



35 6805

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
TRICICLICOS", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA
ROCHE & CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza),

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos tricíclicos,
a un procedimiento para prepararlos y a intermediarios
útiles en dicho procedimiento. Más particularmente, estos
compuestos tricíclicos están comprendidos por las fórmu-
5. las



Se comprenden también en este invento los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

5. En el sentido en que aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" debe entenderse que significa de preferencia un grupo alquílico de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc. La expresión "alquilo inferior" debe entenderse que significa de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, propileno, butileno, etc. La expresión "alquilo inferior" debe entenderse que significa un alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, como vinilo, alilo, etc.
10. La expresión "alcoxilo inferior" debe entenderse que significa de preferencia un grupo de éter alquílico inferior, en el que la fracción molecular alquílica inferior es tal como se ha descrito antes; por ejemplo, metoxilo, etoxilo, etc. La expresión "halógeno" debe entenderse que se refiere a todos los halógenos, de preferencia al flúor, al cloro y al bromo. La expresión "aralquilo" debe entenderse que significa un grupo alquílico inferior de cadena lineal o ramificada, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reem-
- 15.
- 20.



- plazados por un grupo arílico. La expresión "arilo" debe entenderse que significa fenilo o fenilo provisto de uno o más sustituyentes tomados del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, amino, alquilamino inferior y dialquilamino inferior. La expresión "alcanoilo inferior" debe entenderse que significa de preferencia radicales derivados de ácidos alcan-carboxílicos inferiores de 1 a 6 átomos de carbono, como formilo, acetilo, etc.
5. En el sentido en que aquí se emplea, la expresión "radical heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado", debe entenderse que significa piperidino, piperidino sustituido por alquilo inferior (como metilpiperidino), piperacino, piperacino sustituido por alquilo inferior, pirrolidino, pirrolidino sustituido por alquilo inferior, morfolino y morfolino sustituido por alquilo inferior. Cuando R_2 y R_3 se toman juntos, forman, por ejemplo, piperidilo.
10. Ejemplos de los compuestos de este invento son:
15. Los isómeros alfa y beta de la 5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona; los isómeros alfa y beta de la 5,11-dihidro-5-(3-piperidino-propiliden)-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona; la 5-[3-(dimetilamino)-propil]5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-10-ona; los isómeros alfa y beta de la 1-cloro-5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-di-

20. Ejemplos de los compuestos de este invento son:
25. Los isómeros alfa y beta de la 5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona; los isómeros alfa y beta de la 5,11-dihidro-5-(3-piperidino-propiliden)-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona; la 5-[3-(dimetilamino)-propil]5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-10-ona; los isómeros alfa y beta de la 1-cloro-5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-di-

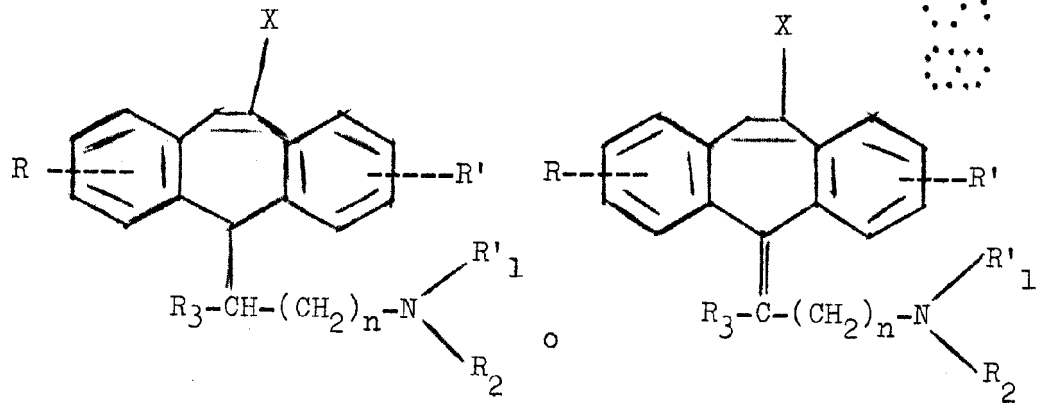


hidro-10H-dibenzo[a,d]diclohepten-10ona; la 5,11-dihidro-
-5-(1-metil-4-piperidiliden)-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-
-ona (la cual no existe en formas isómeras), etc.

Los dibenzocicloheptanos de este invento se

5. preparan conforme al invento por un procedimiento que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula

10.



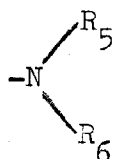
15.

IIa

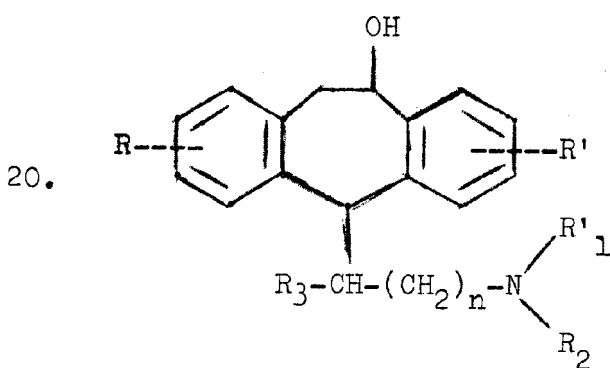
IIb

20.

