



PATENTE DE INVENCION

=====

SC. 2486/2547/2621.

311086

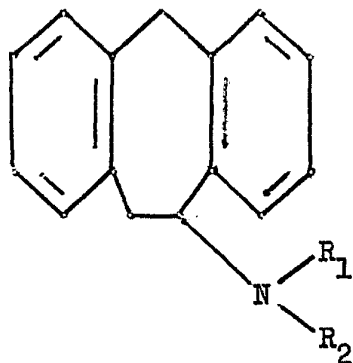
Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento de preparación de compuestos
derivados del dibenzo (a,d) cicloheptadieno"

Solicitante: RHONE-POULENC S.A.,
entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, Paris,
Francia.

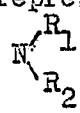
Este invento se refiere a nuevos derivados del dibenzo (a,d) cicloheptadieno, de fórmula general



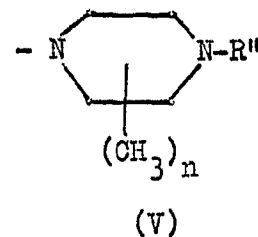
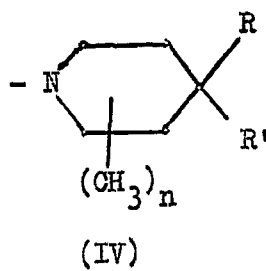
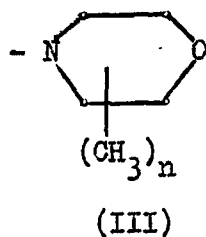
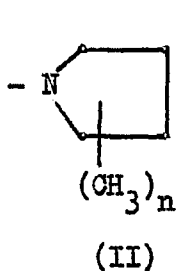
(I)

así como a sus sales, sus derivados de amonio cuaternario, su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen, en estado de base y/o de sales y/o de derivados de amonio cuaternario.

5.

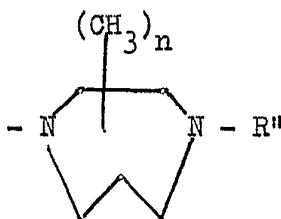
En la fórmula (I), R_1 y R_2 , idénticos o distintos, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, hidroxialcohilo o dialcoholaminoalcohilo, pudiendo R_2 representar, además un radical alcanohilo, o  representa un radical heterocíclico elegido entre los radicales siguientes:

10.



311086

-3-



(VI)

en las que:

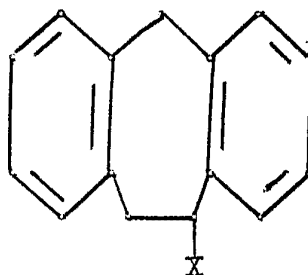
- a) - n representa un número elegido entre 0 y 4,
- b) - R y R' representan un átomo de hidrógeno, o un radical hidroxilo, alcoholo, alcenilo, alcínilo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, alcoholoxilo, monoalcoholamino, dialcoholamino, (N-alcohol alcanoilamino), fenilo, fenilalcoholo o fenilalcenilo, los núcleos ben cénicos de estos distintos radicales pueden contener substituyentes; y R' no puede ser un radical hidroxilo o alcoholoxilo, cuando R es un radical monoalcoholamino, dialcoholamino, (N-alcohol alcanoilamino) o hidroxilo, o R y R' forman, juntas, un grupo oxo,
- c) - y R'' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, alcenilo, alcínilo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, alcoholoxi-carbonilalcoholo, carbamoilalcoholo, (N-alcohol carbamoilalcoholo), (N,N-dialcohol carbamoilalcoholo), fenilo, fenilalcoholo, fenilalcenilo o fenilcarbamoilalcoholo; los núcleos bencéni-



cos de estos distintos radicales pueden con-
tener substituyentes.

- En lo anterior y en lo que sigue, deben entenderse que los radicales alcoholos y las partes alcoholos de los demás radicales, contienen de 1 a 5 átomos de carbono y que los radicales alcenilos y alcinilos así como las partes alcenilos de los demás radicales, contienen de 2 a 5 átomos de carbono. Debe entenderse también, que, cuando R, R' o R'' representan un radical fenilo substituído, o un radical fenilalcoholo o fenilalcenilo de núcleo fenilo substituído, el substituyente o los substituyentes se eligen en el grupo constituído por los átomos de halógeno y los radicales alcoholos alcoholoxilos, nitro, ciano, amino, CF_3 ; los radicales alcoholos y alcoholoxilos pueden tener de 1 a 5 átomos de carbono.

- De acuerdo con este invento, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por acción de un ester reactivo de fórmula general:



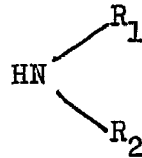
(VII)

en la que X representa un residuo de ester reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de ester sulfúrico o sulfónico (por ejemplo un residuo metanosulfonilo o p.toluenosulfoniloxilo), sobre una

311086

-5-

amina de fórmula general

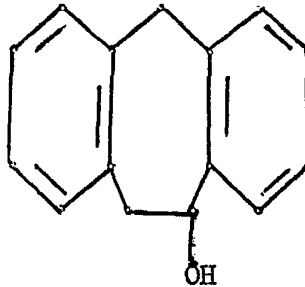


(VIII)

en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente.

5. Es ventajoso trabajar en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático, con preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente, y utilizar como agente de condensación un exceso de la amina de fórmula general (VIII).

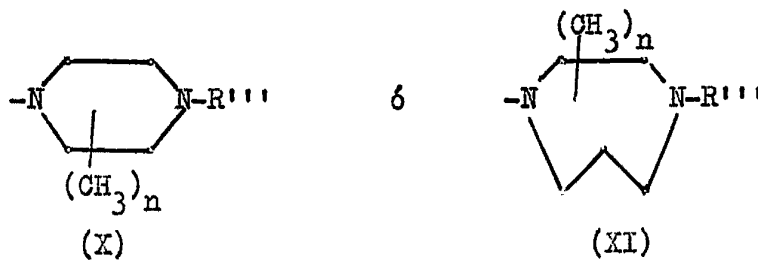
10. Los productos de fórmula general (VII) pueden prepararse partiendo del alcohol correspondiente de fórmula



(IX)

descrito por F.J. Villani y colegas, J. Med. Pharm. Chem. 5, 373 (1962), de acuerdo con los métodos clásicos de preparación de los esteres reactivos, partiendo de los alcoholes correspondientes.

15. Los compuestos de fórmula (I) para los cuales $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$ representa un radical heterocíclico de fórmulas



- en las que n se define como anteriormente y R''' representa un radical alcohilo, alcenilo, alcinilo, hidroxialcohilo, hidroxialcoholoxialcohilo, fenilalcohilo, fenilalcenilo, fenilcarbamoilalcohilo, alcohiloxicarbonilalcohilo, carbamoilalcohilo, (N-alcoholcarbamoilalcohilo) o (N,N-dialcoholcarbamoilalcohilo),
5. en las que los radicales o partes de radicales alcohilos contienen de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales o partes de radicales alcenilos o alcinilos
10. contienen de 2 a 5 átomos de carbono y las partes fenilos de los radicales fenilalcoholos o fenilalcenilos están eventualmente substituidos como se indica anteriormente, pueden también prepararse por reacción de un dibenzo (a,d) cicloheptadieno de
15. fórmula general:

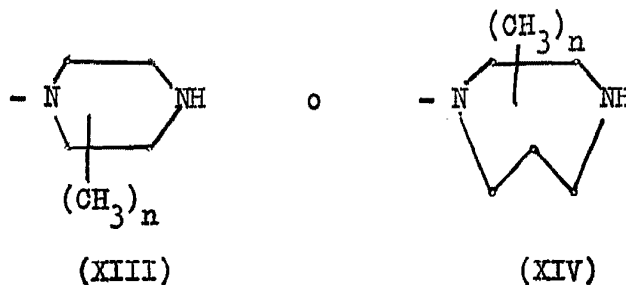


311086

-7-



en la que Z representa un radical heterocíclico de fórmulas:



en las que n se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula general:

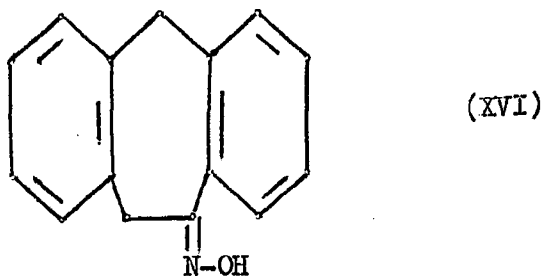


5. en la que R''' y X se definen como anteriormente.

