

mc/

EXPEDIENTE N^o. 301.159

Caso: 9174



301159

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) East Lincoln Avenue, 126,

por:

" Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos "

====:oOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de dibenzocicloheptenos, y en particular, de 10,11-dihidro-5-(3-sus-



tituto-aminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos, y 10,11-dihidro-5-(3-sustituto-aminopropil)-5,10-epoxi-11-sustituto-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos. También concierne el invento a la obtención de productos intermedios útiles en la preparación de los precitados compuestos.

Los compuestos finales comprendidos dentro del alcance del presente invento se pueden representar por las fórmulas de estructura que se indican por Fórmulas 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R es un radical elegido del grupo integrado por H, OH, =NOH, NH₂, N $\begin{matrix} \text{R}^{\circ} \\ \text{R}'' \end{matrix}$, y N $\begin{matrix} \text{R}'' \\ \text{OH} \end{matrix}$;

R' es levialquilo, de cadena recta o ramificada, mejor con no más de 6 átomos de carbono;

R'' es un radical levialquilo, de cadena recta o ramificada, mejor con no más de seis átomos de carbono;

R^o se elige del grupo formado por hidrógeno y un radical levialquilo, de cadena recta o ramificada, mejor con no más de seis átomos de carbono;

R''' es un radical levialquilo, de cadena recta o ramificada, mejor con no más de seis átomos de carbono; y

X, X', que pueden ser similares o no, son hidrógeno, un grupo alquilo con no más de seis átomos de carbono, un grupo alquenilo con no más de seis átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, un grupo alcoxilo con no más de cuatro átomos de carbono, mercapto, un alquil-mercapto de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo alquil-sulfonilo de hasta cuatro átomos de carbono, sulfamoilo, un grupo alquilsulfamoilo de hasta cuatro átomos de carbono, o un grupo dialquilsulfamoilo de hasta ocho átomos de



301159

carbono.

Más de uno de estos sustitutos puede estar en cada uno de los anillos bencenoides. Los radicales R' y R'' pueden ser similares o no, y estar ligados por medio de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno, para formar un anillo heterocíclico con cinco a seis átomos, como 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacinilo; el sustituto levialquilo del último se prefiere con no más de cuatro átomos de carbono.

Los compuestos representados por las fórmulas de estructura precedentes pueden tener también sustitutos en la cadena lateral propílica, tales como radicales levialquilos, mejor de uno a cuatro átomos de carbono.

Son compuestos finales representativos incluidos en la finalidad del presente invento:

- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-1-piperidil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-(1-metil-4-piperacinil)-propil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 20 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 25 7-cloro-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 11-metilamino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 30 11-dietilamino-10,11-dihidro-15-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;



301153

- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-etil-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 5 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dimetilaminopropil)-3-trifluorometil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dietilaminopropil)-3-dimetilsulfamoil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 15 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-dimetilaminopropil)-3-trifluorometil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-dietilaminopropil)-3-dimetilsulfamoil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Los compuestos representados por las anteriores fórmulas de estructura pueden aplicarse con ventaja en farmacia, porque se ha comprobado que poseen actividad antidepresiva. Con este fin, se administran por vía oral en forma de tabletas, polvos, píldoras o perlas de acción diferida y similares, o bien por vía oral o parentérica en forma de soluciones o suspensiones acuosas. Cuando se aplican por la boca o en inyección, se obtienen resultados satisfactorios con una dosis diaria aproximada de 1-300 mg., mejor en fracciones durante la jornada, o con cubierta persistente. Los compuestos se administran con preferencia en forma de sus sales ácidas de adi-

301159



ción no tóxicas, y estas sales se incluyen en la finalidad del invento.

Los compuestos de la fórmula de estructura I, donde R es hidroxilo, y X, X', R' y R'' tienen el significado ya dicho, se pueden preparar tratando una 3 α ,12 β -dihidro-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona con un reactivo de Grignard, concretamente con un haluro de terciaminopropilmagnesio, e hidrolizando el derivado de Grignard obtenido, para formar el correspondiente 3 α ,12 β -dihidro-8-hidroxi-8-(terciaminopropil)-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol. Este último compuesto se hidroliza en condiciones adecuadas para formar el correspondiente 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-terciaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Este proceso puede ilustrarse por las Fórmulas 2 de las hojas de fórmulas.

En el proceso anterior, Hal designa halógeno, con preferencia cloro o bromo; R' y R'' responden a la definición ya sabida, y R^{IV}, R^V son hidrógeno, alquilo o arilo, o aralquilo.

El compuesto inicial, donde tanto X como X' son hidrógeno, y R^{IV}, R^V son ambos metilo, es decir, la 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona, se puede preparar del modo descrito por G.L.Buchanan y D.B.Jhaveri en J.Org.Chem., 1961, 26:4295-4299. Esos compuestos iniciales, donde al menos un X o un X' no es hidrógeno, pueden prepararse de la correspondiente 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona sustituida en el núcleo, utilizando el referido procedimiento de G.L. Buchanan y D.B.Jhaveri. Estos últimos compuestos se pue-



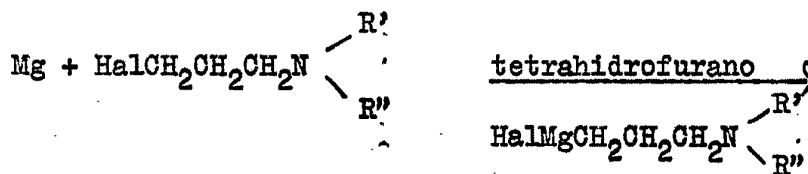
301159

den preparar siguiendo las enseñanzas de T.W.Campbell y otros en un artículo publicado en Helv.Chem.Acta, 1953, vol. 36, págs. 1489-1499.

5 Esos compuestos de partida, donde R^{IV} y R^V no son metilo, se pueden preparar del correspondiente diol por tratamiento con un aldehído o cetona adecuado, utilizando el procedimiento descrito por G.L.Buchanan y D.B.Jhaveri para la preparación del acetono del diol trans que se menciona en el referido artículo.

10 Debe advertirse que, como los sustitutos R^{IV} y R^V se retiran durante la preparación de los compuestos finales del invento, la selección del compuesto particular de partida respecto a esos sustitutos dependerá sólo de la facilidad de su preparación y de la eliminación de los sustitutos R^V y R^{IV} durante la hidrólisis subsiguiente.

15 El reactivo de Grignard empleado en la fase A del procedimiento anterior se puede preparar por métodos conocidos, pero se ha comprobado que el rendimiento es grande como sigue:



20 Se ha demostrado que el empleo de tetrahidrofurano como disolvente en la reacción se traduce en la producción rápida y abundante del reactivo de Grignard.

25 La reacción con el reactivo de Grignard (fase A) se efectúa al principio mejor a baja temperatura, como la obtenida empleando un baño de hielo, y puede continuarse luego a temperatura ambiente. Se ha comprobado



que el tetrahidrofurano es un disolvente ventajoso para llevar a cabo la reacción, y, por consiguiente, la cetona se puede añadir desde luego a la mezcla de reacción en que se haya preparado el reactivo de Grignard. Sin embargo, es posible emplear cualquier disolvente inerte de los compuestos reaccionantes.

Terminada la reacción de adición, se retira la mayor parte del disolvente por destilación en vacío; se disuelve el derivado de Grignard en un disolvente adecuado, como benceno, y se hidroliza añadiendo agua o solución de cloruro amónico y refrigerando. El producto se recupera por evaporación del disolvente, después de eliminar por decantación o filtración cualquier material inorgánico residual.

Para convertir el carbinol en el correspondiente 5,10-epoxi-11-hidroxiderivado (fase B), se hidroliza el primero en un disolvente adecuado, con preferencia a temperaturas altas, y en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, sulfúrico, trifluoroacético, clorhídrico o similares. Es posible utilizar diversos disolventes, pero se prefiere emplear un levialcanol, como metanol, etanol, isopropanol y similares. Cuando el producto es insoluble en el disolvente empleado, se puede recuperar (como sal) por filtración, y purificar más por métodos corrientes. Si el producto es soluble en el disolvente empleado, se puede recuperar (como base) evaporando el disolvente, diluyendo con agua, neutralizando cualquier ácido residual con álcali suficiente para hacer alcalino el medio, y recogiendo por filtración el precipitado que se forma.



301159

La preparación de los compuestos representados por la fórmula de estructura I, donde R es hidrógeno y X, X', R' y R'' son como queda definido, puede efectuarse a partir del 11-hidroxicompuesto correspondiente obtenido en la fase B. Este proceso puede ilustrarse del modo que muestran las Fórmulas 3.

El 11-hidroxicompuesto puede convertirse en el 11-cetocompuesto respectivo empleando la reacción de oxidación usual de Oppenauer. Si se quiere, el producto puede aislarse del modo corriente. La cetona se convierte en el correspondiente tiocetal (fase D) poniendo el primero en contacto con un ditiol, como etilditiol o trimetilenditiol, en presencia de eterato de trifluoruro de boro, de cloruro de cinc y ácido clorhídrico, o similares. El producto resultante, que, si se quiere, puede aislarse por métodos corrientes, se desulfura luego empleando níquel Raney en un disolvente adecuado, como un levialcanol, con preferencia etanol. El producto se puede recuperar por evaporación del disolvente.

La preparación de los compuestos representados por la fórmula de estructura II, donde R se limita a hidrógeno, puede realizarse fácilmente desalquilando el compuesto correspondiente de la fórmula de estructura I, donde R' y R'' son levialquilos, con preferencia iguales. Este proceso puede ilustrarse por las Fórmulas 4.

Cuando interesa preparar los compuestos de fórmula de estructura II, donde R es hidroxilo, el citado procedimiento de desalquilación puede utilizarse, siempre que el grupo hidroxilo se proteja mientras se forma el uretano intermedio (fase G). Esto se consigue fácilmente



5 acilando el 5-(3-dialquilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-
epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno inicial (fa-
se F) con cualquier acilante usual. Los acilantes prefe-
ridos son los anhídridos de ácido, como el acético, por-
que pueden servir a la vez de disolvente y reactivo. Una
vez obtenido el derivado acilado, se efectúa la desalquil-
lación como se indica en las fases G y H. Este proceso
puede representarse por las Fórmulas 5, donde Ac represen-
ta acilo, R^{VI} puede ser alquilo, aralquilo o arilo, y X,
10 X' y R' son como ya se ha definido. Sin embargo, los en-
tendidos en la materia apreciarán fácilmente que, como
el sustituto R^{VI} se retira durante la desalquilación, la
selección del haloformiato particular estará limitada só-
lo por su disponibilidad y por la facilidad subsiguiente
15 de hidrólisis del uretano intermedio producido.

La fase G del procedimiento descrito comprende la
condensación del terciamino compuesto con un haloformiato,
para formar el uretano intermedio correspondiente. Aunque
la reacción se puede efectuar sin disolvente, es preferi-
20 ble emplearlo. Son disolventes adecuados, entre otros,
hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, hi-
drocarburos alifáticos como heptano y hexano, e hidrocar-
buros halogenados como cloroformo y tetracloruro de carbo-
no. La reacción se puede conducir a temperatura ambiente,
25 pero se prefiere otra más alta. Al término de la reacción,
se recupera el uretano, después de retirar el material bá-
sico, por evaporación del disolvente.

