



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	483.285	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	9 agosto 1.979	

**PATENTE DE INVENCION**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

⑤① PRIORIDADES:		
⑤① NUMERO	⑤② FECHA	⑤③ PAIS
834.639	19.9.1977	Estados Unidos
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤④ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤⑤ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 487/08 // A61K 31/40	
⑤④ TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS DIBENZO [a,a] CICLOHEPTEN-5,10-IMINAS SUSTITUIDAS.		
⑦① SOLICITANTE (S)		
MERCK & CO., INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.		
⑦② INVENTOR (ES)		
PAUL STANLEY ANDERSON; MARCIA ELIZABETH CHRISTY; BEN E. EVANS y SANDOR KARADY, todos de nacionalidad estadounidense.		
⑦③ TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
⑦④ REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1           Esta invención se refiere a nuevas 10,11-dihidro-  
5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-iminas 5-sustituidas, deri-  
vados, isómeros ópticos y sales farmacéuticamente aceptables  
de las mismas, que són útiles como ansiolíticos, antidepresivos,  
5           anticonvulsivos y relajantes musculares, así como en el trata-  
miento de trastornos combinados de ansiedad y depresión, irre-  
gularidades funcionales menores del cerebro y desórdenes ex-  
trapiramidales tales como la enfermedad de Parkinson.

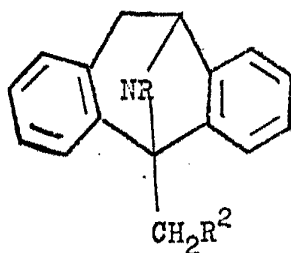
10           Se conocen, en la especialidad, compuestos relacio-  
nados estructuralmente que tienen utilidades cualitativamente  
similares. Por ejemplo, la Patente Estadounidense 3.892.756  
describe la 10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-  
imina y derivados no sustituidos en el carbono 5 cabeza de  
puente; y la Patente Belga 829.075 describe 9,10-dihidro-an-  
15           tracen-9,10-iminas y derivados.

Es un objeto de esta invención proporcionar los  
nuevos compuestos 10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-  
5,10-iminas-5-sustituidas, que son sorprendentemente más acti-  
vas que los análogos no sustituidos; nuevos procedimientos para  
20           su síntesis; composiciones farmacéuticas en las que toman par-  
te como ingrediente activo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los nuevos compuestos de esta invención tienen  
25           la fórmula estructural:

1

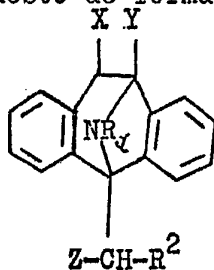


5

en la que R es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo o CH<sub>2</sub>-OH.

10

Los nuevos compuestos se preparan por reducción de un compuesto de fórmula estructural:



15

(IV)

20

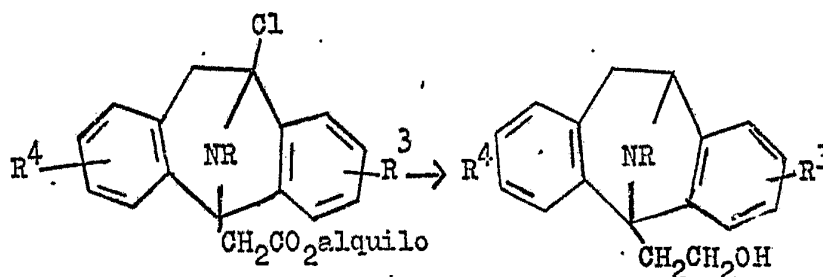
donde X, Y y Z son independientemente hidrógeno, cloro o bromo; R es hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, bencilo o benzilo; con hidruro de aluminio y litio (LiAlH<sub>4</sub>) en un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o di-(2-metoxietil)éter, preferiblemente dietiléter, bajo atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente 35-165°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo de un disolvente apropiado, hasta que la reacción se completa sustancialmente, usualmente aproximadamente 1-24 horas, preferiblemente 2-4 horas.

