

380631



.10

380631

SECCION	INVENTOS
CLASIFICACION	
CLASE	A61 607
SUBCLASE	K C

380631

Como divisional de la Patente
No. 363.032 del 28-1-1969.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, USA.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TETRAHIDRODIBENZOCICLOCTEN-12-METILAMINAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 701.541 del 30-1-1968.

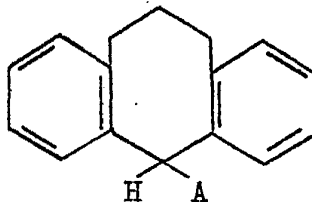
ES.



1 Este invento se refiere a derivados de dibenzociclooctenos. En especial, se refiere a dibenzociclooctenos sustituidos en la posición 12 con un grupo aminometilo y a los métodos de preparación de los mismos.

5 El invento también se refiere a productos intermedios que son útiles en la preparación de los compuestos citados y a los métodos para su obtención.

Los nuevos compuestos del invento, incluidos los compuestos intermedios ciano-sustituidos y formamido-sustituidos, así como las aminas farmacéuticamente activas, se representan estructuralmente como dibenzociclooctenos de fórmula:



donde A es un sustituyente ciano, alcanoilaminometilo, aminometilo, monoalquilaminometilo o dialquilaminometilo. También se incluyen los derivados de los compuestos representados estructuralmente en la fórmula anterior, en los que uno o más de los hidrógenos unidos a las posiciones 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 u 11 está sustituido por halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo (preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono), trifluormetilo, alcoxilo

20

25

380631

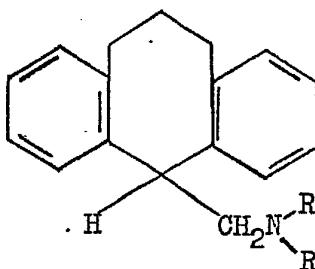


1970

1 (preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono), alquilsul-
fonilo (de 1 a 5 átomos de carbono), alquilmercapto (de
1 a 5 átomos de carbono) o dialquilsulfamilo (de 1 a 4
átomos de carbono).

5 Un grupo especialmente preferido de compuestos in-
cluidos en este invento es el representado por la fórmu-
la:

10



15

dónde R es hidrógeno o un sustituyente alquilo inferior,
teniendo preferiblemente dichos sustituyentes alquilo in-
ferior de 1 a 5 átomos de carbono.

20

También están incluidas dentro de los límites del
invento las sales no tóxicas y farmacéuticamente acepta-
bles de los compuestos anteriores, siendo preferidas las
sales de adición con ácidos no tóxicos como el hidroclo-
ruro, el maleato y similares y las composiciones farmacéu-
ticas de los compuestos anteriores o las sales en combina-
ción con un diluyente no tóxico y farmacéuticamente acep-
table.

25

Son ilustrativos de los compuestos incluidos den-
tro de los límites del invento la 5,6,7,12-tetrahidro-

380631



1 dibenzo[a,d]cicloocten-12-metilamina, las correspondien
tes aminas secundarias, por ejemplo los derivados
N-metílico, N-etílico, N-propílico, N-isopropílico,
N-butílico, N-terc-butílico, N-amílico y N-hexílico,
5 así como sus correspondientes derivados N,N-dialquílicos.

Los compuestos representados anteriormente, en
forma de base libre o de sal, poseen propiedades farmaco
lógicas útiles. En especial, se ha encontrado que po
seen actividad anti-arritmica. Se ha encontrado que la
10 administración de los compuestos del presente invento,
descritos en la fórmula anterior, previenen la arritmia
en los animales en condiciones que ordinariamente produ
cen arritmia en el animal en un 100 % de las veces.

Además se ha encontrado que la administración de
15 los compuestos del presente invento detiene la arritmia
existente en el animal que se está tratando y produce un
ritmo cardiaco normal. Como agentes anti-arritmicos, es
tos compuestos pueden ser administrados por vía oral o
parentérica. Las formulaciones para la administración
20 pueden ser preparadas en la forma habitual, empleando ve
hículos y excipientes farmacéuticos convencionales.

