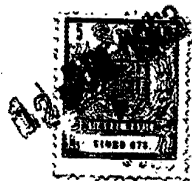


12 JUN 1963



285970

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 12 de marzo de 1963, con el nº 285.970

en

ESPAÑA

por VEINTE años

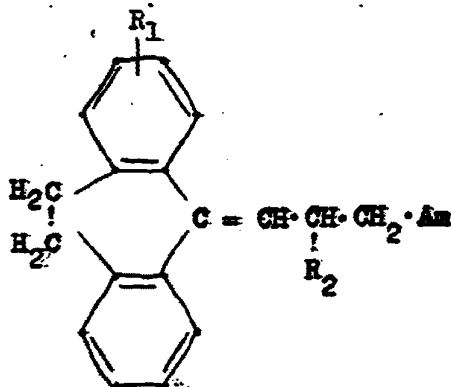
a nombre de KEPALAS A/S., entidad danesa, establecida en

Ottiliavej 7, Copenhagen-Valby, Dinamarca, por:

"UN METODO DE PRODUCIR DIBENZO [A,D.] CICLOHEPTA

[1,4] DIENOS"

El presente invento se refiere a la producción de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienos de la fórmula:



10



5 donde  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno, p.ej. cloro, bromo o fluor, o un grupo alcohilo bajo,  $R_2$  representa hidrógeno o un grupo metilo, y  $Am$  representa un grupo amino secundario o terciario, así como sus sales por adición de ácido no tóxicas.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales por adición de ácido son productos terapéuticos útiles y poseen propiedades farmacodinámicas valiosas, que les hacen particularmente útiles como anti-depresivos en el tratamiento de ciertos psicóticos. Así, por ejemplo, se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I) se distinguen por sí mismos en el tratamiento de pacientes que sufren depresiones, especialmente de naturaleza endógena.

15 Algunos de los compuestos de fórmula I donde  $Am$  representa un grupo amino terciario han sido ya descritos con anterioridad, por ejemplo, en la patente británica nº 858 187.

20 Cuando los compuestos de fórmula (I) están asimétricamente sustituidos en los anillos fenilo, pueden existir como dos isómeros geométricos del tipo cis-trans, cuyos isómeros, aunque similares, no son idénticos en cuanto se refiere a sus propiedades farmacodinámicas. Estos isómeros pueden separarse de acuerdo con el procedimiento corrientemente seguido en esta técnica.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales por adición de ácido pueden administrarse por vía oral y por vía parenteral, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones para inyección.

30 El procedimiento que proporciona el presente invento se caracteriza porque, por un lado, permite la preparación

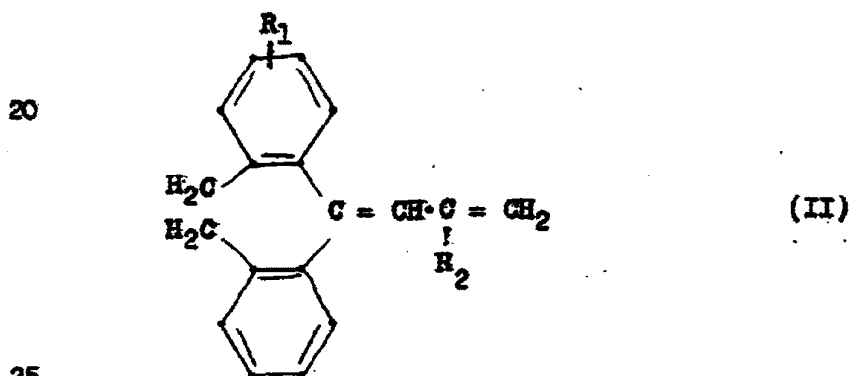
285970



de tales compuestos valiosos de fórmula (I) que no se pueden obtener por métodos conocidos y, por otro lado, proporciona algunos de los compuestos conocidos de fórmula (I) con mejores rendimientos y mayor grado de pureza.

