

IN.-



ESPAÑA

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

(19) ES	(11) NUMERO 483.288	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 9.8.1.979	

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 834.639	(32) FECHA 19.9.1.977	(33) PAIS Estados Unidos
---	--------------------------	-----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 87/45 // A61K 31/13 5	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Solicitud nº 473.492, del 19.9.1.978.
--------------------------	--	--

(64) 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, los cuales han cedido sus derechos para España a la Cía. solicitante.

(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

BAD ORIGINAL

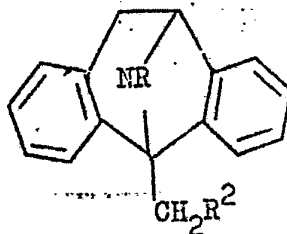
1                   Esta invención se refiere a nuevas 10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-iminas 5-sustituidas, derivados, isómeros ópticos y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que son útiles como ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivos y relajantes musculares, así como 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 nº 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 nº 829.075 describe 9,10-dihidro-antracen-9,10-iminas y derivados.

15                   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.

20                   DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

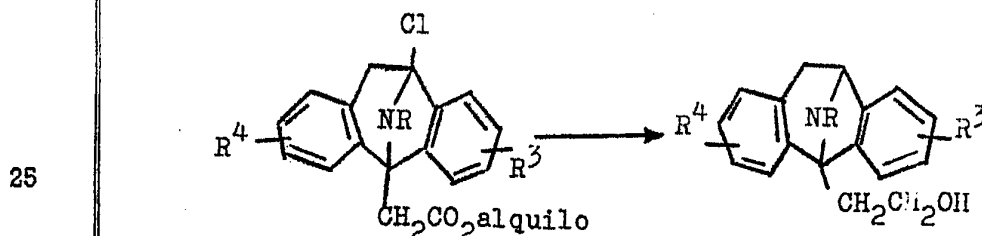
25                   Los nuevos compuestos de esta invención tienen la fórmula estructural:



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

5 Los nuevos compuestos se preparan por cierre  
del anillo de un 10-NHR-5-(=CHR<sup>2</sup>)-10,11-dihidro-5H-dibenno  
[a,d] ciclohepteno por tratamiento con una base fuerte tal  
como un reactivo organometálico, por ejemplo, n-butillitio  
en un disolvente etéreo, tal como tetrahidrofurano, 1,2-di-  
metoxietano o similares a 0°C aproximadamente a 30°C apro-  
ximadamente durante 5 minutos aproximadamente a 1 hora apro-  
ximadamente.

10 Cuando -CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup> 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 co-  
mo dietiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o simi-  
15 lares a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproxima-  
damente 100°C hasta que la reducción se completa sustancial-  
mente 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:



30 Cuando R es diferente que hidrógeno, los nue-  
vos compuestos se preparan por alquilación de los compues-  
tos en que R es hidrógeno con el reactivo apropiado de fór-  
mula R-halo donde halo representa cloro, bromo o yodo. La

1 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 puede emplear temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C y tiempos de reacción de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 5 días.

15 Cuando R es alquilo o alquilo, sustituido, los compuestos se pueden preparar también por reducción de un compuesto N-acílico tal como alcoxicarbonilo para dar metilo u otros grupos alcanoilo 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 a la temperatura ambiente pero las temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C resultan apropiadas con tiempos de reacción de 10-13 horas.

20 Otro método de alquilación supone el tratamiento de una imina con un aldehído de fórmula:



25 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 10-0°C preferiblemente 25°C, hasta que se completa sustancialmente la reacción, normalmente durante aproximadamente 6 horas

1 a aproximadamente 3 días; preferiblemente 2 días.

Los nuevos compuestos pueden resolverse en sus isómeros ópticos por técnicas normalizadas, tales como la 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 libre .

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

Se incluyen también dentro del marco de la presente 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 aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido 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.

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.

1 Además los nuevos compuestos de la presente invención son  
útiles como ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivos y  
relajantes musculares, así como en el tratamiento de tras-  
5 tornos combinados de ansiedad y depresión, irregularidades  
funcionales menores del cerebro y desórdenes extrapiramida-  
les tales como la enfermedad de Parkinson, cuando están in-  
dicados a niveles de dosis comparables. Se comprende que el  
nivel exacto de tratamiento dependerá de la historia clíni-  
ca del individuo, humano o animal que se está tratando, y  
10 en último análisis el nivel de tratamiento preciso, siem-  
pre dentro de las anteriores directrices, se deja a discre-  
ción del terapeuta.

