

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

Concedido al Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10 A1
21		483.286
22	FECHA DE PRESENTACION	
		9-8-79



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

80 PRIORIDADES:		
81 NUMERO	82 FECHA	83 PAIS
834.639	19-9-77	ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL	82 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 87/45 // A61K 31/135	Solicitud 473.492 del 19-9-78
84 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS DIBENZO [a,d] 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)		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

POOR
QUALITY

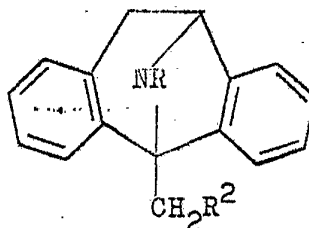
1 Esta invención se refiere a nuevas 10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5,10-iminas 5-sustituidas, derivados, isómeros ópticos y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que son útiles como ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivos y relajantes musculares, así como en el tratamiento de trastornos combinados de ansiedad y depresión, irregularidades funcionales menores del cerebro y desórdenes extrapiramidales tales como la enfermedad de Parkinson.

5 Se conocen, en la especialidad, compuestos relacionados 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; la Patente Belga 829.075 describe 9,10-dihidro-antracen-9,10-iminas y derivados.

10 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 activas que los análogos no sustituidos; nuevos procedimientos para su síntesis; composiciones farmacéuticas en las que toman parte como ingrediente activo.

15 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

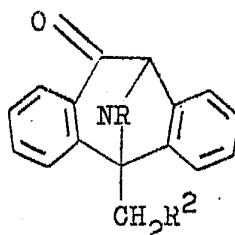
20 Los nuevos compuestos de esta invención tienen la fórmula estructural:



1 en la que R es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo; y R² es hidrógeno, metilo o CH₂-OH.

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

5



(V)

10

por tratamiento de una solución del compuesto (V) en un disolvente polar, inerte, tal como agua, un alcohol inferior tal como etanol, t-butanol, o etilen glicol, o un disolvente polar inerte tal como dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos, preferiblemente etilenglicol, con hidrazina a aproximadamente 50-165°C, preferiblemente 90-120°C, hasta que la reacción se completa sustancialmente, normalmente durante aproximadamente 0,5-16 horas, preferiblemente 1-3 horas, seguido de tratamiento con una base inorgánica fuerte tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido potásico, a aproximadamente 100-185°C, preferiblemente 150-175°C, hasta que la reducción es sustancialmente completa, usualmente durante 1-24 horas, preferiblemente 2-4 horas.

15

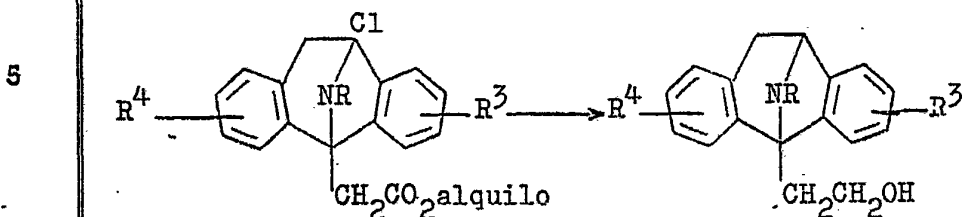
20

25

30

Cuando -CH₂R² es hidroxi-alquilo inferior, la etapa final de su síntesis es la reducción del precursor de alcoxi-carbonilo inferior. El reductor preferido es el hidruro de aluminio y litio en un disolvente etéreo tal como dietiléter, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similares a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C hasta que la reducción se completa sustancialmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas.

1 Este procedimiento también sirve para efectuar la hidrogenólisis de un grupo halo cabeza de puente empleado en el esquema de síntesis del ejemplo:



10 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 lleva 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 prefiere llevar a cabo la reacción en presencia de un aceptor de ácido tal como un carbonato inorgánico tal como carbonato de sodio, 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.