5 En la fórmula (I) anterior y en otras partes de esta descripción, la denominación alcohol bajo se refiere a un radical alcohol que contiene hasta 8 átomos de carbono, inclusive, y preferiblemente no más de 3 átomos de carbono, que pueden ser de estructura de cadena recta o  
10 ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

El procedimiento que proporciona el presente invento consiste esencialmente en producir un compuesto amino-sustituido de fórmula (I), o una sal por adición de ácido  
15 del mismo, por un procedimiento que comprende mezclar y hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen la misma significación dada arriba, con una amina  $AmH$ , donde  $Am$  significa lo mismo que anteriormente, en presencia de una amida metálica, metal, o compuesto metal-orgánico que son capaces de formar una  
30 metal-amida con la amina presente en la mezcla de reacción



como catalizador, y aislar el compuesto de fórmula (I) en forma de la base libre o de una sal por adición de ácido del mismo.

5 Los compuestos de fórmula (II), que hasta ahora eran desconocidos, pueden prepararse convenientemente partiendo de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno-5-ona o sus derivados, respectivamente, por reacción con un haluro de alilmagnesio o de metalilmagnesio, hidrolizando el complejo formado y deshidratando el carbinol resultante para  
10 dar el compuesto de fórmula (II).

La amina,  $AmH$ , de acuerdo con el método del invento, se encuentra preferiblemente en exceso, de manera que constituya al mismo tiempo un disolvente para los reaccionantes, pero puede haber presente también otro disolvente orgánico inerte. El metal se selecciona preferiblemente  
15 sobre los metales alcalinos, especialmente sodio y litio. Se ha comprobado que conviene particularmente emplear sodamida cuando se usa una metal-amida. Como compuesto metal-orgánico, se ha encontrado que es especialmente conveniente emplear un compuesto de Orignard, tal como por  
20 ejemplo un haluro de alcohol-magnesio o de aril-magnesio, por ejemplo, bromuro de etil-magnesio o bromuro de fenil-magnesio, pero también han dado buen resultado otros compuestos metal-orgánicos, tal como butil-litio, fenil-litio,  
25 etc.

La cantidad de catalizador empleada varía considerablemente según sea la clase de catalizador empleado y las condiciones de reacción, pero la fracción molar de catalizador al compuesto de fórmula (II) puede ser convenientemente desde 0,1 a 5, aproximadamente, aunque pueden em-  
30

285970



emplearse proporciones mayores.

Se ha encontrado conveniente realizar la reacción a una temperatura elevada, preferiblemente, por encima de 50° centígrados, con el fin de asegurar un tiempo razonable de reacción. Cuando se emplea una amina (AmH) de alto punto de ebullición, la reacción puede realizarse convenientemente a la temperatura de ebullición de la amina. Cuando se emplean aminas bastantes volátiles, tal como metilamina o dimetilamina, se ha encontrado que es conveniente realizar la reacción en un autoclave bajo presión, y preferiblemente a una temperatura de 100 ° C. o más.

El mecanismo de la reacción no se conoce totalmente, pero se supone que transcurre a través de una metal-amida correspondiente al reaccionante amina (AmH). Cuando se emplea un metal como catalizador, puede suponerse que el metal reacciona primeramente con la amina para formar una amida. Cuando se emplea otra metal-amida o un compuesto metal-orgánico, el compuesto metálico en cuestión reacciona primero, muy probablemente, con la amina para formar una amida.

Como ejemplos representativos de aminas heterocíclicas de la fórmula AmH pueden mencionarse pirrolidina, piperidina, morfolina, tiamorfolina, piperazina, N'-alcohol (bajo)-piperazina, N'-hidroxi-alcohol (bajo)-piperazina, y derivados C-metilo de las aminas heterocíclicas anteriores. Los radicales N'-hidroxi-alcohol (bajo)-piperazina pueden representarse por la fórmula parcial :  $\text{> N-alcoholo (bajo)-OH}$ , donde el radical alcoholeno bajo es normal o ramificado y es un radical alcoholo bajo menos un átomo

285970



de hidrógeno, y el grupo hidróxi puede ser primario, secundario, o terciario.