25

Cuando -CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup> es hidroxi-alquilo inferior, la etapa

1 final de su síntesis es la reducción del precursor de alcoxi-  
carbonilo inferior. El reductor preferido es el hidruro de alu-  
minio y litio en un disolvente etéreo tal como dietiléter, te-  
trahidrofurano, 1,2-dimetóxietano, o similares a una tempera-  
5 tura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C hasta que  
la reducción se completa sustancialmente en aproximadamente 1  
a aproximadamente 6 horas. Este procedimiento también sirve  
para efectuar la hidrogenólisis de un grupo halo cabeza de  
puente empleado en el esquema de síntesis del ejemplo:

10



15

Cuando R es diferente que hidrógeno, los nuevos  
compuestos se preparan por alquilación de los compuestos en  
que R es hidrógeno con el reactivo apropiado de fórmula R-halo  
donde halo representa cloro, bromo o yodo. La reacción se lle-  
20 va a cabo normalmente en un disolvente inerte tal como benceno  
o tolueno. Sin embargo, el reactivo alquilante, dependiendo de  
sus propiedades físicas, puede utilizarse en una cantidad con  
el suficiente exceso para que actúe como disolvente. Se prefie-  
re llevar a cabo la reacción en presencia de un aceptor de áci-  
25 do tal como un carbonato inorgánico tal como carbonato de sodio

1 una base orgánica tal como piridina, o una resina básica. Se pueden emplear temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C y tiempos de reacción de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 5 días.

5 Cuando R es alquilo o alquilo sustituido, los compuestos se pueden preparar también por reducción de un compuesto N-acílico tal como alcóxicarbonilo para dar metilo u otros grupos alcanoilo para proporcionar los otros grupos alquilo. El sistema reductor preferido es un hidruro metálico  
10 tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo tal como éter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano o similares. La reacción transcurre satisfactoriamente a la temperatura ambiente pero las temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C resultan apropiadas con tiempos de reacción de  
15 10-13 horas. Otro método de alquilación supone el tratamiento de una imina con un aldehído de fórmula:



20 y cianoborohidruro de sodio ( $\text{NaCNBH}_3$ ) en un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o di(2-metoxietil)éter, preferiblemente tetrahidrofurano, a aproximadamente 10-50°C preferiblemente 25°C, hasta que se completa sustancialmente la reacción, normalmente durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 3 días, preferiblemente 2 días.

25 Los nuevos compuestos pueden resolverse en sus isó-

1 meros ópticos por técnicas normalizadas, tales como la forma-  
ción de pares diastereómeros por formación de sal con un áci-  
do ópticamente activo, tal como ácido (-)di-p-toluoil-d-tartá-  
rico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido de crista-  
5 lización fraccionada y regeneración de la base libre.

En los ejemplos se describe por completo los pro-  
ductos de partida y los procedimientos utilizados para prepa-  
rar los intermediarios empleados en los procesos anteriormente  
descritos.

10 Se incluyen también dentro del marco de la presen-  
te invención las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables  
de los nuevos compuestos. Las sales de adición de ácido de los  
compuestos imino se forman por la mezcla de una solución de la  
imina con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente  
15 aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido ma-  
leico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tar-  
tárico, ácido fosfórico y similares. Cuando los nuevos compues-  
tos llevan un grupo ácido carboxílico la invención también in-  
cluye las sales de sodio, potasio y calcio de los mismos.