Las sales de adición con ácido no tóxicas útiles
como componentes en las composiciones proporcionadas
por el presente invento, son sales formadas por la reac
25 ción de una cantidad equivalente del compuesto amínico



1970

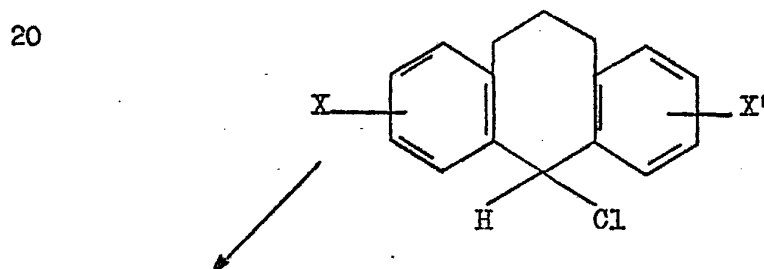
- 1 de la fórmula citada y un ácido que sea farmacológica-
mente aceptable en las dosis pretendidas. Las sales del
compuesto anterior que son útiles son las sales de ami-
na con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfó-
5 rico, fumárico, acético, propiónico, láctico, glucónico,
maleico, succínico, tartárico y similares. Las sales de
estos ácidos con la base amina son útiles como componen-
te activo de las composiciones en el método de este in-
vento.
- 10 Las dosis diarias están basadas en el peso corpo-
ral total del animal de prueba y varían entre aproximada-
mente 1,0 y 100,0 mg/kg para animales maduros. Así, una
dosis unidad basada en una administración de cuatro veces
al día está comprendida entre 2,5 mg y 250 mg para un
15 perro de 10 kg y la dosis diaria total para un perro de
10 kg variará entre unos 10 mg y 1000 mg. Para animales
mayores, hasta de 100 kg y más, se emplean dosis propor-
cionales, basadas en el peso del animal. Las unidades de
dosificación adecuadas proporcionadas para la adminis-
20 tración de la composición utilizada en el método del in-
vento son tabletas, cápsulas (que pueden ser formuladas
adecuadamente para liberación inmediata o prolongada),
jarabes, elixires, soluciones parentéricas y similares.
Estas formas de dosificación contienen preferiblemente
25 por unidad uno o más múltiplos de la unidad de dosifica-



1 ción deseada en combinación con el diluyente o vehícu-
lo farmacéuticamente aceptable requerido para preparar
la dosis unidad.

5 Aunque las composiciones farmacéuticas de este
invento se administrarán normalmente dentro de los lími-
tes indicados, es necesario que el experto determine la
dosis exacta, basándose en las variables encontradas en
los sujetos individuales en tratamiento. Estas variables
son la edad, sexo, estado sanitario general y otros di-
10 versos factores y, en parte, todas ellas influirán en la
determinación de la cantidad exacta de ingrediente acti-
vo a administrar, así como en la forma de administración.

15 Los compuestos representados por la fórmula es-
tructural dada anteriormente, pueden ser preparados si-
guiendo el método ilustrado en el siguiente esquema:

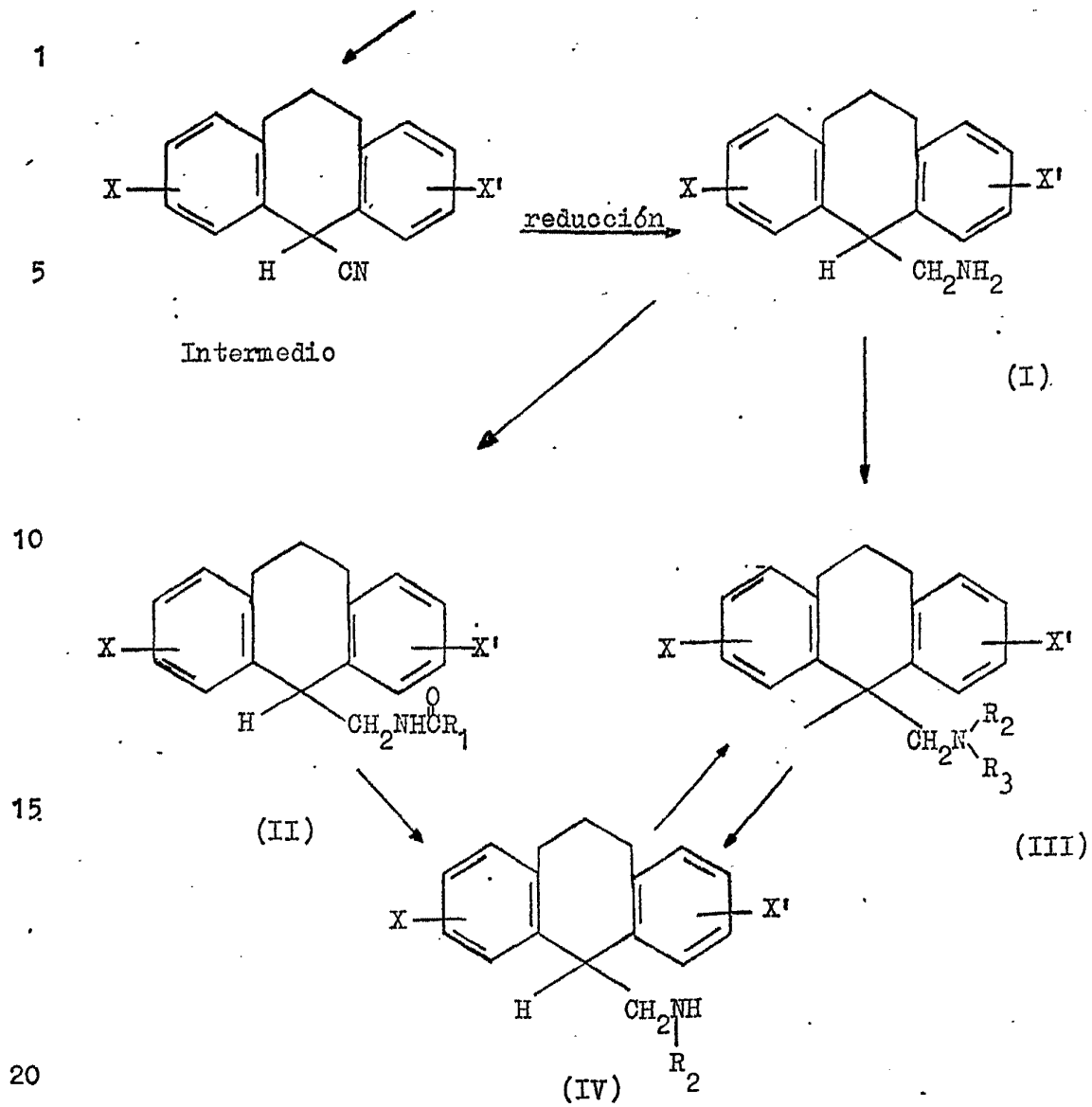


25

380631



1970



donde X y X' son hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluor-
metilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, alquilmércapto y/o
dialquilsulfamóilo; R₁ es hidrógeno o un radical alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono y R₂ y R₃ son ambos hidróge-
no o alquilo inferior.

380631



JUN. 1970

1 De acuerdo con el procedimiento de este invento,
los compuestos de dibenzocicloocten-12-metilamina se
preparan fácilmente a partir de los correspondientes
12-cloro-derivados mediante un proceso en etapas, hacien-
5 do reaccionar en primer lugar el 12-cloro-5,6,7,12-tetra-
hidrodibenzo [a,d]cicloocteno apropiadamente sustituido
con un cianuro metálico, tal como cianuro cuproso o cianuro de plata, en un disolvente anhidro adecuado, no hidróxílico, como benceno, tolueno, cloroformo o acetoni-
10 trilo, para producir el correspondiente 12-ciano-tetrahi-
drodibenzo [a,d]cicloocteno. La temperatura a la que se
lleva a cabo la reacción no es crítica, pero se prefiere
emplear temperaturas elevadas del orden de unos 50-100°C.
El producto deseado se recupera fácilmente empleando las
15 técnicas convencionales para separar las sales metálicas
que precipitan de la mezcla de reacción, seguido de fil-
tración y evaporación del disolvente y cristalización del
producto en disolventes.

20 El 12-ciano-dibenzocicloocteno así obtenido se re-
duce después para producir la 12-metilamina correspon-
diente. La reducción se lleva a cabo fácilmente poniendo
en contacto el 12-ciano-derivado con hidruro de litio
y aluminio, en presencia de un disolvente orgánico inerte
apropiado, tal como tetrahidrofurano, éter u otro disol-
25 vente habitualmente empleado con el hidruro de litio y