Por razones obvias, cuando se aísla cualquiera de los compuestos de fórmula I en la forma de una sal por adición de ácido, el ácido se selecciona preferiblemente de manera que contenga un anión no tóxico y farmacológicamente aceptable al menos en dosis terapéuticas usuales. Son sales por adición de ácido representativas los hidroclo-  
 5 cloruros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, lactatos, maleatos, citratos, tartratos y bitartratos, succionatos, oxalatos, metanosulfonatos y etanosulfonatos. Son igualmente convenientes otras sales por adición de ácido y, si se desea, pueden emplearse. Por ejemplo, pueden emplearse también como ácidos formadores de sales por adición de ácido, los ácidos fumárico, benzoi-  
 10 co, salicílico, bismetilenosalicílico, propiónico, glucónico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, bencenosulfónico y otros ácidos sulfónicos. Aunque se prefiere aislar los productos resultantes del procedimiento del in-  
 20 vento en forma de una sal por adición de ácido, sólida o cristalina, si, por cualquier razón, se desea obtener una de estas aminas en forma de su base libre, esto se hace ordinariamente de acuerdo con un procedimiento corriente, por ejemplo, realizando la reacción de aminación en un  
 25 disolvente y luego evaporando el disolvente para obtener el producto de reacción como residuo, usualmente un aceite, o disolviendo el hidrocloruro aislado, o la otra sal en cuestión, en agua, tratando con una base, tal como amoníaco acuoso, carbonato sódico u otra sustancia alcalina  
 30

285970



adecuadas, extrayendo la base liberada con un disolvente adecuado, por ejemplo benceno, secando el extracto, y evaporando a sequedad en vacio o destilando fraccionadamente.

5 Cuando Am- representa un radical piperazina, y se desea tratar luego con un agente alcoholante, se hace esto de acuerdo con un procedimiento corriente, por ejemplo, tratando con formaldehido metanolico en ácido formico según el procedimiento clásico de Meckweiler-Clarke, o un  
10 alcohol reactivo o éster alcoholico sustituido, especialmente un éster hidroxialcoholico, por ejemplo, haluros de alcohol o de alcohol sustituido, tal como bromuros o yoduros, sulfatos o sulfonatos de alcohol o alcohol sustituido del tipo de sulfato o sulfonato alcoholico de sodio o potasio o del tipo sulfato dialcoholico, etc.  
15

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el procedimiento y los productos del presente invento, pero debe sobreentenderse que se dan solamente a titulo de ejemplos y no limitativos.

20 Ejemplo.1.- 5-(3'-dimetilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

a Sobre una solución de bromuro de alilmagnesio en 2,5 litros de éter, preparado a partir de 363 gramos (3 moles) de bromuro de alilo, se añaden 416 gramos (2 moles)  
25 de dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno-5-ona, y la mezcla de reacción se deja en reposo durante media hora, después de lo cual se vierte sobre hielo finamente machacado y se añade ácido acético glacial hasta que se ha disuelto el hidróxido magnésico. Se separa la fase éter, se lava  
30 con amoniaco acuoso diluido hasta reacción básica, se seca

25000



sobre carbonato potásico anhidro, se filtra y se ~~evapora~~  
sobre baño de vapor. El residuo, que es un aceite amaril-  
llo claro, se disuelve en 1,5 litros de éter de petróleo  
y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de algún tiempo de reposo,  
5 cristaliza 5-alil-dibenzo [a,d] -ciclohepta [1,4]  
diene-5-ol, en forma de cristales incoloros que se se-  
paran por filtración y se lavan sobre el filtro con un poco  
de éter de petróleo. Mediante nueva evaporación del licor  
madre, se aumenta el rendimiento total hasta 465 gramos  
10 (93%) de una sustancia cristalina incolora que funde a  
40-42 $^{\circ}\text{C}$ .