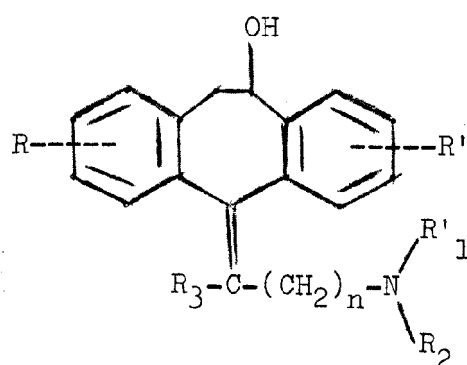
donde R, R', R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes; R'₁ es hidrógeno, alquilo inferior, alcóxicarbonilo inferior, alcoilo inferior o ciano; X es halógeno, alcóxilo inferior, aralcoóxilo o amino de la fórmula



5. en la que R_5 y R_6 son alquilo inferior, alquénilo inferior o aralquilo, o bien R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un radical heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado, que puede estar sustituido por alquilo inferior y contener nitrógeno u oxígeno en calidad de un heteroátomo más;
10. y R'_1 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un radical heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado, que puede contener nitrógeno u oxígeno en calidad de un heteroátomo más,
15. u oxidar un compuesto de la fórmula



IIIa

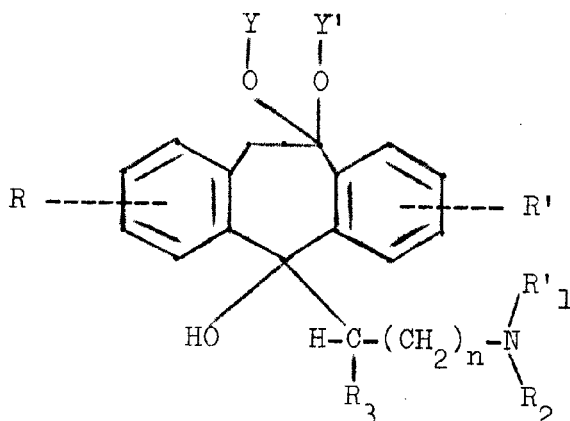


IIIb



donde R, R', R'₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,
o deshidratar y descetalizar un compuesto de la fórmula

5.



10.

15.

donde R, R', R'₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha descrito antes, mientras que Y e Y' son alquilo inferior y, tomados juntos, son alquilenos inferiores,

20.

después de lo cual, si se desea, se disocia un grupo R'₁ alcoxicarbonílico, alcanoílico o cianógeno presente, se desalquila un grupo dialquilamínico presente, si se desea, a grupo monoalquilamínico, se hidrogena, si se desea, un enlace doble semicíclico presente, después de enmascarar el grupo cetónico se vuelve a convertir el grupo cetónico

25.

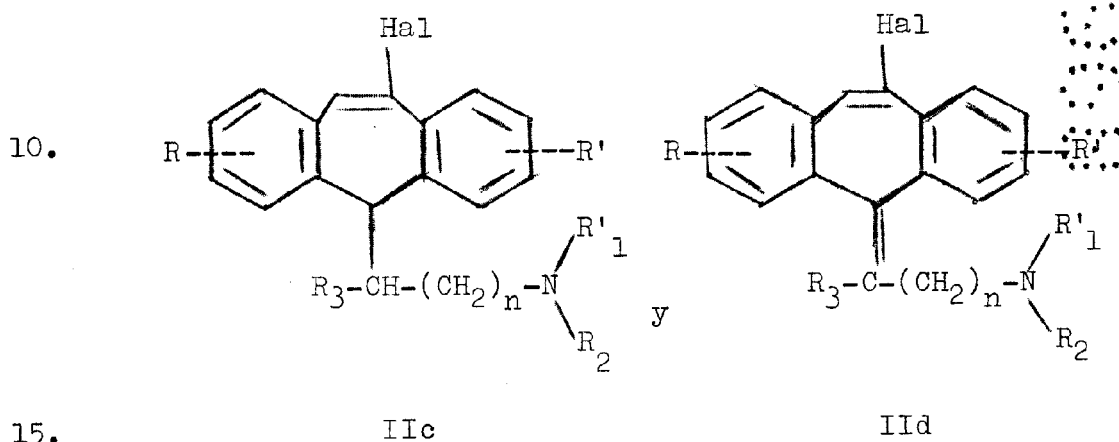
enmascarado, si se desea, en el grupo cetónico libre, se separa, si se desea, una mezcla isomérica obtenida y, si se



desea, la mezcla reaccional obtenida se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de las fórmulas IIa y IIb, en los que X es un átomo de halógeno, o sea los compuestos de las

5. fórmulas



donde R, R', R'₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha descrito antes, mientras que Hal es un átomo de halógeno,

20. pueden prepararse, por ejemplo, a partir de la respectiva 10-halo-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona. Más particularmente, se liga 10-bromo-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, por ejemplo, con un haluro aminoalquílico N-monosustituido o N-disustituido, utilizando una reacción metalorgánica, se convierte por hidrólisis en el derivado de 5-hidroxi-5-(aminoalqui-

25.



lo N-mono- o N-di-substituido) deseado y se deshidrata de manera conocida.

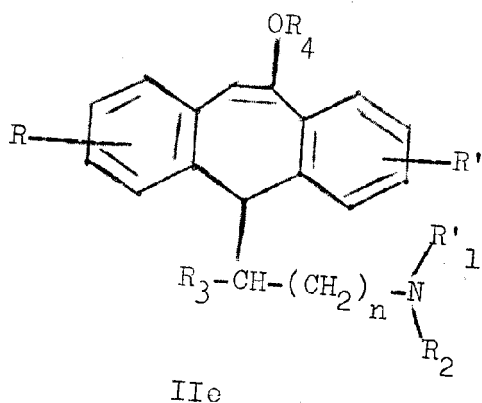
- En alternativa, dicha 10-bromo-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona se hace reaccionar con un haluro de aminoalquilo N-monosubstituido o N-disubstituido, de manera conocida, en presencia de 2 átomos-gramo de sodio por 1 mol de cetona, se hidroliza y se deshidrata de manera conocida.
- 5.