25 Cuando R es alquilo o alquilo sustituido, los compuestos se pueden preparar también por reducción de un compuesto N-acílico tal como alcasicarbonilo para dar metilo u otros grupos alcanilo para proporcionar los otros grupos alquilo. El sistema reductor preferido es un hidruro metálico 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

30

1 a la temperatura ambiente pero las temperaturas de aproxi-
madamente 0°C a aproximadamente 50°C resultan apropiadas
con tiempos de reacción de 10-13 horas. Otro método de al-
quilación supone el tratamiento de una imina con un aldehido
5 de fórmula:



y cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_3$) en un éter tal como
tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o di(2-metoxietil)eter,
preferiblemente tetrahidrofurano, a aproximadamente 10-50°C
10 preferiblemente 25°C, hasta que se completa sustancialmente
la reacción, normalmente durante aproximadamente 6 horas a
aproximadamente 3 días, preferiblemente 2 días.

Los nuevos compuestos pueden resolverse en sus
isómeros ópticos por técnicas normalizadas, tales como la
15 formación de pares diastereómeros por formación de sal con
un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-
d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido
de cristalización fraccionada y regeneración de la base li-
bre.

20 En los ejemplos se describe por completo los
productos de partida y los procedimientos utilizados para
preparar los intermediarios empleados en los procesos ante-
riormente descritos.

25 Se incluyen también dentro del marco de la pre-
sente invención las sales no tóxicas farmacéuticamente acep-
tables 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
30 tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhí-
drico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, áci-

1 do acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Cuando los nuevos compuestos llevan un grupo ácido carboxílico la invención también incluye las sales de sodio, potasio y calcio de los mismos.

5 En el método del aspecto del tratamiento de la presente invención, las nuevas iminas de esta invención son capaces 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 preferiblemente aproximadamente 0,05- 10 mg/kg de peso del paciente en un régimen de 1 - 4 veces al día. Además los nuevos compuestos de la presente invención son útiles como ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivos y relajantes musculares, así como en el tratamiento de trastornos combinados de ansiedad y depresión, irregularidades funcionales menores del cerebro y desórdenes extrapiramidales tales como la enfermedad de Parkinson, cuando están indicados a niveles de dosis comparables. Se comprende que el nivel exacto de tratamiento dependerá de la historia clínica del individuo, humano o animal, que se está tratando, y en último análisis el nivel de tratamiento preciso, siempre dentro de las anteriores directrices, se deja a discreción del terapeuta.

15 20 25 30 También se incluyen dentro del marco de la presente invención las composiciones que comprenden las iminas de esta invención. Preferiblemente estas composiciones están en forma de dosificación unidad tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, suspensiones o soluciones parenterales estériles, o supositorios para administración oral, parenteral o rectal. Una dosis unidad contiene

1 ne de 0,1 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos representativos ilustran, pero no limitan, el producto, procedimiento, método de tratamiento o aspectos de las composiciones de la presente invención.

EJEMPLO 1

Etapa A: Preparación de 5-formilamino-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno

10 Se calienta a reflujo durante 10 horas una solución de 5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-amina (20,7 g, 0,1 moles) en formiato de etilo (200 ml). Se evapora el disolvente. Se distribuye el residuo entre ácido clorhídrico acuoso 1N y éter. Se separa la solución etérea, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora para dar 5-formilamino-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno.

Etapa B: Preparación de 5-isociano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno

20 Se disuelven 5-formilamino-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno (18,8 g, 0,08 moles), trifenilfosfina (25 g, 0,095 moles) tetracloruro de carbono (12,3 g, 0,08 moles), y trietilamina (8,1 g, 0,08 moles) en cloroformo (80 ml) y se calienta a 60°C durante 2,5 horas. Se evapora el disolvente y el residuo se extrae con cinco porciones de hexano, se concentran los extractos de hexano combinados y se cromatografían sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno. Se evapora el eluato de tolueno para dar 5-isociano-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno.

25
30 Etapa C: Preparación de 5-isociano-5-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno

1 Se agitan y enfrían a -70°C , bajo atmósfera de
nitrógeno, n-butillitio 2M en hexano (28 ml) y tetrahidro-
furano (30 ml). Se añade, gota a gota, diisopropilamina
5 (5,65 g, 0,056 moles) seguido, al cabo de 5 minutos, de una
solución de 5-isociano-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno (10,85 g
0,05 moles) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de otros
10 minutos, se añade yoduro de metilo (21,3 g, 0,15 moles)
todo de una vez. Se agita la mezcla durante 15 minutos a
 -70°C y después durante 2 horas a temperatura ambiente. Se
10 apaga la mezcla en agua de hielo y se extrae con éter. Se
lava el extracto etéreo con agua, se seca sobre sulfato só-
dico, se filtra y se evapora el filtrado para dar 5-isocia-
no-5-metil-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno.

