



RAN 4081/46-000

346.885

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

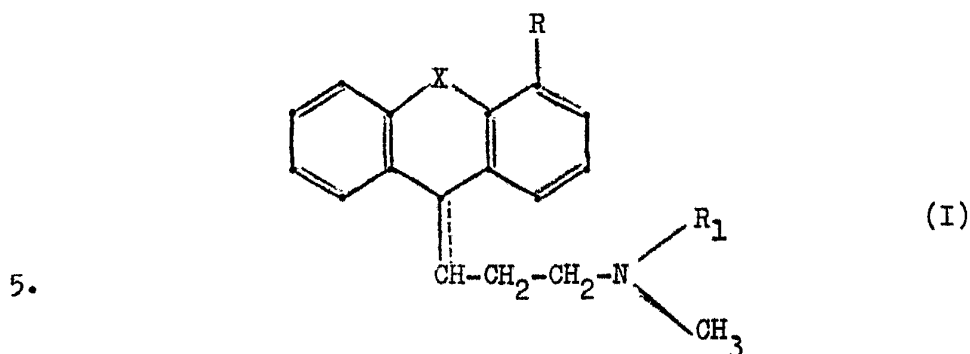
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS TRICICLICAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo,

R significa un átomo de cloro o de fluor y

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

mientras que el enlace de trazos puede estar hidrogenado,

15. así como las sales de estos compuestos, que se diferencian de los miembros conocidos del grupo de sustancias en cuestión por la presencia de un átomo de cloro o de flúor en la posición 1, se distinguen por acción antidepresora notablemente mayor y por toxicidad muy disminuida. Como ventaja particular cabe señalar que la acción anticolinérgica está ausente o es solo insignificante. Los compuestos de la fórmula I se distinguen además por múltiples acciones sobre el sistema nervioso. Así, se han comprobado acciones narcopotenciadoras, adrenolíticas, sedantes, antihistamínicas

20.



y anestésicas locales.

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

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

En la fórmula I anterior, R significa preferentemente un átomo de cloro. X es de preferencia un grupo insustituido de etileno o vinileno, pero puede representar también un grupo de vinileno substituido por un átomo de halógeno, en particular por un átomo de cloro o de bromo. Representantes muy interesantes de los compuestos de la fórmula I son, por ejemplo:

- 20. el 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno,
- el 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (en particular, su isómero beta),
- el 1-cloro-5-(3-metilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (en particular, su isómero beta).
- 25. el 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno,
- el 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (en particular, su isómero

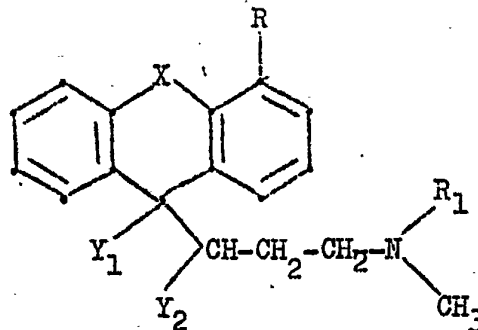


- beta),
- el 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno,
- el 1-cloro-10 (u 11)-bromo-5-(3-dimetilaminopropilidén)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, y
5. el 1,10 (u 11)-dicloro-5-(3-dimetilaminopropilidén)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

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

10. se caracteriza por reducirse o deshidratarse un compuesto de la fórmula general

15.



en la que

20. R_1 , R y X tienen el significado expuesto antes, mientras que uno de los símbolos Y_1 o Y_2 significa un átomo de hidrógeno y el otro sig-

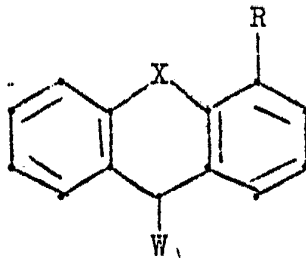


nifica un grupo hidroxílico;

o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



(III)

10.

en la que

R y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que

W significa un átomo de halógeno,

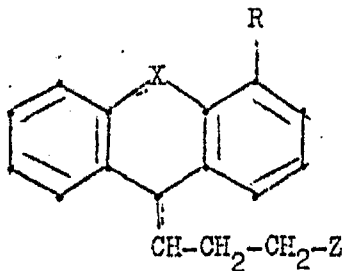
15.

con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio;

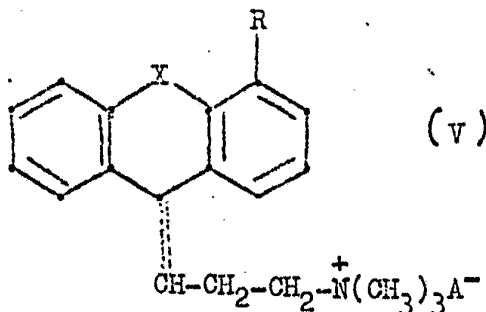
o bien

por tratarse un compuesto de las fórmulas generales

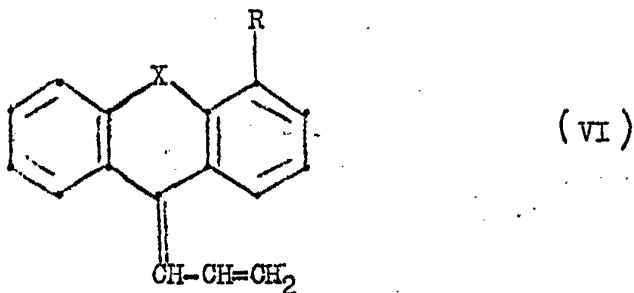
20.



(IV)



5. o



10.

en las que

R, X y los enlaces de trazos tienen el significado expuesto antes,

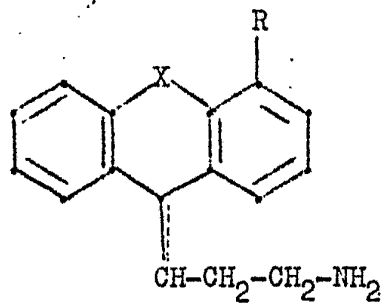
Z representa un átomo de halógeno o un radical sulfoniloalílico substituido y

15.

A representa el anión de un ácido, con metilamina o dimetilamina;

o bien

por metilarse una amina primaria de la fórmula general



(VII)

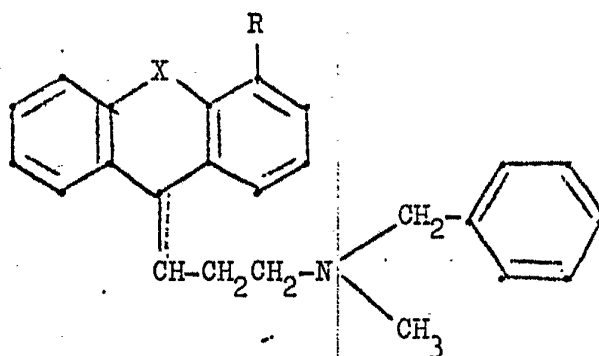
5.

en la que

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

o bien

10. por desbencilarse un compuesto de la fórmula general



(VIII)

15.

en la que

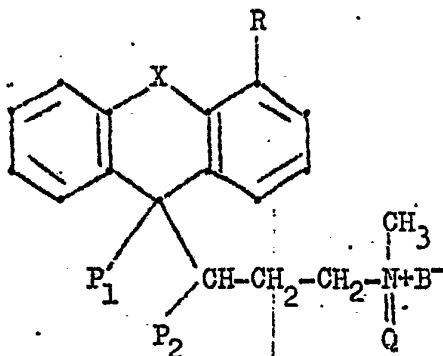
R, X y el enlace de trazos tienen el significado expuesto antes;



o bien

por tratarse un compuesto de la fórmula general

5.