Es ventajoso trabajar en un disolvente orgánico inerte, tal como el etanol, con preferencia a la temperatura de ebullición del mismo, y utilizar como agente de condensación un exceso del

10. producto de fórmula general (XII).

El producto de fórmula general (I) en la que $\begin{matrix} R_1 \\ -N \\ R_2 \end{matrix}$ representa el grupo $-NH_2$ puede prepararse igualmente por reducción del producto de fórmula:





por los métodos clásicos de reducción de las oximas en aminas, en especial por acción del sodio en el etanol.

Algunos productos de fórmula general

5. (I) pueden prepararse también partiendo de otros productos de fórmula general (I) por procedimientos químicos clásicos, tales como hidrólisis, acilación, reducción, oxidación, etc., de radicales presentes en la agrupación $-N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$.

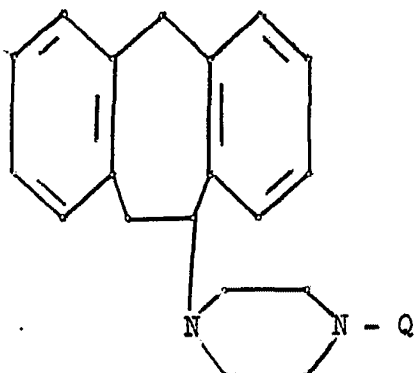
10. Los nuevos compuestos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstos y luego descomposición en medio alcalino). En estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente; la sola condición es que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizable.
- 15.

- Los nuevos compuestos de acuerdo con este invento, así como sus sales y derivados de amonio cuaternario, presentan propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activos, en especial, en el sistema nervioso central como sedantes y antidepresores; tienen también una buena actividad antihistamínica, antiserotonina, analgésica y espasmolítica.
- 20.
- 25.

Hay que señalar, como muy especialmente interesantes, los compuestos de fórmula general

311086

-9-



(XVII)

5. en la que Q representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior y, muy especialmente metilo o etilo, un radical hidroxietilo, hidroxietoxietilo, bencilo o bencilo substituído en el núcleo, en orto, meta o para, por un radical metilo, fenil-2 etilo o cinamilo.

10. Para el empleo medicinal se utilizan los nuevos compuestos, bien en estado de bases o bien en estado de sales de adición o de derivados de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptables, o sea, atóxicos a las dosis de empleo.

15. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teofilinacetatos salicilatos, fenolftalinas, metileno bis- β -oxinaftoatos) o derivados de substitución de estos ácidos.

20. Como ejemplos de derivados de amonio



- cuaternario farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ácidos minerales u orgánicos, tales como los cloro-, bromo- o yodometilatos, -etilatos, -alilatos o -bencilatos; los metil- o etilsulfatos; los benzenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.
- 5.

- Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos, en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.
- 10.

- Los derivados de amonio cuaternario pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre esterés, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o, con mayor rapidez, mediante un ligero caldeo.
- 15.

- Las composiciones medicinales que comprenden uno o varios de los compuestos de acuerdo con este invento al estado de base, de sales o de derivados de amonio cuaternario, en estado puro o asociados a un diluyente o a una envoltura, y/o a excipientes distintos, constituyen otro objeto de este invento, en especial las convenientes para la administración oral, rectal o parenteral.
- 20.
- 25.

- Las composiciones sólidas para administración oral pueden ser comprimidos, píldoras, polvos o granuladas. En estas composiciones, el producto activo se mezcla con uno o más diluyentes inertes
- 30.

311086

-11-

27

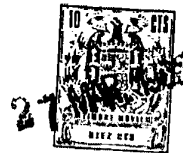


tales como la sacarosa, la lactosa o el almidón. Estas composiciones pueden contener también sustancias aparte de los diluentes, por ejemplo un lubricante tal como el estearato de magnesio.

5. Las composiciones líquidas para la administración oral, pueden ser emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contengan diluentes inertes, tales como el agua o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden contener igualmente sustancias distintas de los diluentes, por ejemplo productos de mojado, productos edulcorantes o perfumes.

Las composiciones de acuerdo con este invento para la administración parenteral pueden ser
15. soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo, puede emplearse propilenglicol, glicol polietilénico, los aceites vegetales, en especial el de aceituna, y los ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo el oleato de etilo. Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes, en especial agentes de mojado, emulsificantes y dispersantes. La esterilización puede hacerse de distintos modos, por ejemplo con ayuda de un filtro bacteriológico, incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o por caldeo. Pueden prepararse también en forma de composiciones sólidas estériles susceptibles de disolverse en el momento del empleo, en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.
- 20.
- 25.
- 30.

311086



-12-

Las composiciones para administración rectal son supositorios que contiene, además del producto activo, excipientes tales como manteca de cacao o "suppo-cera".

5. Las dosis a utilizar dependen del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento; por vía oral pueden estar comprendidas entre 5 y 100 mg de producto activo por día, para un adulto.

10. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo indican de que modo puede ponerse en práctica este invento.

EJEMPLO 1 -

15. A una solución de 6,30 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 60 cc de cloroformo anhidro, enfriada al baño de hielo, se agrega en 15 minutos, sin rebasar los 5°, una solución de 10,7 g de cloruro de tionilo en 45 cc de cloroformo anhidro. La mezcla de reacción se mantiene, durante 1 hora, a 5° y luego, durante 3 horas a 25°. Los disolventes se evaporan a continuación en vacío (temperatura interna inferior a 30°). El residuo obtenido se trata con 30 cc de benceno anhidro, y el disolvente se evapora de nuevo en vacío.

20. El cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno así preparado, se disuelve en 60 cc de benceno anhidro. Esta solución se agrega en 10 minutos a una solución de 18 g de metil-1 piperacina en 60 cc de benceno anhidro, en reflujo. La mezcla de reacción se calienta a continuación en reflujo,

25.

30.

311086



-13-

- durante 18 horas. Después del enfriamiento se agregan sucesivamente, 100 cc de éter anestésico y 100 cc de agua destilada. La fase orgánica decantada, se lava tres veces hasta la neutralidad, con 150 cc de agua destilada en total y luego se extrae sucesivamente mediante 50 cc de una solución acuosa de ácido acético 2N y 15 cc de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Los extractos ácidos reunidos, se alcalinizan con 15 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33).
5. El producto que se "separa" se extrae tres veces con 200 cc en total de éter anestésico. Los extractos etéreos reunidos se secan sobre carbonato de potasio anhidro y luego se evaporan. El residuo sólido (4 g) se recristaliza en 30 cc de óxido de isopropilo. Después de enfriamiento a 0°, los cristales obtenidos se filtran por succión, se lavan con 4 cc de óxido de isopropilo helado y se secan en vacío. Se obtienen 3,30 g de (metil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 127,5°. Después de recristalización en acetato de etilo, el producto puro funde a 128°.
10. Después de enfriamiento a 0°, los cristales obtenidos se filtran por succión, se lavan con 4 cc de óxido de isopropilo helado y se secan en vacío. Se obtienen 3,30 g de (metil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 127,5°. Después de recristalización en acetato de etilo, el producto puro funde a 128°.
15. Después de enfriamiento a 0°, los cristales obtenidos se filtran por succión, se lavan con 4 cc de óxido de isopropilo helado y se secan en vacío. Se obtienen 3,30 g de (metil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 127,5°. Después de recristalización en acetato de etilo, el producto puro funde a 128°.
20. Después de enfriamiento a 0°, los cristales obtenidos se filtran por succión, se lavan con 4 cc de óxido de isopropilo helado y se secan en vacío. Se obtienen 3,30 g de (metil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 127,5°. Después de recristalización en acetato de etilo, el producto puro funde a 128°.

EJEMPLO 2 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido como se describe en el Ejemplo 1, pero partiendo de 10,5 g de hidroxio-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 50 cc de benceno anhidro, se añade en un autoclave a 235 cc de una solución benzénica de dimetilamina que contiene 2,12 moles de dimetilamina por litro de solución.
25. La mezcla de reacción se calienta 24 horas a 100°C.
30. La mezcla de reacción se calienta 24 horas a 100°C.