15 Etapa D: Preparación de 5,N-dimetil-5H-dibenzo [a,d] ciclo-
hepten-5-amina.

 Se mezclan formando una suspensión hidruro de
aluminio y litio (1,0 g, 0,026 moles) y éter (26 ml) y se
añade gota a gota una solución de 5-isociano-5-metil-5H-
20 dibenzo [a,d]ciclohepteno (6,0 g, 0,026 moles) en éter -
(60 ml). Se agita la mezcla a la temperatura ambiente du-
rante 16 horas y después se hidroliza por adición sucesiva,
gota a gota, de agua (1 ml) hidróxido sódico acuoso al 10%
(1,5 ml) y agua (3 ml). Se separa la solución etérea sobre-
25 nadante por filtración y el filtrado se evapora para dar
5,N-dimetil-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-amina.

Etapa E: Preparación de 5,12-dimetil-1,1-hidroxi-10,11-dihí-
dro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5,10-imina

30 Se agita, a la temperatura ambiente, una solu-
ción de 5,N-dimetil-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-amina
(4,7 g, 0,02 moles) en ácido clorhídrico acuoso 1N (20 ml)

1 y agua (50 ml) y se añade bromo (3,2 g, 0,02 moles) gota a
gota. Al cabo de 10 minutos, se añade carbonato potásico
(5,5 g, 0,04 moles) todo de una vez, seguido de tetrahidro-
5 furano (50 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente
durante 16 horas. Se separa la fase acuosa y se extrae con
varias porciones de cloroformo. Se extraen las fases cloro-
fórmica y tetrahidrofuránica combiandas con ácido clorhídri-
co acuoso 1N. Se alcaliniza el extracto ácido enfriado con
10 hidróxido sódico acuoso al 20% y se extrae la mezcla con
cloroformo. Se lava el extracto clorofórmico con agua, se
seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra el fil-
trado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, elu-
yéndose con metanol-tolueno (5:95). Se evapora el eluato pa-
ra dar 5,12-dimetil-11-hidroxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo
15 7a,d ciclohepten-5,10-imina.

Etapa F: Preparación de 5,12-dimetil-11-ceto-10,11-dihidro-
5H-dibenzo 7a,d ciclohepten-5,10-imina

Se agitan juntos 5,12-dimetil-11-hidroxi-10,11-
20 dihidro-5H-dibenzo 7a,d ciclohepten-5,10-imina (2,5 g) y
triethylamina (10 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) a la tempe-
ratura ambiente mientras se añade complejo de trióxido de
azufre triethylamina (2,1 g) en porciones. Se agita la mez-
cla a la temperatura ambiente durante 48 horas y después se
25 apaga en agua de hielo. Se extrae la mezcla con éter. Se la-
va el extracto etéreo con agua, se seca sobre sulfato sódico,
se filtra y se evapora el filtrado para dar 5,12-dime-
til-11-ceto-10,11-dihidro-5H-dibenzo 7a,d ciclohepten-5,10-
imina.

30 Etapa G: Preparación de 5,12-dimetil-10,11-dihidro-5H-diben-
zo 7a,d ciclohepten-5,10-imina

1 Se mezcla 5,12-dimetil-11-ceto-10,11-dihidro-
5H-dibenzo [α, δ]ciclohepten-5,10-imina (2,0 g) formando una
suspensión con hidrazina al 64% (0,8 ml) y etilenglicol
(20 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 2 horas. Se
5 añade hidróxido potásico (1,5 g) y se continúa la calefac-
ción a 165°C durante 3 horas. Se vierte la mezcla en agua
(200 ml) y se extrae con éter. Se lava el extracto etéreo
con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se con-
centra el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel
10 de sílice y se eluye con metanol-tolueno (10:90). Se evapo-
ra el eluato para dar 5,12-dimetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo
[α, δ] ciclohepten-5,10-imina.