(IX)

en la que

10. R y X tienen el significado expuesto antes,
uno de los símbolos

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

15. P₁ y P₂, juntos, representan un enlace adicional,

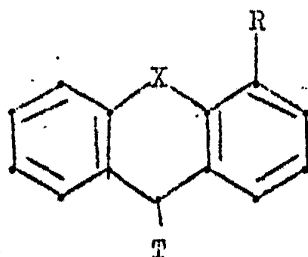
Q significa un radical de un aldehído y

B significa el anión de un ácido,

con ácido acuoso, a temperatura elevada;

o bien

20. por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



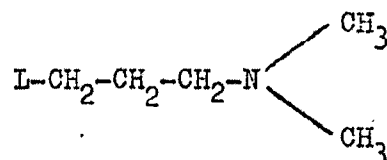
(X)

5. en la que

R y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que

T significa un átomo de metal alcalino,
con un compuesto de la fórmula

10.



(XI)

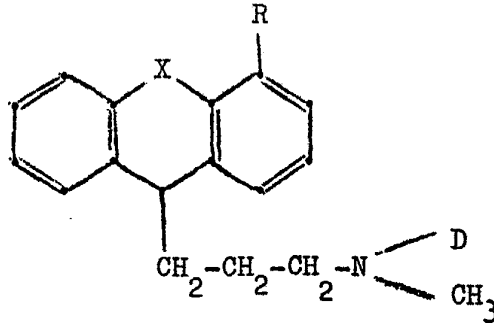
en la que

L significa un átomo de halógeno o un radical sul-
foniloxílico substituído;

15.

o bien

por disociarse hidrolíticamente un compuesto de la fórmula
general



5.

en la que

R y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que

10.

D significa un grupo ácclico o un grupo
carboxílico esterificado,

15.

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

20.

una sal.



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

5. Y_1 representa un grupo hidroxílico e Y_2 representa hidrógeno.

La reducción de los compuestos de la fórmula II conduce a compuestos de la fórmula I saturados exocíclicamente. La reducción puede realizarse convencionalmente con hidrógeno nascente (por ejemplo, zinc en ácido acético glacial). Otro agente de reducción muy apropiado es el ácido yodhídrico. Por tratamiento de un compuesto de la fórmula II con ácido yodhídrico, sobre todo en presencia de fósforo rojo, se llega con gran suavidad a compuestos

10. de la fórmula I que están saturados en posición 10,11.

15. Para efectuar la reducción se prefiere actuar en presencia, de un disolvente, como ácido acético o anhídrico acético, y a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

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

25.



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

- El carbinol de la fórmula II utilizado en la reacción anterior puede obtenerse, por ejemplo, de manera conocida por reacción de la correspondiente 5-cetona tricíclica con compuestos de Grignard apropiados. Las 5-
20. -cetonas tricíclicas son asequibles por métodos ya de sí conocidos, y algunas de ellas se ilustran en los Ejemplos 9, 11 y 12 que se exponen más adelante. Cabe señalar que la introducción de un átomo de halógeno en posición 10
25. (u 11) de 1-cloro (-fluoro)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona



= 13 =

5. se efectúa preferentemente por adición del correspondiente halógeno con irradiación simultánea. Después de adición de alcali, la 1-cloro (o fluoro)-10,11-dihalogeno-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona resultante disocia una molecula de haluro de hidrógeno, lo que origina una 1-cloro (o fluoro)-10 (u 11)-halogen-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona.

10. Los carbinoles de la fórmula II en los que Y_1 representa hidroxilo e Y_2 representa hidrógeno se preparan convenientemente como sigue:

15. En el caso de que deba prepararse un carbinol de la fórmula II en el que R_1 signifique metilo, se hace reaccionar directamente una 5-cetona tricíclica respectiva con, por ejemplo, cloruro de dimetilaminopropil-magnesio y a continuación se hidroliza el producto de la reacción.

20. Si R_1 significa hidrógeno, es recomendable emplear como reactivo para la reacción cloruro de metilbencil-aminopropil-magnesio. Terminada la reacción y la hidrólisis consecutiva, se hace reaccionar el producto originado con éster etílico de ácido clorofórmico y a continuación se hidroliza el compuesto de 5-hidroxi-5-[3-(metil-carboetoxi-amino)-propilo] originado, lo que da lugar a una descarboxilación espontánea con formación del correspondiente compuesto de 5-hidroxi-5-(3-metilaminopropilo).

25. Los carbinoles de la fórmula II en los que,



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

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

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



- rico acuoso, convirtiéndolo en el correspondientes compuesto de 5-acetilo. Por tratamiento con formaldehído y clorhidrato de metilamina o de dimetilamina, se obtienen un compuesto de 5-(metil- o dimetil-aminopropionilo); que, después de
5. reducción con borohidruro sódico, se transforma en el carbínol respectivo.
- Según otra modalidad preferida de realización del procedimiento de este invento, se hace reaccionar un haluro de la fórmula III con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio. Por esta reacción se obtienen compuestos de
10. la fórmula I saturados exocíclicamente. La reacción es particularmente apta para la síntesis de los compuestos de la fórmula I saturados exocíclicamente que al mismo tiempo llevan un enlace doble en la posición 10,11. Según otra modalidad
15. preferida, un compuesto de la fórmula III en el que W significa cloro se introduce, ya sea en forma sólida finamente pulverizada, ya sea en un disolvente orgánico indiferente (como, por ejemplo, éter absoluto, benceno o tetrahidrofurano), en una suspensión de cloruro de dimetilaminopropil-
20. magnesio en uno de los disolventes indiferentes citados antes. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. Terminada la reacción, se somete a hidrólisis el producto reaccional, de preferencia en condiciones prácticamen-
25. te neutras, por ejemplo mediante tratamiento con so-



lución acuosa de cloruro amónico.

El haluro de partida de la fórmula III puede obtenerse por métodos ya de sí conocidos; por ejemplo, mediante reducción de la correspondiente 5-cetona tricyclica

5. y halogenación consecutiva del compuesto 5-hidroxi originado.

