

288 793

PATENTE DE INVENCION

Case 1670.

6 JUN 1953



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de 5-[1'-(piperidil-2")-alquilideno]-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos y sus derivados.

Solicitante:

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos orgánicos tricíclicos y con un procedimiento para su producción.

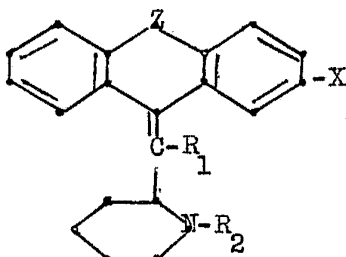
Este invento proporciona 5-[1'-(piperidil-2")-alquilideno]-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos

288793

-2-



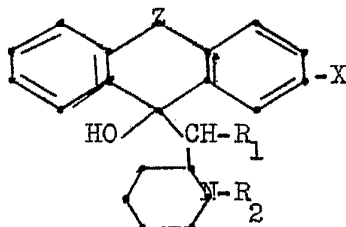
de fórmula I,



I

5. en la que Z representa un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, X significa un átomo de hidrógeno, - fluor, cloro o bromo, R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_4) y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) o 2-hidroxialquilo (C_2 o C_3), y sales y compuestos cuaternarios de los mismos.

10. Este invento proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos I, caracterizado por el hecho de que se excinden los elementos de agua del 5-[1'-(piperidil-2'')-alquil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol correspondiente de fórmula II,
- 15.

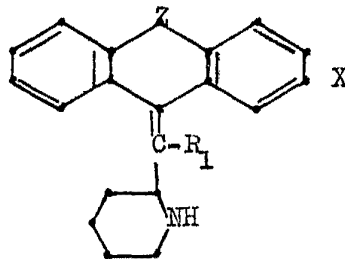


II

en la que Z, X, R_1 y R_2 tienen los respectivos significados anteriores, o porque se substituye



el radical R_2 - cuando este no significa un átomo de hidrógeno directamente en el átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula VII,



VII

5. en la que Z, X y R_1 tienen los respectivos significados anteriores.

10. Los compuestos de fórmula I resultantes pueden luego ser convertidos en sus sales e compuestos cuaternarios en forma de por sí conocida y/o ser separados en sus formas cis- y trans-isoméricas. Los elementos de agua se excienden convenientemente de los compuestos II - por calentamiento con un ácido fuerte o un anhidruo de ácido.

15. La substitución de los compuestos de fórmula VII puede lograrse, cuando R_2 representa un radical alquilo o alquenilo inferior, por ejemplo, (i) por alquilación directa con un haluro alquílico de fórmula VIII,

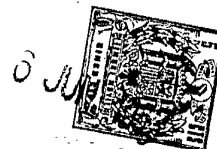


VIII

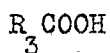
20. en la que R_2 tiene el significado anteriormente indicado, en presencia de un catalizador básico (por ejemplo amida sódica) o (ii) por acilación

238793

-4-



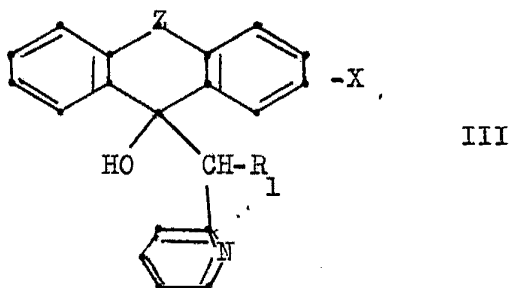
con un derivado reactivo de un ácido de fórmula IX,



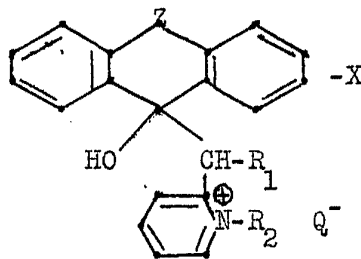
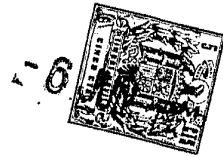
IX

5. en la que R_3 representa un radical alquilo o alquenilo que posee un radical $-\text{CH}_2$ menos que R_2 , seguida por reducción de la amida ácida resultante, o (iii), cuando R_2 representa un radical metilo, por alquilación reductiva con formaldehído y ácido fórmico. Los compuestos de fórmula I, en la que R_2 representa un radical 2-hidroxialquilo (C_2 o C_3), pueden producirse del compuesto de fórmula VII por reacción con un epóxido correspondiente.

15. Los materiales iniciales de fórmula II, que también son nuevos, pueden producirse, cuando R_2 significa un radical alquilo (C_1 - C_4) o 2-hidroxialquilo (C_2 o C_3), de un compuesto de fórmula III,



20. en la que Z, X y R_1 tienen los respectivos significados anteriores, por cuaternización con un agente de alquilación adecuado y reducción del compuesto resultante de fórmula IV,



IV

- en la que Z, X, R₁ y R₂ tienen los respectivos significados anteriormente indicados, y Q⁻ representa el anión correspondiente al agente de alquilación usado. Cuando se requiere un compuesto II, en el que R₂ = H, se reduce el compuesto III correspondiente directamente.

- Para la cuaternización se usan con preferencia ésteres del ácido sulfúrico o ácido sulfónico (por ejemplo sulfato dimetílico, éster metílico del ácido p-toluensulfónico) o haluros alquílicos. La reducción del compuesto cuaternario de piridinio al compuesto piperídico correspondiente se lleva a cabo con preferencia catalíticamente (usando un catalizador de platino o níquel de Raney) o con sodio en etanol absoluto. De los compuestos III, el 5-[[piridil-2']-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol ya es conocido; los demás son nuevos y, conjuntamente con todos los compuestos de la fórmula IV, constituyen parte del presente invento.