- Después del enfriamiento, los productos de la reacción se tratan con 250 cc de éter anestésico y 150 cc de agua destilada. La solución orgánica se decanta y luego se lava cuatro veces con 400 cc, en total de agua destilada y, finalmente, se extrae dos veces con 130 cc en total de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Los extractos ácidos reunidos se lavan dos veces con 140 cc en total de éter anestésico y luego se alcalinizan con 34 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33). El aceite que rebosa se extrae dos veces con 140 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (3,65 g) se disuelve en 5,5 cc de etanol y se trata con 5,5 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter anhidro (que contiene 3,1 moles de ácido clorhídrico por litro de solución) y luego con 5,5 cc de éter anhidro. Después del enfriamiento a 0° los cristales que aparecen se filtran por succión, se lavan con 8 cc de una mezcla etanol/éter (1-2 en volumen) y luego dos veces con 16 cc en total de éter anestésico. Después del secado en vacío, se obtienen 3,55 g de clorhidrato de dimetilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde alrededor de 228-230° (descomposición).
5. total de agua destilada y, finalmente, se extrae dos veces con 130 cc en total de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Los extractos ácidos reunidos se lavan dos veces con 140 cc en total de éter anestésico y luego se alcalinizan con 34 cc de lejía de sosa (densidad = 1,33). El aceite que rebosa se extrae dos veces con 140 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (3,65 g) se disuelve en 5,5 cc de etanol y se trata con 5,5 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter anhidro (que contiene 3,1 moles de ácido clorhídrico por litro de solución) y luego con 5,5 cc de éter anhidro. Después del enfriamiento a 0° los cristales que aparecen se filtran por succión, se lavan con 8 cc de una mezcla etanol/éter (1-2 en volumen) y luego dos veces con 16 cc en total de éter anestésico. Después del secado en vacío, se obtienen 3,55 g de clorhidrato de dimetilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde alrededor de 228-230° (descomposición).
10. El aceite que rebosa se extrae dos veces con 140 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (3,65 g) se disuelve en 5,5 cc de etanol y se trata con 5,5 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter anhidro (que contiene 3,1 moles de ácido clorhídrico por litro de solución) y luego con 5,5 cc de éter anhidro. Después del enfriamiento a 0° los cristales que aparecen se filtran por succión, se lavan con 8 cc de una mezcla etanol/éter (1-2 en volumen) y luego dos veces con 16 cc en total de éter anestésico. Después del secado en vacío, se obtienen 3,55 g de clorhidrato de dimetilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde alrededor de 228-230° (descomposición).
15. Después del enfriamiento a 0° los cristales que aparecen se filtran por succión, se lavan con 8 cc de una mezcla etanol/éter (1-2 en volumen) y luego dos veces con 16 cc en total de éter anestésico. Después del secado en vacío, se obtienen 3,55 g de clorhidrato de dimetilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde alrededor de 228-230° (descomposición).
20. Después del secado en vacío, se obtienen 3,55 g de clorhidrato de dimetilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde alrededor de 228-230° (descomposición).
25. Después del secado en vacío, se obtienen 3,55 g de clorhidrato de dimetilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde alrededor de 228-230° (descomposición).

EJEMPLO 3 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 6,3 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 60 cc de
- 30.

311086



-15-

- benzeno anhidro se añade, en 25 minutos, a una solución caldeada a reflujo de 20 g de etil-1 piperacina en 60 cc de benzeno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a continuación a reflujo durante
5. 20 horas. Después del enfriamiento, se añaden 100 cc de éter anestésico y 100 cc de agua destilada. La fase orgánica decantada se lava ocho veces (hasta la neutralidad) con 400 cc en total de agua destilada y luego se extrae, sucesivamente, con 120 cc
10. de una solución acuosa de ácido acético 2N y 25 cc de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Los extractos ácidos reunidos se lavan con 50 cc de éter anestésico y luego se alcalinizan con 60 cc de lejía de sosa (10N). El producto que rebosa se extrae dos
15. veces con 150 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (3,7 g) se disuelve en 10 cc de etanol y se trata con 8 cc de una solución de ácido clorhídrico
20. seco en el éter anhidro (que contenga 3 moles de ácido clorhídrico por litro), Después del enfriamiento a 0°, los cristales aparecidos se filtran por succión y se lavan tres veces con 30 cc en total de una mezcla en volúmenes iguales de éter y etanol. Después
25. de secar a presión reducida, se obtienen 4,7 g de producto que se recristaliza en 200 cc de etanol. Se obtienen así 4,3 g de diclorhidrato de (etil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a unos 234-235°.

EJEMPLO 4 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 6,3 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en
- 5: 50 cc de benceno anhidro, se agrega, en 2 horas, a una solución calentada a reflujo de 25,2 g de hidroxietil-1 piperacina en 60 cc de benceno anhidro. Se calienta en seguida la mezcla de reacción, a reflujo, durante 5 horas. Después
10. del enfriamiento, se añaden 100 cc de éter anestésico y 100 cc de agua. La fase orgánica decantada se lava seis veces (hasta la neutralidad) con 600 cc en total de agua destilada y luego se extrae tres veces con 120 cc de una solución acuosa
15. N de ácido metanosulfónico. Los extractos ácidos reunidos se lavan con 50 cc de éter anestésico, y luego se alcalinizan con 20 cc de lejía de sosa 10N. La base se extrae dos veces con 100 cc en total de cloruro de metileno, y la solución obtenida
20. se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora. El residuo sólido (4 g) se recristaliza en 30 cc de óxido de isopropilo. Después del enfriamiento a 0°, los cristales obtenidos se filtran por succión y se lavan con 5 cc de óxido de isopropilo.
25. Después del secado a presión reducida, se obtienen 3,8 g de (hidroxietil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 100°C.

EJEMPLO 5 -

30. Procediendo como en el Ejemplo 4, pero

311086

-17-



5. partiendo de 6,3 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 31,3 g de hidroxietoxietil-1 piperacina, se obtienen, después de recristalización en 45 cc de óxido de isopropilo, 4,6 g de (hidroxietoxietil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 72°.

EJEMPLO 6 -

10. Procedimiento como en el Ejemplo 4, pero partiendo de 15,8 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 43 g de piperacina anhidra, se obtienen después de recristalización en 25 cc de óxido de isopropilo, 5,6 g de piperacino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 114°.

EJEMPLO 7 -

15. Procediendo como en el Ejemplo 4, pero partiendo de 6,3 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 20,6 g de cinamil-1 piperacina, con un caldeo á reflujo de 20 horas, se obtienen, después de recristalización en 30 cc de óxido de isopropilo, 5,2 g de (cinamil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 95°.

EJEMPLO 8 -

25. Procediendo como en el Ejemplo 4, pero partiendo de 6,3 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 31,5 g de bencil-1 piperacina, con un caldeo a reflujo de 20 horas, se obtienen, después de recristalización en 120 cc de óxido de isopropilo, 4,1 g de (bencil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 143°.

EJEMPLO 9 -

5. Procediendo como en el Ejemplo 4, pero partiendo de 6,3 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 34 g de (metil-3 bencil)-1 piperacina, con un caldeo a reflujo de 20 horas, se obtienen, después de recristalización en 60 cc de heptano, 4,6 g de ((metil-3 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 110°.

EJEMPLO 10 -

10. A una solución de 4,8 g de (metil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 24 cc de acetona anhidra, se le añaden, gota a gota, en 5 minutos, 6,4 g de sulfato de dimetilo. La temperatura se eleva de 25 a 40°. Se deja retornar el medio de reacción a la temperatura ambiente, en tres horas. Cristaliza un producto blanco. Se enfría a continuación a 5° durante 45 minutos. Los cristales obtenidos se filtran por succión, se lavan dos veces con 10 cc en total de acetona anhidra helada, y se secan a presión reducida. Se obtienen así 5,8 g de metilsulfato de (dibenzo(a,d) cicloheptadienil-10)-4 dimetil 1,1 piperacino que funde a unos 158-162° aproximadamente.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 11 -

25. Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 12,5 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 200 cc de benzeno anhidro, se agrega en 10 minutos a una solución calentada a reflujo de 30,6 g de
30. N,N,N'-trimetilenodiamina en 100 cc de benzeno an-

311086



-19-

- hidro. Se calienta en seguida a reflujo durante 17 horas. Después del enfriamiento, se agregan 250 cc de éter anestésico y 250 cc de agua destilada. La fase acuosa decantada se lava con 200 cc de éter anestésico. Las soluciones orgánicas se extraen tres veces con 600 cc en total de una solución acuosa 2N de ácido metanosulfónico. Los extractos ácidos reunidos se lavan con 200 cc de éter anestésico y luego se alcalinizan -enfriando al baño de hielo-, con 150 cc de lejía de sosa 10N. La base se extrae tres veces con 600 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se lavan con 75 cc de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (6,60 g) se disuelve en 20 cc de etanol anhidro y se trata con 5 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en etanol anhidro (que contenga 4,2 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). La solución obtenida se diluye hasta empezar el enturbiamiento, con 130 cc de éter anhidro. Por iniciación, aparecen cristales. Después de dos horas de enfriamiento a 5°, los cristales se filtran por succión, se lavan tres veces con 120 cc en total de éter anhidro y se secan a presión reducida, a 40°. Este producto se hidrata en presencia del aire húmedo, proporcionando un monohidrato. Se obtienen 6,1 g de monoclóhidrato de (N-metil N-dimetilamino etil) amino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que contiene alrededor de 5% de agua y funde a unos 130-133°.