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

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

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

25. La reacción de los compuestos de las fórmulas



- IV, V y VI con metil- o dimetil-amina se realiza de conveniencia en recipiente cerrado y a temperatura elevada, por ejemplo a unos 50 a 175°C. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, como metanol, etanol, benceno, tolueno o similares. Preferentemente se actúa en presencia de un exceso de metil- o dimetil-amina. En la reacción de compuestos de la fórmula IV, este exceso sirve de agente aceptor de ácido. Sin embargo, también pueden utilizarse otros agentes aceptores de ácido; por ejemplo, carbonato potásico anhidro. Los compuestos de la fórmula IV se hacen reaccionar preferentemente en presencia de un metal (por ejemplo, en presencia de sodio o litio), de una amida metálica (por ejemplo, en presencia de amida sódica o potásica) o de un compuesto organometálico (por ejemplo, en presencia de fenil-litio o de un compuesto de Grignard). Muy ventajosos es el empleo de un compuesto de Grignard.

- El compuesto de partida de la fórmula IV puede prepararse, por ejemplo, por reacción de la correspondiente 5-cetona tricíclica con un haluro de metoxipropil-magnesio, hidrólisis consecutiva, reducción o deshidratación del carbinol que se origina y tratamiento del producto resultante con un agente de halogenación. La sal cuaternaria de la fórmula V, utilizable igualmente como material de partida, puede obtenerse por cuaternización del correspon-



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

- Según otra modalidad de realización del procedimiento de este invento, se metila una amina primaria de la fórmula VII. La metilación puede realizarse por tratamiento con un agente usual de metilación, como por ejemplo yoduro de metilo, tosilato de metilo o sulfato de dimetilo, de preferencia a temperatura de unos 15 a 75° C. Según otro modo operatorio, se hace reaccionar una mezcla de formaldehído y ácido fórmico, de preferencia en exceso y a temperatura elevada (por ejemplo, entre unos 50° C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional), con una amina primaria de la fórmula VII. Una modalidad preferida para realizar la preparación de las aminas secundarias de la fórmula I consiste en hacer reaccionar una amina primaria de la fórmula VII con un éster de ácido halogenfórmico, por ejemplo con éster de ácido cloro- o bromo-fórmico, para formar un carbamato, y reducir éste a continuación con un hidruro metálico, como el hidruro de litio-aluminio o el hidruro de diisobutil-aluminio. Ambas etapas de la
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



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

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

25.



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

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

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

25. Otra modalidad de realización del procedimiento



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

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



- ro sódico) o un compuesto de la fórmula VII con un aldehído (por ejemplo, con benzaldehído) y cuaternizando a temperatura elevada la base Schiff resultante con un agente de metilación, como el cloruro de metilo, el sulfato de dimetilo, el mesilato de metilo, el bencensulfonato de metilo o, en particular, el tosilato de metilo. El compuesto de la fórmula IX obtenido puede pasar a la elaboración ulterior sin más purificación. A menudo es incluso recomendable no aislarlo, sino hacer reaccionar la mezcla reaccional a continuación inmediata con ácido acuoso, a temperatura elevada, tal como se ha expuesto antes.
- 5.
- 10.

- Otra modalidad de realización del procedimiento de este invento consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI. Mediante esta reacción se obtienen compuestos de la fórmula I saturados exocíclicamente. En la fórmula X, el símbolo T representa preferentemente sodio, potasio o litio; en la fórmula XI, L es preferentemente un átomo de cloro. En su significado de radical sulfoxílico substituido, L significa preferentemente un radical (ciclo)-alquilsulfoxílico inferior, como mesiloxilo o ciclopropilsulfoniloxilo; el radical fenilsulfoniloxilo; un radical alquilsulfoniloxílico inferior, como tosiloxilo; o un radical fenil-alquilo inferior-sulfoniloxílico, como fenilmesiloxilo. La reacción se efectúa de conveniencia en un disol-
- 15.
- 20.
- 25.



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

El compuesto de partida de la fórmula X

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



- grupos D no sulfurosos, la escisión se desarrolla en las condiciones usuales para la hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con calentamiento, es decir, a temperatura entre unos 50° C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, en presencia de una solución etanólica de ácido clorhídrico, ácido acético, hidróxido sódico o hidróxido potásico. Se prefiere la hidrólisis alcalina. Para los grupos D sulfurosos, se recomienda efectuar la escisión por tratamiento, por ejemplo, con ácido bromhídrico en ácido acético y en presencia de fenol; con un metal alcalino y un alcohol de punto de ebullición alto (por ejemplo, sodio y butanol); o con ácido yodhídrico y yoduro de fosfenio. Tales reacciones se desarrollan convenientemente con calentamiento, es decir, a una temperatura entre unos 50° y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. Otro método para la escisión de los grupos D sulfurosos consiste en el tratamiento con amoníaco líquido y un metal alcalino, por ejemplo sodio.

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

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



a transformaciones complementarias.

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

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



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

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

- Un grupo vinilénico X, si está presente, puede ser convertido en un grupo vinilénico substituido por halógeno. Mediante tratamiento, por ejemplo, con cloro gaseoso, de preferencia en un disolvente inerte como el tetracloruro de carbono y con aplicación de luz, se añaden dos átomos de cloro al grupo X vinilénico insubstituido. La temperatura no es crítica,



pero de preferencia se mantiene entre la del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

- Los compuestos 10,11-dihidro de la fórmula I pueden deshidrogenarse en posición 10,11. Esto se efectúa
5. convenientemente por calentamiento, por ejemplo a 150-250°C, con un catalizador, como carbón paladiado, níquel de Raney o dióxido de platino, de conveniencia en un disolvente inerte, como por ejemplo tetrahidronaftaleno o éter monometílico de dietilenglicol.
10. Según otra modalidad de deshidrogenación de los compuestos 10,11-dihidro de la fórmula I, se procede así:
- Si existe un grupo monometilamínico, se protege éste por introducción de un grupo protector. Se añaden entonces a la posición 10 y/o la posición 11, mediante halogenación,
15. uno o dos átomos de halógeno. Estos átomos de halógeno pueden disociarse, con formación de un enlace doble 10,11, de la manera que se expone más adelante. Después de disociar cualquier grupo protector existente, se obtiene una amina de la fórmula I que está insaturada en la posición 10,11.
20. Representantes típicos de grupos protectores apropiados son: el grupo cianúrico o un grupo carboxílico esterificado, como carbometoxilo, carboetoxilo, carbosio-propoxilo, carbofenoxilo y carbobenzoxilo. El grupo cianúrico se introduce convenientemente por reacción con un ha-
20. luro de cianógeno de preferencia con bromuro de cianógeno,



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

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



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

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



compuestos 10,11-dihalogen-10,11-dihidro resultante pueden hacerse reaccionar con zinc en éter o dioxano. De este modo se obtiene también un enlace doble 10,11. Luego se disocia hidrolíticamente de la manera que se ha descrito antes; el

5. grupo protector ligado al átomo de nitrógeno y se obtiene una amina de la fórmula I que está insaturada en posición 10,11.

