

RAN 4081/39



1966

321490

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE
DIBENZOCICLOHEPTENO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

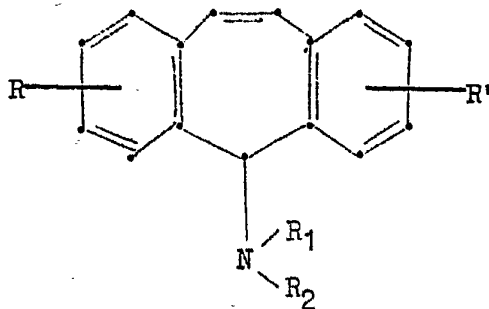
Este invento se refiere a nuevos compuestos de
dibenzociclohepteno y a un procedimiento para su síntesis.
Más particularmente, los nuevos compuestos de este invento,
farmacéuticamente útiles, son los compuestos de dibenzoci-
5. clohepteno que presentan un grupo amino en la posición 5.
Todavía más particularmente, los nuevos compuestos farmacéu-
ticamente útiles tienen la fórmula general



5 ENE. 1960

= 2 =

321490



I

5.

donde

10. R y R' significan hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alkiltio, acilo, sulfamilo o alkilsulfamilo;

R₁ significa hidrógeno o (eventualmente substituído por grupos alcoxi, amino o fenilo) alquilo; y

15. R₂ significa hidrógeno, cicloalquilo, alquilo (eventualmente substituído por grupos alcoxi, amino o fenilo) o acilo;

o bien

20. R₁ y R₂ están ligados entre sí, con formación de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, eventualmente alquil-substituído.



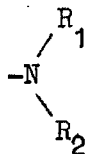
= 3 = 321490

También se incluyen en este invento las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula I.

El anillo aromático de los compuestos de la fórmula I antes expuesto puede estar substituído por uno

5. o más átomos de halógeno, en particular por cloro o bromo; por grupos alkilo, en particular por grupos de alkilo inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo, como metilo o etilo; por grupos alcoxi, en particular grupos alcoxi inferiores con 7 átomos de carbono a lo sumo, como metoxi o etoxi;
10. por grupos alkiltio, en particular grupos de alkiltio inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo, como metiltio; por grupos acilo, en particular por alcanilo inferior, fenil-alcanilo inferior o alkilsulfonilo inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo, no contando los átomos de carbono del grupo fenílico, como acetilo,
15. benzoilo o metilsulfonilo; por sulfamilo; o por alkilsulfamilo, en particular alkilsulfamilo inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo, como metilsulfamilo.

El substituyente básico de la fórmula



20. existente en la posición 5 del compuesto de dibenzociclohepteno de la fórmula I presenta de preferencia uno de los

321490



= 4 =

- significados que se exponen a continuación: el grupo amino libre; cicloalkilamino (en cuyo caso el ciclo está ligado, directamente o por medio de una cadena alquilénica provista de 7 átomos de carbono a lo sumo, con el nitrógeno), en particular cicloalkilamino inferior, como ciclopropilamino, 5. N-(ciclopropilmetil)-amino, ciclobutilamino, N-(ciclobutiletel)-amino, ciclohexilamino, etc.; alkilamino inferior, en particular metil-, etil-, propil-, isopropil-, butil-, pentil- o hexil-amino; fenilalkilamino inferior, en particular bencilamino; un grupo alkilamino inferior substituído 10. por grupos amino, alkilamino inferior o di(alkilo inferior)-amino, en particular dimetilaminoetilamino, monometilaminopropilamino, dimetilaminopropilamino; dialkilamino inferior, en particular dimetilamino, dietilamino, metiletelamino o 15. metilbutilamino; alkilo inferior-fenil-alkilo inferior-amino, como metilbencilamino; di-(fenil-alkilo inferior)-amino, en particular dibencilamino; o grupos de dialkilamino inferior, cuyos radicales alquílicos pueden llevar a su vez substituyentes básicos, en particular di-(dimetilaminopropil)-amino o di-(metilaminopropil)-amino. El substituyente 20. básico en posición 5 puede llevar también un grupo acilo, por ejemplo un radical alcancillo inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo (como acetilo), como formilo, acetilo, un radical fenil-alcancillo inferior con 7 átomos de carbono