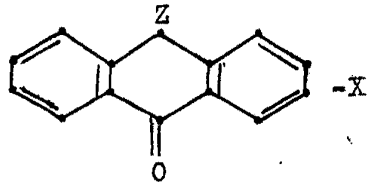
Por lo general los compuestos III pueden producirse por reacción de un compuesto

288793

-6-

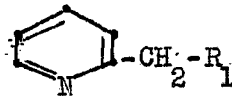


de fórmula V,



V

en la que Z y X tienen los significados anteriores, con un derivado metálico de un compuesto de fórmula VI,



VI

5. en la que R_1 tiene el significado anterior. Son derivados metálicos adecuados, especialmente los compuestos sódicos y líticos que son producidos por métodos de por sí conocidos y que se usan adecuadamente en forma de una solución en un disolvente absoluto.

Los compuestos de fórmula V, en la que X representa un átomo de hidrógeno o cloro, ya son conocidos.

15. Los compuestos de fórmula V, en la que X representa fluor o bromo, son nuevos y pueden ser producidos por el procedimiento siguiente que también forma parte de este invento: Se reduce el ftaluro p-halógeno bencilidénico con ácido iodhídrico y fósforo rojo para dar el ácido o-(p-halogenofenetil)-benzoico correspondien-
- 20.

288793

-7-



-te, el que se cicliza intramolecularmente a la 3-halógeno-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona correspondientemente, por ejemplo por calentamiento con ácido polifosfórico.

5. Con el fin de sintetizar el compuesto deseado de fórmula I, se usa con preferencia el compuesto correspondiente de fórmula V como material inicial, aunque un compuesto en el que Z representa un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ puede ser convertido en un compuesto en el que Z representa un radical $-\text{CH}=\text{CH}$ y viceversa, por métodos de por sí conocidos, en una etapa adicional del procedimiento. Los compuestos de este invento son cristalinos o de consistencia de aceite a la temperatura ambiente y con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenzoico, metansulfónico, fumárico, gálico e iodhídrico, forman sales estables, las que cristalizan a la temperatura ambiente.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Los compuestos de fórmula I tienen propiedades farmacodinámicas valiosas que no pueden ser pronosticadas de su constitución. Así, algunos de los compuestos de este invento tienen una fuerte acción neuroléptica que se manifiesta, por ejemplo por el antagonismo a la adrenalina y en la potenciación de la narcosis. No se esperaba que los compuestos que poseen dos átomos de carbono entre el núcleo tricíclico y

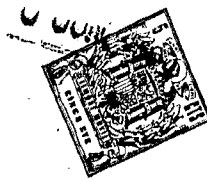


- el átomo de nitrógeno de la cadena lateral poseen esta propiedad, la cual hasta ahora solo se ha encontrado en tal medida en compuestos - que poseen 3 átomos de carbono entre el núcleo tricíclico y el átomo de nitrógeno de la cadena lateral. Además estos compuestos también tienen una pronunciada acción antihistamínica. Por lo tanto, los compuestos I poseen propiedades que son útiles en los agentes neuroplégicos o anti-
5. depresivos y también como antihistamínicos.
- 10.

- Los compuestos I pueden elaborarse en forma de preparaciones farmacéuticas. Estas contienen el compuesto de este invento mezclado con un soporte orgánico o inorgánico, adecuado para la administración entérica, parentérica o local y que no reacciona con los compuestos I, por ejemplo, gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma arábiga, glicoles polialquilénicos, jalea de petróleo, colesterol u otros soportes farmacéuticos conocidos. Las preparaciones farmacéuticas pueden, por ejemplo, tener forma de tabletas, grageas, polvos, cremas, supositorios o forma líquida -
15. como soluciones, suspensiones o emulsiones; si se desea pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilizadores, agentes de humectación o emulsificadores, u otras sustancias terapéuticamente activas.
- 20.
- 25.
- 30.

288793

-9-



Por lo tanto esta invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto I arriba indicado o una sal de adición con ácidos o compuesto amónico cuaternario del mismo.

En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados; los puntos de fusión no están corregidos.

EJEMPLO - 1

5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

15. a) 5-[(piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

Se añaden a gotas 9,5 g de 2-metilpiperidina a una solución de fenilo lítico, preparada de 1,39 g de litio y 15,7 g de bromobenceno en 75 ml de éter, luego se hierve la solución durante 30 minutos al reflujo, se enfría y a continuación se añade a gotas y a la temperatura ambiente una solución de 10,4 g de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (punto de fusión 34-35°) en 25 ml de éter.

Luego se agita durante una hora a la temperatura ambiente, a continuación se vierte la solución dentro de 200 ml de una solución acuosa de cloruro amónico al 10% y se sacude repetidamente con cloruro metilénico. Después de -



secar sobre sulfato sódico, se separa el disolvente por evaporación y se recristaliza el residuo de metanol. Punto de fusión: 113-115°.

5. b) 5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

Se hierven durante dos horas y al reflujo 14,3 g de 5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, 7,15 g de sulfato dimetílico y 70 ml de acetona. Se deja enfriar, se separa el 5-[(1'-metil-piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol-metil-sulfato por filtración y se seca en un vacío. Luego se disuelve la sal cuaternaria en 150 ml de metanol y se sacude con hidrógeno a la temperatura ambiente, después de añadir 0,2 g de óxido de platino, hasta que se ha absorbido la cantidad calculada. Se separa el catalizador por filtración, se reduce la solución de volumen por evaporación se sacude el residuo con una solución diluida de hidróxido sódico y cloruro metilénico, se seca la capa de cloruro metilénico sobre sulfato sódico, se reduce de volumen por evaporación y el residuo se cristaliza de metanol. Punto de fusión: 124-125°.