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

10. De preferencia, los isómeros geométricos se separan por cristalización fraccionada de las sales de adición de ácido a partir de un disolvente (por ejemplo, acetona) o a partir de una mezcla de disolvente (por ejemplo, metanol/éter dietílico).
- 15.

El invento abarca también la preparación de las sales de adición de ácido de las aminas tricíclicas de la fórmula I. Estas sales, son, por ejemplo, las que se forman con ácidos orgánicos, como el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido maleico y el ácido tartárico, o con ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido sulfúrico.

- 20.

Los productos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que

25. contengan los productos, o sus sales, en mezcla con un vehículo



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



EJEMPLO 1

- En atmósfera de argón, se calientan en condiciones de reflujo durante 3 horas 500 g de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 437 g de fósforo rojo, 4000 cc de ácido acético glacial y 2160 cc de ácido yodhídrico al 57 %. Se filtra la suspensión, se lava el filtrado con 2000 cc de agua hirviente y a continuación se enfría hasta 20°. Los cristales que se segregan se separan por decantación y se concentran las aguas madres bajo presión reducida. Los residuos combinados se suspenden en 15 000 cc de agua, se enfría la suspensión con hielo y, agitando, se la ajusta a pH 10-12 con lejía concentrada de sosa cáustica. Se extrae la solución con 4000 cc de cloruro de metileno, se lava la fase orgánica consecutivamente con solución saturada de sal común y solución de tiosulfato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 2000 cc de éter, se filtra para separar las porciones no disueltas y a continuación se vuelve a concentrar. Se obtiene 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno amarillo y oleoso. El clorhidrato de este compuesto cristaliza en acetona/éter y funde a 149-153°C.

El 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-



5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno utilizado como compuesto de partida se prepara así:

- Se calientan en condiciones de reflujo 86,6 g de aleación de Gilman o doladuras de magnesio en 800 cc de éter absoluto, con una pizca de yodo. A continuación se instala en el curso de 2 horas una solución de 390 g de cloruro de dimetilaminopropilo en 500 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se prosigue el calentamiento en condiciones de reflujo durante 3 horas todavía y a la suspensión obtenida, enfriada hasta 15° C, se añade a gotas, en el curso de 15 minutos, una solución de 242,7 g de 1-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 500 cc de tetrahidrofurano absoluto y se calienta el conjunto en condiciones de reflujo durante 12 horas más. A continuación se enfría la mezcla reaccional hasta 15° y se la hidroliza con 500 cc de solución saturada de cloruro amónico. Se filtra el conjunto y se le lava con cloruro de metileno. Se seca el filtrado con sulfato sódico, se lo concentra bajo presión reducida y se recristaliza en 6000 cc de éter/petróleo de ebullición alta la materia bruta amarilla que queda. Se obtiene 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]diclohepteno, que funde a 131-132°C.



EJEMPLO 2

- Se calientan en condiciones de reflujo, durante una hora, 10 g de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 50 cc de etanol y 11 cc de ácido clorhídrico etanólico al 30 %.
5. Se concentra el conjunto bajo presión reducida y a continuación se le recrystaliza en metanol/éter. Se obtiene clorhidrato de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, que funde a 208-210° C.
10. Este compuesto constituye una mezcla de los dos isómeros geométricos alfa y beta en la relación 1:1. Se recrystaliza una vez más en metanol/éter la mezcla isomérica, y se obtiene el isómero beta, con punto de fusión de 222-225° C.
- De las aguas madres cristaliza el isómero alfa; punto de fusión, 202-206° C.
- 15.

EJEMPLO 3

- Se calientan en condiciones de reflujo, durante una hora, 10 g de 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 50 cc de etanol absoluto y
20. 11 cc de ácido clorhídrico etanólico al 30 %. Se concentra el conjunto bajo presión reducida, se le recoge en agua, se le lava con éter y se le alcaliniza con lejía 2-n de



sosa cáustica. Se sacude esta solución con cloruro de metileno, se lava con agua la fase orgánica, se la seca con sulfato sódico y se la concentra. Se obtiene 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en forma de un aceite viscoso. Este compuesto constituye una mezcla de los dos isómeros en la relación aproximada de 1:1. El clorhidrato funde a 193-194°C.

El enriquecimiento del isómero beta se logra mediante recristalización de dicho clorhidrato en metanol/éter. Un producto al 75% muestra un punto de fusión de 212-219°C, mientras que un producto al 94 % funde a 216-221°C. De las aguas madres se obtiene como producto al 97,8% el isómero alfa, con un punto de fusión de 99-110°C.

15. El 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno utilizado como compuesto de partida se prepara así:

Se hacen reaccionar entre sí 17 g de magnesio y 85 g de cloruro de dimetilaminopropilo procediendo según las indicaciones del Ejemplo 1. Luego se trata el compuesto de Grignard resultante con una solución de 52 g de 1-cloro-5H-dibenz[a,d]ciclohepten-5-ona en 500 cc de tetrahidrofurano absoluto. El acabado se desarrolla de la misma manera que se ha expuesto en el Ejemplo 1. Se obtiene 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, de punto



de fusión 134-136° C. El clorhidrato que se prepara a partir de él funde, después de recristalización en metanol/éter, a 226-227°C.

EJEMPLO 4

5. En una autoclave, bajo presión de nitrógeno de 6 atmósferas, se calienta a 120° durante 12 horas una mezcla de 20 g de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-cloropropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 80 cc de metanol absoluto y 30 g de metilamina. Seguidamente se concentra la solución
10. bajo presión reducida y se trata con ácido clorhídrico metanólico el residuo amarillo oleoso. Se precipita clorhidrato de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H-dibenzociclo[a,d]hepteno. Después de recristalización en metanol/éter, este compuesto funde a 209-210°C. Está
15. constituido por una mezcla de los isómeros alfa y beta en la relación aproximada de 3:2.

El 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-cloropropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno empleado como compuesto de partida se prepara así:

20. En 14 g de alcoación de Gilman en 100 cc de éter absoluto, a los que se ha añadido una pizca de yodo o de yoduro de metilo, se instila una solución de 45,6 g de 1-cloro-3-metoxipropano en 300 cc de éter absoluto, en



condiciones de reflujo y en el curso de unos 30 minutos, Se prosigue el calentamiento de la mezcla reaccional durante 3 horas todavía y, después de enfriar hasta 20° C, se añade una solución de 48,5 g de 1-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo

5. [a,d]ciclohepten-5-ona en 160 cc de tetrahidrofurano, en el curso de 30 minutos. A continuación se calienta el conjunto en condiciones de reflujo durante 12 horas y, refrigerando, se hidroliza la mezcla reaccional con 150 cc de solución saturada de cloruro amónico, se filtra, se lava

10. con cloroformo, se seca con sulfato sódico y se concentra. el 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-metoxipropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto resultante funde, después de recristalización en éter/éter de petróleo, a 80 - 81° C.