311086

-20-



EJEMPLO 12 -

5. A una solución de 0,47 g de piperacino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 10 cc de etanol anhidro, se añade una solución de 0,11 g de cloruro de bencilo en 10 cc de etanol anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 7 horas. El etanol se evapora a presión reducida. El residuo se trata de nuevo con 6 cc de ácido metano sulfónico 2N y 20 cc de éter. La solución ácida se decanta y
10. luego se lleva progresivamente a un pH de 5 por adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico. El aceite que aparece se extrae tres veces con 70 cc en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se secan con sulfato de magnesio anhidro y se
15. evaporan. El residuo (0,31 g) se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 0,16 g de (bencil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 145-146°.

EJEMPLO 13 -

20. A una solución de 16,7 g de piperacino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 250 cc de etanol anhidro, se agrega una solución de 4,70 g de cloruro de parametoxi-bencilo en 20 cc de etanol anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
25. 11 horas. El etanol se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se trata con 70 cc de ácido metano-sulfónico 2N, 50 cc de agua destilada y 120 cc de éter. La solución ácida se decanta y luego se lleva progresivamente a un pH de 5, por adición de una
30. solución de sosa 2N. El aceite que aparece se extrae

311086



-21-

- con 200 cc de cloruro de metileno y luego se lava tres veces con 300 cc en total de agua destilada. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, la solución clorometilénica se evapora. El residuo oleaginoso (8,9 g) se disuelve en 35 cc de acetonitrilo en ebullición. Después de 4 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se filtran por succión, se lavan dos veces con 20 cc en total de acetonitrilo helado, y se secan en vacío. Se obtienen 6,65 g de ((metoxi-4 bencil)-4 piperacino)-10 benzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 130°.

EJEMPLO 14 -

- Procediendo como en el Ejemplo 13, pero partiendo de 16,7 g de piperazino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y 4,83 g de cloruro de paraclorobencilo, se obtienen, después de cristalización en 120 cc de acetato de etilo, 9,6 g de ((cloro-4 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 164°.

20. EJEMPLO 15 -

- Procediendo como en el Ejemplo 13, pero partiendo de 15 g de piperazino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y 3,90 g de cloruro de parafluorobencilo, se obtienen, después de recristalización en 25 cc de óxido de isopropilo, 5,2 g de ((fluoro-4 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 98°.

EJEMPLO 16 -

30. Procediendo como en el Ejemplo 13, pero partiendo de 36,7 g de piperazino-10 dibenzo(a,d)



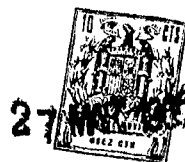
5. cicloheptadieno y 11,35 g de cloruro de paranitro-
bencilo, se obtienen, después de recristalización
en 300 cc de acetato de etilo, 22,1 g de ((nitro-4
bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno,
que funde a 172°.

EJEMPLO 17 -

10. Una suspensión de 12,5 g de (paranitro-
bencil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno
en 500 cc de metanol anhidro, se hidrogena a presión
y temperatura ordinarias, en presencia de 2,4 g de
platino Adams. La reacción se completa en dos horas.
Después de filtrar el catalizador, la solución se eva-
pora a presión reducida. El residuo se trata de nuevo
con 50 cc de ácido metanosulfónico 2N, 100 cc de agua
15. destilada y 100 cc de éter. La solución ácida decan-
tada se alcaliniza con 50 cc de lejía de sosa (d =
1,33) y se extrae dos veces con 150 cc en total de
cloruro de metileno. Las soluciones clorometilénicas
reunidas, se lavan dos veces con 140 cc en total de
20. agua destilada, se secan sobre sulfato de sosa anhi-
dro y se evaporan. El residuo oleaginoso obtenido
(11,9 g) se disuelve en 90 cc de etanol hirviendo.
Se añaden en seguida 30 cc de agua destilada en ebu-
llición. La solución límpida obtenida, se enfría
25. a 3°, durante 24 horas. Los cristales aparecidos
se filtran por succión, se lavan dos veces con 50 cc
en total de una mezcla etanol-agua (3-1 en volumen)
helada, y se secan a presión reducida. Se obtienen
30. 9,6 g de ((amino-4 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo-
(a,d) cicloheptadieno, que funde a 132-133°.

311086

-23-



EJEMPLO 18 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 21 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 150 cc de benceno anhidro se agrega en 30 minutos a una solución calentada a reflujo de 38,0 g de (fenil-1 etil)-1 piperacina en 150 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta inmediatamente a reflujo durante 13 horas. Después del enfriamiento, se añaden 150 cc de éter, 200 cc de agua destilada y 10 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica decantada se extrae tres veces con 390 cc en total, de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 150 cc de éter anestésico y se alcalinizan con 100 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). El aceite que aparece se extrae dos veces con 400 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se lavan, hasta neutralizarlas, con agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo, (14,4 g) está constituido por una mezcla de los dos diestereoisómeros del ((fenil-1 etil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, La separación de estas dos formas puede hacerse del modo siguiente: el residuo (14,4 g) se disuelve en caliente en 40 cc de acetato de etilo. Después de 6 horas de enfriamiento, a 3° , los cristales aparecidos se filtran por succión, se lavan con 25 cc en total de acetato de etilo helado, y se secan a presión reducida. Se obtienen 7,9 g de cristales A que funden a unos $105-110^{\circ}$. Por evaporación del
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

311086



-24-

filtrado se recupera un residuo A' (6,5 g).

Por recristalización de los cristales A (7,9 g) en 30 cc de acetato de etilo, se aíslan 4,6 g de cristales B, que funden alrededor de 114-118°.

5. Por tratamiento de estos en 35 cc de acetonitrilo, con 6,65 g de ácido pícrico, se aísla un dipicrato cristalizado C (10,2 g) que funde a unos 199-200°. Por tratamiento con una solución acuosa de etanolamina, el dipicrato C proporciona 4 g de una base oleaginosa que, tratada por 55 cc de óxido de isopropilo, permite aislar 2,17 g de cristales D que funden a unos 130°. Una nueva cristalización en el óxido de isopropilo, proporciona cristales E que funden perfectamente a 136° y están constituidos por una de las formas puras (llamada α) del ((fenil-1 etil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno.
- 10.
- 15.

- El residuo A' (6,5 g) disuelto en 45 cc de acetonitrilo y tratado con 9,95 g de ácido pícrico, proporciona un dipicrato cristalizado B' (10,4 g) que funde a unos 185-187°. Por tratamiento con una solución acuosa de etanolamina, este dipicrato B' permite aislar 4,05 g de una base oleaginosa que, disuelta en 62 cc de óxido de isopropilo en caliente, dá, después de enfriamiento a 3-5° durante 15 horas, 3,15 g de cristales C' que funden a 96-98°. El punto de fusión no varía por una nueva cristalización en el óxido de isopropilo. Estos cristales C' representan la segunda forma (llamada β) del ((fenil-1 etil)-4 piperacino)-10
- 20.
- 25.
- 30.

311086

-25-



dibenzo(a,d) cicloheptadieno.

La (fenil-1 etil)-1 piperacina de partida (punto de ebullición_{0,25} = 114-115^o) se prepara por acción del cloro-1 fenil-1 etano, sobre la piperazina anhidra, en el etanol.

5.

EJEMPLO 19 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 21 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno), en
10. 80 cc de benceno anhidro, se añade en 30 minutos a una solución calentada a reflujo de 32,4 g de fenil-1 piperacina en 150 cc de benceno anhidro. El reflujo se mantiene durante 17 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se trata por 200 cc de
15. agua destilada, 150 cc de éter y 10 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica decantada, se extrae 4 veces por 450 cc en total de ácido acético acuoso 2N, (para eliminar la fenil-1 piperacina en exceso) y luego 4 veces por un total de 550 cc de
20. ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones de ácido metanosulfónico se reúnen, se alcalinizan con 150 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y se extraen 4 veces por 1300 cc de éter, en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan con agua destilada, hasta la
25. neutralidad, se secan sobre carbonato potásico anhidro, y se evaporan. El residuo cristalizado, (8,1 g) se disuelve en caliente en 50 cc de acetonitrilo. Después de 24 horas de enfriamiento a 3^o, los cristales aparecidos se filtran por succión, se
30. lavan con 9 cc de acetonitrilo helado, y se secan a



presión reducida. Se obtienen 7,4 g de (1enll-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 132-134°.