25. c) 5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se hierven al reflujo durante una hora 9 g de 5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, 90 ml de ácido acético glacal y 36 ml de ácido clorhídrico concentrado.

288793

-11-



5 JUN 1963

Luego se reduce de volumen en un vacío, se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico y la base que se separa es recogida en cloruro metilénico.

5. Después de secar sobre sulfato sódico y de evaporar el disolvente, se recristaliza el residuo de hexano. Punto de fusión: 109-110°.

EJEMPLO - 2.

10. 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

- a) 3-cloro-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

15. Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona y 2-metil-piridina. Punto de fusión: 116-117° de metanol.

20. b) 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

25. Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 de 3-cloro-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol. Punto de fusión: 139-145°.

- c) 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

30. Se hierven al reflujo durante una hora 7,8 g de 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-



- 5-ol con 75 ml de ácido acético glacial y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego se reduce de volumen en un vacío, se sacude el residuo con una solución diluida de hidróxido sódico y -
5. cloruro metilénico, se seca la capa de cloruro metilénico sobre carbonato potásico y se reduce de volumen por evaporación. La mezcla de isómeros cis-trans del compuesto citado en el título, cristaliza después de algún tiempo de la solución -
10. del residuo en éter de petróleo. Al recrystalizar de etanol, cristaliza solamente el isómero α ; éste funde a 138-139° después de recrystalizar dos veces de hexano. El licor madre etanólico es reducido de volumen por evaporación y el residuo -
15. disuelto en acetona. Cristaliza una fracción notablemente enriquecida en el isómero β . Este último es obtenido en forma prácticamente pura - después de recrystalizar repetidamente de acetona. Punto de fusión : 113-116°.

20. EJEMPLO - 3

5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-
dibenzo[a,d]ciclohepteno.

a) 5-[(piridil-2')-metil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

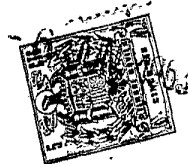
25. La solución de 4,65 g de 2-metilpiridina en 10 ml de tetrahydrofurano absoluto se añade de primero a gotas a una suspensión de amida sódica, preparada de 2,3 g de sodio y 100 ml de amoníaco líquido, y luego se añade la solución de -
30. 10,3 g de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (punto

288793

-13-



- de fusión 89-90°) en 15 ml tetrahidrofurano absoluto. Se agita durante dos horas a la temperatura de ebullición del amoníaco líquido y luego se vierte la mezcla de la reacción dentro de una solución de 5,5 g de cloruro amónico en 100 ml de amoníaco líquido. Luego se deja evaporar el amoníaco y se vierte el residuo en agua. Se separa la sustancia precipitada por filtración, se seca y recristaliza de metanol.
- 5.
10. Punto de fusión 107-108°.
- b) 5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.
15. Se hierven al reflujo durante dos horas 14,9 g de 5-[(piridil-2')-metil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, 7,5 g de sulfato dimetílico y 40 ml de acetona. Luego se añaden 80 ml de éter y el precipitado resinoso que se forma es separado por decantación. Se lava el precipitado dos veces con éter y se seca. Luego se
20. disuelve la sal cuaternaria espumosa en 150 ml de metanol y se sacude la solución con hidrógeno a la temperatura ambiente, después de añadir 0,3 g de óxido de platino, hasta que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Luego
25. se separa el catalizador por filtración, se evapora la solución en un vacío, se sacude el residuo con una solución diluída de hidróxido sódico y cloruro metilénico, se seca la capa de cloruro metilénico sobre carbonato potásico y
30. se reduce de volumen por evaporación. Se recris



-taliza el residuo de acetona. Punto de fusión : 152-153°.

c) 5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno.

5. Se hierven al reflujo durante 1 hora 7,5 g de 5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ol, 75 ml de ácido acético glacial y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de evaporar en un vacío, se sacude el residuo con hidróxido sódico diluido y cloruro metilénico y se reduce la capa de cloruro metilénico de volumen por evaporación, después de secar sobre carbonato potásico. Se tritura el residuo con éter de petróleo. Las hojuelas resinosas no disueltas se separan por filtración y la solución se reduce de volumen una vez más. Se disuelve el residuo en acetona y se acidifica con una solución de cloruro de hidrógeno en éter absoluto, con lo cual el hidrocloruro del compuesto citado en el título cristaliza. Punto de fusión : 252-254° (descomposición). Cristaliza de etanol con un alcohol de cristalización. Punto de fusión 130-132°.

EJEMPLO - 4

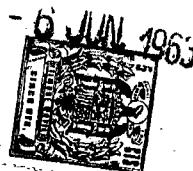
25. 3-fluoro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno.

a) Acido o-(p-fluorofenil)-benzoico.

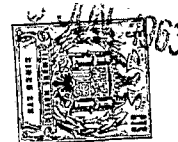
30. Se hierven al reflujo durante 15 horas 150 g de ftaluro p-fluorobencilidénico, 320 ml

288793

-15-



- de ácido iodhídrico ($d = 1,7$) y 55 g de fósforo rojo. Se vierte la mezcla de la reacción dentro de un litro de agua, se separa la substancia precipitada por filtración, se lava con un poco de agua y se hierve durante treinta minutos, mientras se agita, con 1/2 litro de solución concentrada de hidróxido amónico. Al enfriar se filtra y se acidifica el filtrado al Congo con ácido clorhídrico al 20%. El ácido o-(p-fluorofenetil)-benzoico precipitado se separa por filtración, se seca y recristaliza de metanol. Punto de fusión 132-133°.
5. b) 3-fluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona.
10. Se calientan a 170° durante 3 horas 100 g de ácido o-(p-fluorofenetil)-benzoico y 500 g de ácido polifosfórico. Luego se vierte la mezcla de la reacción dentro de dos litros de agua helada, se sacude tres veces con cloruro metilénico, se lava el extracto de cloruro metilénico con solución de carbonato sódico y se evapora hasta sequedad sobre sulfato magnésico. Se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual la 3-fluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo
15. [a,d]ciclohepten-5-ona destila a 163-164° a 0,1 mm Hg, en forma de aceite ligeramente amarillo.
20. c) 3-fluoro-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.
25. Se añaden 9,5 g de α -picolina a una solución de fenilo lítico que se prepara de
- 30.