El uretano intermedio así producido se somete lue-
go a hidrólisis (fase H), que se efectúa con preferencia
30 en medio alcalino. Terminada la hidrólisis, el producto



deseado se recupera de modo usual, por ejemplo, mediante extracción en un disolvente adecuado y evaporación de éste.

5 Si se quiere, los compuestos representados por la fórmula de estructura II, donde R es hidrógeno, pueden prepararse también desalquilando primero el 5-(3-dialquilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, del modo descrito en las anteriores fases F, G y H, para formar el correspondiente 5-(3-alquilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, y convirtiendo luego este último en el respectivo 5-(3-alquilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, siguiendo la técnica expuesta en las fases C, D y E precedentes.

15 Los compuestos representados por la fórmula de estructura I, donde R es hidroxilimino (=NOH), y R', R'', X y X' son como queda definido, se pueden preparar tratando el 11-cetocompuesto obtenido en la fase C con hidroxilamina. Este proceso puede ilustrarse por las fórmulas 6.

20 La conversión del 11-cetocompuesto en el correspondiente 11-hidroximinoderivado se realiza con preferencia en un disolvente adecuado, a temperaturas altas, mejor a la de reflujo de la mezcla. Como la base hidroxilamina es inestable, se emplea con preferencia el clorhidrato. Sirven como disolventes los levialcoholes, y de ellos se prefiere el metanol. Sin embargo, también son útiles otros disolventes orgánicos inertes capaces de solubilizar la hidroxilamina. Terminada la reacción, 25 se elimina el disolvente, por ejemplo, destilando; se 30



disuelve el residuo en agua, y se alcaliniza la solución. El producto precipitado que se forma se recupera fácilmente por filtración.

5 Los compuestos representados por la fórmula de estructura II, donde R es hidroximinio, y R', X y X' son como se ha dicho, se preparan fácilmente desalquilando primero el 11-cetocompuesto anterior, donde R' y R'' son le-
vialquilos, con preferencia iguales, siguiendo la técnica de las fases G y H, y tratando luego el correspondiente
10 deutaminopropil derivado con clorhidrato de hidroxilamina, como se expone en la fase I. Este proceso puede ilustrarse por las Fórmulas 7, donde R', X y X' son como queda definido.

15 Los compuestos de las fórmulas de estructura I y II, donde R es amino, y R', R'', X y X' son como ya se ha definido, se preparan reduciendo la correspondiente oxima obtenida en la fase I, empleando con preferencia sodio metálico en etanol, aunque sirven otros reductores usuales, y también por hidrogenación catalítica. El
20 producto deseado se puede recuperar fácilmente por métodos habituales.

Los compuestos de fórmula de estructura I, donde R es alquilamino o dialquilamino, se preparan fácilmente alquilando el respectivo aminocompuesto. La alquila-
25 ción es reductiva, con una cetona o un aldehído adecuados, para obtener la correspondiente monoalquilamina, o, si se emplea formaldehído, el respectivo dimetilaminoderivados.

También se pueden preparar las mono- y dialquilaminas del modo acostumbrado, acilando la amina primaria,
30

301159



5 por ejemplo, con anhídrido acético, propiónico o butí-
rico, para formar la correspondiente amida, y reduciendo
ésta a amina secundaria con un reductor adecuado, como
hidruro de aluminio y litio. Las dialquilaminas se pue-
den obtener de las monoalquilaminas acilando de nuevo y
reduciendo luego la amida secundaria. Los compuestos de
fórmula de estructura I en donde R⁰ y R'' son diferen-
tes, se preparan con facilidad eligiendo bien el acilan-
te, o, si se trata de dialquilaminas, donde uno de los
10 radicales alquilo es metilo, sometiendo la amina secun-
daria preparada por acilación y reducción a alquilación
reductiva con formaldehído.

15 Los compuestos de fórmula de estructura II, don-
de R es alquilamino o dialquilamino, se preparan tratan-
do el 11-cetocompuesto resultante de la fase C (donde R'
y R'' son iguales) con un haloformiato, como se describe
en la fase G, para formar el correspondiente 11-cetou-
retano. Éste se trata luego con hidroxilamina, como se
describe en la fase I, para formar la correspondiente oxí-
20 ma, y la oxima se reduce a la amina primaria respectiva,
según se ha explicado. La amina primaria se puede al-
quilar luego por los procedimientos descritos, y el 11-
alquil o dialquiluretano resultante se hidroliza, como
queda expuesto en la fase H. El proceso en conjunto se
25 puede representar por las Fórmulas 8.

Los compuestos de fórmulas de estructura I y II,
donde la posición 11 contiene un sustituto hidroxilo y
otro levialquilo, es decir, R es el radical $\begin{matrix} R'' \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$, y R'',
X y X' son como ya se ha definido, se pueden preparar
30 tratando el correspondiente terciamínopropil-11-cetocom-



5 puesto obtenido en la fase C con un reactivo de Grignard
adecuado, como un haluro de alquilmagnesio, e hidroliz-
zando el derivado de Grignard resultante, según las téc-
nicas de la fase A. El aminopropilo secundario corres-
pondiente se puede preparar desalquilando el terciamino-
propilcompuesto, según los procedimientos de las fases
G y H, o, si se quiere, el deutaminopropil-11-cetocompues-
to obtenido en la fase H se hace reaccionar directamente
con el reactivo de Grignard, y el derivado de Grignard
10 se hidroliza, como queda descrito.

Los entendidos en la materia comprenderán que los
compuestos representados por fórmulas de estructura I y
II, donde R es hidroxilo o amino, existen como isómeros
geométricos, como racematos, y su resolución en enantio-
15 morfos es posible por técnicas usuales, como cristali-
zación fraccionada de las sales con ácidos ópticamente
activos. Donde R es hidroxilo, pueden obtenerse los isó-
meros geométricos separados comenzando con el isómero
deseado de la cetona utilizada en la fase A. Tales isóme-
ros se obtienen por el procedimiento descrito en un artí-
culo de G.L.Buchanan y otros, ya citado. Aunque ambos
isómeros poseen actividad farmacológica, puede ser bas-
tante mayor la de uno de ellos que la del otro.

25 Debe advertirse que cuando los carbinoles obte-
nidos en la fase A contienen un sustituto nuclear, la
conversión en el 5, 10-epoxi-11-hidroxiderivado (fase B)
puede dar uno de los dos compuestos, según el sentido de
la ciclación. Así, cuando se emplea un carbinol susti-
tuido en 6, el producto puede ser el 5,10-epoxi-11-hi-
droxiderivado sustituido en 3 o en 7, y se emplea la
30 designación 3(7) en los siguientes ejemplos, que descri-



ben la preparación de compuestos representativos de los comprendidos en la finalidad del presente invento.

EJEMPLO 1º.

5 Cis-3 α , 12 β -dihidro-2-fenil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/1,3-dioxol-8-ona.

Una solución de cis-10,11-dihidro-10,11-dihidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepten-5-ona (2,4 g., 0,01 mol.) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (25 mg., 0,00013 mol.) en 100 ml. de benceno seco, se agita y se calienta a reflujo. El disolvente se destila despacio, y después de recoger unos 5 ml. de destilado, se añaden a la mezcla 5 ml. de benzaldehído recién destilado. Se sigue agitando y destilando despacio durante una hora. Después de agregar 1 ml. de piridina, la mezcla se evapora hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del residuo sólido en etanol absoluto da el producto, p.fus. 167-175°C., en cantidad de 1,3 g. (40%). Una muestra analítica funde a 175-176,5°C. después de recristalizaciones repetidas en etanol absoluto.

20 Análisis para $C_{22}H_{16}O_3$:

Calculado: C, 80,47; H, 4,91.

Hallado: C, 80,38; H, 5,04.

EJEMPLO 2º.

25 Cis-3 α , 12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/1,3-dioxol.

Se prepara cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio de torneaduras de magnesio (290 mg., 0,012 at.g.) y cloruro de 3-dimetilaminopropilo (1,47 g., 0,012 mol.) en 12 ml. de tetrahidrofurano seco, siguiendo el método de la

301159

11 JUN



patente EUA. nº. 3.046.283. En una atmósfera de nitrógeno, se añade a gotas una solución de cis-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona (1,7 g., 0,0061 mol.) en 13 ml. de tetrahidrofurano seco a la solución agitada del reactivo de Grignard, mientras se refrigera en un baño de hielo. La solución amarilla oscura se deja llegar a temperatura ambiente, y se agita durante dos horas. Luego se destila la mayor parte del disolvente a temperatura ordinaria y presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml. de benceno, y se añaden a gotas 6 ml. de agua, agitando y enfriando. La capa bencénica se decanta del precipitado gelatinoso, que se extracta luego con tres porciones de 30 ml. de benceno hirviendo. Los extractos bencénicos reunidos se lavan repetidamente con agua. Se evapora el benceno, y el sólido remanente se cristaliza en etanol de 95%. Así se obtienen agujas blancas de cis-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol, p.fus. 181-188°C., en cantidad de 1,56 g. (70%). El producto puro de otro experimento funde a 189-190°C. tras recristalización en etanol de 95% y en alcohol isopropílico.

Análisis para C₂₃H₂₉O₃N:
 Calculado: C, 75,17; H, 7,95; N, 3,81.
 Hallado: C, 75,12; H, 7,82; N, 4,01.

EJEMPLO 3º.

Cis-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-fenil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2º, pero empleando una cantidad equimolecular de cis-3 α ,12 β -di-

301159



hidro-2-fenil-8H-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,a-d]-1,3-dioxol-
 8-ona en vez de la cis-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-
 dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona, se ob-
 tiene cis-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hi-
 droxi-2-fenil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-
 dioxol, en forma de sólido cristalino blanco, p.fus. 155-
 161°C., en proporción de 71%. Repetidas cristalizaciones
 en etanol de 95°C. dan una muestra analítica, p.fus. 166-
 167°C.

10 Análisis para $C_{27}H_{29}NO_3$:

Calculado: C, 78,04; H, 7,04; N, 3,37.

Hallado: C, 78,09; H, 7,21; N, 3,42.

EJEMPLO 4º.