20 En el método del aspecto del tratamiento de la pre-  
sente invención, las nuevas iminas de esta invención son capa-  
ces de producir alivio de la ansiedad sin causar una sedación  
excesiva o sueño a un nivel de dosis de aproximadamente 0,01  
a aproximadamente 50 mg. por kilogramo de peso del paciente pre-  
25 feriblemente aproximadamente 0,05- 10 mg/kg de peso del paciente

1 en un régimen de 1 - 4 veces al día. Además los nuevos com-  
puestos de la presente invención son útiles como ansiolíti-  
cos, antidepresivos, anticonvulsivos y relajantes musculares  
así como en el tratamiento de trastornos combinados de ansie-  
5 dad y depresión, irregularidades funcionales menores del cere-  
bro y desórdenes extrapiramidales tales como la enfermedad de  
Parkinson, cuando están indicados a niveles de dosis compara-  
bles. Se comprende que el nivel exacto de tratamiento depende  
10 se está tratando, y en último análisis el nivel de tratamiento  
preciso, siempre dentro de las anteriores directrices, se deja  
a discreción del terapeuta.

También se incluyen dentro del marco de la presen-  
te invención las composiciones que comprenden las iminas de es-  
15 ta invención. Preferiblemente estas composiciones están en forma  
de dosificación unidad tales como tabletas, píldoras cápsulas,  
polvos, gránulos, suspensiones o soluciones parenterales esté-  
riles, o supositorios para administración oral, parenteral o  
rectal. Una dosis unidad contiene de 0,1 a aproximadamente 500  
20 mg. de ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos representativos ilustran  
pero no limitan, el producto, procedimiento, método de trata-  
miento o aspectos de las composiciones de la presente inven-  
25 ción.

EJEMPLO 1

1 Etapa A: Preparación de 5-azido-5-yodometil-10,11-dihidro-  
5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-10-ona

5 Se añade, gota a gota, 5-metilen-10,11-dihidro-5H-  
dibenzo [a,d] ciclohepten-10-ona (8,2 g) en acetonitrilo (30  
ml) a una solución de yodo-azida (preparada por adición, gota  
a gota, de 6,8 g de monocloruro de yodo a una suspensión de 5,6  
g de azida de sodio en 37 ml de acetonitrilo agitado en un ba-  
ño de metanol/hielo). Se deja templar la mezcla hasta la tempe-  
ratura ambiente y se agita durante toda la noche. Se vierte des-  
10 pués en 250 ml de agua de hielo y se extrae con éter (3 X 50  
ml). Se lavan los extractos etéreos combinados con solución  
de tiosulfato de sodio 5 % (1 X 50 ml) y con agua (3 X 50 ml),  
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a seque-  
dad al vacío para dar 5-azido-5-yodometil-10,11-dihidro-5H-di-  
15 benzo [a,d] ciclohepten-10-ona.

Etapa B: Preparación de 10-hidroxi-5-metil-10,11-dihidro-5H-  
dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina

20 Se combinan 5-azido-5-yodometil-10,11-dihidro-5H-  
dibenzo [a,d] ciclohepten-10-ona (4,3 g) y carbón paladiado  
al 10 % (0,3 g) en etanol (80 ml) y se sacuden bajo atmósfera  
de hidrógeno (3,5 Kg.  $\text{cm}^{-2}$  ; 50 p.s.i.g.) en un agitador Paar.  
La mezcla se filtra y evapora a sequedad en el vacío para dar  
10-hidroxi-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-  
5,10-imina.

25 Etapa C: Preparación de 10-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-

1                    dibenzo  $\overline{a,d}$  ciclohepten-5,10-imina

Se calienta 10-hidroxi-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-  $\overline{a,d}$  ciclohepten-5,10-imina (3,5 g) en cloruro de tionilo a reflujo (30 ml) durante 20 minutos. Se enfría la mezcla y se evapora a sequedad en vacío. Se añade dos veces tolueno (60 ml) y se elimina al vacío. Se mezcla el residuo con éter (50 ml) y se trata con un exceso de sosa acuosa 1N (25 ml). Se separa la capa etérea y se extrae la capa acuosa con éter (2 x 50 ml). Se lavan las capas etéreas combinadas con agua (3 x 100 ml), se secan sobre sulfato sódico, se filtran y evaporan a sequedad en el vacío para dar 10-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-  $\overline{a,d}$  ciclohepten-5,10-imina.