321490



= 5 =

- a lo sumo en la posición alcancilica inferior, tal como benzoilo, fenil-acetilo, o un radical carboalcoxi inferior, como carbometoxi, carboetoxi, carboisopropoxi, en el radical carbamílico. Como ejemplos en los que los radicales R_1 y R_2 están ligados con el átomo de nitrógeno formando un radical heterocíclico substituído o insubstituído pueden aducirse:
5. piperidino, piperazino, pirrolidino, morfolino y tiamorfolino, así como los correspondientes grupos substituídos por alkilo inferior, como metil-piperidino.
10. Así pues, un grupo preferido de los compuestos de la fórmula I es el de aquéllos en los que R y R' son hidrógeno, halógeno, alkilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alkiltio inferior, alcanoilto inferior, fenil-alcanoilto inferior, sulfamilo, alkilsulfamilo inferior o alkilsulfonilo inferior, R_1 es hidrógeno, alkilo inferior, alcoxi inferior-alkilo inferior, amino-alkilo inferior, alkilamino inferior-alkilo inferior, di-(alkilo inferior)-amino-alkilo inferior, fenil-alkilo inferior o alkilo inferior-fenil-alkilo inferior, y R_2 es hidrógeno, cicloalkilo inferior, alkilo inferior, alcoxi inferior-alkilo inferior, amino-alkilo inferior, alkilamino inferior-alkilo inferior, di-(alkilo inferior)-amino-alkilo inferior, fenil-alkilo inferior, alkilo inferior-fenil-alkilo inferior, alcanoilto inferior, fenil-alcanoilto inferior, carboalcoxi inferior o carbamoilto, o bien R_1 y R_2 están ligados entre sí, con formación de un anillo de 5 o 6 miembros, que puede estar substi-
- 15.
- 20.
- 25.

321490

5 E



= 6 =

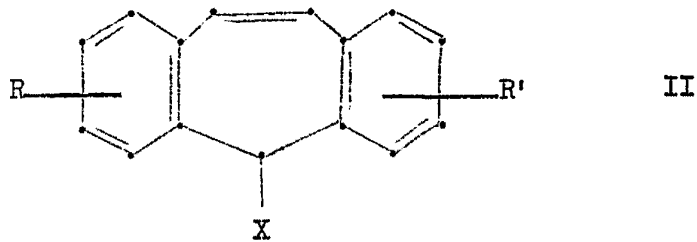
tuído por alkilo inferior y/o contener otro átomo más de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Un representante particularmente interesante de los compuestos de la fórmula I es la N-pentil-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-amina.

5.

El procedimiento de este invento consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

donde

20.

X es halógeno (en particular, cloro o bromo) o un grupo hidroxil que está esterificado con un ácido sulfónico, mientras que

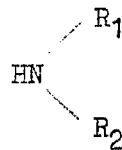
R y R' tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

321490



= 7 =

con una amina de la fórmula general



III

5.

donde

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,

10.

en introducir en el producto de la reacción, si se desea, radicales R_1 y/o R_2 distintos de hidrógeno, y si se quiere, en convertir en una sal la amina obtenida.

15. Los compuestos de partida de la fórmula II pueden prepararse a partir de derivados correspondientes, substituídos

20. en posición 5 por el grupo hidroxilo, mediante reacción con un agente halogenante (como, por ejemplo, el cloruro de tionilo o el tribromuro de fósforo) o con un derivado reactivo del ácido sulfónico (por ejemplo, cloruro de p-toluensulfonilo o cloruro de metansulfonilo). A su vez, los compuestos que llevan en posición 5 un grupo hidroxilo se preparan de manera ya conocida mediante reducción de las cetonas correspondientes.

321490

5



= 8 =

La reacción del compuesto de la fórmula II con la amina de la fórmula III puede efectuarse en presencia o ausencia de disolventes. Al actuar en presencia de un disolvente, conviene emplear un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo el benceno o el tolueno. La reacción se realiza convenientemente a temperatura elevada (por ejemplo entre unos 20 y unos 200°C). Según una modalidad preferida de realización del procedimiento de este invento, la reacción se efectúa en una gama de temperatura de 100 a 150°C (en particular, alrededor de 120°C). En este caso se emplea con ventaja exceso de presión, que puede ser, por ejemplo, de 5 a 20 atmósferas. El exceso de presión es sobre todo conveniente cuando se utiliza una amina de la fórmula III de peso molecular bajo. También se ha revelado conveniente introducir en exceso el componente amínico de la fórmula III. Este exceso puede llegar, por ejemplo, hasta 100 veces.