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2º, se ob-
 tienen los productos enumerados a continuación, si se em-
 plea la cetona del ejemplo 2º con el reactivo de Grignard
 indicado asimismo aquí:

	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Producto</u>
20	Cloruro de 3-dietilamino- propilmagnesio	Cis-8-(3-dietilaminopropil)- 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dime- til-8-hidroxi-8H-dibenzo [<u>3,4:6,7</u>]ciclohepta[<u>1,2-d</u>]- 1,3-dioxol
25	Cloruro de 3-(1-pirrolidi- dil)-propilmagnesio	Cis-3 α ,12 β -dihidro-2,2-di- metil-8-hidroxi-8- <u>3</u> -(1- pirrolidil)-propil-8H-di- benzo[<u>3,4:6,7</u>]ciclohepta- [<u>1,2-d</u>]-1,3-dioxol
30	Cloruro de 3-(1-piperi- dil)-propilmagnesio	Cis-3 α ,12 β -dihidro-2,2-di- metil-8-hidroxi-8- <u>3</u> -(1- piperidil)-propil-8H-di- benzo[<u>3,4:6,7</u>]ciclohepta [<u>1,2-d</u>]-1,3-dioxol



Cetona

301159

Producto

- | | | |
|----|--|---|
| 5 | <u>Cis-3 α, 12 β-dihidro-2-etil-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona</u> | <u>Cis-3 α, 12 β-dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-8-hidroxi-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol</u> |
| 10 | <u>Cis-3 α, 12 β-dihidro-2,2-dimetil-6-metilsulfonil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona</u> | <u>Cis-3 α, 12 β-dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-6-metilsulfonil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol</u> |
| 15 | <u>Cis-6-cloro-3 α, 12 β-dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona</u> | <u>Cis-6-cloro-3 α, 12 β-dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol</u> |
| 20 | <u>Cis-3 α, 12 β-dihidro-2,2-dimetil-6-dimetilsulfamoil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona</u> | <u>Cis-3 α, 12 β-dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-6-dimetilsulfamoil-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-diazol</u> |

EJEMPLO 6º.

- 25 Cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

30 Una solución de cis-3 α , 12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol (2,95 g. 0,008 mol.) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (3,0 g., 0,0158 mol.) en 300 ml. de metanol absoluto se calienta cuatro horas a reflujo. La solución se neutraliza con 16 ml. de hidróxido potásico molar en metanol, y luego se destila el disolvente a presión reducida. Se reparte el residuo entre benceno y agua, y la capa acuosa se reextracta dos veces con

35 benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con

301159



agua, se desecan por filtración a través de papel, y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del sólido residual en etanol de 50° da el producto, p.fus. 145-152°C., en cantidad de 1,9 g. (81%).

5 Una muestra analítica funde a 151-153°C. después de cristalizaciones repetidas en ciclohexano.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2$:

Calculado: C, 77,64; H, 7,49; N, 4,53.

Hallado: C, 77,67; H, 7,70; N, 4,52.

10

EJEMPLO 7°.

Cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

15

Una solución de cis-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-fenil-8H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (415 mg., 0,001 mol.) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (380 mg., 0,002 mol.) en 40 ml. de metanol absoluto se calienta a reflujo durante ocho horas. La solución refrigerada se alcaliniza con 5 ml. de hidróxido potásico molar en metanol, y el disolvente se destila a presión reducida. El residuo se divide entre benceno y agua, y, después de reextracción de la fase acuosa con benceno, los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua y se desecan por filtración a través de sulfato sódico anhidro. La evaporación del benceno a presión reducida deja un residuo oleoso que se solidifica triturándolo con éter, y da 200 mg. (65%), p.fus. 137-144°C. Una muestra purificada tiene idéntico punto de fusión (149-152°C.), funde al mismo de la mezcla y da igual espectro infrarrojo que el cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, preparado como en el ejemplo 6°.

20

25

30

301159
EJEMPLO 8º.



Empleando el procedimiento del ejemplo 6º, y los productos enumerados en los ejemplos 4º y 5º en vez del dioxol allí utilizado, se obtienen los siguientes:

- 5 Cis-5-(3-dietilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-3-(1-pirrolidil)-propil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10 Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-3-(1-piperidil)-propil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(1-etil-4-piperacil)-propil/11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-3-(4-morfolinil)-propil/5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 15 Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(N-etil-N-metilamino)-propil/11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 20 Cis-3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoyl-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

25 EJEMPLO 9º.

Trans-3 α , 12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.

30 Se prepara cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio con torneaduras de magnesio (4,05 g. 0,166 at.g.)



301159

y cloruro de 3-dimetilaminopropilo (20,2 g., 0,166 mol.) en 150 ml. de tetrahidrofurano seco, por el método de la patente EUA. nº. 3.046.283. En atmósfera de nitrógeno, se añade a gotas una solución de trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/1,3-dioxol-8-ona (23,2 g., 0,083 mol.) en 100 ml. de tetrahidrofurano seco a la solución agitada del reactivo de Grignard, mientras se enfría en un baño de hielo. Se deja subir la mezcla a temperatura ambiente, y se agita durante dos horas. Luego se destila la mayor parte del disolvente a menos de 50°C. y presión reducida. El residuo se disuelve en 150 ml. de benceno, y se añaden a gotas 20 ml. de agua, agitando y enfriando. La capa bencénica se decanta del precipitado gelatinoso, que se extracta después con cuatro porciones de 100 ml. de benceno hirviendo. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua y se extractan con tres porciones de 100 ml. de ácido cítrico 0,5m. El extracto ácido se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa separada se extrae en benceno. Después de lavar los extractos reunidos con agua, y de desecar sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el benceno, y se obtienen 29,5 g. (96%) de un aceite amarillo viscoso.

La base puede convertirse en el oxalato ácido tratando una solución etérea con otra de ácido oxálico (10% en exceso) en alcohol isopropílico. Así se obtiene el oxalato ácido de trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/1,3-dioxol, en forma de sólido cristalino blanco, p.fus. 169-172°C., con descomposición. Repetidas re-

17 JUN



301159

cristalizaciones en mezclas de alcohol isopropílico y éter absoluto dan el productos, p.fus. 171-173°C. (desc.).

Análisis para $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$:

Calculado: C, 65,62; H, 6,83.

5

Hallado: C, 65,08; H, 6,72.

EJEMPLO 10.

Por el procedimiento del ejemplo 9º, empleando la acetona mencionada en el mismo y el reactivo de Grignard aquí indicado, se obtienen los productos siguientes:

10

Reactivo de Grignard

Producto

15

Cloruro de 3-dietilaminopropilmagnesio

Trans-8-(3-dietilaminopropil)-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol

20

Cloruro de 3-(1-pirrolidil)propilmagnesio

Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-/3-(1-pirrolidil)-propil/-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol

25

Cloruro de 3-(1-piperidil)propilmagnesio

Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-/3-(1-piperidil)-propil/-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol

30

Cloruro de 3-(1-etil-4-piperacínil)propilmagnesio

Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-/3-(1-etil-4-piperacínil)-propil/-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol

35

Cloruro de 3-(4-morfolinil)propilmagnesio

Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-/3-(4-morfolinil)-propil/-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol



301458

Cloruro de 3-(N-etil-N-metilamino)-propilmagnesio

Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-(N-etil-N-metilamino)propil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.

5

EJEMPLO 11.

Por el procedimiento del ejemplo 9^a, empleando el reactivo Grignard allí indicado y la cetona mencionada a continuación, se obtienen los siguientes productos:

	<u>Cetona</u>	<u>Producto</u>
10	Trans-3 α ,12 β -dihidro-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona	Trans-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol
15	Trans-3 α ,12 β -dihidro-2-fenil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona	Trans-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-fenil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/1,3-dioxol
20	Trans-3 α ,12 β -dihidro-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona	Trans-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol
25	Trans-2-bencil-3 α ,12 β -dihidro-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona	Trans-2-bencil-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol
30	Trans-3 α ,12 β -dihidro-2-etil-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona	Trans-3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-8-hidroxi-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol
	Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-6-metilsulfonil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona	Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilamino-propil)-8-hidroxi-6-metilsulfonil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol

11 JUN 1954

301159

Trans-6-cloro-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona

Trans-6-cloro-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol

5

Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-6-dimetilsulfamoil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona

Trans-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-6-dimetilsulfamoil-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol

10

EJEMPLO 12.

Trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

15

Se calienta cuatro horas a reflujo una solución de trans-3,12-dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol (29,4 g, 0,08 mol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (30,5 g, 0,16 mol) en 2,3 lit. de metanol absoluto. La solución refrigerada se neutraliza con 150 ml de hidróxido potásico molar en metanol, y el disolvente se destila seguidamente a presión reducida. Se divide el residuo entre benceno e hidróxido sódico acuoso al 5% y agua, y la capa acuosa se reextracta con tres porciones de benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, se desecan por filtración a través de sulfato sódico anhidro, y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del sólido remanente en una mezcla de benceno y ciclohexano da 18 g (73% del producto cristalino blanco, p. fus. 156-160°C. El producto puro funde a 157-158°C tras recristalización en benceno y sublimación a 140°C y 0,01 mm.

20

25

30

301159



Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2$:

Calculado: C, 77,64; H, 7,49; N, 4,53.

Hallado: C, 77,73; H, 7,71; N, 4,73.

EJEMPLO 13.

5 Por el procedimiento del ejemplo 12, empleando en vez del dioxol allí utilizado los productos de los ejemplos 10 y 11, se obtienen los siguientes:

- Trans-5-(3-dietilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10 Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-3-(1-pirrolidil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-3-(1-piperidil)propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 15 Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(1-etil-4-piperacil)propil-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-3-(4-morfolinil)-propil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(N-etil-N-metilamino)propil-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 20 Trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Trans-3(7)cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 25 Trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoyl-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 14.

Cis-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

30 Se calienta 4½ horas a reflujo una solución de cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (630mg, 0,00204 mol)



304159

5 en 12 ml de anhídrido acético. La solución amarilla oscura se evapora hasta sequedad a presión reducida, y el residuo oleoso se disuelve en 20 ml de agua que contienen 1 ml de ácido clorhídrico 6 n. Después de una extracción con benceno, la solución acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado se evapora a presión reducida, y deja un residuo oleoso que pesa regularmente 600 mg (84%).

10 La base puede convertirse en el oxalato ácido tratando una solución en alcohol isopropílico con otra de ácido oxálico (10% en exceso) en alcohol igual. Se obtiene así oxalato ácido de cis-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, en forma de sólido cristalino blanco, p.fus. 171-173°C (desc.). Recristalizaciones repetidas en alcohol isopropílico y en mezclas de etanol absoluto y éter absoluto dan el producto, p.fus. 173-175°C, con descomposición.

15 Análisis para $C_{22}H_{25}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$:

20 Calculado: C, 65,29; H, 6,16; N, 3,17.
Hallado: C, 65,27; H, 6,40; N, 3,06.

EJEMPLO 15

Por el procedimiento del ejemplo 14, empleando en vez del anhídrido acético los acilantes que se indican, se obtienen los siguientes productos:

<u>Acilante</u>	<u>Producto</u>
Anhídrido propiónico	<u>Cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11propioniloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>



301159

	Cloruro de butirilo/piridina	<u>Cis-11-butiriloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>
5	Cloruro de benzoilo/piridina	<u>Cis-11-benzoiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino propil) 5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</u>
	Cloruro de caproilo/piridina	<u>Cis-11-caproiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</u>

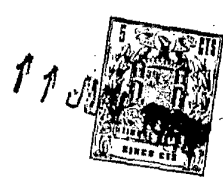
10

EJEMPLO 16.