10                    Etapa D: Preparación de hidrocloruro de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{a,d}$  ciclohepten-5,10-imina

15                    Se disuelve 10-cloro-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{a,d}$  ciclohepten-5,10-imina (5 g) en éter (100 ml) y se añade, gota a gota, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,76 g) en éter (80 ml) agitado y bajo atmósfera de nitrógeno. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfría, y se trata con agua de hielo ( 2 ml) añadida gota a gota. Se filtra la suspensión y se lavan los sólidos con éter. Se combinan filtrado y lavado etéreos, se lavan con agua (2 x 100 ml) se secan sobre sulfato sódico, se filtran y evaporan a sequedad en vacío, Se trata el residuo, en etanol (10 ml) con un exceso de HCl etanólico 8N y se evapora la solución a sequedad en

20

25

1 vacío. Se recristaliza el residuo de etanol para dar hidroclo-  
ruro de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\left[ \alpha, \delta \right]$  ciclohepten-5,10-  
imina.

5 Empleando sustancialmente el mismo procedimiento  
descrito en este ejemplo, pero sustituyendo el producto de par-  
tida allí utilizado, el 5-metilen-10,11-dihidro-5H-dibenzo  
 $\left[ \alpha, \delta \right]$  ciclohepten-10-ona, por una cantidad equimolecular de  
5-metilmetileno-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\left[ \alpha, \delta \right]$  ciclohepten-10-  
ona, se obtiene 5-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\left[ \alpha, \delta \right]$  ciclohep-  
10 ten-5,10-imina.

#### EJEMPLO 2

##### Resolución óptica

15 Se disuelve 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\left[ \alpha, \delta \right]$   
ciclohepten-5,10-imina racémica (3,93 g 0,0178 moles) y ácido  
(-) di-p-toluil-d-tartárico (6,88 g, 0,0178 moles) en 21 ml  
de acetona. Se siembra la solución y, después de varias horas  
de reposo a la temperatura ambiente, se recoge la sal cristali-  
na. Este producto se recristaliza repetidamente de acetona hasta  
rotación constante. Se suspende la sal en agua fría, se agita  
20 con hidróxido sódico acuoso y se extrae la base en éter. El  
extracto etéreo, lavado y secado, se evapora a sequedad a pre-  
sión reducida quedando la (-) 5-metil-10,11-dihidro-5-dibenzo  
 $\left[ \alpha, \delta \right]$  ciclohepten-5,10-imina como sólido residual. p. f. 71,5-  
25 73,5°C.

Se evaporan las aguas madres acetónicas de la cris-

1 talización inicial del isómero (-) hasta sequedad y a presión  
reducida. Se agita con hidróxido sódico acuoso una suspensión  
del vidrio residual en agua fría y se extrae la base en éter.  
Se concentra el extracto etéreo, lavado y secado, para obte-  
5 nerse la base (+) ópticamente impura en forma de sólido resi-  
dual. Este producto (2,27 g, 0,0103 moles) y ácido (+)di-p-  
toluoil-1-tartárico (3,9 g, 0,0103 moles) se disuelven en 20  
ml de acetona. Después de varias horas de reposo a la tempe-  
ratura ambiente, se recoge la sal cristalina y se recristaliza  
10 repetidamente de acetona hasta rotación constante. Se vuelve a  
convertir la sal en la base en la forma previamente descrita  
para obtenerse (+) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $[\alpha, \delta]$  ci-  
clohepten-5,10-imina, p.f. 72-74°C.