- 1,39 g de litio y 15,7 g de bromobenceno en 75 ml de éter. Se hierve la solución al reflujo durante 30 minutos, se enfría y luego se añade a gotas y a la temperatura ambiente la solución de 11,31 g de 3-fluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 25 ml de éter.
5. Se agita durante una hora a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla de la reacción dentro de 200 ml de una solución acuosa de cloruro amónico al 10% y se sacude repetidamente con cloruro metilénico. Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo de etanol. Punto de fusión del 3-fluoro-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol puro : 116-118°.
10. 15. d) 3-fluoro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.
- Se hierven al reflujo durante 2 1/2 horas 12 g de 3-fluoro-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, 4,2 g de sulfato dimetílico y 36 ml de acetona. Después de dejar enfriar la solución, el 3-fluoro-5-[(1'-metil-piridinio-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol-metosulfato que cristaliza, es filtrado y secado en un vacío. Luego se disuelve la sal cuaternaria en 120 ml de metanol y se sacude la solución con hidrógeno a la temperatura ambiente después de añadir 0,2 g de óxido de platino, hasta que se
20. 25. 30.



- ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se reduce la solución de volumen por evaporación, se sacude el residuo con una solución diluída de hidróxido sódico y cloruro metilénico, se seca la fase de cloruro metilénico sobre sulfato sódico, luego se reduce de volumen y se cristaliza el residuo de etanol. Punto de fusión del 3-fluoro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol puro : 145-147°.
5. e) 3-fluoro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
10. Se hierven al reflujo durante una hora 10 g de 3-fluor-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol con 100 ml de ácido acético glacial y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado.
15. Luego se reduce la solución de volumen en un vacío, se sacude el residuo con hidróxido sódico diluído y cloruro metilénico, se seca la fase de cloruro metilénico sobre carbonato potásico y se reduce de volumen por evaporación.
20. El residuo parcialmente cristalizado se disuelve en 15 ml de etanol, con lo cual cristaliza el isómero α del compuesto citado en el título. Este funde a 126-128° después de ser recristalizado dos veces de hexano.
25. El licor madre alcohólico es redu
- 30.



- cido de volumen por evaporación y el residuo disuelto en éter de petróleo. Cristaliza una mezcla de isómeros, en la cual el isómero β está notablemente enriquecido. Este último es
5. obtenido en forma pura por medio de la recristalización repetida de acetona; funde a 97-88,5°.

EJEMPLO - 5

10. 3-bromo-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

a) Acido o-(p-bromo-fenetil)-benzoico.

- Este compuesto se produce de ftaluro p-bromo-bencilidénico en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. Punto de fusión : 126-127
15. de metanol.

b) 3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona.

- Este compuesto se produce de ácido o-(p-bromo-fenetil)-benzoico en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. Punto de fusión : 78-80° de etanol. Punto de ebullición: 180-190° a 0,1 mm Hg.

c) 3-bromo-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

25. Este compuesto se produce de α -picolina y 3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. Punto de fusión: 119-121° de etanol.



d) 3-bromo-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

5. Este compuesto se produce de 3-bromo-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. Punto de fusión : 134-150° de etanol. (mezcla de isómeros).

10. e) 3-bromo-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

15. Este compuesto se produce de 3-bromo-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. Se disuelve el producto de la reacción crudo en etanol con lo cual cristaliza el isómero α . Punto de fusión : 133-134° después de recrystalizar dos veces de etanol.

20. Se tratan los licores madre en etanol con la cantidad calculada de ácido naftaleno-1,5-disulfónico para producir el naftaleno-1,5-disulfonato neutro, después de lo cual cristaliza una mezcla de los α -y β -naftaleno-1,5-disulfonatos. Punto de fusión: 220-235° -
25. después de recrystalizar de metanol.

EJEMPLO - 6

3-cloro-5-(2'-piperidilmetileno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.



a) 3-cloro-5-(2'-piperidil-metil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

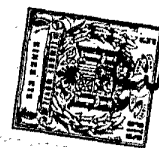
- 15 g de 3-cloro-5-[(piridil-2')-metil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol en 100 ml de ácido acético glacial con 0,3 g de óxido de platino se sacuden con hidrógeno a una presión de 6 atmósferas y a 60°. Cuando ya no se absorbe más hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se reduce el filtrado de volumen por evaporación en un vacío. Se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución con una solución de hidróxido sódico, se sacude repetidamente con cloruro metilénico, se seca la fase de cloruro metilénico sobre sulfato magnésico y se reduce de volumen por evaporación. Se disuelve el residuo espumoso en etanol, con lo cual cristalizan pequeñas cantidades de un producto más altamente hidrogenado. Este producto se separa por filtración y el filtrado se acidifica con una solución etérea de cloruro de hidrógeno, con lo cual cristaliza inmediatamente el hidrocloreuro de una mezcla isomérica de 3-cloro-5-(2'-piperidil-metil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol. Punto de fusión : 253-257° (descomposición) después de recristalizar de etanol.