Por el procedimiento del ejemplo 14, empleando en vez de cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno los reactivos indicados, se obtienen los siguientes productos.

15

	<u>Reactivo</u>	<u>Producto</u>
	<u>Cis-5-(e-dietilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Cis-11-acetoxi-5-(3-dietilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</u>
20	<u>Cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)5-10-epoxi-11-hidroxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Cis-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>
25	<u>Cis-3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Cis-11-acetoxi-3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</u>
30	<u>Cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoi-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Cis-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoi-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</u>



301159

EJEMPLO 17.

Cis-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

5 Se añade a gotas una solución de cis-11-ace-
toxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-époxi-5H-
dibenzo/a,d/ciclohepteno (600 mg, 0,00172 mol) en 3 ml de
benceno seco a una solución agitada de 0,7 ml de cloroformio
de etilo en 2 ml de benceno seco. Se separa una goma
10 amarilla, que se disuelve al calentar la mezcla. Después de
agitar una hora a reflujo, la mezcla se enfría, se diluye
con benceno, y se lava con ácido clorhídrico 2n y después
con agua. La evaporación del benceno a presión reducida de-
ja un residuo oleoso que pesa regularmente 650 mg (92,5%).

EJEMPLO 18.

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17, pe-
ro con los productos enumerados en los ejemplos 15 y 16 en
vez del dibenzociclohepteno allí usado, se obtienen los si-
guientes:

20 Cis-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-
5,10-epoxi-11-propioniloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

Cis-11-butiloxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-
10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

Cis-11-benziloxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-
10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

25 Cis-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-etilamino)-propil/-10,11-
dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

Cis-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,
11-dihidro-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ci-
clohepteno;

30 Cis-11-acetoxi-3(7)-cloro-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-
propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepte-
no;



301159

Cis-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamoi-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

5 Cis-11-caproiloxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 19.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17, con el haloformiato que se indica, se obtienen los productos enumerados a continuación:

<u>Haloformiato</u>	<u>Producto</u>
10 Cloroformiato de bencilo	<u>Cis-11-acetoxi-5-β-N-carbobenzoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>
15 Cloroformiato de fenilo	<u>Cis-11-acetoxi-5-β-N-carbofenoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>
20 Cloroformiato de propilo	<u>Cis-11-acetoxi-5-β-(N-carbopropoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</u>

EJEMPLO 20.

Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

25 Se agita y calienta a reflujo durante siete horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de uretano crudo obtenida en el ejemplo 17 (650 mg, 0,00159 mol) e hidróxido potásico (500 mg, 0,0089 mol) en 10 ml de alcohol
30 n-butílico. Se evapora el disolvente a presión reducida, y se reparte el residuo entre benceno y agua. Después de dos reextracciones de la fase acuosa, los extractos bencénicos



301159

5 reunidos se lavan con agua y se extractan luego con porciones de 15 ml y 10 ml de ácido cítrico 0,5m. Luego de lava la capa bencénica con agua. La evaporación del disolvente a presión reducida deja el material neutro, cis-5-/3-(N-carbo-
10 etoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-
hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, en forma de residuo oleoso, que pasa regularmente 300 mg. El extracto en ácido cítrico se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado se
15 evapora hasta sequedad a presión reducida. La cristaliza-
20 ción del residuo en éter absoluto da el producto en forma
de sólido cristalino blanco, p.fus. 128-130°C, en cantidad
de 110 mg.

15 Una solución del material neutro y de hidró-
xido potásico (250mg, 0,0045 mol) en 4 ml de alcohol n-bu-
tílico se agita y se calienta a reflujo en atmósfera de ni-
trógeno durante diez horas. La mezcla en reacción se trata
como queda descrito, y el material básico se cristaliza en
éter absoluto para obtener mas producto, p.fus. 126-128°C,
20 en cantidad de 60 mg. Los productos reunidos (180 mg, 35%)
se purifican por recristalización en éter absoluto y subli-
mación a presión reducida, y dan una muestra analítica que
funde a 138-139°C.

25 Análisis para C₁₉H₂₁NO₂:
Calculado: C, 77,25; H, 7,17; N, 4,74.
Hallado: C, 77,07; H, 6,95; N, 4,91.

EJEMPLO 21

30 Por el procedimiento del ejemplo 20, pero
empleando los productos enumerados en los ejemplos 18 y 19
en vez de uretano, se obtienen los siguientes:



301150

- Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-etilaminopropil)-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 5 Cis-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Cis-3(7)-cloro-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10 Cis-10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamoi-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 22.

Trans-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Reemplazando el cis-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno empleado en el ejemplo 14 por una cantidad equimolecular del isómero trans, y siguiendo en sustancia la misma técnica allí descrita, se obtiene trans-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno. El rendimiento en base cristalina blanca, p. fus. 116,5-120°C, es de 79%. Una muestra analítica funde a 125-126°C tras recristalización en éter de petróleo.

Análisis para $C_{22}H_{25}NO_3$:

Calculado: C, 75,18; H, 7,17; N, 3,99.

25 Hallado: C, 74,93; H, 7,04; N, 3,94.

EJEMPLO 23.

Por el procedimiento del ejemplo 22, empleando los acilantes indicados en el ejemplo 15, se obtienen los productos enumerados a continuación:

30 Trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propioniloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;



301159

- Trans-11-butiriloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- Trans-11-benzoiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 5 Trans-11-caproiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 24.

Por el procedimiento del ejemplo 22, empleando en vez de trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno los reactivos indicados a continuación, se obtienen los siguientes productos:

	<u>Reactivo</u>	<u>Producto</u>
15	<u>Trans-5-(3-dietilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Trans-11-acetoxi-5-(3-dietilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>
20	<u>Trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Trans-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>
25	<u>Trans-3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Trans-11-acetoxi-3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>
30	<u>Trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno</u>	<u>Trans-11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</u>

EJEMPLO 25.

Trans-11-acetoxi-5-3-(N-carboetoxi-N-metilamino)propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.



301159

5 Se añade en pequeñas porciones trans-11-ace-
toxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-
dibenzo/a,d/ciclohepteno, 5,5 g (0,0157 mol), agitando, a
10 150 ml de cloroformiato de etilo enfriado en un baño de hie-
lo. Se agita la mezcla 1½ horas en frío, y se calienta lue-
go 16 horas a reflujo. Se destila el cloroformiato de etilo
en exceso, a presión reducida, y el residuo oleoso se trata
con benceno; la mezcla se evapora hasta sequedad a presión
reducida. Este tratamiento se repite, y el residuo se divide
10 por último entre benceno y agua. La capa bencénica se lava
con agua, con ácido cítrico 0,5m, y con agua; se deseca
por filtración a través de sulfato sódico anhidro, y se eva-
pora hasta sequedad a presión reducida. La cristalización
del residuo oleoso en éter y éter de petróleo da 2,4 g del
15 producto, p.fus. 75-76°C; del agua madre se obtiene una
segunda porción de 2,0 g, p.fus. 72-73°C. Una muestra puri-
ficada funde a 77-78°C, tras recristalización en una mezcla
de éter absoluto y éter de petróleo.

Análisis para $C_{24}H_{27}NO_5$:

20 Calculado: C, 70,40; H, 6,65.
Hallado: C, 69,78; H, 6,80.

EJEMPLO 26.

25 Por el procedimiento del ejemplo 25, emplean-
do los productos indicados en los ejemplos 23 y 24 en vez
del dibenzociclohepteno allí utilizado, se obtienen los
siguientes:

Trans-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-propioniloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

30 Trans-11-butiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-pro-
pil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

Trans-11-benzoiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-pro-
pil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;



301109

Trans-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-etilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno;

Trans-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno;

5

Trans-11-acetoxi-3(7)-cloro-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno;

Trans-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno;

Trans-11-caproiloxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno.

10

EJEMPLO 27W

Por el procedimiento del ejemplo 25, y empleando el haloformiato indicado en el ejemplo 19, se obtienen los siguientes productos:

15

Haloformiato

Producto

Cloroformiato de bencilo

Trans-11-acetoxi-5- β -(N-carbobenzoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-,5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno

20

Cloroformiato de fenilo

Trans-11-acetoxi-5- β -(N-carbofenoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno

25

Cloroformiato de propilo

Trans-11-acetoxi-5- β -(N-carbopropxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno.

EJEMPLO 28.

Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilamino-propil)-5H-dibenzo/a,d/ ciclohepteno.

30

Una solución de trans-11-acetoxi-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi -



5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (4,1 g, 0,01 mol) e hidróxido potásico (20 g, 0,358 mol) en 100 ml de alcohol n-butílico se agita y se calienta a reflujo once horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se reparte entre benceno y agua. Después de dos reextracciones de la fase acuosa, los extractos bencénicos combinados se lavan con agua y se extractan luego con tres porciones de 100 ml de ácido cítrico 0,5m. El extracto en ácido cítrico se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado se deseca por filtración a través de sulfato sódico anhidro, y se evapora hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del residuo oleoso en una mezcla de éter absoluto y éter de petróleo da 1,5 g (51%) de un sólido cristalino blanco, p.fus. 128-129°C. Una muestra analítica funde a 129-130°C, tras sublimación a 115°C y 0,1 mm.

Análisis para $C_{19}H_{21}NO_2$:

Calculado: C, 77,25; H, 7,17; N, 4,74.

Hallado: C, 77,33; H, 7,20; N, 4,94.

20

EJEMPLO 29.

Por el procedimiento del ejemplo 28, empleando en vez del uretano los productos indicados en los ejemplos 26 y 27, se obtienen los siguientes:

25

Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-etilaminopropil)-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

Trans-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

30

Trans-3(7)-cloro-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;



30119

Trans-10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamoi-5,10-epoxi-11-hidróxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 30.

5 10,11-Dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Se calienta hasta ebullición una solución de trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidróxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (6,18 g, 0,02 mol) y 60 ml de ciclohexanona recién destilada en 600 ml de tolueno seco, y se destilan 250 ml de tolueno. Se prosigue la destilación lenta mientras se añade a gotas, en una hora, una solución de isopropóxido de aluminio (8,0 g, 0,039 mol) en 400 ml de tolueno seco, y durante 30 minutos mas. La mezcla se enfría en hielo, y se hidroliza añadiendo 100 ml de una solución acuosa saturada de sal de Rochelle. Se separa la capa acuosa, y se reextracta dos veces con benceno. Después de lavar con agua, las capas orgánicas reunidas se extractan con 200 ml de ácido cítrico 0,5m. El extracto en ácido cítrico se enfría en un baño de hielo, se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico, lavado y desecado, se evapora a presión reducida, y da 6,25 g (98,5%) de residuo cristalino, p.fus. 67-69°C. Una muestra analítica funde a 76-78°C después de varias recristalizaciones en hexano.

25 Análisis para $C_{20}H_{21}NO_2$:

Calculado: C, 78,14; H, 6,89; N, 4,56.

Hallado: C, 78,22; H, 6,99; N, 4,49.