EJEMPLO 20 -

5. Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 31,5 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 120 cc de benceno anhidro, se añade en 35 minutos a una solución calentada a reflujo de 33,5 g de metil-1
10. hexahidroazepina en 200 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta inmediatamente a reflujo durante 13 horas. Después del enfriamiento, se añaden 250 cc de agua destilada, 250 cc de éter y 20 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica
15. decantada se extrae tres veces por 250 cc de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 150 cc de éter anestésico y luego se alcalinizan por 75 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). El producto que aparece se extrae dos veces por 350 cc
20. de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta la neutralidad, cuatro veces con 800 cc en total, de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio anhidro, y se evaporan. El residuo oleaginoso (19 g) disuelto en 50 cc de etanol absoluto, se
25. trata por 11,5 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter anhidro, (que contenga 4,9 moles de ácido clorhídrico por litro de solución), y luego por 39 cc de éter anhidro. Después de 5 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se filtran
30. por succión, se lavan dos veces con un total de 60 cc

311086



-27-

- de una mezcla etanol anhidro-éter anhidro (1-1 en volumen), luego dos veces con 60 cc de éter anhidro en total y se secan a presión reducida. Se obtienen 14 g de monoclóridato de (metil-4 hexahidroazepino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde hacia 190-195°.

EJEMPLO 21 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 21 g de hidróxi-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 100 cc de benceno anhidro, se agrega en 45 minutos a una solución calentada a reflujo de 38,8 g de bencil-1 hexahidroacepina en 100 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta en seguida a reflujo durante 14 horas. Después del enfriamiento, se añaden 250 cc de agua destilada, 20 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y 150 cc de éter. La solución orgánica se decanta y luego se extrae tres veces por 300 cc. en total, de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 150 cc de éter anestésico y luego se tratan con lejía de sosa ($d = 1,33$) hasta un pH de 8-9. El aceite que aparece se extrae tres veces por 300 cc de acetato de etilo, en total. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan hasta la neutralidad, tres veces con 750 cc de agua destilada, en total, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (20 g) se disuelve en 65 cc de acetona hirviendo. Se añaden 7,5 cc de agua destilada. Después de 5 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se filtran por succión, se lavan tres veces con 100 cc en total de

311086



-28-

27 FEB 1965

acetona con 10% de agua, y se secan a presión reducida. Se obtienen 14,5 g de (bencil-4 hexahidro-
cepina)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde
a 86°.

5. EJEMPLO 22-

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d)
cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 14 g de
hidroxi-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 50 cc de
benceno anhidro se añade en 15 minutos a una solución
10. calentada a reflujo de 35,1 g de (N-metil-acetamido)-4
piperidina en 120 cc de benceno anhidro. La mezcla de
reacción se calienta en seguida a reflujo, durante
10 horas. Después del enfriamiento, se añaden 150 cc
de agua destilada, 75 cc de éter anestésico y 1 cc
15. de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica de-
cantada se extrae tres veces con 450 cc en total de
ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reuni-
das se alcalinizan con 100 cc de lejía de sosa
($d = 1,33$). El aceite que aparece se extrae tres
20. veces con 350 cc en total de cloruro de metileno.
Las soluciones clorometilénicas reunidas se lavan
hasta la neutralidad, con agua destilada, se secan
sobre sulfato cálcico anhidro y se evaporan. El re-
siduo oleaginoso (10 g) se disuelve en caliente en
25. 30 cc de acetato de etilo. Después de 4 horas de en-
friamiento a 3°, los cristales formados se filtran
por succión, se lavan dos veces con 20 cc de acetato
de etilo en total, helado, y se secan a presión re-
ducida. Se obtienen 6,1 g de ((N-metilacetamido)-4
30. piperidino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que fun-

311086

-29-



de a 160°.

EJEMPLO 23 -

5. Una solución de 6,7 g de ((N-metilacetamido)-4 piperidino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 72 cc de ácido clorhídrico 2N se calienta a reflujo durante 48 horas. Después de enfriamiento, la solución obtenida se extrae por 20 cc de éter anestésico y luego se alcaliniza con 25 cc de lejía de sosa (d = 1,33). Aparece un producto cristalizado que se
10. extrae tres veces por 300 cc, en total, de cloruro de metileno. Las soluciones clorometilénicas reunidas, se lavan hasta neutralidad, dos veces, con 100 cc en total, de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo que cris-
15. taliza (5,3 g) se disuelve en 20 cc de etanol anhidro y se trata por 9 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en etanol anhidro (que contenga 4,5 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 17 horas de enfriamiento a 3°, los crist-
20. ales formados se filtran por succión, se lavan dos veces con 15 cc en total de etanol anhidro helado, y se secan a presión reducida. En presencia de aire húmedo, los cristales absorben el agua de tal modo que se obtienen 6 g de diclorhidrato de (metilamino-4 piperidi-
25. no)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a unos 260°.

EJEMPLO 24 -

30. Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 12,6 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 40 cc



- de benceno anhidro, se añade en 10 minutos a una solución calentada a reflujo, de 15 g de dimetilamino-4^o piperidina en 95 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento, se añaden 200 cc de agua destilada, 100 cc de éter y 1 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica decantada se extrae tres veces por un total de 450 cc de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se alcalinizan con 100 cc de sosa ($d = 1,33$). El aceite recogido, se extrae tres veces con una cantidad total de 300 cc de cloruro de metileno. Las soluciones clorometilénicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (4,5 g) se disuelve en 15 cc de etanol anhidro y se trata con 7 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en etanol anhidro (que contenga 4,5 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 15 horas de enfriamiento a 3°, los cristales formados se filtran por succión, se lavan con 5 cc de etanol anhidro y se secan a presión reducida. Se obtienen 3,75 g de diclorhidrato de (dimetilamino-4 piperidino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a unos 258-260°.
- La dimetilamino-4 piperidina (punto de ebullición₂₀ = 77-78°) se obtiene por hidrogenación de la dimetilamino-4 bencil-1 piperidina, en el metanol, en presencia de paladio sobre negro, a 100°, bajo una presión inicial de hidrógeno de 80 bares.
- La dimetilamino-4 bencil-1 piperidina (diclorhidrato, punto de fusión, unos 270°) se pre-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

311086

27



-31-

para por hidrogenación, a presión y temperatura ordinarias, en presencia de níquel Raney, de una solución de bencil-1 piperidona-4 y de dimetilamina en el etanol.

5. EJEMPLO 25 -

- A una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 15,7 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 50 cc de benceno anhidro, se añaden 500 cc de una solución bencénica de monometilamina (que contenga 2,73 moles de monometilamina por litro de solución). La mezcla de reacción se calienta en autoclave a 100° durante 13 horas. Después del enfriamiento, se añaden 250 cc de agua destilada y 5 cc de lejía de sosa (d = 1,33).
10. La solución bencénica decantada se extrae tres veces con 350 cc de ácido metanosulfónico 2N, en total. Las soluciones ácidas reunidas, se lavan con 150 cc de éter y luego se alcalinizan con 90 cc de lejía de sosa (d = 1,33). El aceite recogido se extrae dos veces con 350 cc de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta la neutralidad, tres veces con 900 cc de agua destilada, en total, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (6,7 g) se disuelve en 25 cc de etanol absoluto y se trata con 7,35 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en etanol anhidro (que contenga 4,5 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 15 horas de enfriamiento, a 3°, los cristales aparecidos se filtran por succión,
15. se lavan dos veces con 35 cc de etanol absoluto en
- 20.
- 25.
- 30.

311086

27 MAR 1965

-32-

total, y luego con 20 cc de éter y se secan a presión reducida. Se obtienen 7,3 g de clorhidrato de metilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a unos 252°.