b Se disuelven 100 gramos de esta sustancia en una  
mezcla de 50 mililitros de benceno y 40 mililitros de an-  
hidro acético y se calienta a  $85^{\circ}\text{C}$ . Se añaden 2 $\frac{1}{2}$  milili-  
15 tros de cloruro de acetilo y, al cabo de 1-5 minutos, se  
produce una reacción que eleva la temperatura hasta unos  
110 $^{\circ}\text{C}$ . Una vez que ha cesado la reacción, se enfría la  
mezcla, se disuelve en éster y se lava con amoníaco acuo-  
so diluido hasta reacción básica. La fase etérea se sepa-  
20 ra, se seca sobre carbonato potásico, anhidro y se evapo-  
ra sobre un baño de vapor, y finalmente en vacío. El resi-  
duo, que está constituido principalmente por 5-(propen-3'-  
iliden-1')-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, es  
un aceite casi incoloro. Este aceite se emplea directamente  
25 en la siguiente operación sin purificación adicional. Di-  
solviendo el aceite en 500 mililitros de etanol absoluto  
y enfriando, se obtienen cristales incoloros que funden  
a 59-60 $^{\circ}\text{C}$ .

c Sobre el 5-(propen-3'-iliden-1')-dibenzo [a,d]  
30 ciclohepta [1,4] dieno sin purificar, del párrafo ante-



rior, se añade una solución de bromuro de fenilmagnesio en éter preparada a partir de 85 gramos (0,6 moles) de bromobenceno después de lo cual se evapora el éter en vacío. El residuo se vierten en un autoclave, y se añaden 300  
5 mililitros de dimetilamina anhidra mientras se agita y se enfría. Se cierra el autoclave y se calienta a 110°C. durante 18 horas. Después de enfriar, se abre el autoclave, se elimina el exceso de dimetilamina por evaporación, se vierte el residuo sobre hielo finamente machacado, y  
10 se añade ácido acético glacial hasta que se ha disuelto el hidróxido magnésico, después de lo cual la solución ácida se lava con éter. La capa etérea se extrae una vez con ácido acético diluido, después de lo-cual las soluciones ácidas reunidas se alcalinizan con amoníaco acuoso  
15 diluido. De este modo se separa 5-(3'-dimetilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] -diene en forma de aceite amarillo claro. El aceite se extrae con éter, la fase etérea se seca sobre carbonato potásico anhidro, se trata con carbón decolorante y se evapora sobre un baño de vapor. El residuo se disuelve en 500 mililitros de acetona y la solución se neutraliza a pH 5 con una solución concentrada de cloruro de hidrógeno seco en éter.  
20 Por reposo y enfriamiento, se obtiene el hidrocloreuro de 5-(3'-dimetilaminopropiliden)dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] -diene, en forma de cristales incoloros que se separan por filtración y se lavan sobre el filtro con un poco de acetona. Rendimiento: 107 gramos (85%) del hidrocloreuro que funde a 197-198°C.

30 Ejemplo 2.- 5-(3'-metilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] diene y su hidrocloreuro.

28597

2 JUN 1954

Cuando se realiza el Ejemplo 1 partiendo del propen-3'-iliden-1')-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] -dieno sin purificar, un mol de bromuro de fenilmagnesio y 300 mililitros de metilamina anhidra, en lugar de dimetilamina, se obtiene el hidrocloreuro de 5-(3'-metilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, con un rendimiento de 75% y punto de fusión 216-218°C.

Ejemplo 3.- 5-(3'-metilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocloreuro.

Se calientan 300 mililitros de metilamina anhidra y 8 gramos de litio en un autoclave y 120°C. durante 4 horas, con lo cual se forma una disolución del metal en la amina. La solución se enfría y el autoclave se abre y luego se añade 5-(propen-3'-iliden-1') -dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, preparado a partir de 100 gramos de 5-allyl-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno -5- ol, mientras se enfría y se agita. El autoclave se cierra y se calienta a 110 grados C. durante 44 horas. Después de enfriar, se aísla el 5-(3'-metilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno formado por la reacción, según se ha descrito en el ejemplo 1 c. La base se disuelve en 400 mililitros de etanol absoluto y se neutraliza a pH 5 con una solución de cloruro de hidrógeno seco en éter. Por enfriamiento, se obtienen 49 gramos (41%) del hidrocloreuro de 5-(3'-metilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno en forma de cristales incoloros que funden a 216-218°C.