53,3 g del 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-metoxi-

15. propil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se calientan en condiciones de reflujo en 250 cc de metanol y 53 cc de ácido clorhídrico metanólico al 30 %, durante una hora. Se concentra el conjunto bajo presión reducida, se le recoge en éter, se le lava con agua, se le seca con sulfato sódico y

20. se vuelve a concentrar. Se obtiene 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-metoxipropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en forma de un aceite amarillo.

48,5 g del 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-metoxi-

25. propiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se disuelven en 150 cc de cloruro de metileno, se enfría la solución hasta



- 10^o y, en el curso de 15 minutos, se la trata con una solución de 30 g de tricloruro bórico en 150 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla reaccional durante 19 horas todavía, a la temperatura ambiente, y luego se vierte el conjunto en agua helada, se la extrae con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar, se obtiene 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-cloropropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en forma de aceite de color anaranjado amarillento, que cristaliza despacio. Punto de fusión, 51-53°C.

EJEMPLO 5

15. Si en el Ejemplo 4 se reemplaza el 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-cloropropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno por 1-cloro-5-(3-cloropropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, se obtiene, procediendo en lo demás en las mismas condiciones, el clorhidrato de 1-cloro-5-(3-metilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Una mezcla de los isómeros alfa y beta de este compuesto funde a 208-216°C.

20. El 1-cloro-5-(3-cloropropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno utilizado como compuesto de partida para esta reacción, se prepara así:

En 10,5 g de aloación de Gilman en 100 cc de éter absoluto, a los que se ha añadido una pizca de yodo



- y a 3 gotas de yoduro de metilo, se instila una solución de 34,1 g de 1-cloro-3-metoxipropano en 300 cc de éter absoluto en el curso de unos 30 minutos y en condiciones de reflujo. Después de añadir 150 cc de tetrahidrofurano, se prosigue el calentamiento de la mezcla reaccional por tres horas más. Después de enfriar hasta 20°C, se añade una solución de 36 g de 1-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 300 cc de tetrahidrofurano, en el curso de 15 minutos. A continuación se calienta el conjunto en condiciones de reflujo durante 15 horas y, refrigerando, se hidroliza la mezcla reaccional con 150 cc de solución saturada de cloruro amónico, se filtra, se seca con sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1-cloro-5-(3-metoxipropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

- 50 g del 1-cloro-5-(3-metoxi-propil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se disuelven en 250 cc de metanol absoluto, se calienta la solución en condiciones de reflujo con 50 cc de ácido clorhídrico metanólico al 30%, durante una hora, y a continuación se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en éter, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se obtiene 1-cloro-5-(3-metoxipropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en forma de un aceite rojo.



- 42,8 g del 1-cloro-5-(3-metoxipropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno se enfría hasta -10°C en 150 cc de cloruro de metileno. Se instila entonces en el curso de 15 minutos una solución de 26,7 g de tricloruro de boro en 150 cc de cloruro de metileno y se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 19 horas todavía. A continuación se vierte el conjunto en agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Se recoge el residuo en benceno y se lo purifica por filtración en 300 g de gel de sílice, con lo que se obtiene 1-cloro-5-(3-cloropropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en forma de aceite rojo, que se cristaliza en éter de petróleo. Punto de fusión 53-60°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 6.

15. Se suspenden 5,6 g de boladuras de magnesio en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y se trata la suspensión con una pizca de yodo y yoduro de metilo. En esta mezcla se instila en el curso de unos 20 minutos una solución de 26 g de cloruro de dimetilaminopropilo en 100 cc de tetrahidrofurano, en condiciones de reflujo. Se hierve el conjunto durante 3 horas todavía y, después de enfriarlo hasta 20°C, se instila en el curso de 15 minutos una solución de 25,2 g de 1,5-dicloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno
- 20.



- en 250 cc de tetrahidrofurano. A continuación se calienta la mezcla durante 15 horas en condiciones de reflujo, se la enfría y se la hidroliza con 200 cc de solución saturada de cloruro amónico. Se filtra el conjunto, se le lava con cloruro de metileno, se seca el filtrado con sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo-ciclo[a,d]hepteno, en forma de un aceite viscoso, que hierve alrededor de 160°C/0,01 mm.
10. EJEMPLO 7.
- En una solución de 55 g de bromo-ciano en 500 cc de cloruro de metileno se instila una solución de 102,5 g de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 500 cc de cloruro de metileno. Se agita el conjunto a la temperatura ambiente durante 12 horas y a continuación se le vierte en agua helada. Se lava la fase de cloruro de metileno con ácido clorhídrico 2-N y con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El residuo constituye un aceite amarillo, que se cristaliza en éter. Se obtiene 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-N-ciano-N-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepteno, de punto de fusión 61-71°C. Este compuesto, después de disueltos en benceno/éter, puede purificarse todavía cromatográficamente en 500 g de gel de sílice.



- Se calienta en condiciones de reflujo una mezcla de 650 g de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-N-ciano-N-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 4000 cc de ácido acético glacial, 2000 cc de agua y 1000 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante 24 horas. Se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida, se la diluye con 20 000 cc de agua helada y se la lava con 5000 cc de cloruro de metileno. Se alcaliniza el conjunto con lejía concentrada de sosa cáustica y se recoge en cloruro de metileno el precipitado resultante. Por concentración de la solución de cloruro de metileno se origina un aceite de color rojo pardusco, que por adición de ácido clorhídrico metanólico pasa a clorhidrato cristalino de 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzociclo[a,d]hepteno. Este compuesto, después de recristalizado en éter, funde a 168-169°C.

EJEMPLO 8.

- En una solución de 2,1 g de bromuro de cianógeno en 20 cc de cloruro de metileno se instila una solución de 5,4 g de clorhidrato de 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Se agita el conjunto a la temperatura ambiente durante 20 horas todavía y a continuación se lo lava con agua, con ácido clorhídrico 2-n y con agua, se lo seca con sulfato sódico y se lo concentra. Se obtiene, en forma de un aceite, el 1-cloro-5-(3-N-ciano-N-metilaminopro-



pil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto, de color amarillo, que se disuelve en benceno y se purifica cromatográficamente en 50 g de gel de sílice.

5. Se calienta en condiciones de reflujo una mezcla de 4,4 g de 1-cloro-5-(3-N-ciano-N-metilaminopropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 40 cc de ácido acético glacial 24 cc de agua y 8 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante 24 horas. Efectuando la elaboración final según las indicaciones del ejemplo 3, se obtiene 1-cloro-5-(3-metilaminopropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en forma de aceite rojo. El clorhidrato correspondiente funde a 208-216°C y constituye una mezcla de los dos isómeros alfa y beta. Mediante recristalización en metanol/éter, se obtiene el isómero alfa, de punto de fusión 218-224°C.
10. EJEMPLO 9.
15. Se calienta en condiciones de reflujo 15 g de 1-fluoro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 100 cc de etanol absoluto y 12 cc de ácido clorhídrico etanólico al 30%, durante 2 horas. Se concentra el conjunto bajo presión reducida y se procede a la elaboración final de la misma manera que se ha indicado en el ejemplo 1. Se obtiene 1-
- 20.



fluoro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno, cuyo clorhidrato, después de recristalización en metanol/éter, funde a 187-200°. Este compuesto constituye una mezcla de los dos isómeros alfa y beta.