- Otro procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de partida de las fórmulas IIc y IIc' comprende hidrogenar una 10-halo-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona utilizando un hidruro metálico mixto (como el borohidruro sódico) para convertirla en el respectivo carbinol, convertir el producto resultante en el haluro (por ejemplo, mediante tratamiento con un haluro de tionilo) y hacer reaccionar luego este haluro con el componente deseado para la cadena lateral (por ejemplo, con un haluro de dimetilaminopropil-magnesio) según el procedimiento de Wurtz.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de partida de las fórmulas IIa y IIb en los que X denota un grupo alcoílico o aralcoílico, o sea los compuestos de las fórmulas
- 20.

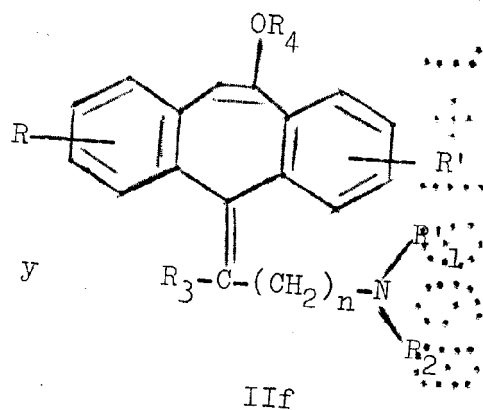


5.



IIe

y



IIIf

10.

donde R, R', R₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha descrito antes, mientras que R₄ es alquilo inferior o aralquilo inferior,

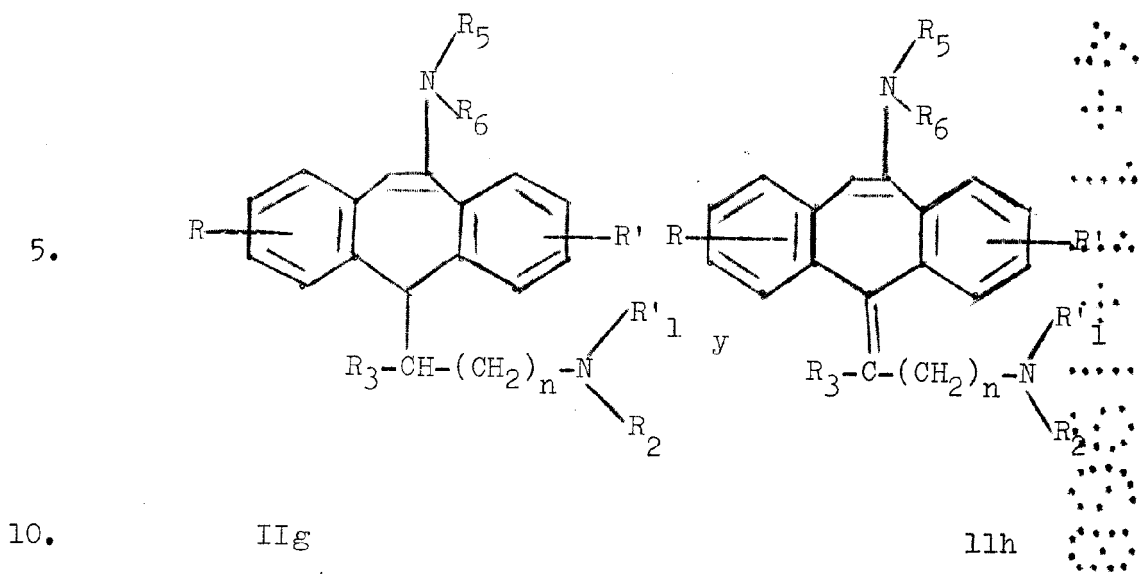
pueden prepararse, por ejemplo, a partir del respectivo compuesto de la fórmula IIc o IIId, por calentamiento de dicho compuesto con un exceso de un compuesto alcalinometálico

15.

de un alcohol (como el n-butilato potásico o el butilato potásico terciario) o también con un exceso de hidróxido alcalinometálico (como el hidróxido sódico), en un alcohol superior a temperatura situada entre más o menos la del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

20.

Los compuestos de partida de las fórmulas IIa y IIb en los que X es un grupo amínico, o sea los compuestos de las fórmulas



15. donde R, R', R'₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes; R₅ y R₆ son alquilo inferior, alqueno inferior o aralquilo inferior; y R₅ y R₆, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un radical heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, insustituido o sustituido por alquilo inferior, que contiene a lo sumo otro heteroátomo más tomado del grupo constituido por el

20. nitrógeno y el oxígeno,

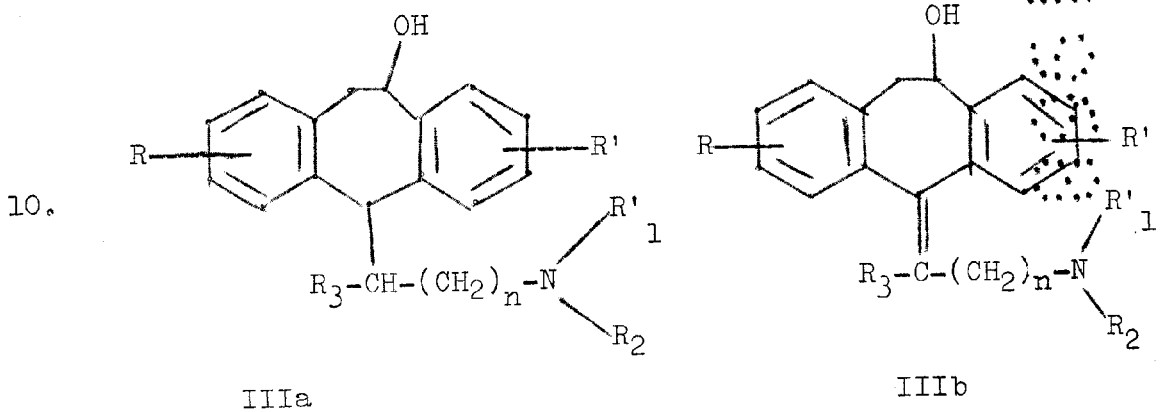
pueden prepararse, por ejemplo, a partir del respectivo compuesto de la fórmula IIc o IId por reacción de dicho compuesto con una amina disustituida o cíclica (por ejemplo,