380631



IN. 1970

1 aluminio. De preferencia, esta reducción se lleva a ca-
bo en presencia de cloruro de aluminio y un éter compa-
tible con el cloruro de aluminio como disolvente. La
temperatura a la que se realiza la reducción no es crí-
tica, pero se prefiere emplear temperaturas elevadas de
5 hasta unos 50°C. El derivado aminometílico resultante se
recupera fácilmente empleando técnicas convencionales.
El derivado 12-formamidometílico (II) se prepara por for-
milación del aminometil-derivado (I) empleando condiciones
10 y reactivos convencionales, tales como ácido fórmico o
sus ésteres, para este fin. El derivado formamidometílico
resultante puede ser recuperado en la forma habitual. El
derivado dimetilaminometílico (III) se prepara fácilmen-
te tratando la amina primaria (I) con formaldehído y áci-
do fórmico siguiendo la conocida modificación de Eschwei-
15 ler-Clarke de la reacción de Leuckart. La recuperación
del derivado dimetilaminometílico se realiza de la forma
habitual. Los compuestos metilaminometílicos (IV) pue-
den ser preparados por reducción del derivado formamido-
20 metílico (II) o por mono-desalquilación del derivado di-
metilaminometílico (III). La reducción del derivado for-
mamidometílico se realiza en las condiciones descritas en
primer lugar, establecidas para llevar a cabo la reduc-
ción del 12-ciano-derivado. Análogamente, la desalquila-
25 ción de (III) puede ser realizada en la forma habitual,

380631



JUN 1970

1 por ejemplo por tratamiento con bromuro de cianógeno se-
 guido de hidrólisis de la cianamida intermedia o por tra-
 tamiento con un haloformiato seguido de hidrólisis del
5 uretano intermedio. En ambos casos, el compuesto desea-
 do puede ser recuperado empleando técnicas convenciona-
 les.

 Las N-alquil(inferior)aminas y las N,N-dialquil-
 (inferior)aminas correspondientes a los compuestos IV y
 III, respectivamente, se preparan de forma análoga a par-
10 tir de la amina primaria (I) correspondiente mediante
 reacciones similares. Así, la amina primaria I se trata
 con un haluro o anhídrido de ácido alifático inferior de
 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo cloruro de acetilo,
 anhídrido acético, cloruro de propionilo, cloruro de bu-
15 tirilo o cloruro de valerilo, para producir la N-alcanoil-
 amida correspondiente a II, por ejemplo N-acetilamina,
 N-propionilamina, N-butililamina o N-valerilamina. La
 amida así obtenida se reduce al correspondiente compues-
 to 12-N-alquil(inferior)aminometílico por reducción en
20 la forma descrita en el caso del 12-ciano-derivado corres-
 pondiente es decir, reducción con hidruro de litio y alu-
 minio. Las aminas secundarias producidas de esta forma
 son los derivados 12-alquílicos inferiores de 5,6,7,12-
 tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-metilamina, por ejem-
25 plo, los derivados 12-etílico, 12-propílico, 12-butílico

380631



1 y 12-amfílico. Las aminas terciarias correspondientes,
los derivados N,N-dialquílicos inferiores, se preparan
a partir de las aminas secundarias repitiendo el proce-
dimiento empleado en la preparación de estas últimas.
5 Por lo tanto, las amidas de las aminas secundarias se
preparan y reducen con hidruro de litio y aluminio pa-
ra producir las aminas terciarias correspondientes, por
ejemplo los derivados 12-dietílicos, 12-etilmetílicos,
12-dipropílicos, 12-dibutílicos y 12-diamílicos de
10 5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-metilamina
con o sin sustituyentes.

Los compuestos de partida, es decir, el 12-ciano-
5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocteno o un derivado
sustituído del mismo, como los definidos anteriormente,
15 pueden ser preparados a partir del 12-ceto-derivado co-
nocido por reducción con borohidruro sódico al correspon-
diente 12-hidroxi-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]ciclo-
octeno, como describen S.O. Winthrop, M.A. Davis, F.
Herr, J. Stewart y R. Gaudry, J. Med. Chem. 6, 130-132
20 (1963), seguido del tratamiento con cloruro de hidrógeno
para producir el 12-cloro-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]-
cicloocteno correspondiente. El 12-cloro-derivado así ob-
tenido se trata después con cianuro de plata en un disol-
vente no hidroxílico anhidro adecuado y a una temperatu-
25 ra apropiada, preferiblemente del orden de 50-150°C.

380631



1 Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan el invento.