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

Se calientan durante 3 horas, a 235-240°C, 14,8 g de anhídrido ftálico pulverizado, 18,5 g de ácido orto-fluorofenil-acético y 0,5 g de acetato sódico recién fundido y se destila el agua resultante. Se transfiere la mezcla reaccional caliente a un mortero y se la pulveriza. Recristalizando en acetona/éter de petróleo el producto bruto, se obtiene ftalida de orto-fluorobencilideno, que funde a 148-151°C.

15. 72,6 g de la ftalida de orto-fluorobencilideno se calientan en atmósfera de argón y en condiciones de reflujo durante 24 horas, junto con 55,0 g de fósforo rojo y 450 cc de ácido yodhídrico (de densidad 1,75). Se enfría la mezcla reaccional, se le añaden 500 cc de agua y se la filtra. El residuo se calienta a 80°C con sosa cáustica 2-n y se vuelve a filtrar para separar el fósforo. Se acidifica la solución alcalina, se la extrae con cloruro de metileno, se la lava con agua, se la seca y se la evapora hasta sequedad. Recristalizando en acetona/éter de petróleo de punto de ebullición bajo el producto bruto obtenido, se obtiene ácido
- 20.



2-(orto-fluorofenil)-benzoico, en forma de cristales blancos, que funden a 93-94°C.

- Se calientan a 120°C 280 g de ácido polifosfórico y, en atmósfera de argón, se añaden 70,0 g de ácido 2-(orto-fluorofenil)-benzoico. Se prosigue el calentamiento a 150°C por un período de 3 horas, se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se la extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, con sosa cáustica 2-n y otra vez con agua, hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad. Destilando bajo presión reducida el producto bruto residual, se obtiene 1-fluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, en forma de un aceite amarillo, que cristaliza con el reposo; punto de fusión 64-65°C.
- 5.
- 10.
15. Se suspenden en 150 cc de éter absoluto 19,1 g de aloación de Gilman y una pizca de yodo y se hace reaccionar la suspensión, como en el ejemplo 1, con 88 g de cloruro de dimetilaminopropilo en 200 cc de tetrahidrofurano. En la suspensión resultante se instila a 20°C y en el curso de una hora una solución de 50 g de 1-fluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 250 cc de tetrahidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 250 cc de tetrahidrofurano, se calienta el conjunto en condiciones de reflujo durante 15 horas todavía, y después del enfriamiento, se hidroliza con solución saturada de cloruro amónico. Se filtra la mezcla reaccional, se la lava con cloruro de metileno,
- 20.
- 25.



5. se la seca con sulfato sódico y se la concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1-fluoro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto, que cristaliza en éter de petróleo de punto de ebullición elevado; punto de fusión 115-117°.

EJEMPLO 10.

10. Se calientan en condiciones de reflujo en una atmósfera de argón 15 g de 1-fluoro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 14 g de fósforo rojo, 250 g de ácido acético glacial y 70 cc de ácido yodhídrico al 57%, durante 3 horas. Se filtra la mezcla en caliente y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se trata el residuo con lejía 2-n de sosa cáustica y se le recoge en cloruro de metileno. Se obtiene un aceite verdoso, que puede purificarse aún por cromatografía en solución bencénica en una cantidad 20 veces mayor de óxido de aluminio. Resulta 1-fluoro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, cuyo clorhidrato, después de recristalización en metanol/éter, funde a 169-170°C.

EJEMPLO 11.

20. Se calientan en condiciones de reflujo 11,9 g de 1-cloro-10 (u 11)-bromo-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hi-



- droxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 100 cc de ácido clorhídrico etanólico al 32%, durante 15 horas. Se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida y se obtiene una mezcla bruta constituida por los isómeros alfa y beta del
5. clorhidrato de 1-cloro-10(u 11)-bromo-5-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Se disuelve éste en agua, se alcaliniza por adición de lejía 2-n de sosa cáustica y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en benceno y se le filtra en una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio (grado de actividad II). Se concentra el filtrado, se le acidifica con ácido clorhídrico metanólico y se le vuelve a concentrar. En acetona cristaliza clorhidrato puro de 1-cloro-10(u 11)-bromo-5-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, que consta de 96,5% de isómero alfa y 3,5% de isómero beta y que funde a 221-224°C. El isómero beta puede extraerse de las aguas madres.
- 10.
- 15.

El 1-cloro-10(u 11)-bromo-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno utilizado como material de partida puede prepararse así:

Se suspenden en 200 cc de tetracloruro de carbono 21,3 g de 1-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y se



- trata la suspensión con una solución de 14 g de bromo en 40 cc de tetracloruro de carbono, en el curso de unos 45 minutos. Durante este tiempo se ilumina la mezcla reaccional con una lámpara de 500 vatios. Terminada la adición, se ilumina la mezcla reaccional durante 30 minutos todavía y luego se prosigue la agitación durante 12 horas y se filtra. Se lava con éter de petróleo el precipitado fino y se le seca bajo presión reducida. La 1-cloro-10,11-dibromo-,10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona obtenida se suspenden inmediatamente en 300 cc de alcohol, se trata con una solución de 5,5 g de hidróxido potásico en 10 cc de agua y se calienta en condiciones de reflujo durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad, bajo presión reducida, se la recoge en éter, se la lava con agua y se seca con sulfato sódico. La solución etérea secada se concentra hasta 500 cc. La 1-cloro-10(u 11)-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona cristalina que queda funde, después de recristalización en etanol, a 125-127°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- Se calientan 2,76 g de aloación de Gilman en 10 cc de éter absoluto con una pizca de yodo y un par de gotas de yoduro de metilo. A continuación se instila en el curso de una hora una solución de 10,5 g de cloruro de dimetilaminopropilo en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto y se calienta durante una hora en condiciones de reflujo. A la



- suspensión obtenida, enfriada hasta 0-5°C, se añade a gotas una solución de 17,3 g de 1-cloro-10 (u 11)-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 100 cc de tetrahidrofurfano absoluto y se calienta el conjunto en condiciones de reflujo durante 3 horas todavía. Refrigerando, se hidroliza la mezcla reaccional con 20 cc de solución saturada de cloruro amónico y a continuación se filtra. Luego se lava el residuo con éter. Los filtrados combinados se secan con sulfato sódico y se concentran. Después de recristalización en 150 cc de éter de petróleo de ebullición alfa, el 1-cloro-10 (u 11)-bromo-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno bruto funde a 117-118°C.

EJEMPLO 12.