25. dimetilamina, piperidina, N-metilpiperacina o N-metilbencilamina), en presencia de una base fuerte (por ejemplo, buti-



lato potásico terciario) en un disolvente inerte (como un éter, por ejemplo el éter etílico, dioxano, etc), a temperatura situada entre más o menos la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

5. Los compuestos de partida de las fórmulas



15.

donde R, R'₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

20. pueden prepararse, por ejemplo, convirtiendo el respectivo derivado de 5H-dibenzoc[a,d]ciclohepteno que tenga la cadena lateral y la sustitución cíclica que se desean, por tratamiento con diborano en un disolvente inerte (por ejemplo, éter etílico, tetrahidrofurano, etc.) en un intervalo de temperatura desde 0°C aproximadamente y la temperatura del ambiente, en la sal N-boránica sustituida en la posición

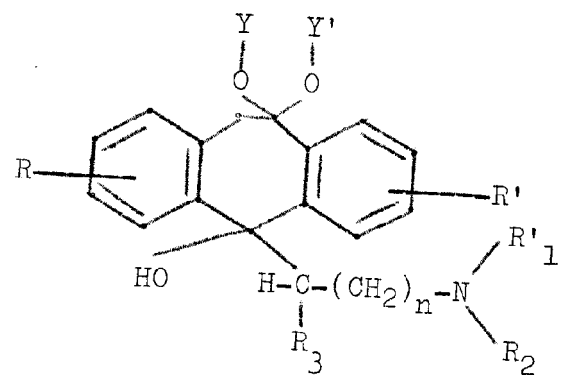
25. 10 u 11 por el radical -BH₂; transformando este producto,



por una hidrólisis oxidante (de preferencia por acción de peróxido de hidrógeno alcohólico a temperatura entre más o menos la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional), en la sal 10- u 11-hidroxi-N-boránica; y liberando luego de ésta la base por tratamiento con yodato potásico en un alcohol (como el metanol) en presencia de un agente ácido (como el ácido clorhídrico), a temperatura en el intervalo de 0°C aproximadamente hasta la temperatura del ambiente.

- 5.
- 10.

Los compuestos de partida de la fórmula



IV

- 15.
- 20.
- 25.

donde R, R', R₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que Y e Y' son alquilo inferior y, tomados juntos, son alquileno inferior,

pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar la respectiva 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5,10-diona, de manera conocida, con un agente catalizante (por ejemplo,



- con un alcohol, como el etanol, o con un glicol, como el etilenglicol) en un disolvente inerte (por ejemplo, benceno o tolueno), en presencia de un catalizador ácido (preferentemente, en presencia de ácido toluensulfónico o en presencia de ácido clorhídrico gaseoso) y a temperatura elevada (de preferencia, al punto de ebullición de la mezcla reaccional). El cetal así obtenido se liga a continuación con la cadena lateral deseada y se deshidrata tal como se ha descrito antes para la preparación de los compuestos de partida de las fórmulas IIc y II d (por ejemplo, por medio de una reacción metaloorgánica),
- 5.
- 10.

- El enlace doble semicíclico de los compuestos de partida de la fórmula IIIb puede, siempre que los compuestos no contengan grupos reducibles (en particular, átomos de halógeno) hidrogenarse a enlace simple de la misma manera que se describe más adelante para la reducción de los productos de la fórmula Ib de este procedimiento.
- 15.

- Los compuestos de las fórmulas IIc, II d, IIe, II f, IIg y IIh se convierten en los respectivos compuestos de la fórmula Ia o Ib por hidrólisis. Para la hidrólisis de los compuestos de las fórmulas IIe, II f, IIg y IIh se utilizan preferentemente ácidos minerales (como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico) acuosos. Si se desea, pueden utilizarse también ácidos orgánicos fuertes (como el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido oxálico).
- 20.
- 25.



La temperatura de reacción no es crítica. Por lo tanto, la hidrólisis puede efectuarse a temperatura en el intervalo entre más o menos, la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, y preferentemente entre

5. unos 80 y 120°C.

Para la hidrólisis de los compuestos de las fórmulas IIc y IIId se emplean de preferencia alcalisis fuertes (como, por ejemplo, hidróxidos alcalinometálicos acuosos) en presencia de un disolvente inerte (como, por ejemplo, éter dimetílico de dietilenglicol). La hidrólisis se realiza convenientemente a temperatura elevada, en particular al punto de ebullición de la mezcla reaccional, y si se quiere bajo presión.

15. Los compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb se convierten en los de las fórmulas Ia y IIb por oxidación.

La oxidación puede efectuarse utilizando un agente oxidante (por ejemplo, con dióxido de manganeso) en un disolvente apropiado (por ejemplo, en un hidrocarburo, como el éter de petróleo, en un hidrocarburo halogenado, como el cloruro de metileno, o en acetonitrilo); con un complejo de piridina y trióxido crómico o con cromato de butilo terciario en presencia de éter de petróleo; con dicromato potásico en ácido acético glacial o con ácido crómico en acetona; o también con aire en sulfóxido de dimetilo o, de preferencia, con

20. anhídrico acético en sulfóxido de dimetilo. La reacción puede efectuarse a temperatura desde alrededor de 0°C hasta

25.



punto de ebullición de la mezcla reaccional, según el agente oxidante que se utilice.