EJEMPLO 1

12-Ciano-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d] cicloocteno

5 Se disuelven 5,95 g (0,0266 moles) de 5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-ol en 210 ml de benceno seco y la solución enfriada con hielo se satura con cloruro de hidrógeno. La mezcla se deja en reposo durante 3½ horas, con paso adicional de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 5 minutos al final de la primera hora. El cloruro de hidrógeno en exceso y la mayor parte del disolvente se evaporan a presión reducida a 30-35°C, quedando 12-cloro-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocteno como aceite residual.

15 El cloruro crudo se disuelve en 150 ml de acetonitrilo seco y se agita a reflujo con 5,35 g (0,04 moles) de cianuro de plata. Al cabo de unas 18 horas, se añaden 50 ml de benceno seco y se prosigue el reflujo durante otras 24 horas. Las sales de plata se separan por filtración y se lavan con benceno hirviendo. Por evaporación de los disolventes a presión reducida y cristalización del residuo en ciclohexano se obtiene el producto, p.f. 188-192°C. Una muestra purificada funde a 193-194°C después de repetidas cristalizaciones en ciclohexano.

25 Análisis para C₁₇H₁₅N:

380631



JUN. 1970

1 Calculado: C, 87,50; H, 6,48.

 Encontrado: C, 86,81; H, 5,68.

EJEMPLO 2

5,6,7,12-Tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-metilamina

5 Se pesan en atmósfera de nitrógeno 0,304 g (0,008 moles) de hidruro de litio y aluminio, se transfieren a un matraz de reacción seco lavado con nitrógeno y se suspenden en 10 ml de éter absoluto. Se añade gota a gota una solución de 1,05 g (0,008 moles) de cloruro de aluminio en
10 20 ml de éter absoluto y la mezcla se agita durante 5 minutos a la temperatura ambiente. Se añade gota a gota una solución de 0,90 g (0,00386 moles) de 12-ciano-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocteno en 100 ml de éter absoluto y la mezcla se calienta a la temperatura ambiente
15 durante unas 17 horas bajo una lenta corriente de nitrógeno. El aducto se hidroliza mediante la adición gota a gota de 8 ml de agua. Se decanta la solución etérea y el precipitado gelatinoso se lava con éter. El precipitado se sacude con 20 ml de solución acuosa 10 N de hidróxido
20 sódico y 50 ml de agua y la mezcla se extrae con tres porciones de benceno. Por evaporación de los extractos combinados a presión reducida se obtiene el producto en forma de base oleosa.

25 La base se convierte en la sal oxalato hidrógeno tratando una solución etanólica de la misma con un lige-

380631



1970

1 ro exceso de ácido oxálico en etanol. El oxalato hidró-
geno se separa en forma de cristales blancos, p.f. 216-
218°C (desc.). Una muestra analítica funde a 219-220°C
(desc.), después de repetidas cristalizaciones en meta-
5 nol.

Análisis para $C_{17}H_{19}N \cdot C_2H_2O_4$:

Calculado: C, 69,70; H, 6,47; N, 4,28

Encontrado: C, 69,36; H, 6,25; N, 4,25.

EJEMPLO 3

10 N-(5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-metil)-
formamida

Se calientan a reflujo durante 5½ horas 0,245 g.
(0,001 moles) de 5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]ciclooc-
ten-12-metilamina en 15 ml de formiato de etilo. Por eva-
15 poración de la solución a presión reducida queda el pro-
ducto en forma de residuo cristalino, p.f. 195-196°C. Una
muestra purificada funde a 196-197,5°C después de recrís-
talizar en benceno-hexano.

Análisis para $C_{18}H_{19}NO$:

20 Calculado: C, 81,47; H, 7,22; N, 5,28

Encontrado: C, 81,32; H, 6,97; N, 5,24.

EJEMPLO 4

N-Metil-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-
metilamina

25 Se pesan en atmósfera de nitrógeno 0,33 g (0,0087

380631



1970

1 moles) de hidruro de litio y aluminio, se transfieren a
 un matraz de reacción seco lavado con nitrógeno y se sus-
 penden en 20 ml de éter absoluto. Se añade rápidamente
 gota a gota una solución de 1,1 g (0,00415 moles) de N-
 5 (5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-metil)-for-
 mamida en 950 ml de éter absoluto y la mezcla se agita a
 reflujo durante unas 18 horas. Después de enfriar en un
 baño de hielo, el complejo se hidroliza mediante la adi-
 ción sucesiva gota a gota de 0,5 ml de agua, 0,5 ml de
 10 solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico y 1,0 ml de
 agua. El precipitado se separa por filtración y el fil-
 trado etéreo se evapora a presión reducida, quedando el
 producto como base residual oleosa.

