

321534



RAN 4081/40

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE DIHIDRODIBENZOCICLOHEPTENO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos de dihidrodibenzociclohepteno y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, los nuevos compuestos de utilidad farmacéutica de este invento son compuestos de

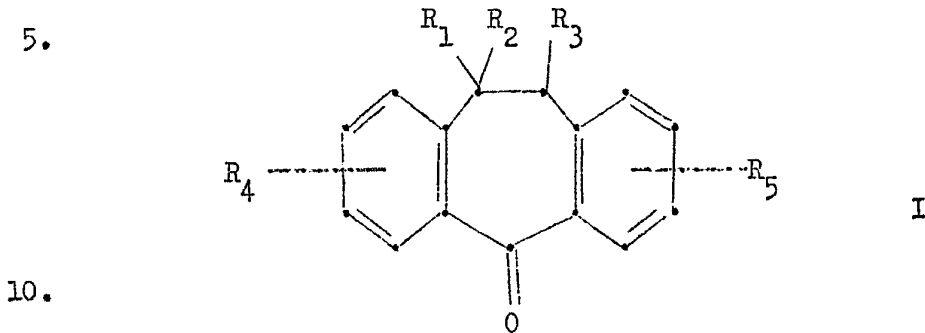
5. dihidrodibenzociclohepteno que tienen sustituyentes en las posiciones 10 y/o 11. Todavía más particularmente, los

BAD ORIGINAL



321534

nuevos compuestos de utilidad farmacéutica presentan la fórmula general



15. donde R_1 significa hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, o halógeno, R_2 significa hidrógeno, o bien R_1 y R_2 juntos significan un grupo oxo; R_3 significa un grupo amino y R_4 y R_5 significan hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, acilo, sulfamilo o alquilsulfamilo.

20.

También se incluyen en este invento los cetales y las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula I.

En la fórmula I anterior, el símbolo R_1 , en su significado de radical aciloxi, se deriva convenientemente

25. de un ácido alcanoico o fenil-alcanoico con 7 átomos de

321534

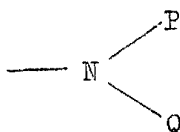


- carbono a lo sumo en la porción alcanólica (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido n-heptanoico; ácido benzoico, ácido fenil-acético). Átomos de halógeno preferidos para el grupo R_1 son el bromo y, en especial el cloro. En calidad de substituyentes del grupo amínico pueden citarse, a título de ejemplo; grupos alquílicos inferiores, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.; grupos cicloalquílicos inferiores, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutano, ciclohexilo, etc.; grupos aral-
5. kílicos, en particular grupos fenil-alquílicos inferiores, como bencilo o fenetilo; o grupos acílicos que se derivan, por ejemplo, de ácidos alcanólicos inferiores con 7 átomos de carbono a lo sumo (como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, etc.),
10. de ácidos cicloalcanólicos (como el ácido ciclopropil-carboxílico) o de ácidos fenil-alcanólicos inferiores (como el ácido benzoico). Los grupos que aquí se han citado pueden estar substituídos; por ejemplo, por grupos hidroxilo o por átomos de halógeno (como cloro o bromo).
15. El radical R_2 puede ser además un grupo heterocíclico que contenga nitrógeno, de conveniencia un grupo de 5 o 6 miembros, el cual, además de nitrógeno, puede contener como ulteriores heteroátomos oxígeno o azufre y estar substituído, por ejemplo, por alquilo inferior
- 20.



321534

- (como piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino o metilpiperacino). El substituyente R_3 puede ser también un radical amínico enlazado directamente a un átomo de nitrógeno, con formación de un radical hidrazínico (por ejemplo, metil-hidrazino, etil-hidrazino o isopropil-hidrazino).
5. El símbolo R_3 representa ventajosamente un grupo amínico de la fórmula



10.

15. donde P y Q representan cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, halofenilalquilo inferior, alcanoil inferior, cicloalcanoil inferior, fenilalcanoil inferior, haloalcanoil inferior, piperidinoalcanoil inferior y alquilamino inferior; y P y Q, tomados juntos, representan alquileno inferior, azaalquileno inferior, oxaalquileno inferior, alquilo inferioralquileno inferior o alquilo inferiorazaalquileno inferior.

- 20.
25. Para mayor ilustración se aducen a continuación algunos representantes preferidos para R_3 : acetamido,



321534

N-metil-N-3-cloropropionamido, piperidino y piperacino.

- Los anillos aromáticos de los compuestos dihidrodibenzociclohepténicos de la fórmula I pueden estar substituídos por uno o más átomos de halógeno, en particular por cloro o bromo; por grupos alquílicos, en particular grupos alquílicos inferiores con 7 átomos de carbono a lo sumo (como metilo o etilo); por grupos alcoxi, en particular grupos de alcoxi inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo (como metoxi o etoxi); por grupos alquiltio en particular grupos alquiltio inferiores con 7 átomos de carbono a lo sumo (como metiltio); por grupos acílicos, en particular por alcancilo inferior, fenil-alcanoilo inferior o alkilsulfonilo inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo, no contando los átomos de carbono del grupo fenílico (como acetilo, benzoilo o metilsulfonilo); por sulfamilo; y por alquilsulfamilo, en especial grupos de alquilsulfamilo inferior con 7 átomos de carbono a lo sumo, como metilsulfamilo.