EJEMPLO 31.

30 Por el procedimiento del ejemplo 30, pero reemplazando el dibenzociclohepteno empleado en el mismo por los productos que se citan en el ejemplo 13, se obtie-



301159

blanco pesa 1,1 g (92,5%), p.fus. 122-126°C. El producto puro funde a 130,5-132,5°C, después de cristalizaciones repetidas en mezclas de etanol y agua y en alcohol isopropílico.

5 Análisis para $C_{23}H_{27}NO_2$:

Calculado: C, 69,47; H, 6,85; N, 3,52.

Hallado: C, 69,19; H, 6,82; N, 3,40.

EJEMPLO 33.

10 Por el procedimiento del ejemplo 32, pero reemplazando el 11-cetocompuesto allí empleado por los productos indicados en el ejemplo 31, se obtienen los siguientes:

Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

15 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(1-pirrolidil)-Propil)-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(1-piperidil)-propil)-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

20 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(1-etil-4-piperacnil)-propil)-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(4-morfolinil)-propil)-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(N-etil-N-metilamino)-propil)-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

25 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

Espiro- $\sqrt{3(7)}$ -cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano;

30 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-5H-dibenzo/ \bar{a},\bar{d} /ciclohepten/-11,2'-m-ditiano.

EJEMPLO 34.

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo



301159

32, pero reemplazando el 11-cetocompuesto y el trimetilen-
ditiol allí usados por los productos indicados en el ejem-
plo 31 y etilenditiol, se obtienen los siguientes:

- 5 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-
5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -ditiolano;
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(1-pirrolidil)-pro-
pil)-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -ditiolano;
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(1-piperidil)-propil)-
5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -ditiolano;
- 10 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(1-etil-4-piperaci-
nil)-propil)-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -di-
tiolano;
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(4-morfolinil)-pro-
pil)-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -ditiolano;
- 15 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5-(3-(N-etil-N-metilamino)-
propil)-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -ditiolano;
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-fimetilaminopropil)-5,10-epoxi-
3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -
ditiolano;
- 20 Espiro- $\sqrt{3(7)}$ -cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-
5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -diti-
olano;
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dime-
tilsulfamoil-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-1',3'}$ -
ditiolano.
- 25

EJEMPLO 35.

10,11-Dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-dibenzo
 $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.

Una solución de espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-di-
metilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'-m}$ -
ditiolano (600 mg, 0,0015 mol) en 75 ml de etanol
absoluto se agita y se calienta a reflujo con 7 g de níquel
Raney, durante 24 horas. El níquel se retira por filtración
a través de una compresa de tierra de diatomeas, y se lava



301159

con etanol absoluto. El filtrado alcohólico se evapora a presión reducida; el aceite remanente se disuelve en benceno, y la solución se evapora de nuevo a presión reducida. El producto es un residuo oleoso incoloro que pesa 200 mg.

5 La base puede convertirse en el maleato ácido tratando una solución etanólica con otra de ácido maleico (10% en exceso) en éter absoluto. Diluyendo mas con éter absoluto, precipita maleato ácido de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, 10 en forma de sólido cristalino blanco, p.fus. 135-138°C. Una muestra analítica funde a 141,5-143,5°C, después de cristalizaciones repetidas en mezclas de alcohol isopropílico y éter absoluto.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO \cdot C_4H_4O_4$:

15 Calculado: C, 70,41; H, 6,65; N, 3,42.
Hallado: C, 70,61; H, 6,75; N, 3,45.

EJEMPLO 36.

20 Por el procedimiento del ejemplo 35, pero reemplazando el ditiano allí empleado por los productos enumerados en los ejemplos 33 y 34, se obtienen los siguientes:

10,11-dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

25 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(1-pirrolidil)-propil/-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(1-piperidil)-propil/-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(1-etil-4-piperidinil)-propil/-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

30 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(4-morfolinil)-propil/-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-3-(N-etil-N-metilamino)-propil/-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;

10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-3(7)-re-



301155

- 5 til-sulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfam-
oil-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 37.

Trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hexanoiloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

10 Una solución de trans-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (310 mg, 0,001 mol) en 2 ml de anhídrido hexanoico se calienta 18 horas en baño de vapor. Se agita durante cuatro horas con 75 ml de agua, se enfría en hielo, y se alcaliniza bien con hidróxido sódico acuoso. La base

15 oleosa se extrae en benceno, y se aísla por evaporación del extracto bencénico lavado y desecado, a presión reducida. El aceite residual se disuelve en éter absoluto, y se trata con un exceso de 10% de ácido maleico en etanol absoluto.

20 El maleato ácido cristalino, p.fus. 108-110°C, pesa 350 mg (67%). Recristalizaciones en etanol-éter y en isopropanol-éter proporcionan una muestra analítica, p.fus. 109-110°C.

Análisis para $C_{26}H_{33}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$:

- 25 Calculado: C, 68,81; H, 7,12; N, 2,68.
- Hallado: C, 68,61; H, 7,07; N, 2,62.

EJEMPLO 38.

10,11-Dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroximino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

30 Se calientan dos horas a reflujo 310 mg de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (0,001 mol), 80 mg (0,00115 mol) de clorhidrato de hidroxilamina, 100 mg (0,0012 mol)



3 11 59

de acetato sódico, 1 ml de agua y 9 ml de metanol. Este último se destila a presión reducida, y el residuo se disuelve en agua. La solución se alcaliniza, y el precipitado se recoge, se lava con agua, y se deseca en vacío. Se obtiene
5 300 mg (93%) de producto, p.fus. 197-204°C. Una muestra purificada mediante repetidas cristalizaciones en etanol de 95° funde a 206-210°C.

Análisis para $C_{20}H_{22}N_2O_2$:

10 Calculado: C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69.
Hallado: C, 74,37; H, 7,12; N, 8,56.

EJEMPLO 39.

11-Amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Se disuelve 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroximino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
15 (400 mg, 0,00124 mol) en 18 ml de etanol absoluto caliente, y la solución se concentra destilando 12 ml de etanol. A la mezcla en reflujo se añaden esferulas de sodio (460 mg, 0,02 at.g), lo mas rápidamente posible, en un lapso de cuatro minutos. Después de otros 15 min. a reflujo, se añaden
20 2 ml de etanol absoluto, y se prolonga el reflujo hasta que termine de disolverse el sodio. La mezcla refrigerada se diluye con un volumen igual de agua, y se evapora etanol a presión reducida. El producto oleoso separado del residuo se extrae en benceno. Después de lavar con agua, el extracto bencénico se evapora hasta sequedad a presión
25 reducida, y deja como residuo la base oleosa, en cantidad de 275 mg (72%).

30 La base puede convertirse en el maleato diácido tratando una solución etanólica con dos equivalentes de ácido maleico disueltos en etanol absoluto. La



301159

dilución con éter absoluto precipita maleato diácido de
11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-
5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, que funde a 163-167°C (desc.)
tras recristalización en una mezcla de etanol absoluto y
éter absoluto. Purificando mas, se obtiene una muestra que
5 funde a 169-172°C (desc.).

Análisis para $C_{20}H_{24}N_2O_4$:

Calculado: C, 62,21; H, 5,97; N, 5,18.

Hallado: C, 61,90; H, 6,33; N, 5,46.

10

EJEMPLO 40.

10,11-Dihidro-11-dimetilamino-5-(3-dimetilaminopropil)-
5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

15

Se calienta en baño de vapor durante ocho
horas una mezcla de 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimeti-
aminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (308 mg,
0,001 mol), formaldehído al 37% (180 mg, 0,0022 mol) y áci-
do fórmico al 98-100% (250 mg, 0,005 mol). La solución se
enfria, se diluye con 10 ml de ácido clorhídrico 6n, y el
exceso de ácido fórmico y de formaldehído se eliminan por
20 destilación a presión reducida. El 10,11-dihidro-11-dime-
tilamino-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,
d/ciclohepteno se obtiene al alcalinizar la solución ácida
acuosa remanente.

20

EJEMPLO 41.-

25

11-Acetamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-
epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

30

Se disuelve 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-
dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
(308 mg, 0,001 mol) en 3 ml de piridina seca; se añade
0,5 ml de anhídrido acético, y se calienta la solución
30 minutos a reflujo. Después de enfriarla, se vierte en



301159

50 ml de agua, y la mezcla se extracta con benceno. Evaporando el extracto bencénico lavado y desecado, queda como residuo el producto.

EJEMPLO 42.

5 Por el procedimiento del ejemplo 41, pero reemplazando el anhídrido acético allí empleado por el que se indica a continuación, se obtienen los siguientes productos:

	<u>Producto</u>
10	Anhídrido propiónico 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propionamido-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
15	Anhídrido butírico 11-butiramido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno

EJEMPLO 43.

10,11-Dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-etilamino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

20 Una solución de 11-acetamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (350 mg, 0,001 mol) en 10 ml de éter absoluto se añade a gotas a una solución agitada de 85 mg (0,0022 mol) de hidruro de aluminio y litio en 5 ml de éter absoluto, a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a reflujo durante seis horas, se enfría la mezcla en hielo, y se hidroliza mediante adición sucesiva, a gotas, de 0,1 ml de agua, 0,1 ml de hidróxido sódico acuoso al 20% y 0,3 ml de agua. La solución etérea se separa por filtración del precipitado granular, se lava con agua, 25 y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del éter deja como residuo 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-11-etilamino-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohep-

30

11 JUL 1958
301159



teno.

EJEMPLO 44.

5 Comúnmente al procedimiento del ejemplo 43, y sustituyendo el 11-acetamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno allí empleado por el dibenzociclohepteno indicado a continuación, se obtienen los siguientes productos:

		<u>Producto</u>
10	10,11-dihidro-5-(3--dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propionamido-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propilamino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno
15	11-butiramido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno	11-butilamino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 45

5-3-(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

20 Una solución de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (620 mg, 0,002 mol) en 3 ml de benceno seco se añade a gotas a una solución agitada de 1,0 ml de cloroformiato de etilo en 3 ml de benceno seco. Después de agitar una hora
25 a reflujo, la mezcla se enfría, se diluye con benceno, y se lava con ácido clorhídrico 2n, y luego con agua. La evaporación del benceno a presión reducida deja como residuo el producto.

EJEMPLO 16

30 5-3-(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroximinio-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.



301159

5 Se calientan dos horas a reflujo 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (370 mg, 0,001 mol) y 80 mg (0,0015 mol) de clorhidrato de hidroxilamina, 100 mg (0,0012 mol) de acetato sódico, 1 ml de agua y 9 ml de metanol. Este último se destila a presión reducida, y el residuo se tritura con agua. El producto se obtiene como precipitado.

EJEMPLO 47.

10 11-Amino-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

15 Se disuelve la oxima obtenida en el ejemplo 46 (385 mg, 0,001 mol) en 6 ml de etanol absoluto caliente. A la mezcla en reflujo se añaden esferas de sodio (460 mg, 0,02 at.g) lo mas rápidamente posible. Después de otros 15 minutos a reflujo, se añaden 2 ml de etanol absoluto, y se prosigue el reflujo hasta que termine de disolverse el sodio. La mezcla enfriada se diluye con un volumen igual de agua, y el etanol se evapora a presión reducida. La mezcla remanente se extrae con benceno, y el producto se obtiene evaporando el extracto bencénico lavado y desecado.