b) 3-cloro-5-(2'-piperidil-metileno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

30. Se hierven al reflujo durante una

288793

-21-



JUN. 1963

- hora 40 g de hidrocioruro de 3-cloro-5-(2'-pi
peridil-metil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ci
clohepten-5-ol, 400 ml de ácido acético gla -
cial y 160 ml de ácido clorhídrico concentra-
do. Luego se reduce de volumen por evaporación
en un vacío., se disuelve el residuo en agua ,
se alcaliniza con una solución de hidróxido só
dico y se recoge la base que precipita en clo
ruro metilénico. Después de secar sobre carbona
to potásico y evaporar el disolvente, se disuel
ve el residuo en metanol, con lo cual cristali
za la forma α del compuesto citado en el títu
lo. Funde a 165-166° después de recrystalizar
dos veces de etanol. El hidrocioruro de la for
ma α funde a 240-245°, con descomposición, -
después de crystalizar de etanol/éter.

- Se acidifica el licor madre matanó
lico con cloruro de hidrógeno etéreo y se re -
crystaliza el hidrocioruro crystalizado dos ve
ces de metanol. De este modo se obtiene el hi
drocloruro en la forma β ; punto de fusión :
299-303° (descomposición). La base β que es -
liberada del hidrocioruro funde a 125-127° des
pués de crystalizar de acetona.

25. EJEMPLO - 7

α -3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-
metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]
ciclohepteno.

- Se calientan durante 18 horas a 100°
30. 6,5 g del isómero α de 3-cloro-5-(2'-piperidil-



- metileno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 5 ml de ácido fórmico al 98% y 2,5 ml de solución de formaldehído al 40%. Luego se deja enfriar, se añaden 22 ml de ácido clorhídrico N, se hace disolver por medio del calentamiento al baño-maría y se reduce la solución de volumen por evaporación en un vacío. Se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución con una solución de hidróxido sódico y se recoge la base precipitada en cloruro metilénico. Después de secar sobre sulfato magnésico, se reduce la solución de volumen y se disuelve el residuo en 10 ml de etanol, con lo cual cristaliza el isómero α de 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Punto de fusión : 138-139° al recrystalar de etanol.

EJEMPLO - 8

20. α -3-cloro-5-[(1'-etil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- Se añaden 2,5 ml de amina trietilica a una solución de 5 g de α -3-cloro-5-(2'-piperidil-metileno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 75 ml de cloruro metilénico, luego se añade a gotas y a 20° una solución de 1,25 ml de cloruro acetílico en 5 ml de cloruro metilénico y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Luego se sacude la solución tres veces con agua, se seca la -

228793

-23-



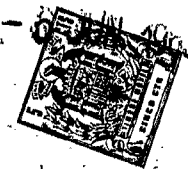
- fase orgánica sobre sulfato magnésico, se reduce de volumen por evaporación y se seca el residuo resinoso en un vacío. Luego se disuelve éste en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añade -
5. una suspensión de 750 mg de hidruro de litio-alu minio en 10 ml de tetrahidrofurano a la solución a 20°. Después de agitar durante una hora a la - temperatura ambiente, se deja hervir la solución al reflujo durante otras dos horas, luego se en
10. fría y se añade lentamente, a gotas, una solución acuosa saturada de sulfato sódico, hasta que se deposita un precipitado. Este se separa por fil tración y se hierve dos veces más con tetrahidro furano. Se reduce el volumen de los filtrados -
15. combinados, por evaporación en un vacío, y se - destila el residuo en un tubo de ampolla, con lo cual destila el compuesto citado en el título en forma de aceite incoloro, a 160-180° (temperatu ra del baño de aire), a 0,02 mm Hg.
20. Se disuelven 5 g de este aceite cru do en 20 ml de etanol y se añaden 2,0 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico. Se calienta durante un corto tiempo hasta que todo se ha disuelto y lue go se deja enfriar, con lo cual cristaliza el -
25. naftaleno-1,5-disulfonato neutro. Este funde a 280-281° después de recristalizar de metanol.

EJEMPLO - 9

30. α -3-cloro-5-[(1'-alil-piperidil-2')-metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno.



- Se hierven al reflujo durante 15 ho
ras 3,25 g de α -3-cloro-5-(2'-piperidil-meti-
leno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno,
0,39 g de amida sódica pulverizada y 30 ml de -
5. tolueno absoluto. Luego se enfría la mezcla has
ta la temperatura ambiente y se añade una solu-
ción de 1,21 g de bromuro de alilo en 5 ml de -
- 10 . tolueno, se agita durante una hora y luego se
hierve al reflujo durante una hora. Después de-
enfriar, se lava la solución dos veces con -
15. agua y luego se extraen las substancias básicas
tres veces con ácido acético al 5%. Luego se al-
caliniza el extracto ácido con solución de hi-
dróxido sódico y se recogen las bases precipita-
das en éter. Después de secar sobre carbonato -
20. potásico, se reduce el volumen por evaporación
y se disuelve el residuo en acetona, con lo -
cual queda algo del material inicial en forma -
cristalina.
25. Con el fin de eliminar el material
inicial completamente, se reduce el volumen del
licro madre de acetona una vez más, se disuelve
el residuo en 20 ml de benceno y se hierve la -
solución al reflujo durante 20 minutos después
de añadir 1 g de anhídrido de ácido maleico .-
30. Luego se añade 1 ml de metanol, se hace hervir
nuevamente durante otros 5 minutos, se diluye
por medio de la adición de 50 ml de hexano, se
añade una solución de 3 g de amina trietanóli-
ca en 50 ml de agua y se sacude vigorosamente.