EJEMPLO 2b

15 Resolución de (+) 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $[\alpha, \delta]$   
ciclohepten-5,10-imina

Isómero levógiro: A una solución de 66,1 g (0,299  
moles) de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $[\alpha, \delta]$  ciclohepten  
5,10-imina racémica en 107 ml de acetona caliente se agregan  
20 115,4 g (0,299 moles) de ácido di-p-toluoil-d-tartárico disuel-  
tos en 163 ml de acetona. Se agita la solución hasta hacerla  
homogénea, se deja en reposo durante 18 horas a 25°C y después  
se enfría en el congelador a 0°C durante 4 horas. La sal que  
se forma se separa por filtración, se lava una vez con acetona  
25 fría, se recoge y se seca a 50°C (estufa de vacío) para dar

1 82,97 g de (A) en forma de sólido blanco,  $\left\{ \alpha \right\} D_{589} = -125,9^{\circ}$   
(etanol absoluto), p.f. 141-146°C (espuma). El filtrado del  
sólido A se concentra a sequedad a vacío y el residuo sólido  
B se utiliza en la preparación del isómero dextrógiro (véase  
5 a continuación).

La sal A se disuelve en 3450 ml de acetona a ebu-  
llición, se filtra, se concentra a 1500 ml, se deja en reposo  
durante 18 horas a 25°C y después se enfría en el congelador  
a 0°C durante 4 horas. El precipitado se separa por filtra-  
10 ción, se lava una vez con acetona fría, se recoge y se seca  
a 60°C (estufa de vacío) para dar 45,5 g de C en forma de sólido  
blanco,  $\left\{ \alpha \right\} D_{589} = -131,9^{\circ}$  (etanol absoluto), p.f. 142-  
144°C (espuma).

Se tratan 44,8 g (0,0737 moles) de la sal C re-  
15 suelta con 300 ml de hidróxido sódico al 10 % y 300 ml de  
éter dietílico y la mezcla se agita hasta que se disuelve  
el sólido, se separa la capa etérea, se seca sobre sulfato  
magnésico, se filtra y se evapora a sequedad a vacío para dar  
20 16,0 g de un aceite incoloro homogéneo por TLC (sílice GF  
eluida con metanol: cloroformo 1:9). Por cristalización en 40  
ml de ciclohexano se obtienen 14,16 g de (-)-5-metil-10,11-  
dihidro-5H-dibenzo  $\left[ \alpha, \delta \right]$  ciclohepten-5,10-imina en forma de sólido  
blanco,  $\left\{ \alpha \right\} D_{589} = -160,8^{\circ}$  (c = 0,032 g/2 ml de etanol), p.f.  
25 68,5-69,5°C.

Isómero dextrógiro: El residuo B de la preparación

1 del isómero levógiro se convierte en la forma básica libre  
por agitación con 300 ml de hidróxido sódico al 10 % y 300  
ml de éter dietílico hasta que el sólido se disuelve. La capa  
etérea se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el disol-  
5 vente se separa a presión reducida para dar 37,9 g de un acei-  
te naranja que se disuelve en 61 ml de acetona caliente y se  
trata con una solución de 69,3 g (0,171 moles) de monohidrato  
de ácido di-p-toluoil-1-tartárico en 98 ml de acetona. La so-  
lución se agita hasta que se vuelve homogénea, se deja en re-  
10 poso durante 18 horas a 25°C y después se enfría en un conge-  
lador a 0°C durante 4 horas. La sal que se forma se separa por  
filtración, se lava una vez con acetona fría, se recoge y se  
seca a 60°C (estufa de vacío) para dar 68,8 g de D en forma  
de sólido blanco,  $[\alpha]_{589}^{25} = +127,1^{\circ}$  (etanol absoluto), p.f. 136-  
15 144°C (espuma).

La sal D se disuelve en 2900 ml de acetona a ebulli-  
ción, se filtra, se concentra a 900 ml, se deja en reposo du-  
rante 18 horas a 25°C y después se enfría en el congelador a  
0°C durante 4 horas. El precipitado se separa por filtración,  
20 se lava una vez con acetona fría, se recoge y se seca a 60°C  
(estufa de vacío) para dar 36,5 g de E en forma de sólido blan-  
co,  $[\alpha]_{589}^{25} = +132,0^{\circ}$  (etanol absoluto), p.f. 142-144°C (espuma).