- Los compuestos de la fórmula IV se deshidratan y descetalizan de la manera ordinario. Por ejemplo, los
5. cetales se convierten en las respectivas cetonas por tratamiento con ácidos diluidos (de preferencia, con ácido halohídricos), con ventaja en un disolvente inerte (como el ácido acético glacial) y con calentamiento, si se quiere a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.
10. Los compuestos resultantes en los que R'_1 es alcoxycarbonilo, alcanilo o ciano pueden disociarse por hidrólisis ácida o alcalina, preferentemente con ácidos minerales (como el ácido clorhídrico) en un disolvente (como el metanol o el ácido acético glacial) o por tratamiento con un álcali (como el hidróxido sódico) en un alcohol (como el metanol) acuoso o en un glicol (como el etilenglicol), a temperatura en el intervalo desde unos 20° hasta 150°C .
15. Los compuestos resultantes en los que R_1 y R_2 son alquilo pueden desalquilarse de manera conocida. La desalquilación puede efectuarse, por ejemplo, con un haluro de tricianógeno (de preferencia, bromuro de tricianógeno) o con un éster de ácido halofórmico, para que actúe sobre el grupo dialquilamínico. En esta reacción, uno de los dos
20. grupos alquílicos del átomo de nitrógeno se cambia primeramente por el radical ciano- o alcoxi-carbónico. La
- 25.



reacción se efectúa de conveniencia en un disolvente inerte (como éter etílico, benceno, tetrahidrofurano o cloruro de metileno), en una gama de temperatura entre la del ambiente y la de ebullición de la mezcla reaccional. A continuación se disocia de manera conocida el radical ciano- o alcoxi-carbónico, por hidrólisis ácida o alcalina, y se obtiene la base libre o una sal de adición de ácido según el medio utilizado para la hidrólisis.

Siempre que no contengan sustituyentes reduci- bles (en particular, sustituyentes de halógeno), los compuestos de la fórmula Ib que tienen un enlace doble semi-cíclico pueden ser hidrogenados. Al hacer ésto, se protege convenientemente el grupo oxo por cetalización. Particularmente aptos como agentes cetalizantes son los alcoholes inferiores (como el metanol) o los glicoles inferiores (como el etilenglicol). La hidrogenación se realiza convenientemente por vía catalítica, con níquel Raney, a temperatura ligeramente elevada (por ejemplo, a temperatura del orden de unos 30° a 60°C) y bajo presión (por ejemplo, a presión de 30 a 50 atmósferas manométricas); o bien con un catalizador de metal noble (de preferencia, con platino) en presencia de un alcohol (como el etanol) o en ácido acético glacial, en condiciones normales. Cuando en las mismas condiciones se utiliza un catalizador de paladio, el enlace doble semi-cíclico puede también hidrogenarse sin proteger el grupo



oxo.

Los compuestos protegidos se convierten a continuación en compuestos de la fórmula Ia que tienen grupos oxo libres, procediendo tal como se ha descrito antes.

5. Los productos asimétricos de la fórmula Ib provistos de enlace doble semicíclico se obtienen en diversas formas isómeras. Las mezclas de isómeros geométricos que se obtienen pueden separarse en los isómeros geométricos de manera conocida; por ejemplo, dada la diferente solubilidad de los isómeros geométricos individuales, o sea de los isómeros alfa y beta, por destilación fraccionada o cristalización. Del mismo modo, pueden dissociarse también los compuestos de partida en los isómeros geométricos, de modo que se obtienen directamente productos finales isómeros individuales.
- 10.
- 15.

Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables existen en forma de racematos, que pueden separarse en sus isómeros ópticos respectivos utilizando procedimientos conocidos; por ejemplo, mediante reacción con un ácido ópticamente activo (como el ácido tartárico o el ácido canfosulfónico) y cristalización consecutiva.

20. La separación de los isómeros geométricos y/o ópticos puede efectuarse también con los intermediarios, por lo cual el procedimiento de este invento puede efec-
- 25.



tuarse con los isómeros geométricos u ópticamente activos de fórmula IIa, IIb, IIIa o IIIb separados.

El invento incluye también las sales de adición de ácido de las aminas tricíclicas de las fórmulas Ia y Ib.

5. Sales de esta índole son, por ejemplo, las formadas con ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables (como el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido maléico, el ácido tartárico, etc.) o con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables (como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, etc.).
10. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se distinguen por su acción antidepresora sobre el sistema nervioso, o sea su actividad antidepresora psicofarmacológica, y por lo tanto resultan útiles como antidepresores psicofarmacológicos. Muy marcada es la actividad antidepresora de los isómeros alfa y beta de la 5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona.
15. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib reducen la sedación de tipo reserpínico y además tienen acción potenciadora de la noradrenalina. La útil actividad antidepresora psicofarmacológica de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib se ha demostrado en los animales de sangre caliente utilizando procedimientos estandarizados. Por ejemplo, a grupos que comprenden 10 ratones cada uno se administra la substancia
20. en examen en cantidades variables, por vía subcutánea. Al
- 25.



- cabo de 16 horas, se les administra subcutáneamente 5 mg/kg de 2-hidroxi-2-etil-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-bencil[a]quinolicina (sustancia A) y a los 30 minutos, por vía intraperitoneal, 3,75 mg/kg de etanol. A un grupo de control de 10 animales se administra etanol únicamente. Se mide en todos los animales la duración del sueño, y la disminución porcentual en la duración del sueño, comparada con la duración del sueño potenciado por la sustancia A, refleja el efecto antidepresor psicofarmacológico.