3. EXPERIO. 25 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 13 g de hidróxi-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 90 cc de benceno anhidro, se añade en 30 minutos a la mezcla, calentada a reflujo, de 37,2 g de etanolamina y de 100 cc de benceno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 13 horas. Después del enfriamiento, se añaden 100 cc de agua destilada, 150 cc de éter anestésico y 5 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica se lava, hasta neutralizarla, dos veces con un total de 300 cc de agua destilada y luego se extrae dos veces con 300 cc en total de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se alcalinizan con 75 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y luego se extraen dos veces por 400 cc de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta neutralizarlas, tres veces con 450 cc de agua destilada en total, luego se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo cristalizado (11,5 g) se disuelve en 30 cc de acetonitrilo en ebullición. Después de 15 horas de enfriamiento, a 3°, los cristales formados se filtran por succión, se lavan dos veces con 30 cc en total de acetonitrilo helado y se secan a presión reducida. Se obtienen 9,6 g de hidroxietilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno,

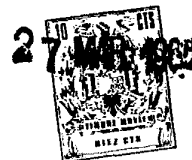


que funde a 112°.

EJEMPLO 27 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 14 g de hidróxi-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 50 cc de benceno anhidro se añade en 15 minutos a una solución calentada a reflujo de 26,4 g de N,N-dimetiletlenodiamina en 120 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento se añaden 150 cc de agua destilada, 250 cc de éter y 1 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica se lava cuatro veces con 160 cc de agua destilada, en total, y luego se extrae tres veces por un total de 200 cc de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se alcalinizan con 50 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y se extraen tres veces con 300 cc de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta neutralizarlas, tres veces con 180 cc en total de agua destilada, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (10 g) se disuelve en 20 cc de etanol anhidro y se trata por 7,6 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en el etanol anhidro, (que contenga 4,5 moles de ácido clorhídrico por litro de solución) y luego por 85 cc de éter. Una ligera turbulencia que aparece, se disuelve por adición de 3 cc de etanol anhidro. Después de 15 horas de enfriamiento a 3°, los cristales formados se filtran por succión, se lavan cuatro veces con 70 cc en total de acetona an-

311086



-34-

hidra, luego dos veces con 25 cc en total de éter y se secan a presión reducida. Se obtienen 7,9 g de monohidrato de (dimetilamino-2 etilamino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a unos 156-158°.

5. EJEMPLO 28 -

- Una solución de 3,2 g de cloruro de propionilo en 5 cc de acetona anhidra, se agrega en 3 minutos a una solución, mantenida a una temperatura comprendida entre 30 y 35°, de 8,7 g de (dimetilamino-2 etilamino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 30 cc de acetona anhidra. Cristales aparecen progresivamente. Después de 4 horas a 25°, la mezcla de reacción se enfría 2 horas a 3°. Los cristales se filtran por succión, se lavan 4 veces con 15 cc acetona anhidra en total, helada y se secan en vacío.
- 10.
15. En presencia de aire húmedo, el producto absorbe el agua de tal modo que se obtienen 5,25 g de clorhidrato de N-(dimetilamino-2 etil)propionamido-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, monohidrato que funde a unos 188-192°.
- 20.

EJEMPLO 29 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto, (obtenido partiendo de 15,7 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 100 cc de benceno anhidro, se agrega a una solución calentada a reflujo de 29,7 g de N,N-dimetil N'-hidroxí-2 etiletilenodiamina en 150 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 13 horas. Después del enfriamiento, se añaden 250 cc de agua destilada, 200 cc de éter y 10 cc de lejía
- 25.
- 30.



- de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica decantada se extrae dos veces por 350 cc de ácido metanosulfónico 2N en total. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 150 cc de éter y se alcalinizan con 90 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). El aceite recogido se extrae por 200 cc de éter anestésico. La solución etérea decantada se lava hasta neutralizarla tres veces por 750 cc en total de agua destilada, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se evapora. El residuo oleaginoso (6 g) se disuelve en 10 cc de acetonitrilo en ebullición. Después de 15 horas de enfriamiento a $3-5^{\circ}$, los cristales formados se filtran por succión, se lavan con 3 cc de acetonitrilo helado y se secan a presión reducida. Se obtienen 2,75 g de N-(hidroxi-2 etil)N-(dimetilamino-2 etil)amino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a $70-80^{\circ}$.

EJEMPLO 30 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 15 g de hidroxi-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 60 cc de benceno anhidro se agregan a una solución calentada a reflujo, 29 g de hidroxi-4 piperidina en 128 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 horas. Después de enfriamiento, se añaden 150 cc de agua destilada, 200 cc de éter y 1 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica decantada se lava hasta neutralizarse, cinco veces con 250 cc en total de agua destilada, y se extrae tres veces por 200 cc en total de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas, se

311086



-36-

- alcalinizan por 60 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). El aceite recogido se extrae tres veces por 300 cc en total, de éter. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo cristalizado (11,8 g) se disuelve en 18 cc de acetato de etilo en ebullición. Después de 15 horas de enfriamiento, a 3° , los cristales recogidos se filtran por succión, se lavan dos veces por 8 cc en total, de acetato de etilo helado, y se secan a presión reducida. Se obtienen 8,25 g de (hidroxi-4 piperidino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 128° .

EJEMPLO 31 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 31,5 g de hidroxi-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 150 cc de benceno anhidro, se agrega a una suspensión calentada a reflujo de 53,1 g de fenil-4 hidroxi-4 piperidina en 200 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 horas. Después de enfriamiento, se añaden 200 cc de agua destilada, 200 cc de éter y 25 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). El insoluble se filtra por succión. El filtrado se decanta. La solución orgánica se lava hasta neutralizarla, por agua destilada, luego se extrae tres veces por 500 cc en total de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se alcalinizan por 150 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y se extraen dos veces por 300 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se lavan

311086

-37-



- hasta neutralizarse, tres veces con 300 cc en total, de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo cristalizado (18 g) se disuelve en caliente en 130 cc de acetonitrilo.
5. Después de 15 horas de enfriamiento a 3° los cristales formados se filtran por succión se lavan dos veces con 40 cc en total de acetonitrilo helado, y se secan a 60° a presión reducida. Se obtienen 13 g de (fenil-4 hidroxil-4 piperidino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 156°.
- 10.

EJEMPLO 32 -

- Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 7,9 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 25 cc de benceno anhidro, se agrega a una solución calentada a reflujo de 26 g de dietoxi-4,4 piperidina en 64 cc de benceno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento, se añaden 75 cc de agua destilada, 100 cc de éter y 1 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La solución orgánica decantada, se lava hasta neutralizarse, con agua destilada y luego se extrae tres veces con 100 cc en total de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se calientan a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento, la solución se alcaliniza por 25 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y se extrae tres veces con 200 cc de benceno, en total. Las soluciones bencénicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan. El residuo (6 g) se disuelve en caliente en 12 cc de ace-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- tonitrilo hirviendo. Después de 15 horas de enfriamiento a 3°, los cristales formados se filtran por succión, se lavan dos veces con 8 cc en total de acetoneitrilo helado y se secan a presión reducida. Se obtienen 4,9 g de (oxo-2 piperidino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 125-128°C.

EjemPlo 33 -

- A una solución de 35 g de hidroximino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 350 cc de butanol calentado a reflujo, se añaden, en pequeñas porciones, en 60 minutos, 25,4 g de sodio. El caldeo a reflujo se conserva aún durante 45 minutos. Después del enfriamiento, se agregan 500 cc de agua destilada y luego se destila el azeotropo butanol-agua. Cuando la temperatura de los vapores llega a 99-100°, se interrumpe la destilación, se enfría y se añaden 100 cc de agua destilada y 400 cc de éter anestésico. La solución etérea decantada, se extrae tres veces por 600 cc en total de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 100 cc de éter anestésico y luego se alcalinizan con 150 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). El aceite que aparece se extrae cuatroyes veces con 800 cc en total de éter anestésico. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta neutralizarse, con agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (23,1 g) se disuelve en 70 cc de etanol anhidro y se trata por 20,5 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en el etanol anhidro (que contenga 5,4 moles de ácido clorhídrico por litro de

311086



-39-

solución). Después de 15 horas de enfriamiento a 3°, los cristales formados se filtran por succión, se lavan tres veces con 30 cc de etanol anhidro helado y se secan a presión reducida. Se obtienen 22,5 g de clorhidrato de amino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a unos 260-265°. La base funde a 81-83°.

5. El hidroximino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno de partida, que funde a 184°, se prepara de acuerdo con Rigaudy y otros, Bull. Soc. Chem. Fr. (1959), 642.