Se tratan 36,5 g (0,0601 moles) de la sal E resuel-  
ta con 300 ml de hidróxido sódico al 10 % y 300 ml de éter die-  
25 tílico y la mezcla se agita hasta que el sólido se disuelve. Se

1 separa el éter, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y  
evapora a sequedad a vacío para dar 12,6 g de un aceite inco-  
loro homogéneo por TLC (sílice GF eluida con metanol:cloro-  
5 tienen 11,26 g de (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]  
ciclohepten-5,10-imina en forma de sólido blanco,  $\{d\}_{589}^{20} = +161,$   
4° (c = 0,038 g/2 ml de etanol), p.f. 68,5-69,0°C.

EJEMPLO 2c

10 Hidrógeno-maleato de (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-  
[a,d] ciclohepten-5-imina

Una solución de 10,05 g (0,0454 moles) de (+)-5-  
metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina en  
25 ml de etanol absoluto se filtra en un matraz y el filtro se  
lava con etanol absoluto hasta un volumen final del filtrado  
15 de 40 ml. Se filtra en el mismo matraz una solución de 5,27  
g (0,0454 moles) de ácido maleico en 20 ml de etanol absoluto.  
Se mezclan los filtrados combinados, se siembran, se mantienen  
a la temperatura ambiente durante un corto tiempo y después  
se refrigeran durante la noche. Se recoge la sustancia crista-  
20 lina y se seca para dar hidrógeno-maleato de (+)-5-metil-10,11-  
dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina, p.f. 208,5-  
210°C;  $\{c\}_{D}^{20} +114^{\circ}$ , (c = 0,0128 g/2 ml de etanol).

Los ejemplos siguientes ilustran la N-alkilación  
25 para producir el compuesto (I) donde R es distinto que hidró-  
geno.

1

EJEMPLO 3

12-Bencil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten 5,10-imina

---

5 A una solución de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten-5,10-imina (2,35 g) y benzaldehído (1,1 g) en THF (100 ml) se le añade ácido acético (1 ml) y ciano borohidruro de sodio (1,0 g). Se agita la mezcla durante dos días, se filtra y se evapora el filtrado. Se mezcla el residuo formando una suspensión con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso 1N y se extrae con  $\text{HCCl}_3$ . Se seca el extracto clorofórmico sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se recristaliza el residuo de etanol para dar 12-bencil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten-5,10-imina.

10

EJEMPLO 4

15

12-Etil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten-5,10-imina

---

Se trata con cloruro de acetilo (1,5 g) gota a gota una solución, enfriada con hielo, de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten-5,10-imina (2,35 g) y trietilamina (2,0 g) en éter (100 ml). Al cabo de 10 horas se lava la solución con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora el filtrado a sequedad. Se redissuelve el residuo en éter (200 ml) y se añaden 400 mg de  $\text{LiAlH}_4$ . Se agita la suspensión resultante durante 24 horas. Se añade agua lentamente y se filtra la suspensión resultante. Se seca el filtrado sobre sulfato

20

25

1 sódico, se filtra y se evapora el filtrado para dar 12-etil-  
5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten-5,10-imina.

EJEMPLO 5

5 12-Bencil-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten  
-5,10-imina

Una mezcla de 2,45 g de 10,11-dihidro-5-metil-5H-  
dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten-5, 10-imina, 1,9 g de cloruro de ben-  
cilo, 3,2 g de carbonato sódico anhidro y 50 ml de benceno seco  
se agita a la temperatura de reflujo durante 4 días. Se filtra  
10 la mezcla y se evapora el filtrado al vacío para dar 3,1 g de  
producto en forma de sólido oleoso, p.f. 107-111°C. Este se  
recristaliza dos veces de etanol al 95 % para dar 1,85 g de  
12-bencil-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  -ciclohepten  
-5,10-imina, p.f. 111-114°C, en forma de cristales blancos.