Los productos de la reacción pueden aislarse con facilidad de manera ya conocida. Por ejemplo, se puede evaporar la mezcla reaccional obtenida, recoger el residuo en benceno y extraer con ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido) el producto de reacción deseado.

Los productos de este procedimiento pueden, en una ulterior etapa de elaboración, alquilarse de manera conocida con empleo de los agentes de alquilación usuales. De igual manera, con empleo de los agentes de aralkilación

321490



= 9 =

- usuales, pueden introducirse radicales aralkilo. Mediante reacción con los correspondientes ácidos o derivados reactivos de ácidos, pueden acilarse las aminas obtenidas. Mediante reducción de los compuestos acilamino obtenidos (por ejemplo, con hidruros de metal complejos, como el hidruro de litio-aluminio), los radicales acilo introducidos pueden reducirse a grupos alkilo. Cuando en los productos de este procedimiento uno de los radicales R_1 y R_2 , o ambos, representan un radical alkilo alcoxi-sustituído, el grupo alcoxi puede
5. en una ulterior etapa del procedimiento, ser substituído por halógeno (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido bromhídrico a temperatura de ebullición o con oxiclóruo fosfórico a temperatura de reflujo). Los compuestos halogenados que se obtienen se hacen reaccionar a continuación
10. con amoníaco o con aminas primarias o secundarias. Aminas apropiadas son, por ejemplo, las mono- o di-alkilaminas inferiores, como la metilamina, la etilamina, la dimetilamina o la dietilamina.
- 15.

- Los compuestos de dibenzociclohepteno obtenibles según este invento forman sales tanto con los ácidos inorgánicos como con los ácidos orgánicos; por ejemplo, con los ácidos halohídricos (como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico), con otros ácidos minerales (como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico) y con
20. ácidos orgánicos, como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensul-
- 25.

321490



= 10 =

fónico, el ácido maleico, el ácido mandélico, etc. Sales preferidas son los halohidratos, en particular los clorhidratos. Las sales de adición de ácidos se preparan de preferencia en un disolvente inerte, por tratamiento de la base con el ácido correspondiente.

5. base con el ácido correspondiente.
- Los compuestos de dibenzociclohepteno obtenibles según este invento presentan, además de marcado antagonismo para la reserpina, actividad estimulante directa del sistema nervioso central. Por lo tanto, se los puede utilizar como psicoestimulantes. Se los puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para aplicación enteral (por ejemplo, oral), percutánea o parenteral. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, gomas, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialkilenglicoles, jalea de petróleo 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, pomadas) o líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Si se desea pueden estar esterilizados y/o contener coadyuvantes, como agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes o emulgentes, sales para reducir la presión osmótica
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

321490



= 11 =

o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de acuerdo con este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

5.

EJEMPLO 1.

Se disuelven en 60 cc de tolueno 10,6 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y se trata la solución con 25 cc de metilamina. A continuación se calienta la mezcla a 120° durante 20 horas, bajo presión de 20 atmósferas, y luego se concentra bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en HCl 2-n y se elimina con benceno la porción neutra. Se libera la base con lejía de sosa cáustica concentrada, se recoge la base en cloroformo, se la lava con agua, se la seca y se la concentra. Con ácido clorhídrico metanólico se convierte la base bruta en el clorhidrato y se precipita éste con éter. Se obtiene clorhidrato de N-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, de punto de fusión 234-235°.

10.

15.

EJEMPLO 2.

20. Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 20 horas, 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno



321490

= 12 =

- y 150 cc de isopropilamina. Se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida y se la sacude con ácido clorhídrico 2-n y benceno. El clorhidrato precipita en forma cristalina y es separado por succión y lavado con benceno. Después
5. de una recristalización en metanol/éter, se obtiene clorhidrato de N-propil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, de punto de fusión 220°.

EJEMPLO 3.

10. Se hacen reaccionar como en el ejemplo 2, 10 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 100 cc de n-butilamina. Después de una recristalización en metanol/éter, se obtiene clorhidrato de N-butil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, de punto de fusión 216-217°.