15. Cuando se utiliza como sustancia de ensayo el isómero alfa del clorhidrato de 5-[3-(dimetilamino)-propiliden]5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona (que tiene una DL_{50} de 250 mg/kg, p.o.) a una dosis de 20 mg/kg, por vía subcutánea, se produce en la duración del sueño una disminución correspondiente del 50%.

20. Cuando se utiliza como sustancia de ensayo el isómero beta del clorhidrato de 5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona (que tiene una DL_{50} de 500 mg/kg, p.o.) a la dosis de 20 mg/kg, por vía subcutánea, se produce en la duración del sueño una disminución correspondiente del 64%.

25. Estos compuestos son sólidos cristalinos con propiedades básicas, los cuales, como se ha indicado antes, pueden prepararse convenientemente en forma de sus sales de adición de ácido. Estas sales son sólidos característica-



mente cristalinos, solubles en agua, algo menos solubles en los disolventes polares (como el metanol, el etanol, etc.) y relativamente insolubles en los disolventes no polares (como el benceno, el éter, el éter de petróleo, etc.).

5. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable tienen efectos cualitativamente semejantes a los de la amitriptilina, conocida por sus propiedades y usos terapéuticos. Así pues, los compuestos de este invento muestran un cuadro de actividad asociado con antidepresores psicofarmacológicos de eficacia y seguridad conocidas.

10. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos, o sus sales, en mezcla con un material de vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, soluciones parenterales, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y pueden contener aditivos, tales como agentes preservadores, estabilizadores,
15. humectantes o emulgentes, sales para variar la presión os-
- 20.
- 25.



mónica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras sustancias de utilidad terapéutica.

- Una unidad apropiada de dosificación farmacéutica contiene de 1 a 50 mg aproximadamente de un compuesto de la fórmula Ia o Ib. Los regímenes apropiados de dosificación oral en los animales de sangre caliente se hallan en la escala de 0,1 mg/kg aproximadamente por día de 5 mg/kg aproximadamente por día. Los regímenes apropiados de dosificación parenteral en los animales de sangre caliente se hallan en la escala de 0,01 mg/kg aproximadamente, por día, a 0,5 mg/kg aproximadamente por día a 5 mg/kg aproximadamente por día. Los regímenes apropiados de dosificación parenteral en los animales de sangre caliente se hallan en la escala de 0,01 mg/kg aproximadamente, por día, a 0,5 mg/kg aproximadamente, por día. Sin embargo, para cualquier sujeto particular, el régimen específico de dosificación debe ajustarse según los requerimientos individuales y según el juicio profesional de quien administre o fiscalice la administración de un compuesto de la fórmula Ia o Ib.
20. Los ejemplos no limitantes que siguen ilustran el invento con mayor detalle. Todas las partes se entienden en peso, y todas las temperaturas, en grados centígrados, a menos que se advierta otra cosa.



EJEMPLO 1

- Se calientan en condiciones de reflujo 5 g de N,N-dimetil-3-(10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina en 56 cc de ácido clorhídrico 2-n, durante 2 horas. A continuación se diluye la mezcla reaccional con 100 cc de agua y se la lava con éter. Se alcaliniza la fase acuosa con amoníaco acuoso concentrado y se la extrae con cloroformo. Se seca el extracto y se le concentra. La mezcla isómerica de 5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona que queda en forma de un aceite amarillo se disuelve en ácido clorhídrico metanólico y se precipita con éter, lo que hacer que cristalice primeramente el isómero beta, fundente a 251-253°C (descomposición). El isómero alfa, que cristaliza de las aguas madres, funde a 222-226°C (descomposición.)
- 5.
- 10.
- 15.

La N,N-dimetil-3-(10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina utilizada como compuesto de partida puede prepararse, por ejemplo, así:

- Bajo capa de argón se calientan durante 2 horas en condiciones de reflujo 15 g de 3-[10-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-N,N-dimetilpropilamina con 6,2 g de butilato potásico terciario y 100 cc de piperidina en
- 20.



200 cc de dioxano. A continuación se filtra la solución reaccional y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

5. El residuo oleoso se recoge en éter, se lava con agua, se seca, se concentra, se vuelve a recoger en benceno para ulterior purificación y se filtra por una columna de 60 g de óxido de aluminio (grado de actividad I). La N,N-dimetil-3-(10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina que, después de la evaporación del disolvente, queda en forma de un aceite amarillento puede pasar a la elaboración ulterior sin más purificación.
- 10.

- Si se utiliza dietilamina en lugar de la piperidina y se calienta la mezcla reaccional durante 20 horas en condiciones de reflujo, se obtiene N,N-dimetil-3-(10-dietilamino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina en forma de aceite amarillento. El espectro de resonancia nuclear y el espectro Raman coinciden con la estructura que se ha indicado.
- 15.

20. EJEMPLO 2

- Se calentó en reflujo durante 2 horas una mezcla que contenía 3,5 g de N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina (isómero alfa) y 48 cc de ácido clorhídrico 2-n. Después del enfria-
- 25.



- miento, se diluyó la solución con 70 cc de agua y se la alcalinizó con hidróxido sódico concentrado. Se sacudió la fase acuosa por tres veces con cloroformo, se volvió a lavar con agua la solución orgánica, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó, bajo presión reducida. Se obtuvo 1-cloro-5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-10-ona, que se filtró en una capa de un volumen 15 veces mayor de óxido de aluminio (de grado de actividad II). Se disolvió en etanol el
5. aceite resultante y se trató la solución, a la temperatura ambiente, con una solución etanólica al 28% de ácido clorhídrico. Se concentró la solución a presión reducida y, lavando el residuo varias veces con benceno absoluto, se
10. obtuvo una espuma que, una vez recristalizada en acetona, dio clorhidrato de 1-cloro-5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, de
15. punto de fusión 231-233°.