EJEMPLO 34 -

Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 6,3 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 60 cc de benceno anhidro, se agrega en 30 minutos a una solución calentada a reflujo, de 22,8 g de (metil-2 bencil)-1 piperacina en 60 cc de benceno anhidro. Se mantiene el caldeo con reflujo, durante 20 horas. Después del enfriamiento, se añaden 100 cc de éter y 100 cc de agua. La capa orgánica decantada se lava con 10 litros de agua (hasta neutralizarla) y luego se extrae cuatro veces con 150 cc en total de ácido metanosulfónico N y se lava con 60 cc de agua. Los extractos ácidos se lavan con 60 cc de éter y luego se alcalinizan con 20 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La base se extrae tres veces con 150 cc en total de cloruro de metileno. Se seca la solución obtenida con sulfato de sodio anhidro y se la concentra a presión reducida. Se recristaliza los 7,3 g de base bruta obtenidos, en 45 cc de hep-



tano. Se obtienen así 4,8 g de ((metil-2 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 138°.

5. Se obtiene la (metil-2 bencil)-1 piperacina (punto de ebullición $0,9 = 113-115^{\circ}$) por acción del bromuro de metil-2 bencilo sobre la piperacina en el metano.

EJEMPLO 35 -

10. Procediendo como en el Ejemplo 34 pero substituyendo la (metil-2 bencil)-1 piperacina por 22,8 g de (metil-4 bencil)-1 piperacina, se obtienen, después de recristalización en el heptano, 3,6 g de ((metil-4 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 135°C.

15. EJEMPLO 36 -

20. Procediendo como en el Ejemplo 34 pero partiendo de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno procedente de 9,45 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 25,6 g de fenetil-1 piperacina, se obtienen, después de recristalización en el isopropanol, 7,8 g de (fenetil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 136°.

EJEMPLO 37 -

25. Procediendo como en el Ejemplo 34, pero partiendo del cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno procedente de 9,45 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 31,3 g de (terciobutil-4 bencil)-1 piperacina, se obtienen 16,4 g de base bruta, que después de recristalización en 55 cc de isopropanol, proporciona 6 g de base que contiene
- 30.

311086



-41-

5. todavía un poco de (terciobutil-4 bencil)-1 piperacina. Se disuelve esta base en 200 cc de éter, se agita con 12 cc de ácido metanosulfónico N y se ajusta el pH a 4-5 con pequeñas adiciones de sosa N. Se agita la capa etérea y un poco de metanosulfonato cristalizado, con 50 cc de sosa N y luego con 50 cc de agua; se seca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra y recristaliza en 38 cc de isopropanol. Se obtienen 4,6 g de ((terciobutil-4 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 127-128°.

EJEMPLO 38 -

15. Procediendo como en el Ejemplo 34, pero partiendo del cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno procedente de 17,9 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 31,5 g de alil-1 piperacina, se obtienen, después de recristalización en el isopropanol, 11,4 g de (alil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 80-82°.

20. EJEMPLO 39 -

25. Procediendo como en el Ejemplo 34, pero partiendo del cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, procedente de 17,9 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 31 g de (propin-2 il)-1 piperacina se obtienen después de recristalización en el isopropanol, 6,2 g de ((propin-2 il)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 131°.

EJEMPLO 40 -

30. Durante 10 minutos, se añade una so-

311086



-42-

- lución de 3,7 g de clorometil-1 ciano-4 benceno en 50 cc de etanol, a una solución calentada a reflujo de 13,5 g de piperacino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno en 200 cc de etanol. Se calienta a reflujo durante 18 horas. Se deja enfriar y se filtra la parte insoluble que se lava con 45 cc de etanol. Se recristaliza en 350 cc de acetato de etilo. Se obtienen 8,1 g de ((ciano-4 bencil)-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 202°.
- 5.
10. EJEMPLO 41 -
Procediendo como en el Ejemplo 34, pero partiendo del cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno procedente de 17,9 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 43 g de etoxicarbonilmetil-1 piperacina (punto de ebullición = 110-112° bajo 8 mm de mercurio) se obtienen, después de recristalización en el óxido de isopropilo, 11,1 g de (etoxicarbonilmetil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 79°.
- 15.
20. EJEMPLO 42 -
Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 9,45 g de hidroxil-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 27 cc de benceno anhidro, se vierte, en 5 minutos, en 90 cc de piperidina calentada a 85-90°. Se calienta durante 3,5 horas, y luego se deja enfriar. Se agita la mezcla de reacción con 250 cc de éter y 250 cc de agua. Después de decantación de la capa etérea se lava con 3 litros de agua hasta la neutralidad. Se agita la capa etérea con 80 cc de una
- 25.
- 30.

311086

27



-43-

5. solución normal de ácido metano sulfónico, y luego con 40 cc de agua. La solución acuosa ácida se alcaliniza con sosa y la base se extrae con éter. Después de recristalización en el óxido de isopropilo, se obtienen 2,4 g de (piperidino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que funde a 82°.

EJEMPLO 43 -

10. Una solución de cloro-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno bruto (obtenido partiendo de 6,3 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno) en 50 cc de benceno se añade en 15 minutos a una solución hirviendo de 13 g de pirrolidina en 50 cc de benceno. Se calienta a reflujo durante 16 horas. Se trata como en el Ejemplo 42. Se obtienen 3,1 g de base oleagí-
15. nosa cuyo clorhidrato se prepara disolviéndola en 20 cc de isopropanol y añadiendo una solución etérea de gas clorhídrico hasta obtener un pH de 4. Se enfría con hielo y se obtienen 3,2 g de clorhidrato de pirrolidino-10 dibenzo(a,d) ciclohepta-
20. dieno, que funde a 250°.

EJEMPLO 44 -

25. Procediendo como en el Ejemplo 43 pero partiendo de 12,6 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 35,2 g de dietilamina, se obtienen 2,1 g de base bruta cuyo fumarato se prepara como sigue: Se mezcla la solución caliente de base en 12 cc de acetato de etilo a una solución caliente de 1,5 g de ácido fumárico en 22 cc de etanol. Se obtienen 2,6 g de fumarato ácido de
30. dietilamino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno que



funde a 175°.

EJEMPLO 45 -

5. Procediendo como en el Ejemplo 43, pero partiendo de 12,6 g de hidroxí-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno y de 15,7 g de morfolina, se obtienen, después de recristalización en el óxido de isopropilo, 5,9 g de morfolino-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que funde a 116°.

EJEMPLO 46 -

10. Se calientan a reflujo, durante 16 horas, 6,4 g de (etoxicarbonilmetil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno con 6,4 cc de anilina recién destilada. Se arrastra con vapor de agua el exceso de anilina. Se disuelve la resina no arrastrada con vapor de agua, en 150 cc de éter. Se agita la capa etérea con 50 cc de una solución normal de ácido metanosulfónico y 300 cc de agua. Se decanta la capa acuosa ácida, se alcaliniza con 10 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y se extrae la base con
15. 300 cc de éter. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro, añadiendo negro decolorante. Se filtra y concentra bajo 20 mm de mercurio. Se obtienen 3,7 g de (fenilocarbamoilmetil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, que después de recristalización en el etanol, funde a 140°.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 47 -

De acuerdo con la técnica corriente, se preparan comprimidos de la composición siguiente:

311086

27



-45-

- (metil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno 5 mg
- almidón 110 mg
- sílice coloidal 32 mg
- 5. - estearato de magnesio 3 mg

EJEMPLO 48 -

De acuerdo con la técnica corriente, se preparan comprimidos de la composición siguiente:

- 10. - (metil-4 piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno 25 mg
- almidón 92 mg
- sílice coloidal 30 mg
- estearato de magnesio 3 mg

15. EJEMPLO 49 -

De acuerdo con la técnica corriente, se preparan comprimidos de la composición siguiente:

- 20. - (hidroxietil-4" piperacino)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno 25 mg
- almidón 92 mg
- sílice coloidal 30 mg
- estearato de magnesio 3 mg

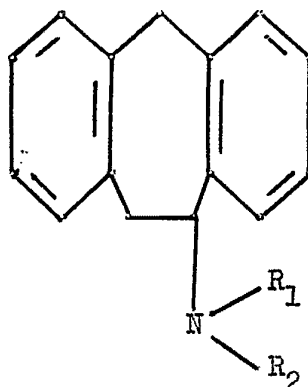
N O T A

- 25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
- 30.