Ejemplo 4.- 5-(3'-N-pirrolidinil -propiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocloreuro.

Sobre 5-(propen-3'-iliden-1')-dibenzo [a,d]



ciclohepta [1,4] dieno, preparado a partir de 10 gramos de 5-alil-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno -5-ol, se añade una solución de fenil-lítico en éter preparado a partir de 8 gramos de bromobenceno, se evapora el éter en vacío y se añaden 40 mililitros de pirrolidina anhidra, después de lo cual se hierve la mezcla sobre un baño de vapor en una atmósfera de nitrógeno con reflujo durante 40 horas. Luego se evapora el exceso de pirrolidina en vacío y, del residuo, se obtiene, en la forma que se ha descrito en el ejemplo 1 c, 4,5 gramos (34%) del hidrocloreto de 5-(3'-N-pirrolidinilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4]-dieno, en forma de cristales incoloros, que, después de recristalizar de acetona, funden a 226-228°C.

Ejemplo 5. - 5-(3'-N-(N'-metil)-piperazinilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su dihidrocloreto.

Sobre 5-(propen-3'-iliden-1')-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, preparado a partir de 20 gramos de 5-alil-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno -5-ol, se añaden 60 mililitros de N-metilpiperazina y 2 gramos de sodamida, después de lo cual se calienta la mezcla a 110°C durante 18 horas. Se evapora el exceso de metilpiperazina en vacío y se aísla 5-(3'-(N-metil)piperazinilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, según se ha descrito en el ejemplo 1 c, en forma de aceite amarillo que se disuelve en 25 mililitros de acetona y se neutraliza a pH 3 con cloruro de hidrógeno seco en éter. De este modo se obtienen 24.8 gramos (64%) del dihidrocloreto en forma de una sustancia cristalina, que, después de recristali-

285070



zación de etanol funde a 249-253° C.

Ejemplo 6.- 5-(3'-N-piperazinilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su dimaleato.

5 Cuando se realiza el ejemplo 5 empleando 60 gramos de piperazina anhidra en lugar de N-metilpiperazina, se obtiene 5-(3'-N-piperazinil-propiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno. Disolviendo esta base en 100 mililitros de etanol absoluto y neutralizando la solución a pH 4 con una solución de ácido málico en etanol absoluto, se obtienen 32,5 gramos (61 %) del dimaleato, en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 166-168°C.

10 Ejemplo 7.- 5-(3'-N-(N'-beta-hidroxietil)-piperazinilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su dihidrocloruro.

15 Se disuelven 3 gramos de 5-(3'-N-piperazinilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno en 10 mililitros de metanol, se añaden 0,7 mililitros de óxido de etileno, y la mezcla se deja en reposo durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego se evapora el disolvente en vacío, se disuelve el residuo en éter y la solución etérea se extrae con ácido acético diluido. La solución acética se alcaliniza con amoníaco acuoso diluido, y la base que se separa se extrae con éter. La fase etérea se seca y se evapora sobre un baño de vapor, el residuo se disuelve en 50 mililitros de etanol absoluto y la solución se neutraliza a pH 3 con cloruro de hidrógeno seco en éter, con lo cual cristalizan 3,1 gramos del dihidrocloruro de 5-(3'-N-(N'-beta-hidroxietil)-piperazinilpropiliden) dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno que funde a 257-259°C. y que es  
20  
25  
30 sólo ligeramente soluble en etanol.

285070



Ejemplo 8.- 5-(3'-N-piperidilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

5 Cuando se realiza el ejemplo 5 empleando 60 mililitros de piperidina anhidra en lugar de N-metilpiperazina, se obtienen 18,7 gramos (55%) del hidrocioruro de 5-(3'-N-piperidilpropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno que funde a 223-224° C. después de recristalizar de etanol absoluto.

10 Ejemplo 9.- Otros 5-(3'-secundario amino o terciario aminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienos y sus hidrocioruros.