También se incluyen dentro del marco de la pre-  
sente invención las composiciones que comprenden las iminas  
15 de esta invención. Preferiblemente estas composiciones es-  
tán en forma de dosificación unidad tales como tabletas, -  
píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, suspensiones o solu-  
ciones parenterales estériles, o supositorios para adminis-  
tración oral, parenteral o rectal. Una dosis unidad contie-  
20 ne de 0,1 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos representativos ilus-  
tran, pero no limitan, el producto, procedimiento, método  
de tratamiento o aspectos de las composiciones de la presen-  
te invención.

25 EJEMPLO 1a

Resolución óptica

Se disuelve 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo  
[a,d] ciclohepten-5,10-imina racémica (3,93 g 0,0178 moles)  
y ácido (-) di-p-toluid-d-tartárico (6,88 g. 0,0178 moles)  
30 en 21 ml de acetona. Se siembra la solución y, después de

1 varias horas de reposo a la temperatura ambiente, se reco-  
ge la sal cristalina. Este producto se recrystaliza repeti-  
damente de acetona hasta rotación constante. Se suspende la  
5 sal en  $\pm$  agua fría, se agita con hidróxido sódico acuoso y  
se extrae la base en éter. El extracto étereo, lavado y se-  
cado, 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.

10 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 étereo, lavado y se-  
cado, para obtenerse la base (+) ópticamente impura en for-  
15 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-  
20 tación constante. Se vuelve a convertir la sal en la base  
en la forma previamente descrita para obtenerse (+) 5-me-  
til-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina,  
p.f. 72-74°C.

EJEMPLO 1b

25 Resolución de ( $\pm$ )-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ci-  
clohepten-5,10-imina

Isómero levógiro: A una solución de 66,1 g  
30 (0,299 moles) de 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzol [a,d] ci-  
clohepten-5,10-imina racémica en 10 ml de acetona calien-  
te se agregan 115,4 g (0,299 moles) de ácido di-p-toluoil-

1 d-tartárico disueltos en 163 ml de acetona. Se agita la so-  
lución hasta hacerla homogénea, se deja en repos. durante -  
18 horas a 25°C y después se enfría en el congelador a 0°C  
5 durante 4 horas. La sal que se forma se separa por filtra-  
ción, se lava una vez con acetona fría, se recoge y se se-  
ca a 50°C (estufa de vacío) para dar 82,97 g de (A) en for-  
ma de sólido blanco,  $[\alpha]_{589}^D = -125,9^\circ$  (etanol absoluto, -  
p.f. 141-146°C (espuma). El filtrado del sólido A se concen-  
tra a sequedad a vacío y el residuo sólido B se utiliza en  
10 la preparación del isómero dextrógiro (vease 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  
15 por filtración, 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,  $[\alpha]_{589} = -131,9^\circ$  (etanol absoluto),  
p.f. 142-144°C (espuma).

Se tratan 44,8 g (0,0737 moles) de la sal C re-  
20 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 16,0 g de un aceite incoloro homogéneo por TLC (sílice  
25 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 etanol), p.f. 68,5-69,5°C.

30 Isómero dextrógiro: El residuo B de la prepa-

1 ración del isómero levógiro se convierte en la forma bási-  
ca libre por agitación con 300 ml de hidróxido sódico al -  
10 % y 300 ml de éter dietílico hasta que el sólido se di-  
suelve. La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico, se  
5 filtra y el disolvente se separa a presión reducida para -  
dar 37,9 g de un aceite naranja que se disuelve en 50 ml de  
acetona caliente y se trata con una solución de 69,3 g (0,1  
moles) de monohidrato de ácido di-p-toluoil-1-tartárico en  
98 ml de acetona. La solución se agita hasta que se vuelve  
10 homogénea, se deja en reposo durante 18 horas a 25°C y des-  
pués 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 acetona fría, se recoge y se seca a 60°C (estufa de va-  
cío) para dar 68,8 g de D en forma de sólido blanco  $[\alpha]_{589}^{20}$   
15 = +127,1° (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 re-  
poso durante 18 horas a 25°C y después se enfría en el con-  
gelador a 0°C durante 4 horas. El precipitado se separa por  
20 filtración, 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 blanco,  $[\alpha]_{589}^{20}$  = +132,0° (etanol absoluto),  
p.f. 142-144°C (espuma).