La fase orgánica que se separa, se lava dos veces más con agua, luego se seca sobre carbonato potásico y se reduce de volumen. Se destila el residuo en un tubo de ampolla, con lo cual destila un aceite incoloro a 170-180° (temperatura del baño de aire) a 0,02 mm Hg.

Se disuelve 1 g de este aceite y 396 mg de ácido naftaleno-1,5-disulfónico en 10 ml de etanol hirviente. Al enfriar la solución, cristaliza el naftaleno-1,5-disulfonato neutro. Funde de metanol a 294-296° con descomposición.

EJEMPLO - 10

α -3-cloro-5-[1'-(2"-hidroxietil)-piperidil-2' -metileno]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se calientan durante 1 hora a 85° en un tubo de ampolla, 3,25 g de α -3-cloro-5-(2'-piperidil-metileno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, 35 ml de etanol y 19 ml de una solución etanólica de óxido etilénico al 4,8% y a continuación se reduce la solución de volumen por evaporación. Se disuelve el residuo espumoso en 15 ml de etanol y se añade 1,4 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico a la solución, con lo cual cristaliza el naftaleno-1,5-disulfonato neutro después de corto tiempo. Funde a 242-244° después de recrystalizar de etanol.

EJEMPLO - 11

3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.



a) 3-cloro-5-(piridil-2'-metil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

5. Se añaden a gotas 9,5 g de 2-metilpiridina a una solución etérea de fenilo lítico, preparado de 1,4 g de litio y 15,7 g de bromobenceno. Se deja hervir la solución al reflujo, durante 30 minutos, se enfría hasta 20° y se añade un total de 12,02, g de 3-cloro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, finalmente pulverizado,
10. en porciones. Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente, se vierte la solución dentro de 200 ml de una solución acuosa de cloruro amónico al 10% y se lleva a cabo la extracción repetidamente con cloruro metilénico. Después de secar sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente por evaporación y se cristaliza el residuo de etanol. Punto de fusión del 3-cloro-5-(piridil-2'-metil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol : 121-122°.

20. b) 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

25. Se hierven durante 2 1/2 horas al reflujo, 9,8 g de 3-cloro-5-(piridil-2'-metil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, 4,39 ml de sulfato dimetílico y 50 ml de acetona. Se separa el sulfato 3-cloro-5-[(1'-metil-piridinio-2')-metil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol-metílico que cristaliza después del enfriamiento de la solución, por filtración, se seca, se disuelve en 60 ml de metanol y se sacude la solución
- 30.

288793

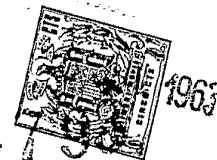
-27-



1503

- con hidrógeno después de haber añadido 0,3 g de dióxido de platino, hasta que se ha absorbido - la cantidad calculada de hidrógeno. Luego se se para el catalizador por filtración, se reduce -
5. el volumen de la solución por evaporación y se sacude el residuo con hidróxido sódico diluido y cloruro metilénico. Se separa la fase de cloruro metilénico, se seca sobre sulfato sódico , se reduce de volumen por evaporación y se cris-
10. taliza el residuo de etanol. La mezcla isomé-rica resultante de 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metil]-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ol fun- de a 148-155°.
- c) 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-
15. 5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno.
- Se satura con cloruro de hidrógeno - gaseoso, la solución de 11g de 3-cloro-5-[(1'-me- til-piperidil-2')-metil]-5H-dibenzo [a,d]ciclohep- ten-5-ol en 55 ml de ácido acético glacial. Se -
20. añaden 9 ml de anhídrido acético, se calienta la solución hasta 100° durante 2 horas y se reduce- de volumen por evaporación en un vacío. Se disuel- ve el residuo en agua, se alcaliniza la solución con hidróxido potásico mientras se enfría, y se
25. extrae una serie de veces con cloruro metilénico. Después de secar sobre carbonato potásico y eva- porar el disolvente, se recoge el residuo en he- xano, se separan los residuos insolubles por fil- tración y se reduce nuevamente el volumen de la
30. solución por evaporación. Se disuelve el residuo

28



5. en etanol, se ajusta la solución a un valor pH de 4 con ácido bromhídrico, se reduce el volumen nuevamente en un vacío y se disuelve el residuo espumoso en acetona, de lo cual cristaliza el hidrobromuro de 3-cloro-5-[(1'-metil-piperidil-2')-metileno]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Este funde a 190-195° (descomposición) después de recrystalizar de etanol/éter.

10. El licor madre de acetona del hidrobromuro del isómero β es reducido nuevamente de volumen, el residuo es disuelto en agua, la solución alcalinizada con una solución de hidróxido potásico y sacudida con cloruro metilénico. Después de secar sobre carbonato potásico y evaporar el disolvente, se disuelve el residuo en hexano, con lo cual cristaliza el isómero α del compuesto citado en el título. Punto de fusión : 120-121° después de recrystalizar dos veces de hexano.

20. EJEMPLO - 12

3-cloro-5-[(1'-(1"-metil-piperidil-2")-etilideno]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

25. a) 3-cloro-5-[1'-(piridil-2")-etil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

30. Se añaden a gotas 10,5 g de α -etil piridina a una solución etérea de fenilo lítico, preparada de 1,4 g de litio y 15,7 g de bromobenzeno. Después de hervir al reflujo durante 30 minutos y de enfriar a 20°, se añade a gotas una



- solución de 12,12 g de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 35 ml de éter. Se agita durante otra hora a la temperatura ambiente, se vierte la solución dentro de 200 ml de una solución acuosa de cloruro amónico al 10% y se extrae una serie de veces con cloruro metilénico. Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y se recoge el residuo en metanol, con lo cual cristaliza una mezcla diastereoisomérica del compuesto citado en el título. Punto de fusión: 110-116° después de recristalizar de metanol.
5. b) Sulfato de 3-cloro-5-[1'-(1"-metil-piridinio-2")-etil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol-metilo.
10. 15.