15 El hidrocloruro se prepara a partir de la base
 tratando una solución etanólica con un ligero exceso de
 cloruro de hidrógeno etanólico. Por dilución con éter
 absoluto precipita la sal cristalina. Una muestra purifi-
 cada funde a 269°C (desc.) después de varias recristali-
 zaciones en etanol-éter.

20 Análisis para $C_{18}H_{21}N.HCl$:
 Calculado: C, 75,11; H, 7,71
 Encontrado: C, 74,86; H, 7,83.

25

380631



1970

1 EJEMPLO 5

N,N-Dimetil-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-
12-metilamina

5 Se calientan en baño de vapor durante unas 18 horas
1,2 g (0,005 moles) de 5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]-
cicloocten-12-metilamina y 0,9 g (0,011 moles) de solu-
ción acuosa de formaldehído al 36-38 % en 3 ml de ácido
fórmico al 88 %. Después de añadir 2 ml de ácido clorhí-
10 drico concentrado, la mezcla se evapora a sequedad a pre-
sión reducida. El jarabe residual se disuelve en 25 ml
de agua, la solución enfriada con hielo se alcaliniza
fuertemente con hidróxido sódico acuoso al 40 % y la mez-
cla se extrae con varias porciones de benceno. Por evapo-
ración de los extractos combinados, lavados y secos a pre-
15 sión reducida se obtiene el producto en forma de base
oleosa.

Utilizando los materiales de partida apropiados,
los siguientes productos se preparan también en la forma
indicada en la descripción anterior.

20

25

380631



	<u>Ej.</u>	<u>Fórmula del dia grama de flujo</u>	<u>X</u>	<u>X'</u>
1	6	intermedio	H	cloro
	7	"	H	bromo
	8	"	H	metilo
5	9	"	H	terc-butilo
	10	"	H	metoxi
	11	"	H	etoxi
	12	"	H	trifluormetilo
	13	"	H	metilsulfonilo
10	14	"	H	metilmercapto
	15	"	H	dimetilsulfamóilo
	16	"	bromo	cloro
	17	"	bromo	dimetilsulfamóilo
	18	"	metilo	metilo
15	19	"	cloro	metilo
	20	"	cloro	dimetilsulfamóilo
	21	"	cloro	cloro
	22	I	H	cloro
	23	"	H	bromo
20	24	"	H	metilo
	25	"	H	terc-butilo
	26	"	H	metoxi
	27	"	H	etoxi
	28	"	H	trifluormetilo
25	29	"	H	metilsulfonilo

580631

**POOR
QUALITY**



1970

	Ej.	Fórmula del dia grama de flujo	X	X'
1	30	I	H	metilmercapto
	31	"	H	dimetilsulfamoilo
	32	"	bromo	cloro
5	33	"	bromo	dimetilsulfamoilo
	34	"	metilo	metilo
	35	"	cloro	metilo
	36	"	cloro	dimetilsulfamoilo
	37	"	cloro	cloro
10	38	III	derivados de cada uno de los compuestos de Fórmula I en los que R ₂ y R ₃ son cada uno de ellos metilo, etilo, propilo, butilo o amilo	
	39	IV	derivados de cada uno de los compuestos de Fórmula I en los que R ₂ es metilo, etilo, propilo, butilo o amilo	

15

EJEMPLO 40Prevención o modificación de la arritmia ventricular

Unos perros Beagle de ambos sexos, pesando de 6 a 10 kg, se anestesian mediante la administración de vinbarbital empleando una dosis de 50 mg/kg de peso corporal y se registra la presión arterial media y el electrocardiograma (conductor II). Se someten los animales a respiración artificial y se abre el tórax en el cuarto o quinto espacio intercostal. Se abre el pericardio y una porción de la arteria coronaria descendente anterior

25

380631



1970

1 exactamente distal del origen se libera del tejido que
la rodea. Se administra mecamilamina para reducir la
velocidad del corazón y 10 minutos más tarde se admi-
nistra por vía intravenosa el compuesto que se va a en-
5 sayar para determinar el efecto anti-arritmico. Diez mi-
nutos después de la administración del compuesto de prue-
ba, se inyectan en la arteria coronaria 0,0035 ml/kg de
tetrafluorhexaclorobutano (TFHCB), agente esclerosante
que produce infarto de miocardio y arritmia en los pe-
10 rros. Después de inyectar el agente esclerosante, se
registra el electrocardiograma a intervalos de 2 minu-
tos durante 1 hora y se calcula el número medio de com-
plejos eléctricos (ECG) por minuto y el porcentaje de
complejos normales.

