado indicado más arriba, mientras que, cuando X representa una agrupación Y, es transformada al grupo dialquilamino, y de preferencia al grupo dimetilamino, y transformar, si así fuera conveniente, la base así obtenida de la fórmula VII :

25.



283464



5.

10.

a una sal de adición de ácido.

6. Un procedimiento para preparar derivados del 10,11-dihidro-5[H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticinco páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 de diciembre de 1.962.

SCHERICO LTD.

p. a.