EJEMPLO 4.

15. Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 15 horas, 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 50 cc de hexilamina. Se evapora el exceso de hexilamina y se destila bajo presión muy reducida el residuo de la evaporación. Se obtiene N-hexil-5H-dibenzo[a,d]
20. ciclohepten-5-amina, en forma de aceite amarillo y viscoso, que hierve a 170-175°/0,05 mm de Hg.

321490



= 13 =

EJEMPLO 5.

5. Se disuelven en 100 cc de benceno 10 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, se trata la solución con 5 g de bencilamina y se la calienta en reflujo (80° aproximadamente) durante 3 horas. Se sacude la solución reaccional con ácido clorhídrico 2-n, lo que hace que se precipite el clorhidrato de N-bencil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina. Después de una recristalización en metanol/éter, se obtiene un producto de punto de fusión 209-210°.

10.

EJEMPLO 6.

15. Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 20 horas, 10 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 100 cc de benceno con 25 cc de isopropilamina. La elaboración final como en el ejemplo 1 da clorhidrato de N-isopropil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, con punto de fusión de 192-194° (después de recristalización en metanol/éter).

EJEMPLO 7.

20. Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 20 horas, 15 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 50 cc de benceno y 50 cc de butilamina terciaria. La elaboración final como en el ejemplo 1 da clorhidrato de

321490



= 14 =

N-tercibutil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, de punto de fusión 225° (después de recristalización en metanol/éter).

EJEMPLO 8.

- Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 20 horas, 40 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 100 cc de 3-dimetilaminopropilamina. La elaboración final como en el ejemplo 1, da N-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, en forma de aceite pardo y viscoso, que se destila bajo presión fuertemente reducida. La base pura se obtiene en forma de aceite amarillo y viscoso, que hierve a 148-156°/0,05 mm.

EJEMPLO 9.

- Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 12 horas, 25 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 80 cc de piperidina. Se evapora el exceso de piperidina y se purifica el residuo de la evaporación directamente con óxido de aluminio (grado de activación II). La 1-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten(5)-il)-piperidina originada funde a 116-118° (después de una recristalización en metanol). El clorhidrato correspondiente funde a 180°.

EJEMPLO 10.

Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósfe-



- ras y durante 12 horas, 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]-
-ciclohepteno con 150 cc de 3-metoxipropilamina. Se evapora
bajo presión reducida el exceso de 3-metoxi-propilamina, se
recoge el residuo en cloroformo y se le elabora como en el
5. ejemplo 1. Se disuelve en éter la N-(3-metoxipropil)-5H-diben-
zo[a,d]ciclohepten-5-amina bruta, oleosa, y se la transfor-
ma, por paso de ácido clorhídrico gaseoso, en el clorhidrato,
que funde a 198°.

EJEMPLO 11.

10. Se disuelven en 250 cc de cloroformo 20 g de
5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y luego se introduce
dimetilamina. Al cabo de 5 horas se concentra la mezcla
reaccional y se la elabora según las indicaciones del ejem-
plo 1. Se obtiene N,N-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-
15. -5-amina, que, después de recristalización en metanol/agua,
funde a 116-117°. El clorhidrato funde a 203-203,5° (después
de recristalización en metanol/éter).

EJEMPLO 12.

20. Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósfe-
ras y durante 12 horas, 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ci-
clohepteno con 100 cc de dietilamina. Se concentra bajo pre-
sión reducida y se distribuye la mezcla entre agua y cloro-
formo, ajustando la fase acuosa a pH 12 con lejía de sosa

321490



= 16 =

5. cáustica concentrada. Después de la elaboración final como en el ejemplo 1, se obtiene N,N-dietil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina en forma de aceite rojo. Se disuelve éste en benceno se le purifica en 200 g de óxido de aluminio (grado de activación II) y a continuación se destila bajo presión reducida. El punto de ebullición, a 0,05 mm de Hg, es de 125°. El destilado cristaliza; los cristales funden a 58-59°.

EJEMPLO 13.

10. Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 20 horas, 5 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 50 g de amoníaco puro. La elaboración final como en el ejemplo 1 da clorhidrato de 5-amino5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, de punto de fusión 222-223° (después de
15. recristalización en metanol/éter).

EJEMPLO 14.