15 En los animales de control, la dosis de agente
esclerosante utilizada produce una arritmia ventricular
en el 100 % de los animales probados y la muerte en el
33 % de los casos como resultado de la fibrilación ven-
tricular. En los animales de control, por término medio,
20 menos del 20 % de todos los complejos ECG registrados
son normales.

Se demuestra que el compuesto ensayado, 5,6,7,12-
tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-metilamina, posee
actividad antiarritmica y en estas experiencias a un ni-
25 vel de 5,0 mg/kg, el 70 %, por término medio, de todos

380631



1970

1 los complejos ECG son normales y ninguno de los anima-
les sucumbe a la fibrilación ventricular.

EJEMPLO 41

Tabletas:

5 Se preparan tabletas para administración oral mez-
clando el ingrediente activo con las cantidades apropia-
das de excipientes y agentes aglutinantes, conformando
en tabletas utilizando una máquina corriente y recubrien-
do de forma que cada tableta tenga la siguiente composi-
10 ción:

	<u>Por tableta</u>
Hidrocloruro de N-metil-5,6,7,12-tetra- hidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-metil- amina	10 mg
Auxiliar de filtración de celulosa	11 mg
15 Lactosa	9 mg
Fosfato cálcico dibásico	143 mg
Goma guar	6,1 mg
Almidón de maíz	4 mg
Estearato magnésico	0,9 mg
20 Recubrimiento de película amarilla opaca	3 mg

EJEMPLO 42

Cápsulas:

Las cápsulas para administración oral se prepa-
ran dispersando el ingrediente activo en lactosa y es-
25 tearato magnésico y encapsulando la mezcla en cápsulas

380631



1970

1 de gelatina blanda normales de forma que cada cápsula
tenga la siguiente composición:

	<u>Por cápsula</u>
5 Hidrocloruro de N-metil-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo [a,d]cicloocten-12-etilamina	5 mg
Lactosa	430 mg
Estearato magnésico	5 mg

EJEMPLO 43

Solución parentérica:

10 Se prepara una solución adecuada para la administración por inyección mezclando los ingredientes activos, dextrosa, metilparaben, propilparaben y agua destilada, de forma que se obtenga la composición dada en la tabla y se esteriliza.

	<u>Por ml</u>
15 Hidrocloruro de N-metil-5,6,7,12-tetrahidrodibenzo [a,d]cicloocten-12-metilamina	5 mg
Dextrosa	44 mg
Metilparaben	1,5 mg
20 Propilparaben	0,2 mg
Agua para inyección	c.s.

25 Los tres ejemplos anteriores, 41, 42 y 43 se repiten y se preparan composiciones para el tratamiento o prevención de la arritmia sustituyendo el 5,6,7,12-tetrahidrodibenzo [a,d]cicloocteno por uno cualquiera de los