EJEMPLO 48.

25 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-11-dimetilamino-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

30 Se calientan ocho horas en baño de vapor 11-amino-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (365 mg, 0,001 mol), formaldehído al 37% (180 mg, 0,0022 mol), y ácido fórmico al 98-100% (250 mg, 0,005 mol). Después de enfriar, se diluye la solución con 10 ml de ácido clorhí-



drico 6n, y el exceso de ácido fórmico y de formaldehído se eliminan por destilación a presión reducida. El producto se obtiene al alcalinizar la solución ácida acuosa remanente.

EJEMPLO 49.

5 10,11-Dihidro-11-dimetilamino-5,10-epoxi-5-(3-metilamino-propil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Una solución de 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-11-dimetilamino-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (395 mg, 0,001 mol) e hidróxido potásico (300 mg, 0,00535 mol) en 6 ml de alcohol n-butílico se agita y calienta a reflujo durante ocho horas en atmósfera de nitrógeno. Se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo se reparte entre benceno y agua. La evaporación del extracto bencénico lavado y desecado deja el producto como residuo.

10

15

EJEMPLO 50.

10,11-Dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxil-11-metil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

En un matraz de reacción de 50 ml, provisto de agitador, condensador de reflujo y tubo de admisión de gas, se ponen 145 mg (0,06 at.g) de torneaduras de magnesio, un cristal de yodo y 25 ml de tetrahidrofurano. El aparato se baña con nitrógenoseco y se preserva de la humedad atmosférica mediante un tubo de desecación. La reacción se inicia con una gota de yoduro de metilo, y luego se introduce cloruro de metilo debajo de la mezcla agitada a temperatura ambiente. El gas sigue pasándose hasta que se disuelva todo el magnesio. Después se añade a gotas la solución del reactivo de Grignard a una solución agitada de 900 mg (0,0029 mol) de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno en 25 ml de

20

25

30



tetrahidrofurano, mantenida en atmósfera de nitrógeno y enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agita 45 minutos a temperatura ambiente, y la mayor parte del tetrahidrofurano se evapora a menos de 50°C, a presión reducida. El residuo se disuelve en benceno, y se hidroliza añadiendo a 5 gotas 10 ml de agua. Se separa la capa bencénica por decantación, y el precipitado gelatinoso se lava con varias porciones de benceno. Después de lavar con agua, las soluciones bencénicas reunidas se extractan con tres porciones de 10 25 ml de ácido cítrico 0,5m. El extracto ácido se alcaliniza, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado y desecado se evapora a presión reducida, y deja el producto en forma de residuo oleoso, que se solidifica al triturarlo con éter absoluto. La cantidad de producto obtenido es de 700 mg (75%), p.fus. 108-110°C. La 15 Base puede convertirse en el maleato ácido tratando una solución en etanol con un exceso de 10% de ácido maleico disuelto en etanol absoluto. La dilución con éter absoluto precipita maleato ácido de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-propil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, p.fus. 182-184°C. El punto de fusión no cambia al 20 recrystalizar de nuevo.

Análisis para $C_{21}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 68,32; H, 6,65; N, 3,19.

25 Hallado: C, 67,89; H, 6,62; N, 3,30.



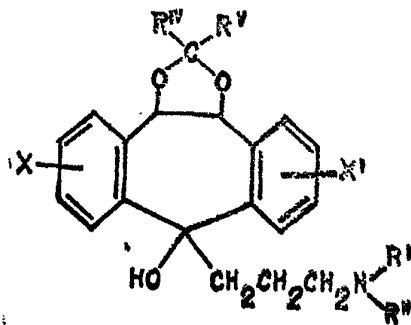
1

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula

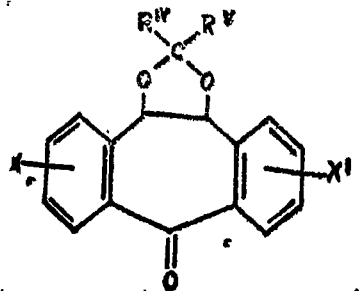
5



10

donde R¹ y R² se eligen del grupo integrado por radicales levialquilos simples o ligados entre sí por un átomo elegido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico elegido del grupo formado por 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacínilo; R⁴ y R⁵ se eligen del grupo constituido por hidrógeno, aralquilo, alquilo y arilo; y X, X¹ se eligen del grupo compuesto de hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquimercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

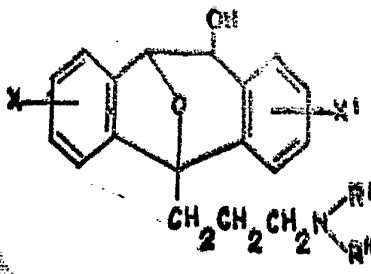
15





donde X, X', R^{IV} y R^V tienen los significados antedi-
 chos, con un reactivo de Grignard de fórmula HalMgCH₂-
 CH₂CH₂N $\begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$, donde Hal representa halógeno, y R' y R'' se
 5 eligen entre radicales levialquilo simples o ligados en-
 tre si mediante un átomo elegido entre carbono, nitró-
 geno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico ele-
 gido del grupo formado por 1-piperidilo, 1-pirrolidilo,
 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacínilo, en un di-
 solvente orgánico, e hidrolizar el derivado de Grignard
 10 resultante.

2) Procedimiento para la obtención de derivados
 de dibenzocicliheptenos, y especialmente para preparar
 compuestos de fórmula

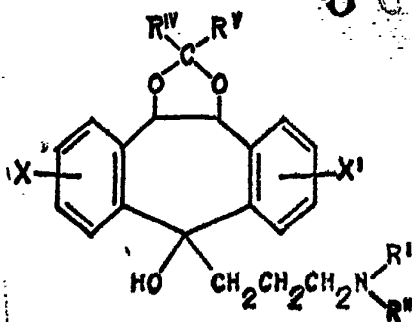


15 donde R' y R'' se eligen del grupo formado por radicales
 levialquilo simples o ligados entre si por un átomo ele-
 gido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un
 anillo heterocíclico elegido entre el grupo constituido
 por 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-le-
 20 vialquil-4-piperacínilo; y X, X' se eligen del grupo
 formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, haló-
 geno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercap-
 to, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo,
 levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo, el cual
 25 comprende hidrolizar un compuesto de fórmula

301159

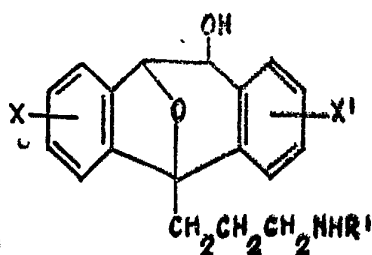


3

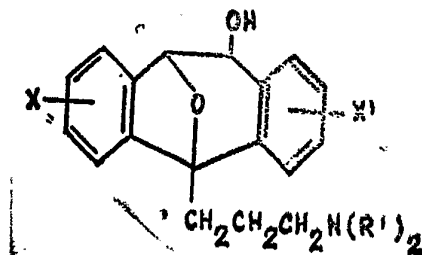


5 donde X, X', R' y R'' son como queda definido, y R^{IV}, R^V se eligen del grupo integrado por hidrógeno, aralquilo, alquilo y arilo, en un disolvente inerte, y en presencia de un catalizador ácido.

3) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



10 donde R' es un radical levialquilo, y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialqueno, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo,
 15 el cual comprende acilar un compuesto de fórmula



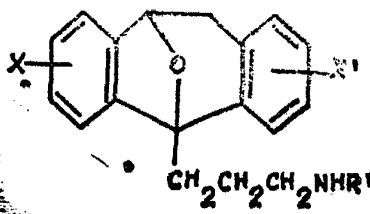
101159



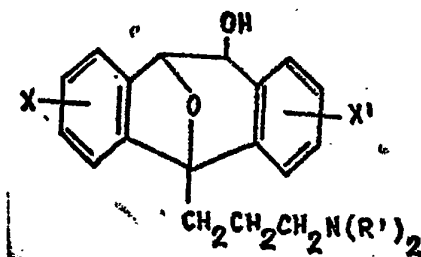
4

donde R', X y X' son como queda definido, para formar el correspondiente 11-aciloxiderivado, y desalquilar luego este aciloxi-derivado.

4) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



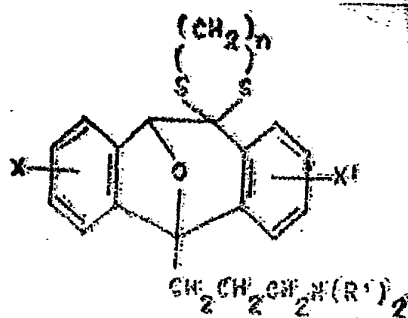
donde R' es un radical levialquilo, y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenoilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo, el cual comprende convertir un compuesto de fórmula



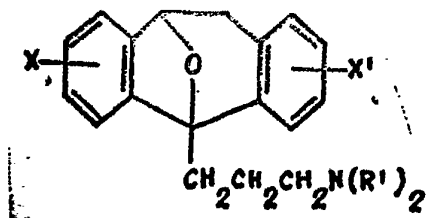
15 donde R', X y X' son como se ha definido, por la reacción de oxidación selectiva de Oppenauer, en el correspondiente 11-cetoderivado, y tratar este último con un ditiol, para formar un tiocetal de fórmula

5

301159

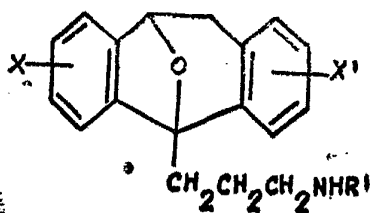


donde R¹, X y X¹ son como se ha definido, y n es un número entero positivo mayor de 1 y menor de 4; desulfurar el tiocetal para formar un compuesto de fórmula



5 donde R¹, X y X¹ tienen los mismos significados de antes, y desalquilar el último compuesto.

5) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula

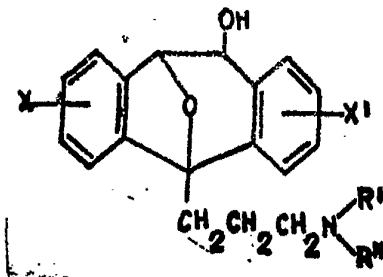


10 donde R¹ es un radical levialquilo, y X, X¹ se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercato, levialquilsulfonilo,

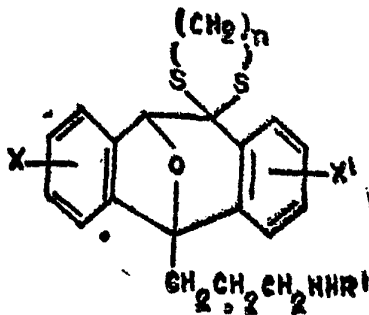
3-1159



sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo, el cual comprende acilar un compuesto de fórmula



- 5 donde R' y R'' se eligen del grupo formado por radicales levialquilo simple o ligados entre si mediante un átomo elegido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocídico elegido del grupo constituido por 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacinilo, y X, X' son como se ha definido, para formar el correspondiente 11-aciloxiderivado; desalquilar este aciloxiderivado para formar el correspondiente 10,11-dihidro-5,-10-epoxi-5-(3-alquilamino-propil)-derivado; convertir este último, por la reacción
- 10 de oxidación selectiva de Oppenauer, en el correspondiente 11-cetoderivado; tratar éste con ditiol, para formar un tiocetal de fórmula
- 15

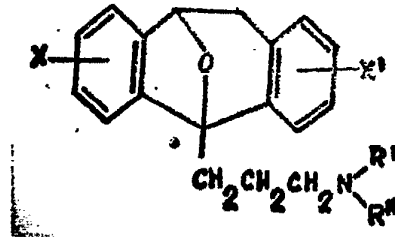


donde R', X y X' son como se ha definido, y n es un nú-

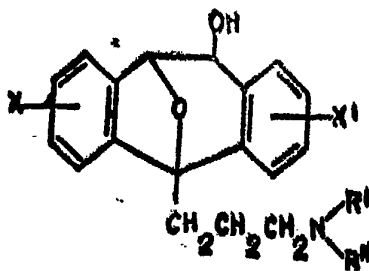


mero entero positivo mayor de 1 y menor de 4; y desulfurar el tiocetal.

6) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



donde R' y R'' se eligen del grupo consistente en radicales levialquilo simples o ligados entre sí por un átomo elegido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico elegido del grupo formado por 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacinilo; y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende convertir un compuesto de fórmula

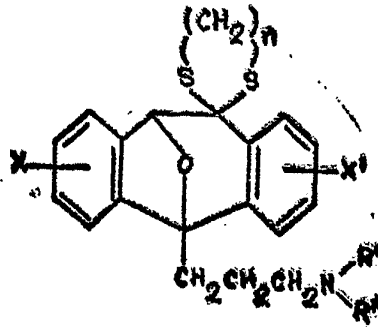


301159



donde R', R'', X y X' son como se ha definido, por la reacción de oxidación selectiva de Oppenauer, en el correspondiente 11-cetoderivado; tratar éste con un ditiol para formar un tiocetal de fórmula

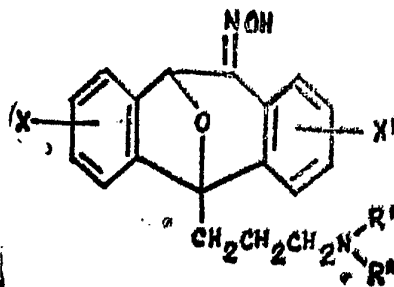
5



donde R', R'', X y X' son como se ha definido, y n es un número entero positivo mayor de 1 y menor de 4, y desulfurar luego el tiocetal.

7) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula

10

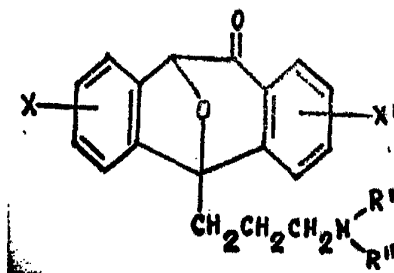


15

donde R' y R'' se eligen del grupo integrado por radicales levialquilo simples o ligados entre si por un átomo elegido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico elegido del grupo formado por 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacinilo; y X, X' se eligen del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, ha-

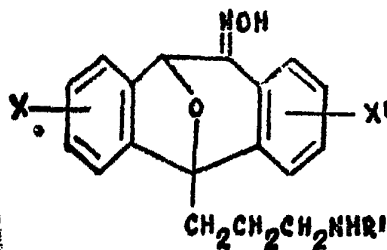


lógono, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



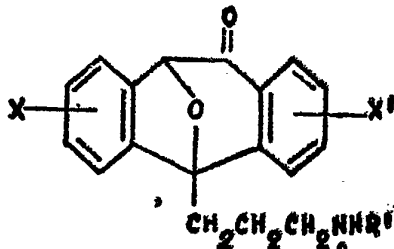
donde R', R'', X y X' son como queda definido, con una sal ácida de adición de hidroxilamina, en presencia de un disolvente inerte.

8) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar 10 compuestos de fórmula



15 donde R' es un radical levialquilo, y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

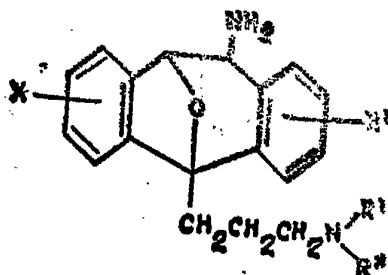
301159



donde R', X y X' son como se ha definido, con una sal ácida de adición de hidrozilamina, en presencia de un disolvente inerte.

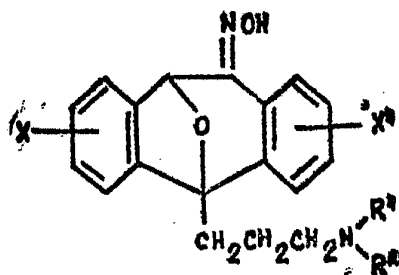
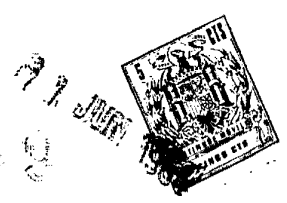
5

9) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



donde R', R'' se eligen del grupo integrado por radicales levialquilo simples o ligados entre si mediante un átomo elegido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico elegido del grupo formado por 1-piperídilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levialquil-4-piperacinilo; y X, X' se toman del grupo compuesto de hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende reducir un compuesto de fórmula

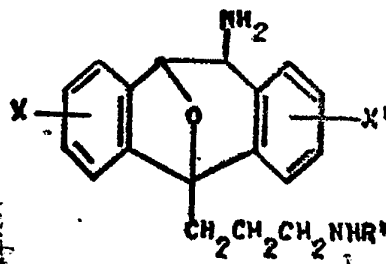
301159



donde R¹, R², X y X' tienen los significados antedichos.

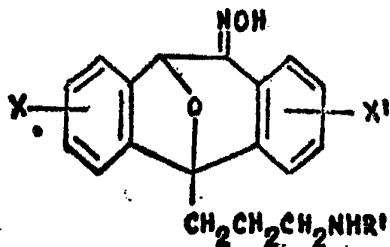
10) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula

5



donde R¹ es un radical levialquilo, y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende reducir un compuesto de fórmula

10



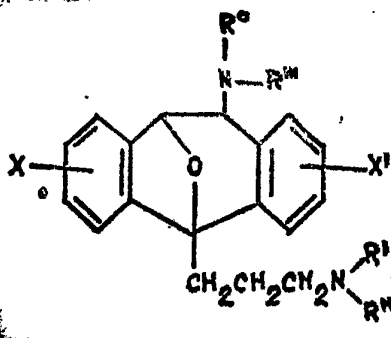
15

donde R¹, X y X' son como queda definido.

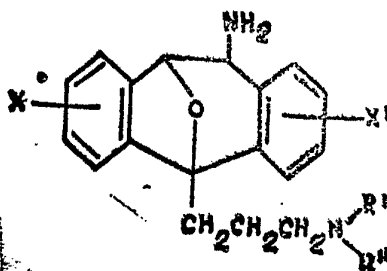
301159



11) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



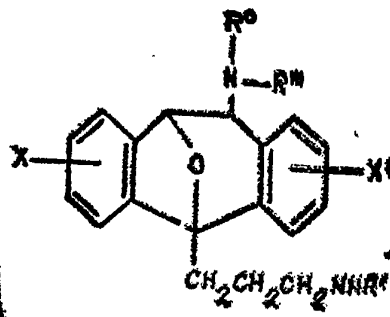
5 donde R¹ y R^N se eligen del grupo integrado por radicales levialquilo simples o ligados mediante un átomo elegido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico elegido del grupo constituido por 1-piperídilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo y 1-levial-
10 quil-4-piperacínilo; R⁰ se toma del grupo formado por hidrógeno y un levialquilo de hasta seis átomos de carbono; R^M es un radical levialquilo de hasta seis átomos de carbono; y X, X' se eligen del grupo compuesto de hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, tri-
15 fluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende alquilar un compuesto de fórmula





donde R', R'', X y X' son como queda definido.

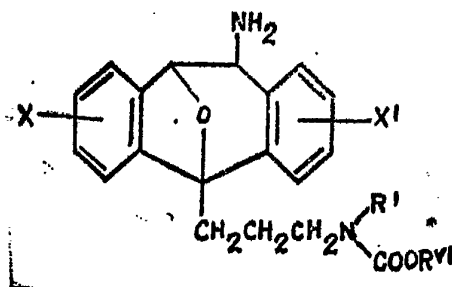
12) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



10

donde R' es un radical levialquilo; R^o se elige del grupo integrado por hidrógeno y un radical levialquilo de hasta seis átomos de carbono; R'' es un radical levialquilo de hasta seis átomos de carbono; y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenoilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende alquilar un compuesto

15 de fórmula

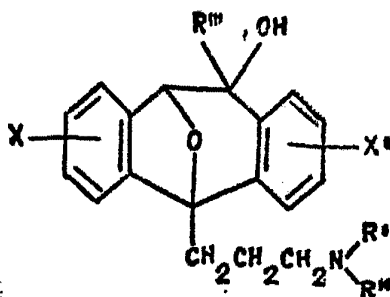


donde R', X y X' son como se ha definido, y R^{VI} se elige entre alquilo, aralquilo y arilo, e hidrolizar después el producto resultante.

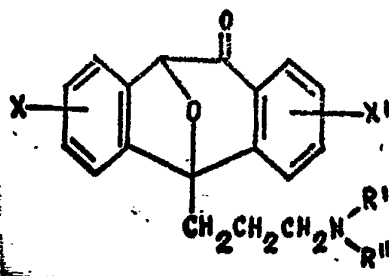
301159



13) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



5 donde R' y R'' se eligen del grupo formado por radicales levialquilo simples o ligados entre sí por un átomo elegido entre carbono, nitrógeno y oxígeno, para formar un anillo heterocíclico elegido del grupo compuesto de l-piperidilo, l-pirrolidilo, 4-morfolinilo y l-levialquil-4-piperacinilo; R''' es un radical levialquilo de hasta seis átomos de carbono; y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo, el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



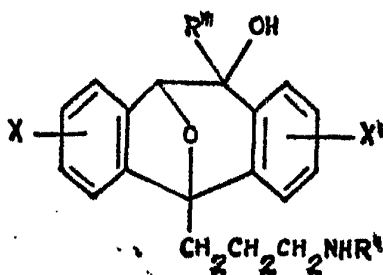
donde R', R'', X y X' son como se ha definido, con un



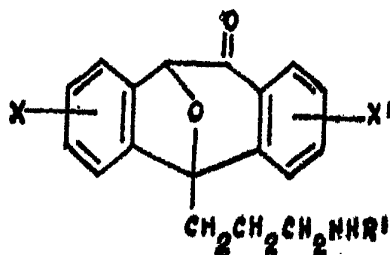
301159

reactivo de Grignard de fórmula HalMgR''' , donde Hal representa un halógeno, y R''' tiene el significado de antes, e hidrolizar el derivado de Grignard así obtenido.

14) Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



donde R' es un radical levialquilo; R''' es un radical levialquilo de hasta seis átomos de carbono; y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialqueno, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



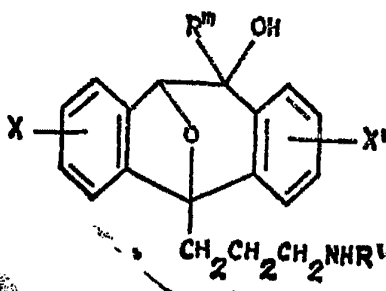
donde R' , X y X' son como se ha definido, con un reactivo de Grignard de fórmula $\text{Hal MgR}'''$, donde Hal representa un halógeno y R''' tiene el significado ya dicho; e hidroliz-

301159



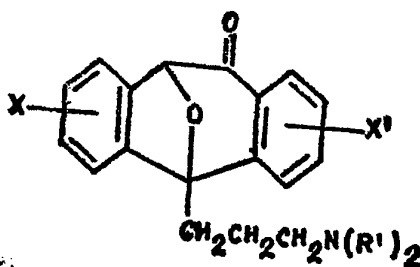
zar el derivado de Grignard resultante.

15) Procedimiento para la obtención de derivados de dibencicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula



donde R' es un radical levialquilo; R''' es un radical levialquilo de hasta seis átomos de carbono, y X, X' se eligen del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, levialqueno, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo y dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

10



15 donde R', X y X' son como se ha definido, con un reactivo de Grignard de fórmula HalMgR''' , donde Hal representa halógeno y R''' tiene el significado ya dicho; hidrolizar el derivado de Grignard resultante, y desalquilarlo luego.



- 65 -

301159

16.- Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzo-cicloheptenos.

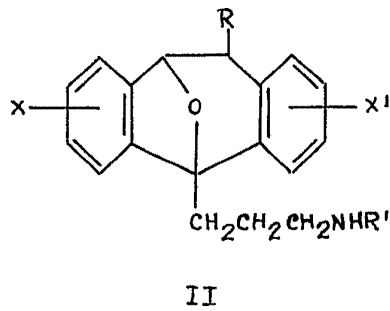
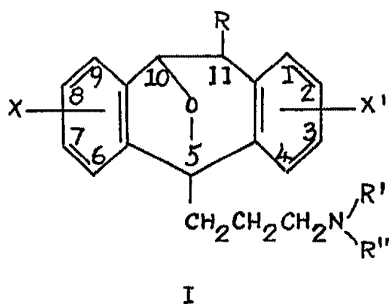
Esta memoria consta de sesenta y cinco páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 11 de junio de 1964

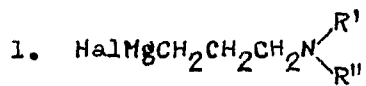
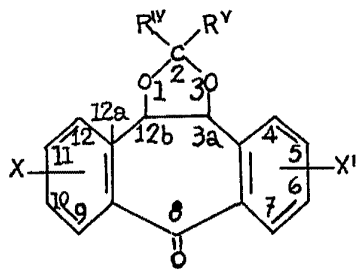
P. A.



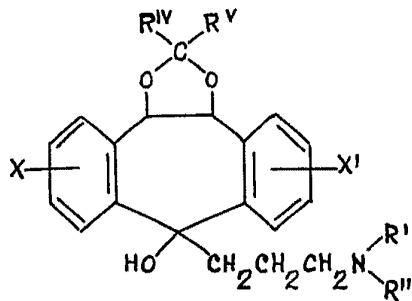
FORMULAS 1



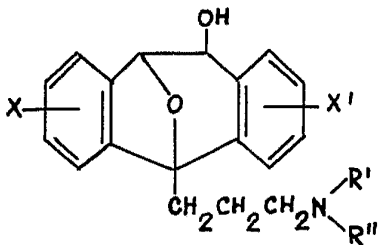
FORMULAS 2



2. Hydrolysis
Fase A



← Fase B

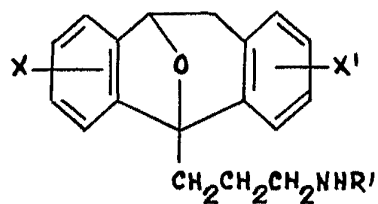
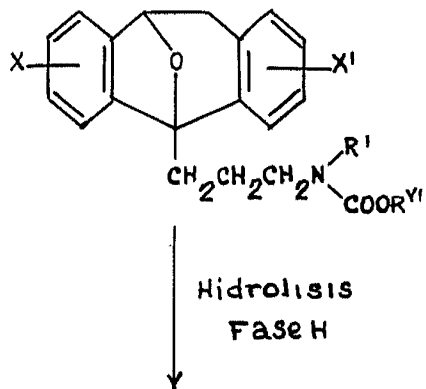
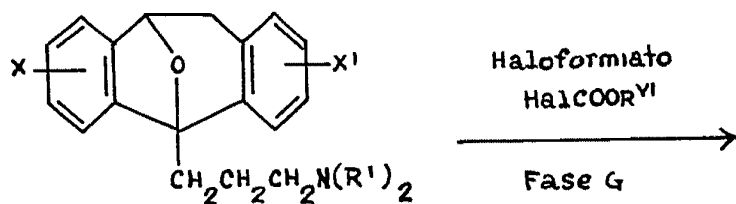


[Handwritten scribbles]

977A



FORMULAS 4

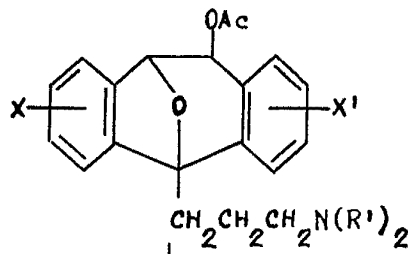
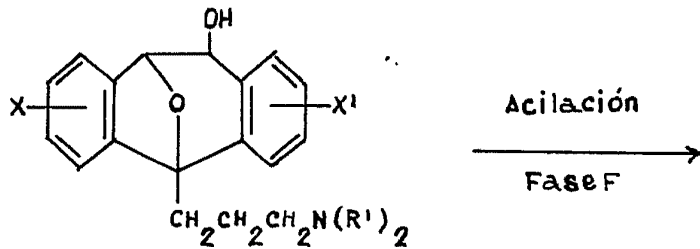


[Handwritten scribbles and illegible text]

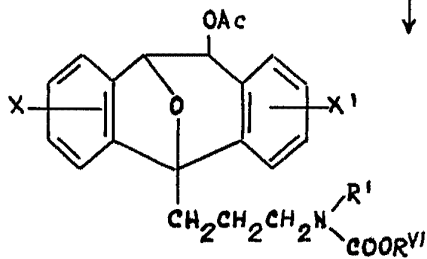


9174

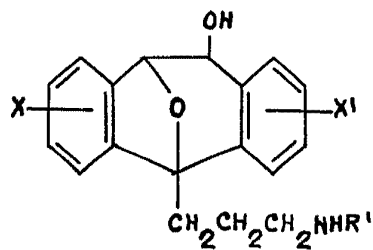
FORMULAS 5



Fase G



Fase H

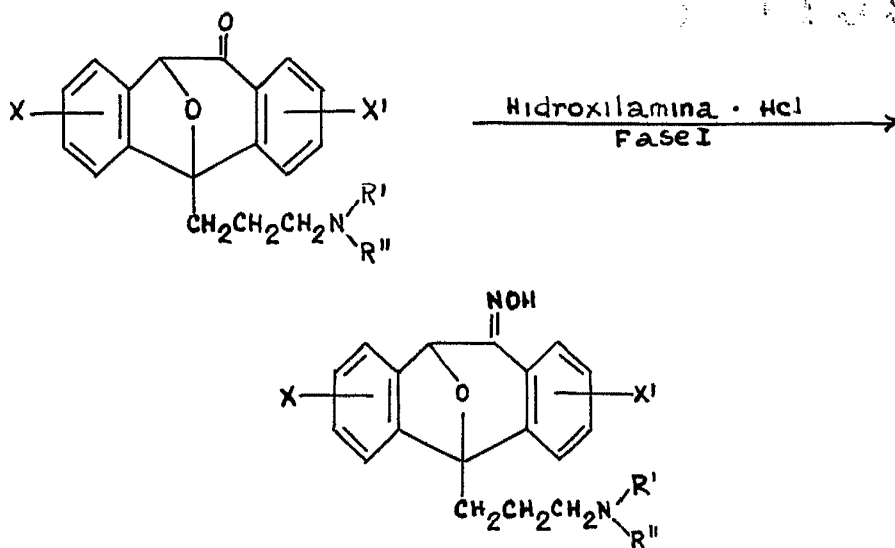


Handwritten scribbles and signatures in the bottom right corner.

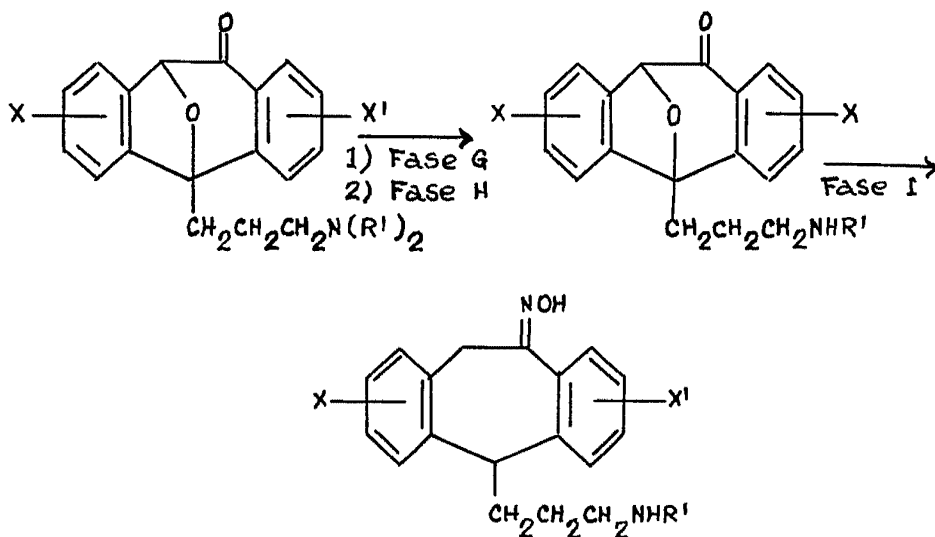


974

FORMULAS 6



FORMULAS 7



[Handwritten scribbles and signatures]

301159



FORMULAS 8