20. 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se calientan a 120°C, bajo presión de 20 atmósferas y durante 12 horas, con 50 cc de morfolina y 30 cc de benceno. Después de la elaboración final acostumbrada y de recristalización en éter, se obtiene 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-(5)-il)-
25. -morfolina. Este producto funde a 118-119°. El clorhidrato correspondiente funde a 181°C.

= 17 = 321490



EJEMPLO 15.

Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 12 horas, 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 60 cc de pentilamina. Después de la elaboración final acostumbrada, se obtiene N-pentil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, que es disuelta en éter y convertida en el clorhidrato correspondiente por paso de cloruro de hidrógeno gaseoso. El clorhidrato de N-pentil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina funde a 176-178°.

10.

EJEMPLO 16.

Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 12 horas, 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 80 cc de N-metil-propilamina. Después de la elaboración final acostumbrada, se disuelve el producto en éter y se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso. Se obtiene clorhidrato de N-metil-N-propil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, que funde a 150-153° (en acetona).

15.

EJEMPLO 17.

Se calientan a 120°, bajo presión de 20 atmósferas y durante 12 horas, 25 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 60 g de N-metil-butilamina. Se obtiene una base bruta oleosa. Después de la conversión usual en clorhidrato

20.

321490

= 18 =



y de recristalización en acetona, se obtiene clorhidrato de N-metil-N-butil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina. Este producto funde a 149-151°.

EJEMPLO 18.

5. Se disuelven 6,8 g de 5-amino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 200 cc de benceno y se añaden a la solución 5 cc de trietilamina. Luego, refrigerando y agitando, se agregan 2,6 cc de cloruro de cloroaceto en 50 cc de benceno. Al cabo de 15 horas a la temperatura ambiente, se satura la
10. mezcla reaccional con dimetilamina gaseosa, mientras se refrigera, y luego se aplica calor durante 2 horas en condiciones de reflujo. A continuación se vierte en agua la mezcla reaccional y se la extrae con ácido acético glacial. Se obtiene una base bruta oleosa, que se purifica disolviéndola
15. en benceno y cromatografiándola en óxido de aluminio (de grado de actividad II) y gel de sílice (elución con metanol). Después de recristalización en metanol/éter, se obtiene clorhidrato de N-dimetilaminoacetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, fundentes a 204-205°.

20. EJEMPLO 19.

4,8 g de 5-amino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se tratan en 50 cc de piridina con 2,63 cc de anhídrido acético. La N-acetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina se pre-

321490

5 ENE



= 19 =

cipita y puede ser separada por filtración. El producto funde a 289-290°.

EJEMPLO 20.

16,5 g de 5-amino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno

5. en una mezcla de 250 cc de éter y 12,1 g de dietilamina se hacen reaccionar con una solución de 8,4 cc de éster etílico de ácido clorofórmico en 50 cc de éter. Después de una hora de agitación, se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad. Se la recoge con ácido clorhídrico 2-n, se la trata con solución saturada de carbonato sódico y con agua y se la seca sobre sulfato sódico. Se obtiene 5-carbamato de etil-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno), de punto de fusión 202-203° (después de recristalización en alcohol etílico).
- 10.

EJEMPLO 21.

15. Se calientan a 100° durante 12 horas, bajo 20 atmósferas de nitrógeno, 20 g de 5-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 30 cc de pirrolidina. Se disuelve la mezcla reaccional en diclorometano, se trata la solución con solución concentrada de hidróxido sódico, se lava con agua, se seca y se evapora. La base bruta se purifica todavía mediante cromatografía en alúmina, en solución benecónica, y se cristaliza en acetona, con lo que se obtiene 1-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-(5)-il)-pirrolidina pura, fundente a 132-133°.
- 20.

321490



= 20 =

EJEMPLO 22.

5. Se mezclan íntimamente entre sí 100 g de clorhidrato de N-butil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, 150 g de Aerosil compositum, 420 g de almidón de maíz, 300 g de lactosa y 50 g de talco y se comprime la mezcla en pastillas de 100 g cada una.

EJEMPLO 23.

10. Se mezclan íntimamente entre sí 100 g de clorhidrato de N-pentil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, 150 g de Aerosil compositum, 420 g de almidón de maíz, 300 g de lactosa y 50 g de talco y se comprime la mezcla en pastillas de 100 mg cada una.