 Empleando sustancialmente los mismos procedi-
mientos descritos en este ejemplo, Etapas A-G, pero sustituyendo
15 el yoduro de metilo empleado en la Etapa C, por una
cantidad equimolecular de bromuro de etilo o cloruro de ben-
cilo, se obtienen respectivamente 5-etil-12-metil-10,11-dihidro-
5H-dibenzo [α, δ]ciclohepten-5,10-imina y 5-bencil-12-
metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [α, δ] ciclohepten-5,10-imina.

20 EJEMPLO 2a

Resolución óptica

 Se disuelve 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo
[α, δ] ciclohepten-5,10-imina racémica (3,93 g, 0,0178 moles)
25 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 cristalina. Este producto se recrystaliza repetida-
mente de acetona hasta rotación constante. Se suspende la
30 sal en agua fría, se agita con hidróxido sódico acuoso y se
extrae la base en éter. El extracto étereo lavado y secado,

1 se evapora a sequedad a presión reducida quedando la (-)-5-
metil-10,11-dihidro-5-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina
como sólido residual p.f. 71,5-73,5°C.

5 Se evaporan las aguas madres acetónicas de la
cristalización 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 se-
cado, para obtenerse la base (+) ópticamente impura en for-
10 ma de sólido residual. 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 temperatura ambiente, se recoge la sal cris-
talina y se recrystaliza repetidamente de acetona hasta ro-
15 tación constante. Se vuelve a convertir la sal en la base
en la forma previamente descrita para obtenerse (+) 5-metil-
10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina, p.f.
72-74°C.

EJEMPLO 2b

20 Resolución de (±)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo {a,d}
ciclohepten-5,10-imina

Isómero levógiro: A una solución de 66,1 g -
(0,299 moles) de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo {a,d} ci-
clohepten-5,10-imina racémica en 107 ml de acetona caliente
25 se agregan 115,4 g (0,299 moles) de ácido di-p-toluoil-d-
tartárico disueltos en 163 ml de acetona. Se agita la solu-
ción hasta hacerla homogénea, se deja en reposo durante 18
horas a 25°C y después se enfría en el congelador a 0°C du-
rante 4 horas. La sal que se forma se separa por filtración
30 se lava una vez con acetona fría, se recoge y se seca a -

1 50°C (estufa de vacío) para dar 82,97 g de (A) en forma de
sólido blanco, $[\alpha]_D^{25} = -125,9^\circ$ (etanol absoluto), p.f. 141-
5 146°C (espuma). El filtrado del sólido A se concentra a se-
quedad a vacío y el residuo sólido B se utiliza en la pre-
paración del isómero dextrógiro (véase a continuación).

La sal A se disuelve en 3450 ml de acetona a
ebullición, 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
10 por filtración, se lava una vez con acetona fría, se reco-
ge y se seca a 60°C (estufa de vacío) para dar 45,5 g de C
en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -131,9^\circ$ (etanol absolu-
to), p.f. 142-144°C (espuma).

Se tratan 44,8 g (0,0737 moles) de la sal C
15 resuelta 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
20 dar 16,0 g de un aceite incoloro homogéneo por TLC (silice
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 {a,d} ciclohepten-5,10-imina en
forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589} = -160,8^\circ$ (c= 0,032 g/2 ml de
25 etanol), p.f. 68,5-69,5°C.

Isómero dextrógiro: El residuo B de la prepara-
ción del isómero levógiro se convierte en la forma básica lí-
bre por agitación con 300 ml de hidróxido sódico al 10 %
y 300 ml de éter dietílico hasta que el sólido se disuelve.
30 La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico, se filtra
y el disolvente se separa a presión reducida para dar 37,9 g

1 de un aceite naranja que se disuelve en 6l 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
5 de acetona. La solución se agita hasta que se vuelve homo-
génea, se deja en reposo durante 18 horas a 25°C y después
se enfría en un congelador a 0°C durante 4 horas. La sal que
se forma se separa por filtración, se lava una vez con ace-
tona fría, se recoge y se seca a 60°C (estufa de vacío) pa-
ra dar 68,8 g de D en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589}^{20} = +127,1^{\circ}$
10 (etanol absoluto), p.f. 136-144°C (espuma).

La sal D se disuelve en 2900 ml de acetona a
ebullición, se filtra, se concentra a 900 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
15 por filtración, se lava una vez con acetona fría, se reco-
ge y se seca a 60°C (estufa de vacío) para dar 36,5 g de E
en forma de sólido blanco, $[\alpha]_{589}^{20} = +132,0^{\circ}$ (etanol absolu-
to), p.f. 142-144°C (espuma).