- Se hierven al reflujo durante 8 horas, 23 g de 3-cloro-5-[1'-(piridil-2")-etil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, 8,2 ml de sulfato dimetílico y 100 ml de acetona, con lo cual comienza a cristalizar la sal cuaternaria después de aproximadamente 3 horas. Después de haber reposado la solución, se separa la mezcla salina por evaporación, se lava exhaustivamente con acetona y se seca en el desecador al vacío. Punto de fusión 145-155° (descomposición).
20. 25.

- c) 3-cloro-5-[1'-(1"-metil-piperidil-2")-etilo]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- La solución de 16,3 g de sulfato de 3-cloro-5-[1'-(1"-metil-piridinio-2")-etilo]-
- 30.

288795



- 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol-metilo en 150 ml de metanol se sacude con 0,5 g de óxido de platino en una atmósfera de hidrógeno, con lo cual se absorben 3 moléculas-gramo de hidrógeno. Cuando
5. ha cesado la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, se reduce el volumen de la solución, se sacude el residuo con una solución diluída de hidróxido sódico y cloruro metilénico, se separa la fase de cloruro metilénico, se
10. seca sobre carbonato potásico y se reduce el volumen por evaporación. El residuo resinoso consiste de una mezcla diastereoisomérica de 3-cloro-b-[1'-(1"-metil-piperidil-2")-etil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-oles, de los cuales puede obtenerse
15. un componente, que tiene un punto de fusión de 151-153°, en forma pura, por cristalización de metanol o acetona.

- Se disuelve la mezcla diastereoisomérica cruda en 60 ml de ácido acético glacial y se
20. satura la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso. Luego se añaden 9,5 ml de anhídrido acético, se hierve durante 5 horas al reflujo y se reduce de volumen por evaporación en un vacío. Se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución
25. con una solución de hidróxido sódico, se extrae con cloruro metilénico y se evapora el disolvente después de secar sobre carbonato potásico. Se disuelve la resina que queda en etanol y se añade la cantidad calculada de ácido naftaleno-1,5-disulfónico para producir el naftaleno-1,5-disulfónico
- 30.



288793

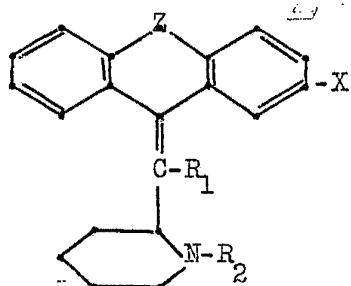
- nato neutro, mientras se calienta. Al enfriar, cristaliza una mezcla de 3-cloro-5-[1'-(1"-metilpiperidil-2")-etilideno]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-naftaleno-1,5-disulfonatos. Punto de fusión aproximadamente 265-275° (descomposición).
- 5.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, cuyas fechas y números respectivos son: 7 de junio de 1962 nº 6886/62; 6 de febrero de 1963, 1455/63 y 30 de abril de 1963 nº 5377/63 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 5-[1'-(piperidil-2")-alquilideno]-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos y sus derivados"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

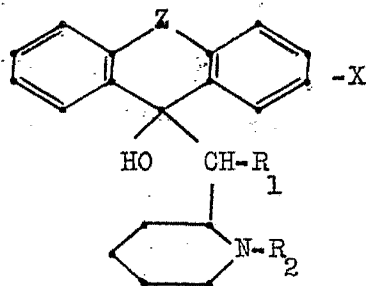
1ª - "Procedimiento para la producción de 5-[1'-(piperidil-2")-alquilideno]-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos y sus derivados" de fórmula general I

288793



I

5. en la que Z representa un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, X representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo, R_1 representa un átomo de hidrógeno o radical alquilo (C_1-C_4), y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_4), alqueniilo (C_2-C_4) o 2-hidroxi alquilo (C_2 o C_3), caracterizado porque se excinden los elementos de agua de un compuesto de fórmula II,

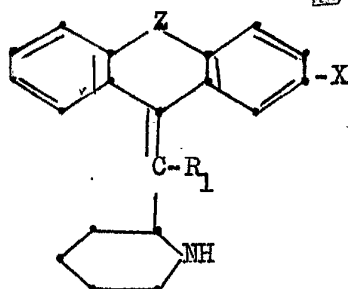


II

10. en la que Z, X, R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, o, cuando R_2 representa un radical alquilo (C_1-C_4), alqueniilo (C_2-C_4), o 2-hidroxi alquilo (C_2 o C_3) porque se substituye dicho radical R_2 en el átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula VII,
- 15.

288793

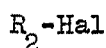
26 JUN 1933



VII

en la que Z, X y R₁ tienen los significados arriba indicados.

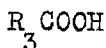
5. 2a - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque cuando se desea producir un compuesto I que tiene un radical R₂ = alquilo (C₁-C₄) o alquenilo (C₂-C₄), se alquila un compuesto de la fórmula VII indicada en la reivindicación 1a, en presencia de un catalizador básico, con un compuesto de fórmula-
10. VIII,



VIII

en la que R₂ representa un radical alquilo (C₁-C₄) o alquenilo (C₂-C₄).

15. 3a - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque cuando se desea producir un compuesto I que tiene un radical R₂ = alquilo (C₁-C₄) o alquenilo (C₂-C₄), se acila un compuesto VII indicado en la reivindicación 1a, con un derivado reactivo de un ácido de fórmula IX,
- 20.



IX

en la que R₃ representa un radical alquilo o alquenilo que contiene un radical -CH₂ menos que R₂,

388793



y se reduce la amida ácida resultante.