15. Se calientan en condiciones de reflujo 25 g de 1,10 (u 11)-dicloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con 100 cc de etanol absoluto y 150 cc de ácido clorhídrico etanólico al 30%, durante 15 horas. Se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza con lejía 2-n de sosa cáustica y se concentra. Se obtiene 1,10 (u 11)-dicloro-5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, en forma de aceite amarillo. Para purificar este aceite, se le recoge en benceno y se filtra en 200 g de óxido de aluminio (de grado de actividad II). El producto obtenido constituye una mezcla de los isómeros alfa y beta en la relación aproximada de 1:1. Transformando este pro-



- ducto en el correspondiente clorhidrato y recristalizando en acetona, se presenta primeramente un producto de punto de fusión 222-224°C, que consta del 94% del isómero alfa y 6% del isómero beta del clorhidrato de 1,10 (u 11)-dicloro-
5. -5-(3-dimetilaminopropilidón)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. De las aguas madres se obtiene un producto con punto de fusión de 132-140°C, constituido por 17% de isómero alfa y 83% de isómero beta. Mediante cristalizaciones repetidas, es posible un mayor enriquecimiento de isómero beta.
10. El 1,10 (u 11)-dicloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno utilizado como material de partida se prepara así:
- Se disuelven en 300 cc de tetracloruro de
15. carbono 51,6 g de 1-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona. Calentando a unos 60°C e irradiando con una lámpara de 500 vatios, se instila en el curso de 10 minutos una solución al 18% (peso respecto a volumen) de cloro en tetracloruro de carbono. Se irradia la mezcla reaccional durante
20. 10 minutos más y a continuación se la enfría. Se separa por filtración la 1,10,11-tricloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona que ha cristalizado, se la seca y luego se la disuelve inmediatamente en 760 cc de etanol y se trata la solución con 33 g de carbonato potásico y 30 cc de
25. agua. Se calienta el conjunto en condiciones de reflujo durante 8 horas, se separan por filtración los cristales que

**POOR
QUALITY**



- se soprogen durante el enfriamiento y se los recoge en cloroformo. Se lava con agua la solución cloroformica, se la seca, se la filtra y se la concentra. Después de recrystalización en etanol, se obtiene 1,10 (u 11)-dicloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en forma de agujas largas que funden a 143-145°.
- 5.
- Se calientan 6,04 g de aleación de Gilman en 20 cc de éter absoluto con una pizca de yodo y una pizca de yoduro de metilo. A continuación se instila despacio una solución de 21,9 g de cloruro de dimetilaminopropil en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta la mezcla reaccional a 50°C durante 2 horas y, después del enfriamiento hasta 0°C, se instila en el curso de 15 minutos una solución de 33 g de 1,10 (u 11)-dicloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto, se calienta la mezcla reaccional en condiciones de reflujo durante 3 horas, se la enfría hasta 0°C en 300 cc de una solución de cloruro amónico saturada en frío y a continuación se la filtra. Se lava con éter el residuo y los filtrados combinados se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Después de recrystalización en éter de petróleo de ebullición alta, el residuo de 1,10 (u 11)-dicloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]cicloheptene, punto de fusión: 92-94°C.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 13

Preparación de pastillas de la composición siguiente:

POOR
QUALITY



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

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

10. EJEMPLO 14.

Preparación de pastillas de la composición siguiente:

15.	clorhidrato de 1-cloro-5-(3-dimetilamino-propilidén)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno	28,05 g
	lactosa	110 g
	almidón de maíz	57,95 g
	talco	3,40 g
	estearato de magnesio	0,6 g
		<hr/>
		200,00 g

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

POOR QUALITY



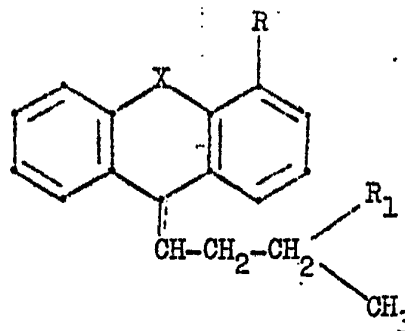
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 16144/66 del 8.11.66 y 1651 /67 del 2.2.67, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de aminas tricíclicas de la fórmula general

10.



15.

en la que

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

R significa un átomo de cloro o de fluor y

X significa un grupo de etileno o un grupo (even-

20.

tualmente substituido por un átomo de halógeno)



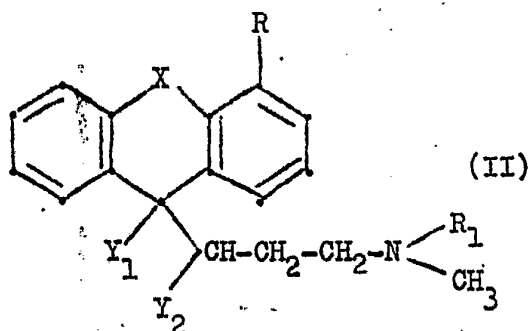
de vinileno,

mientras que el enlace de trazos puede estar
hidrogenado,

y de sales de estos compuestos, caracterizado:

5. por reducirse o deshidratarse un compuesto de la fórmula
general

10.



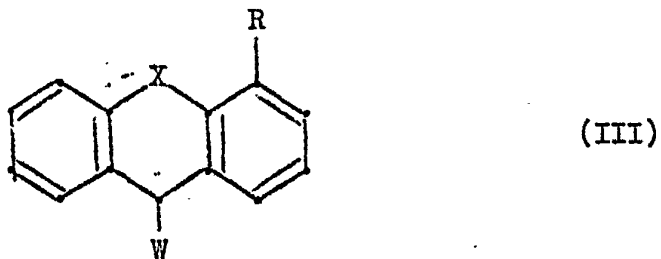
en la que

15. R_1 , R y X tienen el mismo significado expuesto antes,
mientras que uno de los símbolos
 Y_1 e Y_2 significa un átomo de hidrógeno y el otro
significa un grupo hidroxílico;

o bien

20. por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

25.





on la que

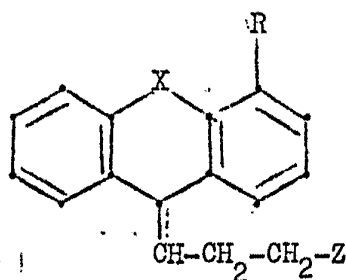
R y X tienen el significado expuesto antes,
mientras que

W significa un átomo de halógeno,

5. con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio;
o bien

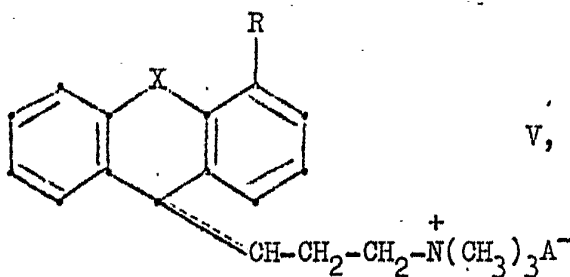
por tratarse un compuesto de las fórmulas generales

10.