20 Se tratan 36,5 g (0,0601 moles) de la sal E re-
suelta con 300 ml de hidróxido sódico al 10% y 300 ml de -
éter dietílico y la mezcla se agita hasta que el sólido se
disuelve. Se separa el éter, se seca sobre sulfato magnési-
co, se filtra y evapora a sequedad a vacío para dar 12,6 g
de un aceite incoloro homogéneo por TLC (sílice GF eluída
25 con metanol:cloroformo 1:9). Por cristalización en 25 ml de
ciclohexano se obtienen 11,26 g de (+)-5-metil-10,11-dihí-
dro-5H-dibenzo {a,d} ciclohepten-5,10-imina en forma de só-
lido blanco, $[\alpha]_{589}^{20} = +161,4^{\circ}$ (c = 0,038 g/2 ml de etanol),
30 p.f. 68,5-69,0°C.

EJEMPLO 2c

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 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 cristalina 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; $\alpha_D^{20} +114^\circ$, (c = 0,0128 g/2 ml de etanol).

Los ejemplos siguientes ilustran la N-alquilación para producir el compuesto (I) donde R es distinto que hidrógeno.

EJEMPLO 3

12-Bencil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina

A una solución de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [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 NH₄OH acuoso 1N y se extrae con HCCl₃. Se seca el extracto clorofórmico sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se recristaliza

1 el residuo de etanol para dar 12-bencil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina.

EJEMPLO 4

5 12-etil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [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 [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 redisuelve el residuo en éter (200 ml) y se añaden 400 mg de 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 sódico, se filtra y se evapora el filtrado para dar 12-etil-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina.

EJEMPLO 5

20 12-Bencil-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina

Una mezcla de 2,45 g de 10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina, 1,9 g de cloruro de bencilo, 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 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 [a,d] ciclohepten-5,10-imina, p.f. 111-114°C, en forma de cristales blancos.

1

EJEMPLO 6

Preparación de tabletas

5

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 [a,d] ciclohepten-5,10-imina se preparan como se indica a continuación.

TABLA PARA DOSIS QUE CONTIENEN DE
1-25 MG DE COMPUESTO ACTIVO

10

	<u>Cantidad - mg</u>		
10,11-dihidro-5-metil-12-bencil			
5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5,10- imina	1,0	2,0	25,0
Celulosa microcristalina	49,25	48,75	37,25
Almidón de maiz comestible modificado,	49,25	48,75	37,25
Estearato magnésico	0,50	0,50	0,50

15

TABLA PARA DOSIS QUE CONTIENEN DE
26-100 MG DE COMPUESTO ACTIVO

20

	<u>Cantidad - mg</u>		
10,11-dihidro-5-metil-12-bencil			
5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5,10- imina	26,0	50,0	100,0
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

25

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

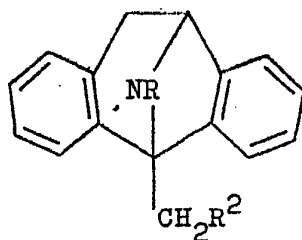
30

1 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, 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.

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

10 REIVINDICACIONES

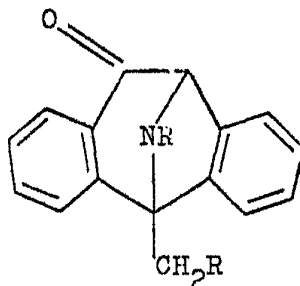
1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-iminas sustituidas de fórmula



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

20 R₂ es hidrógeno, metilo o -CH₂OH, cuyo procedimiento se caracteriza porque consiste en

a) someter a reacción de reducción un compuesto de fórmula



30 b) si se desea, someter a reacción de N-alquilación el producto procedente de la etapa anterior donde R es hidrógeno, para producir el compuesto donde R es metilo,

1 etilo o bencilo; y

c) a continuación, si se desea, resolver el compuesto obtenido en un enantiómero dextrógiro.

5 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 NUEVAS DIBENZO [a,d] CICLOHEPTEN-5,10-IMINAS SUSTITUIDAS.

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

Madrid, 9 Agosto 1.979

BERNARDO UNGRIA

P. J.



15

20

25

30