4^a - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque cuando se desea producir un compuesto I que

5. tiene un radical $R_2 = \text{metilo}$, se hace reaccionar el compuesto VII indicado en la reivindicación 1^a, con ácido fórmico y formaldehído.

5^a - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque cuando se desea producir un compuesto I que

10. tiene un radical $R_2 = 2\text{-hidroxialquilo } (C_2 \text{ o } C_3)$, se hace reaccionar el compuesto VII indicado en la reivindicación 1^a, con el epóxido correspondiente.

6^a - Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque para la producción de las sales de adición con ácidos y compuestos amónicos cuaternarios de los compuestos de fórmula I indicada en la reivindicación 1^a,

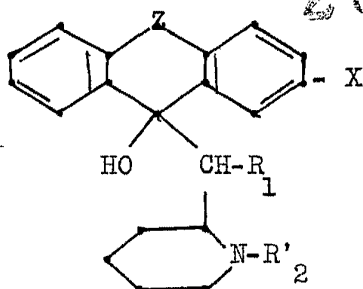
15. se lleva a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico o porque se cuaterniza un compuesto I.

20.

7^a - Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque para la producción de 5[1'-(piperidil-2'')-alquil]-5H-dibenzo

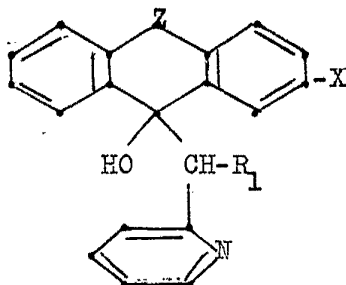
25. [a,d]ciclohepten-5-oles de fórmula II_a,

288793



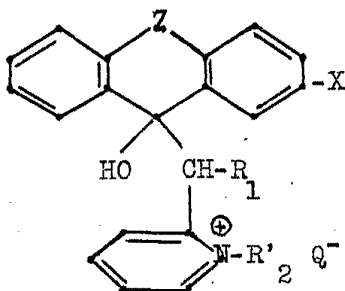
IIa

5. en la que Z representa un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, X representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_4), y R'_2 representa un radical alquilo (C_1-C_4), alqueni lo (C_2-C_4) o 2-hidroxialquilo (C_2 o C_3), se cuaterniza un compuesto de fórmula III,



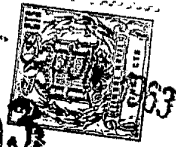
III

10. en la que Z, X y R_1 tiene los significados arriba indicados, y luego se reduce el compuesto resultante de fórmula IVa,



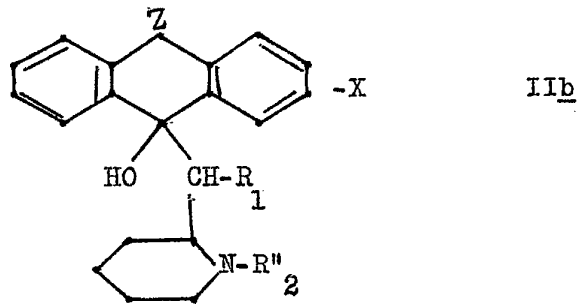
IVa

288793



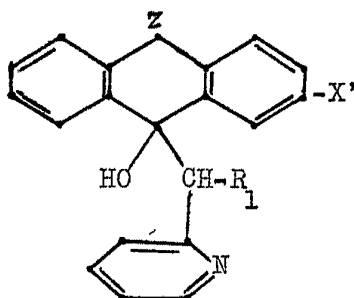
en la que Z, X, R₁ y R'₂ tienen los significados arriba indicados, y Q⁻ representa el anión del agente de cuaternización.

- 5. 8a.- Procedimiento según reivindicación 1a, caracterizado porque para la producción de 5-[1'-(piperidil-2'')-alquil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-oles de fórmula IIb,



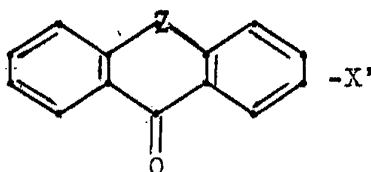
- 10. en la que Z representa un radical -CH₂-CH₂ o -CH=CH, X representa un átomo de hidrógeno, - fluor, cloro o bromo, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C₁-C₄), y R'₂ representa un átomo de hidrógeno, se reduce un compuesto de fórmula III indicada en la reivindicación 7a.

- 15. 9a - Procedimiento según reivindicación 1a, caracterizado porque para la producción de 5-(2'-piridil-metil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-oles de fórmula IIIa,



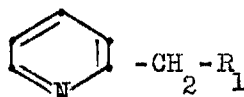
IIIa

5. en la que Z representa un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, R_1 representa un átomo de hidrógeno e un radical alquilo (C_1-C_4), y X' representa un átomo de hidrógeno, cloro, fluor o bromo, con la condición de que X' debe ser un átomo de fluor o bromo cuando R_1 significa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar un compuesto de fórmula Va,



Va

10. en la que Z y X' tienen el significado arriba indicado, con un derivado sódico o lítico de un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R_1 tiene el significado anterior, y se hidroliza el compuesto complejo resultante.



10^a - Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque para la producción de 3-halógeno-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-onas de fórmula Va indicada en la reivindicación 9^a, porque se reduce el ftaluro p-halogenobencilidénico correspondiente y luego se lleva a cabo la ciclización intramolecular del ácido o-(p-halógeno-fenetil)-benzoico resultante.

11^a - "Procedimiento para la producción de 5-[1'-(piperidil-2")-alquilideno]-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos y sus derivados" - tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

6 JUN 1953

GOMEZ ACEBO Y MODEJ