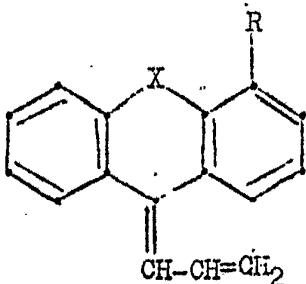
IV,

15.



V, o bien

20.



VI



en las que

R, X y los enlaces de trazos tienen el significado expuesto antes,

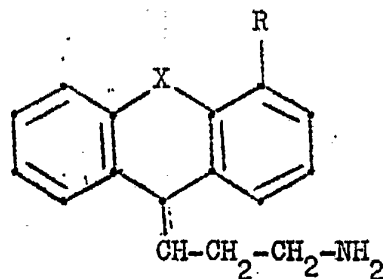
5. Z representa un átomo de halógeno o un radical sulfonilo substituído y

A representa el anión de un ácido, con metilamina o dimetilamina;

o bien

por metilarse una amina primaria de la fórmula general

10.



15.

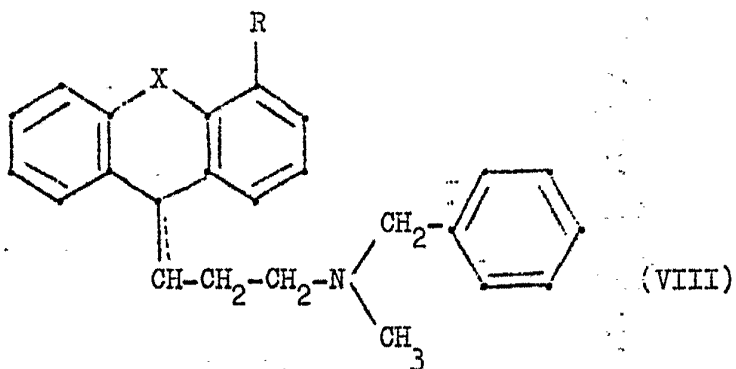
en la que

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

o bien

por desbencilarse un compuesto de la fórmula general

= 5:7 =



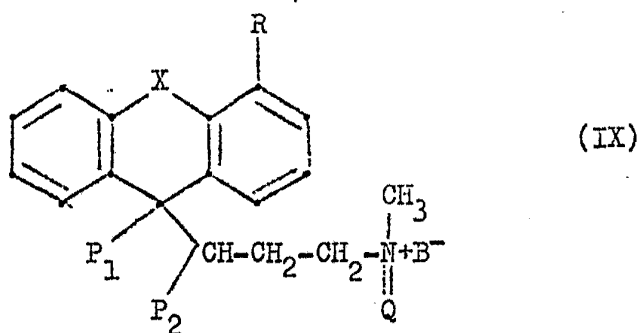
en la que

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

10. o bien

por tratarse un compuesto de la fórmula general

15.



en la que



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

P_1 y P_2 significa un átomo de hidrógeno,
mientras el otro significa un átomo de hidrógeno o un grupo
5. hidroxílico, o bien

P_1 y P_2 , juntos, representan un enlace adicional,

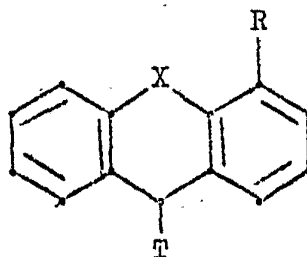
Q significa un radical de un aldehído y

B significa el anión de un ácido,

con ácido acuoso, a temperatura elevada;

10. o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



(X)

15.

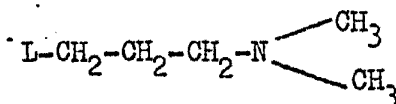
en la que

R y X tienen el significado expuesto antes,

mientras que

20. T significa un átomo de metal alcalino,

con un compuesto de la fórmula



(XI)

en la que

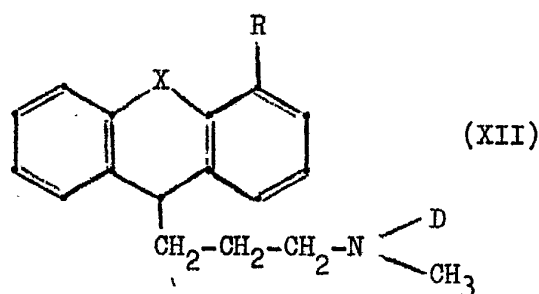


L significa un átomo de halógeno o un radical sulfonilo
xilico substituido;

o bien

por disociarse hidrolíticamente un compuesto de la fórmula

5. general



10.

en la que

R y X tienen el mismo significado expuesto antes;
mientras que

15. D significa un grupo acílico o un grupo carboxílico esterificado,

después de lo cual, en cualquier orden de sucesión, se metila, si se quiere, un compuesto metilamínico obtenido, se transforma, si se quiere, por desmetilación, un com-

20. puesto dimetilamínico obtenido en un compuesto monometilamínico, se convierte, si se quiere, un grupo vinilénico

X en un grupo vinilénico substituido por halógeno, se deshidrogena, si se quiere, un compuesto 10,11-dihidro obtenido, se aíslan los isómeros geométricos, si se quiere, de una mezcla

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



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que R representa cloro.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa un grupo etilénico o un grupo vinílico, que puede estar substituido por bromo o cloro.
5. 4. Procedimiento según las reivindicación 1, que se caracteriza por reducirse 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno o por hacerse reaccionar un 1-cloro-10,11-dihidro-5-halogen-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno con un haluro de dimetil-aminopropil-magnesio, después de lo cual se transforma por desmetilación el producto obtenido en el correspondiente compuesto monometilamínico.
10. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y, si se quiere, aislarse de la mezcla isomérica obtenida los isómeros geométricos.
15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse 1-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno o tratarse un 1-cloro-5-(3-halogen-propiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno con metilamina, transformarse por desmetilación un compuesto dimetilamínico obtenido en el correspondiente compuesto monometilamínico y, si se quiere, aislarse de la mezcla iso-
- 20.
- 25.



mérica obtenida los isómeros geométricos.

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por reducirse 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno o por hacerse reaccionar un 1-cloro-10,11-dihidro-5-halogen-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio.
10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse 1-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno y, si se quiere, aislarse de la mezcla isomérica obtenida los isómeros geométricos.
15. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un 1-cloro-5-halogen-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio.
20. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse 1-cloro-10 (u 11)-bromo-5-(3-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno, y si se quiere, aislarse de la mezcla isomérica obtenida los isómeros geométricos.
25. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse 1,10 (u 11)-dicloro-5-(3-



-dimetilaminopropil)-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y, si se quiere, aislarse de la mezcla isomérica obtenida los isómeros geométricos.

5. 12.- Procedimiento para la preparación de aminas tricíclicas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 62 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a, 7 de Noviembre de 1.967.

p.a.

JAIMÉ (SERNA)

P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