- El isómero alfa de la N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina empleado como compuesto de partida puede obtenerse así:
- 20.

- A la temperatura ambiente, y en atmósfera de nitrógeno, se hace reaccionar por un periodo de 18 horas una mezcla de reacción que contiene 3,9 g de N,N-dimetil-3-(1-cloro-10(u 11)-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina (isómero alfa), 1,5 g de butilato
- 25.



potásico terciario, 23,5 cc de piperidina y 47 cc de alcohol absoluto. Luego se vierte la mezcla reaccional en 150 cc de agua y se extrae la fase acuosa tres veces con éter. La solución etérea resultante se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Recristalizando en éter de petróleo de punto de ebullición alto el residuo sólido, se obtiene N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina, de punto de fusión 129-131°. Este compuesto consta del isómero alfa.

10.

EJEMPLO 3

Se calientan en reflujo por 2 horas 5 g de N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina (isómero beta) y 80 cc de ácido clorhídrico 2-n. Luego se sigue el procedimiento del Ejemplo 2 para obtener el isómero beta del clorhidrato de 1-cloro-5-[3-(dimetilamino)-propiliden]-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, que, después de recristalización en acetona, tiene un punto de fusión de 222-224°.

El isómero beta de la N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina empleado como compuesto de partida puede prepararse, por ejemplo, así:



- Se hace reaccionar una mezcla que contiene 3,9 g de N,N-dimetil-3-(1-cloro-10(u ll)-bromo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina (70% de isómero beta y 30% de isómero alfa), 1,5 g de butilato potásico terciario,
5. 23,5 cc de piperidina (secada sobre hidróxido potásico) y 27 cc de éter absoluto y se la elabora según el procedimiento del Ejemplo 1, para obtener N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina, que, después de recristalización en éter de petróleo de ebullición elevada, tiene un punto de fusión de 124-126° y está constituida por el isómero beta puro.

EJEMPLO 4

	<u>Cápsulas:</u>	<u>Por cápsula</u>
15.	Beta-5-[3-(dimetilamino)-propiliden]- -5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclo- -hepten-10-ona	10 mg
	Manitol	110 mg
	Talco	5 mg
		----- 125 mg.
20.		

Se mezcla la sustancia activa con los coadyuvantes, se pasa la mezcla por un tamiz N° 5 (de 0,23 mm aproximadamente de luz de mallas) y se vuelve a mezclar bien. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina n° 4.

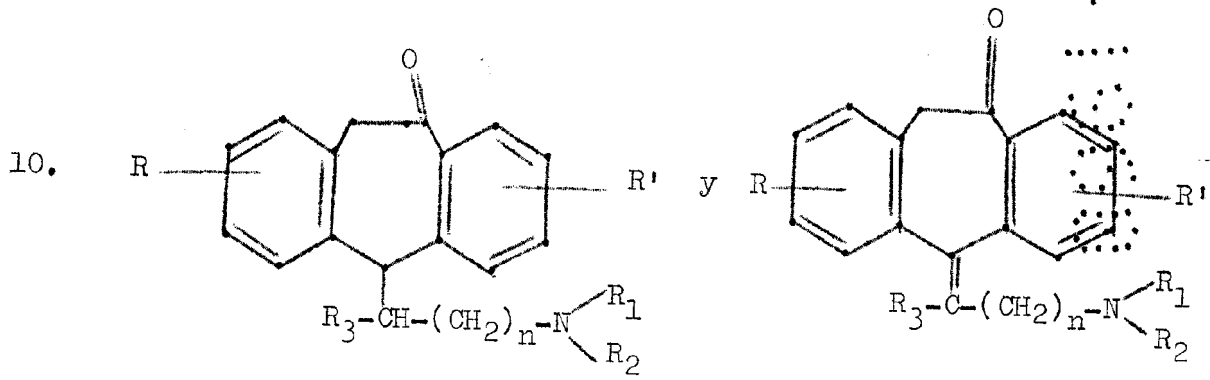


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza nº 11056/67 del 3 de Agosto de 1.967.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de las fórmulas



Ia

Ib

15.

en las que n es un número entero por valor de 0 a 3, R y R' son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o alcancilo inferior; R₁ es hidrógeno o alquilo inferior; R₂ es alquilo inferior; R₃ es hidrógeno; R₁ y R₂, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un radical heterocíclico saturado, de 5 ó 6 miembros, que puede contener nitrógeno u oxígeno como un heteroátomo más; y R₂ y R₃, tomados juntos, son alqui-

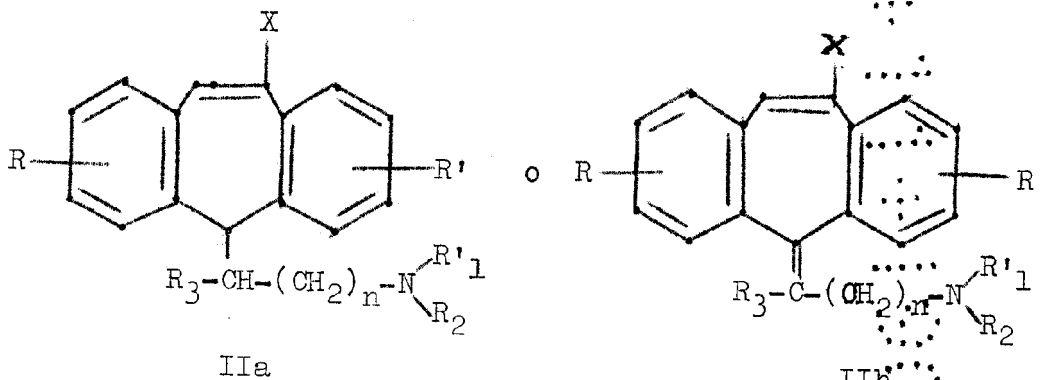
20.