15 EJEMPLO 6

Preparación de tabletas

Las tabletas que contienen 1,0, 2,0, 25,0, 26,0,  
50,0 y 100,0 mg. respectivamente, de 10,11-dihidro-5-metil-  
12-bencil-5H-dibenzo  $\overline{[a,d]}$  ciclohepten-5,10-imina se prepara-  
20 ran como se indica a continuación.

TABLA PARA DOSIS QUE CONTIENEN DE

1-25 MG de COMPUESTO ACTIVO

	<u>Cantidad - mg</u>		
10,11-dihidro-5-metil-12-bencil 5H-dibenzo $\overline{[a,d]}$ ciclohepten-5,10 -imina	1,0	2,0	25,0
25 Celulosa microcristalina	49,25	48,75	37,25

1	Almidón de maiz comestible modificado,	49,25	48,75	37,25
	Estearato magnésico	0,50	0,50	0,50

TABLA PARA DOSIS QUE CONTIENEN DE

5 26-100 MG de COMPUESTO ACTIVO

		<u>Cantidad - mg</u>		
	10,11-dihidro-5-metil-12-bencil-5H-dibenzo [a,d] ci clohepten-5,10-imina	26,0	50,0	100,0
10	Celulosa microcristalina	25,0	100,0	200,0
	Almidón de maiz comestible modificado	2,21	4,25	8,5
	Estearato magnésico	0,39	0,75	1,5

15 Todo el compuesto activo, lactosa, y una porción del almidón de maiz se mezclan y granulan formando una pasta de un 10 % de almidón de maiz. El granulado resultante se tamiza, se seca y se mezcla con el restante almidón de maiz y el estearato de magnesio. El granulado resultante se comprime después en tabletas que contienen 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg

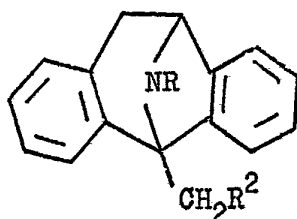
20 50,0 mg y 100,0 mg de ingredientes activo por tableta. Otras tabletas se preparan empleando los mismos procedimientos y cantidades equivalentes de excipientes con cantidades equivalentes de cualquiera de los nuevos compuestos de la presente invención.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solici-

1 ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

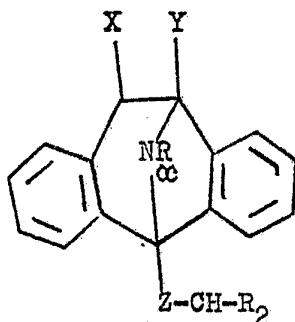
5 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-iminas sustituidas de fórmula:



en el que R es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo; y

R<sub>2</sub> es hidrógeno, metilo o -CH<sub>2</sub>OH, caracterizado porque consiste en:

15 a) someter a reacción de reducción un compuesto de fórmula:



en el que X, Y y Z son, independientemente, hidrógeno, cloro o bromo; R<sub>cc</sub> es hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, bencilo, o benzoilo;

25 b) si se desea, someter a reacción de N-alquilación

1 el producto procedente de la etapa anterior donde R es hidró-  
geno para producir el compuesto donde R es metilo, etilo o  
bencilo; y

5 c) a continuación, si se desea, resolver el com-  
puesto obtenido en un enantiómetro dextrógiro.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS DIBENZO [a,d]  
CICLOHEPTEN-5,10-IMINAS SUSTITUIDAS.

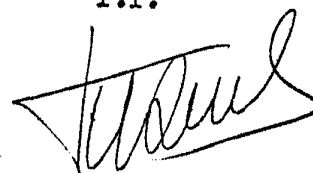
10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva, que consta de diecinueve páginas  
mecanografiadas.

15

Madrid, 9 de Agosto de 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25