25 Se tratan 36,5 g (0,0601 moles) de la sal E en  
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 eluido  
30 con metanol:cloroformo 1:9). Por cristalización en 25 ml

1 ciclohexano se obtienen 11,26 g de (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5,10-imina en forma de sólido blanco,  $[\alpha]_{589}^{20} = +161,4^{\circ}$  (c = 0,038 g/2 ml de etanol), p.f. 68,5-69,0°C.

5

EJEMPLO 1c

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

10

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).

15

20

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

25

EJEMPLO 2

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

30

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 mon-

1 cla el residuo formando una suspensión con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso 10  
y se extrae con  $\text{HCCl}_3$ . Se seca el extracto cloroformico  
sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se recristaliza  
5 el residuo de etanol para dar 12-bencil-5-metil-10,11-  
dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina.

EJEMPLO 3

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

10 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 redisuelt  
15 ve el residuo en éter (200 ml) y se añaden 400 mg de  $\text{LiAlH}_4$ .  
Se agita la suspensión resultante durante 24 horas. Se añ  
de agua lentamente y se filtra la suspensión resultante. S  
seca el filtrado sobre sulfato sódico, se filtra y se evap  
20 ra el filtrado para dar 12-etil-5-metil-10,11-dihidro-5H-  
dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina.

EJEMPLO 4

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

25 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 ben-  
ceno seco se agita a la temperatura de reflujo durante 4 -  
días. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado al va-  
cío para dar 3,1 g de producto en forma de sólido oleoso,  
30 p.f. 107-111°C. Este se recristaliza dos veces de etanol a

1 95 % para dar 1,85 g de 12-bencil-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-imina, p.f. 11-114°C, en forma de cristales blancos.

EJEMPLO 5

5 Preparación de tabletas

Las tabletas que contienen 1,0, 2,0, 25,0, 50,0, 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.

10 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 [a,d] ciclohepten-5,10- imina	1,0	2,0	25,0
15 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

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

	<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
25 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

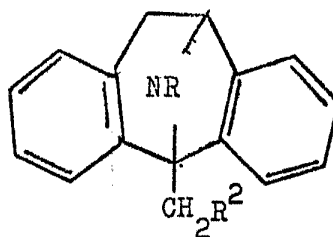
30 Todo el compuesto activo, lactosa, y una porción del almidón de maiz se mezclan y granulan formando una

1 pasta de un 10 % de almidón de maiz. El granulado resultan-  
te se tamiza, se seca y se mezcla con el restante almidón  
de maiz y el estearato de magnesio. El granulado resultan-  
te se comprime después en tabletas que contienen 1,0 mg, -  
5 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg y 100,0 mg de ingredien-  
tes activo por tableta. Otras tabletas se preparan emplean-  
do los mismos procedimientos y cantidades equivalentes de  
excipientes con cantidades equivalentes de cualquiera de -  
los nuevos compuestos de la presente invención.

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

- REIVINDICACIONES -

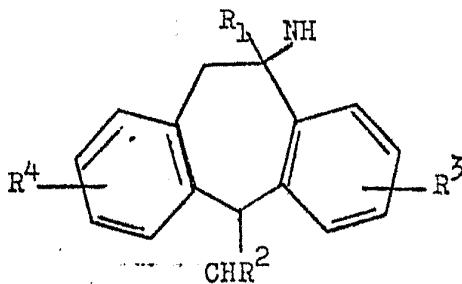
1. Un procedimiento para la preparación de -  
nuevas dibenzo [a,d] ciclohepten-5,10-iminas sustituidas -  
15 de fórmula:



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

R<sub>2</sub> es hidrógeno, metilo o -CH<sub>2</sub>OH, cuyo proce-  
dimiento se caracteriza porque consiste en:

25 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



1 con una base fuerte;

b) si se desea, someter a reacción de alquilación el producto procedente de la etapa anterior para obtener el compuesto donde R es metilo, etilo o bencilo; y

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

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.]  
10 CICLOHEPTEN-5,10-IMINAS SUSTITUIDAS.

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

Madrid, 9 de Agosto de 1979

BENIGNO UNGRIA

P. U.



15

20

25

30