25.



leno inferior,
y de las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables de estos compuestos, caracterizado por
hidrolizarse un compuesto de la fórmula

5.

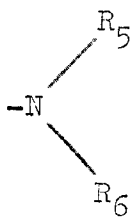


10.

15.

donde R, R', R₂, R₃ y n tienen el mismo significa-
do que se ha expuesto antes; R'₁ es hidrógeno, al-
quilo inferior, alcóxicarbonilo inferior, alcanoil
inferior o ciano; X es halógeno, alcóxilo o amino
de la fórmula

20.



25.

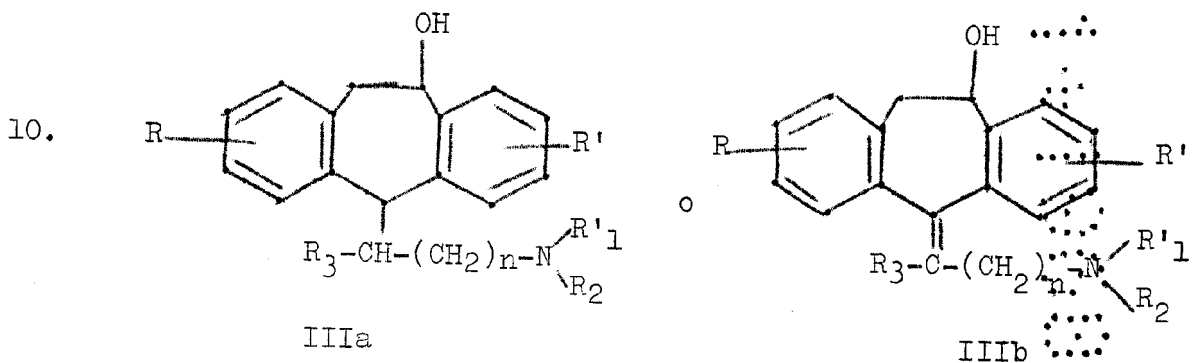
en la que R₅ y R₆ son alquilo inferior, alqueno
inferior o aralquilo, o bien R₅ y R₆, junto con
el átomo de nitrógeno, forman un radical hetero-
cíclico saturado, de 5 o 6 miembros, que puede



estar substituído por alquilo inferior y puede contener nitrógeno u oxígeno como un heteroátomo más; y R'₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno, forman un radical heterocíclico saturado, de 5 o 6 miembros, que puede contener nitrógeno u oxígeno como un heteroátomo más,

5.

o por oxidarse un compuesto de la fórmula

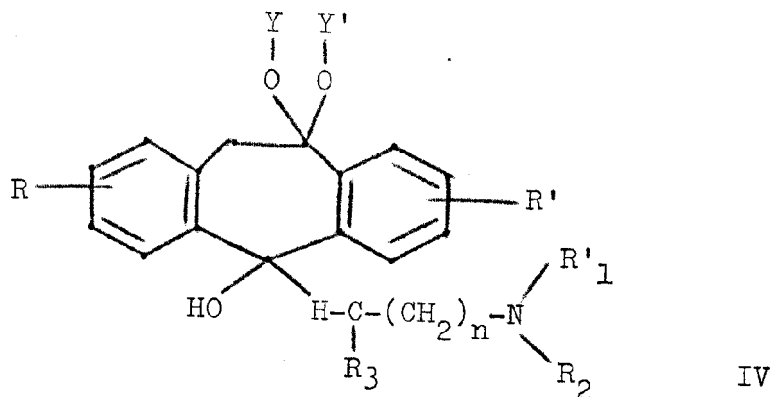


15.

donde R, R', R'₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

o por deshidratarse y descetalizarse un compuesto de la fórmula

20.





donde R, R', R'₁, R₂, R₃ y n tienen el mismo significado que se ha descrito antes, mientras que Y e Y' son alquilo inferior y, tomados juntos, son alquileno inferior,

5. después de lo cual se disocia un grupo R'₁ presente de alcóxicarbonilo, alcanóilo o ciano, se desalquila, si se desea, un grupo dialquilamínico presente a grupo monoalquilamínico, se hidrogena, si se desea, un enlace doble semicíclico presente, después de enmascarar el grupo cetónico, se vuelve a convertir el grupo cetónico enmascarado, si se desea, en el grupo cetónico libre, se separa, si se desea, una mezcla isomérica obtenida y la mezcla de reacción obtenida, si se desea, se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 10.
15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-(10-halo-5H-dibenzo/a,d/ciclohepten-5-iliden)-propilamina.
20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-(10-alcoxi o aralcoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepten-5-iliden)-propilamina.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-10-dialquilamino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepten-5-iliden-7-propilamina.



5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-[10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propilamina.
5. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por oxidarse N,N-dimetil-3-[10-hidróxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propilamina.
10. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse y desacetalizarse N,N-dimetil-3-[10,10-(etilendioxi)-10,11-dihidro-5-hidróxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-propilamina.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-halo-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina.
15. 9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-alcoxi o aralcoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina.
20. 10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-dialquilamino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina.



11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hidrolizarse N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-piperidino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina.
5. 12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por oxidarse N,N-dimetil-3-(1-cloro-10-hidroxi-10,11-dihidro-5-H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-propilamina.
10. 13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por deshidratarse y descetalizarse N,N-dimetil-3-(1-cloro-10,10-etilendioxi-10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-propilamina.
15. 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por emplearse un isómero geométrico del compuesto de partida o separarse en las formas geométricas la mezcla isomérica obtenida.
15. 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por emplearse un isómero óptico del compuesto de partida o separarse en las formas ópticas la mezcla isomérica obtenida.



16. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 33 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 Agosto 1968

p.a.

JAIMÉ ISERA
firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