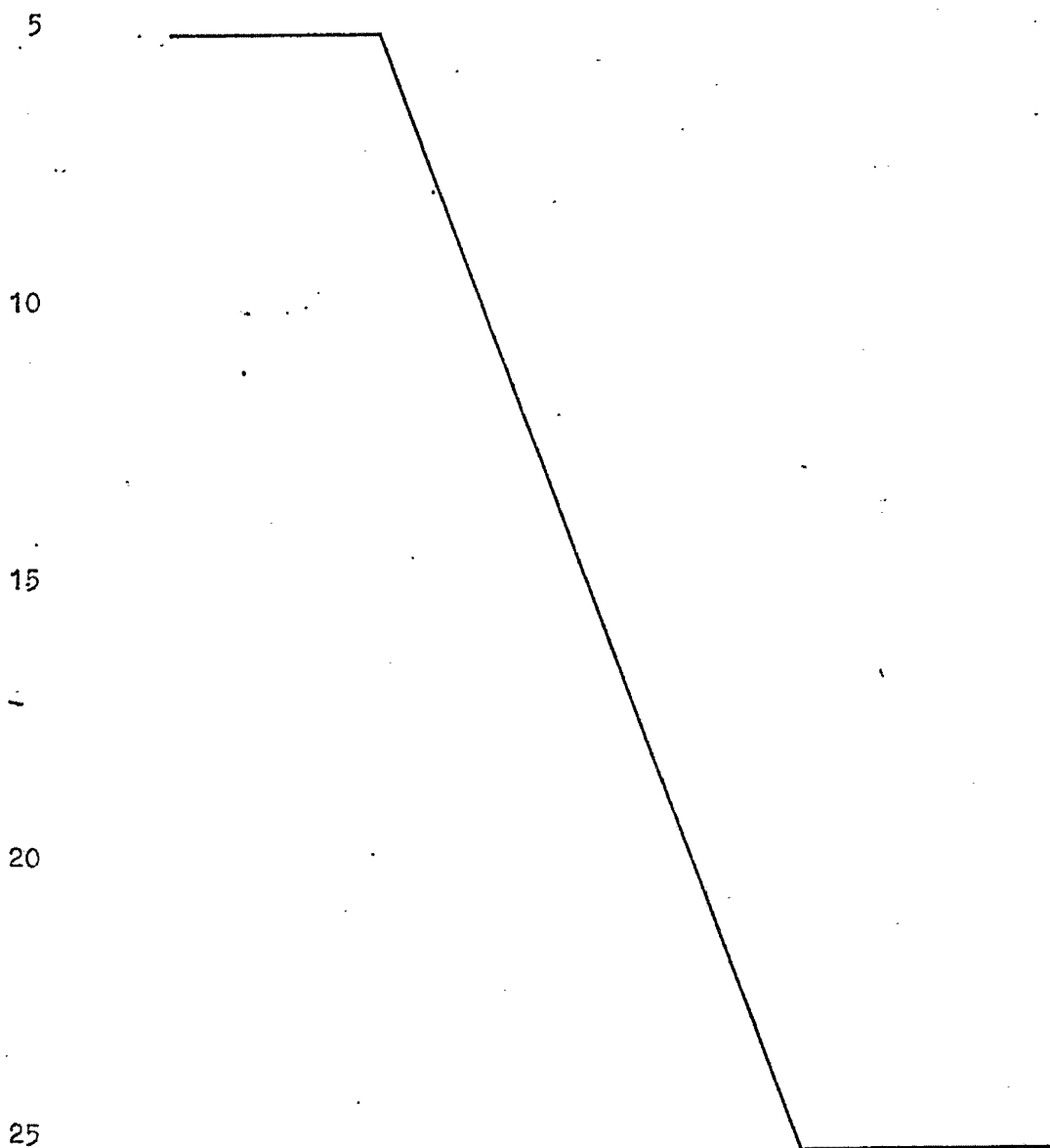
380631



JUN. 1976

1 compuestos específicamente ilustrados, como uno de los
compuestos activos útiles en el invento.

En resumen, la Patente de Invención que se so
licita, deberá recaer sobre las siguientes:



380631

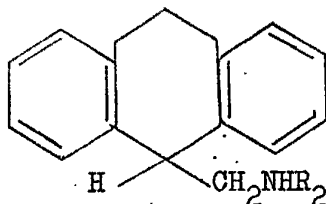


1

REIVINDICACIONES

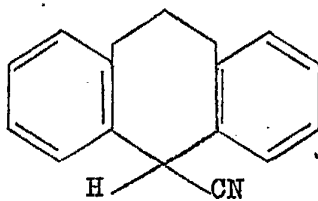
1. Un procedimiento para la preparación de tetrahidrodibenzocicloocten-12-metilaminas de fórmula estructural

5



donde R₂ es alquilo inferior, caracterizado porque consiste en reducir un compuesto correspondiente de fórmula:

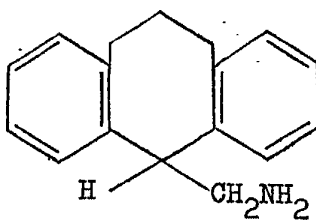
10



15

con hidruro de litio y aluminio, en presencia de un disolvente orgánico inerte, para formar la metilamina correspondiente de fórmula

20



y acilar ésta última para formar el alcanoil-derivado correspondiente y reducir dicho alcanoil-derivado con hidruro

25



N. 1970

1 ro de litio y aluminio, en presencia de un disolvente orgánico inerte.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TETRAHIDRO
5 DIBENZOCICLOCTEN-12-METILAMINAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de veinticuatro páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 10 de junio de 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

380631