15 Cuando se realiza el Ejemplo 1 partiendo del 5-(propen-3'iliden-1') dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno sin purificar y la cantidad correspondiente de dibencilamina, bencilamina, metilbencilamina, etanolamina, etilamina, isopropilamina, dietilamina, morfina, metilfenil-2-isopropilamina, 4-dietilamino-1-metil-n-butilamina, metilciclopentamina, N-(3'-metilbencil)-piperazina, respectivamente, en lugar de dimetilamina, se obtienen

20 los hidrocioruros de 5-(3'-dibencilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno, (p.f. 239-240°C), 5-(3'-bencilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno (p.f. 175-177°C), 5-(3'-metilbencilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno (p.f. 215-217°C), 5-(3'-hidroxi-etilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno (p.f. 212-213°C), 5-(3'-etilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno (p.f. 262-264°C), 5-(3'-isopropilaminopropiliden) dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno (p.f. 239-241°C),

30 5-(3'-dietilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclohepta

285970



5- $[1,4]$ dieno (p.f. 168-169°C), 5-(3'-morfolinopropiliden)-  
 dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno (p.f. 233-234°C)  
 5- $[3'$ -N-metil-N-(3''-fenilpropil-2'')-aminopropiliden]  
 -dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno (p.f. 159-161°C)  
 5- $[3'$ -4''-diethylamino-1''-metil-butylamino)-propiliden]  
 dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno (p.f. 221-222°C),  
 5-(3'-metil-ciclopentilaminopropiliden)-dibenzo  $[a,d]$   
 ciclohepta  $[1,4]$  dieno (p.f. 218-219°C.) y 5- $[3'$ (4''-  
 $[3'''$ -metilbencil]-piperazinil 1'')-propiliden] dibenzo  
 10  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno (p.f. 256-258 °C).

Ejemplo 10.- 3-cloro-5-(3'-dimetilaminopropiliden)-dibenzo  
 $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno y su hidrocioruro.

Cuando se realiza el Ejemplo 1 empleando 3-cloro-  
 -dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno-5-ona, en lugar  
 15 de dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dien-5-ona, se ob-  
 tiene el hidrocioruro de 3-cloro-5-(3'-dimetilaminopropili-  
 den)-dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno que funde a  
 210-212°C., después de recristalización de etanol/éter.

20 Ejemplo 11.- 3-cloro-5-(3'-metil-bencilaminopropiliden)-  
 dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno y 3-cloro-5-(3'-  
 metilaminopropiliden)-dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$   
 dieno y sus hidrocioruros.

Cuando se realiza el Ejemplo 3 empleando metil-ben-  
 cilamina y metilamina respectivamente, en lugar de dimetila-  
 25 mina, se obtienen los hidrocioruros de 3-cloro-5-(3'-metil-  
 bencilamino-propiliden)-dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$   
 dieno (p.f. 231-233° C.) y 3-cloro-5-(3'-metilamino-pro-  
 piliden)-dibenzo  $[a,d]$  ciclohepta  $[1,4]$  dieno (p.f.  
 260-262° C.), respectivamente.

30 Cuando se realiza el Ejemplo 1 empleando 3-metil-di-

285970



benzo [a,d] ciclohepta [1,4] dien-5-ona en lugar de  
dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dien-5-ona, se obtie-  
ne el hidrocioruro de 3-metil-5-(3'-dimetilaminopropiliden)-  
dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno que funde a 220-  
5 221°C. después de recristalización de etanol/éter.

Ejemplo 13.- 3-metil-5-(3'-morfolinopropiliden)-dibenzo  
[a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

Cuando se realiza el Ejemplo 5 empleando morfolina  
en lugar de dimetilamina, se obtiene el hidrocioruro de  
10 3-metil-5-(3'-morfolinopropiliden)-dibenzo [a,d] ciclo-  
penta [1,4] dieno, que funde a 230-240°C. después de  
recristalización de etanol/éter.

Ejemplo 14.- 5-(2'-metil-3'-dimetilaminopropiliden)-di-  
benzo [a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

15 Cuando se realiza el Ejemplo 1 empleando bromuro de  
metalilo en lugar de bromuro de alilo, se obtiene el hidro-  
cloruro de 5-(2'-metil-3'-dimetilaminopropiliden)-dibenzo  
[a,d] ciclohepta [1,4] dieno que funde a 214-215°C.  
después de recristalización de etanol/éter.