EJEMPLO 24.

15. Se mezclan íntimamente entre sí 50 g de clorhidrato de N,N-dimetil-5H-dibenzo[a,d]ciclohept-5-amina, 110 g de almidón de maíz, 120 g de lactosa y 20 g de talco y se comprime la mezcla en pastillas de 300 mg cada una.

EJEMPLO 25.

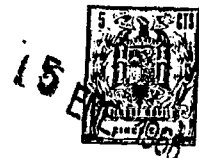
20. Después de la adición de 0,08 g de Nipagin y 0,01 g de Nipasol, se llena en ampollas de 2,2 cc cada una,

321490



= 21 =

bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0,8 g de clor-
hidrato de N-butil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina en 100
cc de agua destilada.



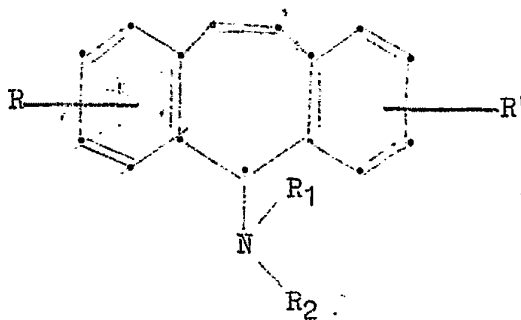
321490

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 110/65 del 6 de enero de 1965:

- 1. Procedimiento para la preparación de compuestos de dibenzociclohepteno, de la fórmula general

5.



I

10.

donde

15.

R y R' son hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alkiltio, acilo, sulfamilo o alkilsulfamilo;



= 23 =

321490

R₁ es hidrógeno o (eventualmente substituído por grupos alcoxi, amino o fenilo) alkilo; y

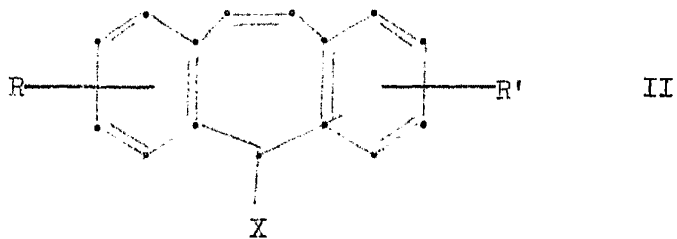
R₂ es hidrógeno, cicloalkilo, alkilo (eventualmente substituído por grupos alcoxi, amino o fenilo) o acilo; o bien

5.

R₁ y R₂ están ligados entre sí, con formación de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, eventualmente alkil-substituído,

y de sales de adición ácidas de dichos compuestos, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de

10. la fórmula general



donde

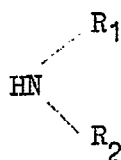
X representa halógeno (en particular, cloro o bromo o un grupo hidroxí que está esterificado con un ácido sulfónico, mientras que

15.



R y R' tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

con una amina de la fórmula general



III

5.

donde

R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes,

10. en introducir en el producto de la reacción, si se desea, radicales R₁ y/o R₂ distintos de hidrógeno, y si se quiere, en convertir en una sal la amina obtenida.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la

15. fórmula II con una di-alkilamina inferior.

5 E



= 25 =

321490

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar 5-cloro- o 5-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con dimetilamina.
5. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II con una alquilamina inferior, especialmente con pentilamina.
10. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por hacerse reaccionar 5-cloro- o 5-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con butilamina.
6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por hacerse reaccionar 5-cloro- o 5-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con pentilamina.
15. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II con una di-(alkilo inferior)-amino-alkilo inferior-amina.
20. 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por hacerse reaccionar 5-cloro- o 5-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con dimetilamino-propilamina o dimetilamino-etilamina.



= 26 =

321490

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II con una alcoxi-alkilamina, cambiarse el grupo alcoxi por un átomo de halógeno y tratarse con una amina el producto de la reacción.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por hacerse reaccionar 5-cloro- o 5-bromo-5H-dibenzociclohepteno con una alcoxi-alkilamina, cambiarse el grupo alcoxi por un radical de halógeno y tratarse con una amina el producto de la reacción.

11. Procedimiento para la preparación de compuestos de dibenzociclohepteno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 26 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de enero de 1966

p.a.

JAIME ISERN

E.P.