- el invento corresponde a tres solicitudes de Patente presentadas en Francia números PV. 969.038 de 27 de marzo de 1964; PV. 982.796 de 23 de julio de 1964, y PV. 4.426 de 4 de febrero de 1.965 acogién-
 5. dose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
 10. COMPUESTOS DERIVADOS DEL DIBENZO(a,d) CICLOHEPTADIENO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento de preparación de compuestos derivados del dibenzo(a,d) cicloheptadieno de fórmula general



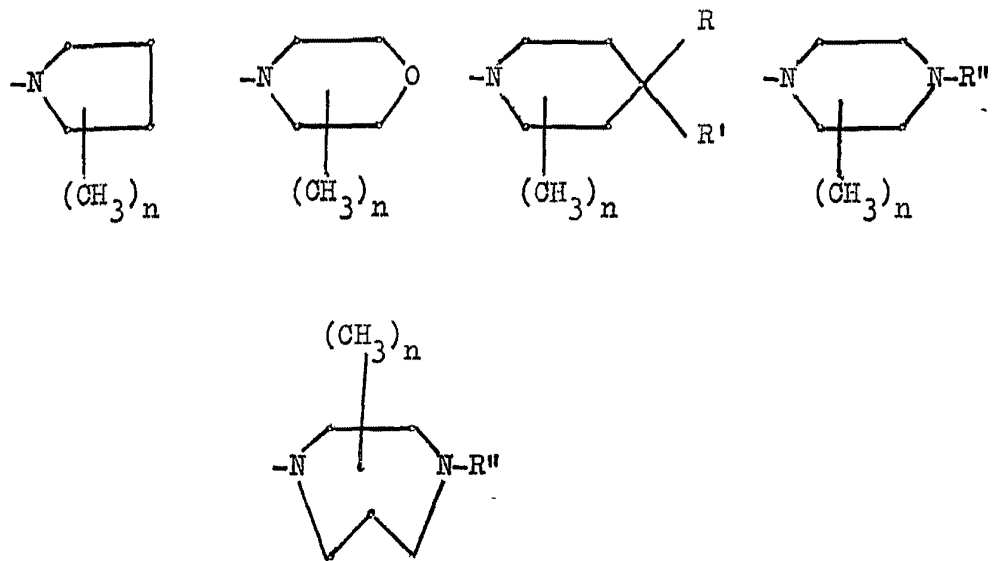
15. en la que:
 a) - R_1 y R_2 , idénticos o distintos, se eligen en el grupo de los átomos y radicales constituidos por átomos de hidrógeno, radicales alcohilo, hidroxialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, pu-
 20. diendo ser R_2 , además, un radical alcanonilo.

311086



-47-

b) - $\begin{matrix} & R_1 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_2 \end{matrix}$ puede también representar un radical heterocíclico elegido entre los siguientes

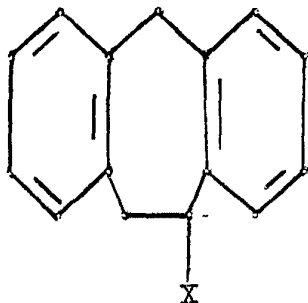


en los que:

- n representa un número elegido entre 0, 1, 2, 3 y 4,
 - R y R' representan un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo, alcoholo, alcenilo, alcinilo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, alcoholoxilo, monoalcoholamino, dialcoholamino, (N-alcoholo alcano-nohilamino), fenilo, fenilalcoholo o fenilalcenilo; los núcleos bencénicos de estos distintos radicales, pueden llevar sustituyentes y R' no puede ser un radical hidroxilo o alcoholoxilo, cuando R es un radical monoalcohol-
- 5.
- 10.

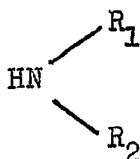


- amino, dialcoholamino, (N-alcohol alcanohilamino) o hidroxilo, o R y R' forman, juntos, un grupo oxo,
- y R'' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, alcenilo, alcinilo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, alcoholoxicarbonilalcoholo, carbamoilalcoholo, N-alcoholcarbamoilalcoholo, (N,N-dialcohol carbamoilalcoholo), fenilo, fenilalcoholo, fenilalcenilo o fenilcarbamoilalcoholo; los radicales alcoholo y las partes alcoholo de los otros radicales, tienen de 1 a 5 átomos de carbono; los radicales alcenilos y alcinilos, así como las partes alcenilo de los demás radicales, tienen de 2 a 5 átomos de carbono, y los radicales fenilo así como la parte fenilo de los radicales fenilalcoholo y fenilalcenilo pueden tener, por lo menos, un substituyente escogido del grupo constituido por los átomos de halógeno y los radicales alcoholo, alcoholoxilo, nitro, ciano, amino, CF_3 ;
5. los radicales alcoholo y alcoholoxilo, pueden tener de 1 a 5 átomos de carbono,
10. así como las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados de amonio cuaternario de estos compuestos, caracterizado porque
15. - se hace reaccionar un éster reactivo de fórmula general
- 20.
- 25.



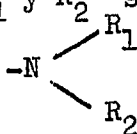
en la que X representa un residuo de éster reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico (por ejemplo un residuo metanosulfoniloxilo o p.tolueno-sulfoniloxilo),

5. sobre una amina de fórmula general

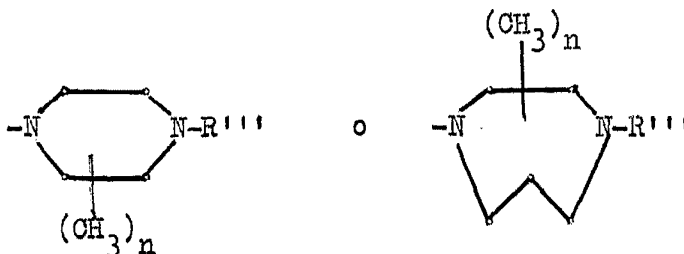


en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente,

- cuando



representa un radical heterocíclico de fórmulas

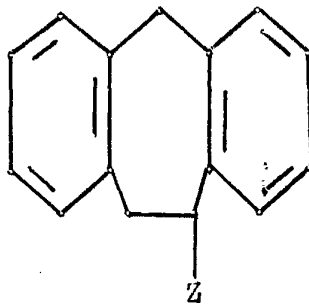


en las que \underline{n} se define como anteriormente y R''''

10. representa un radical alcoholo, alcenilo, alcinilo,



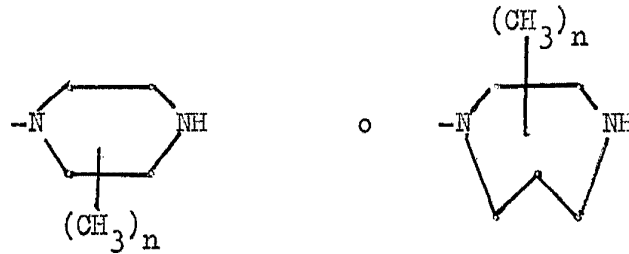
- hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, carbamoilalcoholo, (N-alcoholcarbamoilalcoholo), (N,N-dialcoholcarbamoilalcoholo), alcoholoxi carbonilalcoholo, fenilalcoholo o fenilalcenilo, fenilcarbamoilalcoholo o los radicales alcoholo y las partes alcoholo de los demás radicales tienen de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcenilo y alcinilo y las partes alcenilo de los radicales fenilalcenilo, tienen de 2 a 5 átomos de carbono,
5. y los radicales fenilo, así como la parte fenilo de los radicales fenilalcoholo, y fenilalcenilo, pueden llevar por lo menos un sustituyente elegido en el grupo formado por los átomos de halógeno, y los radicales alcoholo inferiores, alcoholoxilo inferiores, NO_2 , NH_2 , CN , CF_3 , por reacción de un compuesto de fórmula general
- 10.
- 15.



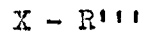
en la que Z representa un radical heterocíclico de fórmulas

311086

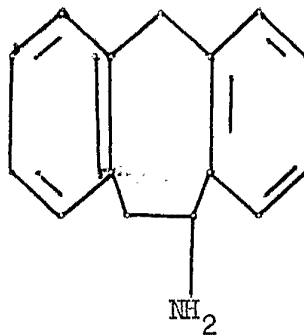
-51-



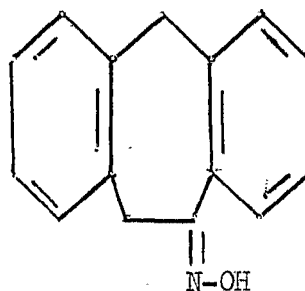
en las que n se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula general



5. en la que X y R''' se definen como anteriormente, realizándose la reacción en el seno de un diluyente orgánico inerte en las condiciones de trabajo, a la temperatura de ebullición del diluyente, - o igualmente para el compuesto de fórmula:



por reducción del compuesto de fórmula



311086



-52-

2^a Procedimiento de preparación de compuestos derivados del dibenzo(a,d) cicloheptadieno, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27/MAR, 1965
RHONE-POULENC S.A.

GOMEZ ACEBO Y MODESTO