20 Ejemplo 15.- 5-(2'-metil-3'-metilaminopropiliden)-dibenzo  
[a,d] ciclohepta [1,4] dieno y su hidrocioruro.

Cuando se realiza el Ejemplo 7 empleando metilamina  
en lugar de dimetilamina, se obtiene el hidrocioruro de  
25 5-(2'-metil-3'-metilaminopropiliden)-dibenzo [a,d] ci-  
clohepta [1,4] dieno, que funde a 195-196°C. después  
de recristalización de etanol/éter.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en  
Gran Bretaña el 23 de marzo de 1962, bajo el nº 11.198/62  
y 9 de noviembre de 1962, bajo el número 42.377/62, se aco-

30



ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

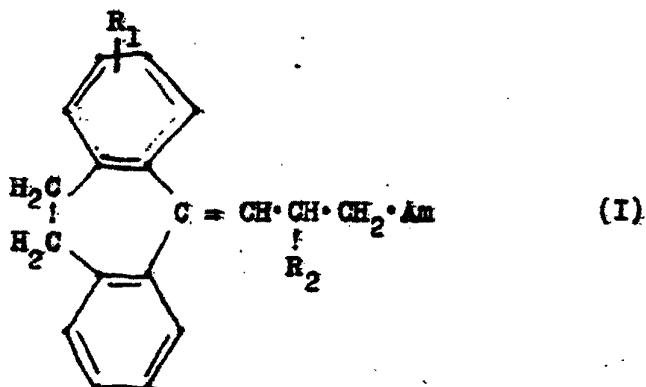
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1ª. - Un método de producir dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienos que tienen la fórmula estructural

15



20

donde  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholo inferior,  $R_2$  representa hidrógeno o un grupo metilo y Am representa un grupo amino secundario o terciario, así como sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, por adición de ácido, que comprende mezclar y hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

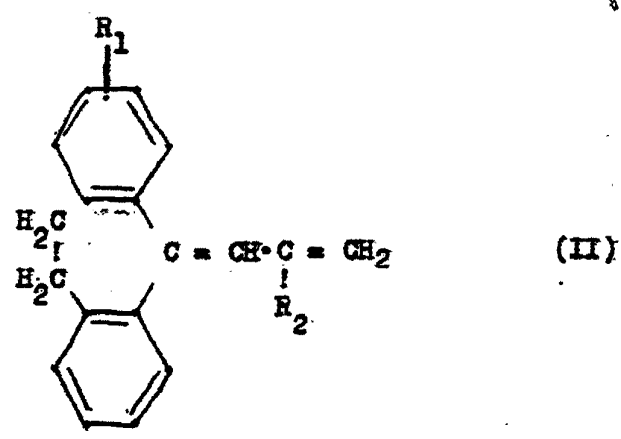
30

285970



123

5



10

donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido arriba con una amina  $AmH$ , donde  $Am$  es como se ha definido arriba en presencia de una amida metálica, metal o compuesto orgánico metálico que son capaces de formar una amida metálica con la amina presente en la mezcla de reacción en calidad de catalizador y aislar el compuesto de fórmula I en la forma de la base libre o en la de una sal de la misma por adición de ácido.

15

20

2º.- Un método según el punto 1 que comprende emplear como catalizador una amida de metal alcalino, un metal alcalino, un aluro de alcohol o aril magnesio, butil litio o fenil litio.

25

3º.- Un método según los puntos 1 o 2, que comprende llevar a cabo la reacción a una temperatura de por lo menos  $50^{\circ}C$ .

4º. - Un método según los puntos 1 a 3 que comprende usar como la amina  $AmH$ , metilamina o dimetilamina.

5º.-Un método de producir dibenzo [a,d] ciclohepta [1,4] dienos.

30

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

285970



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

Madrid. 11 JUN. 1963

P.A.

Liberty of Expression  
1963  
*[Handwritten signature]*

285970

MIG/