- El grupo oxo de los compuestos de la fórmula I pueden estar cetalizado por alcanoles inferiores o glicoles (como, por ejemplo, por alcohol metílico o etilenglicol).

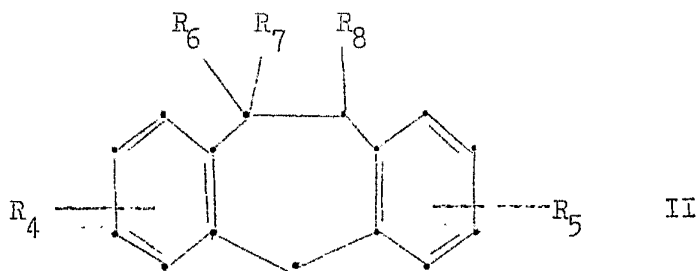
El procedimiento de este invento se caracteriza por hacerse reaccionar un compuesto dihidrodibenzociclo-



321534

hepténico de la fórmula general

5.



15.

donde

- R_4 y R_5 tienen el significado expuesto antes,
 R_6 representa hidroxilo,
 R_7 significa hidrógeno,
 R_8 significa halógeno,
20. R_6 y R_7 juntos, representan un grupo oxo o bien
 R_6 y R_8 juntos, representan un puente de oxígeno,

o un acetal de este compuesto, con una amina, y después si se desea y por el orden de sucesión que se quiera, acilarse



17

- 7 -

321534

- el grupo hidroxil del producto de la reacción o transformarse en un sustituyente halógeno o en hidrógeno; acilarse, si se quiere, el grupo amínico; cetalizarse, si se quiere los productos y transformarse éstos, si
5. se quiere, en sales de adición de ácido.
- Los compuestos de dihidrodibenzociclohepteno de la fórmula II, eventualmente substituidos en el anillo, que se utilizan como compuestos de partida pueden prepararse a partir de las dibenzocicloheptenonas correspondientemente
10. substituidas.
- Los epóxidos de la fórmula II empleados como compuestos de partida pueden prepararse, por ejemplo, a partir de las correspondientes dibenzocicloheptenonas, tal como se describe en el Bull. Soc. Chim. France (1960),
15. página 404. Otro método de preparación es el que se describe más adelante en los ejemplos.
- Los derivados 10-alcóxi-11-halogenados de la fórmula II empleados como compuestos de partida pueden prepararse, por ejemplo, a partir de las correspondientes
20. dibenzocicloheptenonas, por tratamiento con un agente donador de ácido hipohalogenoso (en particular N-bromoacetamida) en presencia de agua. Los mismos compuestos de partida son asequibles también partiendo de las correspondientes
25. epoxi-dihidrodibenzocicloheptenonas, por tratamiento



- 8 -

321534

con un haluro de magnesio (en particular, con bromuro de magnesio).

- Los derivados 10-hidroxi-11-halogenados de la fórmula II obtenidos por estas dos vías pueden transformarse,
5. mediante oxidación (preferentemente por tratamiento con bicromato/ácido sulfúrico, como bicromato sódico/ácido sulfúrico) en los derivados 10-oxo-11-halogenados de la fórmula II, igualmente utilizables como compuestos de partida.

- Más detalles acerca de la preparación de dichos compuestos de partida pueden verse en la parte experimental.
- 10.

Los compuestos de la fórmula II utilizables como materias de partida pueden aminorarse en presencia o ausencia de disolventes.

15. Los compuestos de la fórmula II en que R_6 representa hidroxilo, junto con R_7 , un grupo oxo, se aminan preferentemente en ausencia de disolvente. Los componentes de la reacción se utilizan convenientemente en cantidades más o menos equimolares. De preferencia, la aminación se lleva a cabo con ligero calentamiento hasta unos 80° .
20. Con aminas volátiles, es conveniente actuar en sistema cerrado.

La aminación de los compuestos de la fórmula II en que R_6 forma con R_8 un puente de oxígeno, se lleva a cabo preferentemente en condiciones enérgicas. Los dos

321534



1968

5. componentes se hacen reaccionar con ventaja a temperatura entre 100 y 150°C. Es además conveniente añadir a la mezcla reaccional un disolvente, por ejemplo un alcohol (como el alcohol etílico) o éter (como el dioxano). También puede emplearse el agua como medio para la reacción. Con aminas volátiles, se actúa convenientemente en un sistema cerrado, bajo presión.

10. La aminación de los compuestos de la fórmula II de compuestos de la fórmula I, en que R_1 representa hidroxilo, junto con R_2 , un grupo exo.

15. Los compuestos de la fórmula I en que R_1 significa hidroxilo pueden halogenarse y/o acilarse de manera ya de sí conocida. El grupo hidroxilo en posición 10 puede reemplazarse, por ejemplo, por cloro mediante cloruro de tionilo. El derivado 10-cloro-11-amino de la fórmula I que se obtiene puede, siempre que R_3 represente un grupo amino monosustituído o insustituído, acilarse para convertirlo en un compuesto 10-cloro-11-acilamino de la fórmula I. Pero el átomo de cloro puede también eliminarse antes de la acilación. De esta manera se obtiene un compuesto 11-amino u 11-acil-amino de la fórmula I.

20. Con la acilación de un compuesto de la fórmula I en que R_1 significa hidroxilo se obtiene, siempre que R_3 signifique un grupo amino monosustituído o insustituído y actuando en condiciones suaves, un derivado 10-hidroxi-11-

25.



321534

acilamino de la fórmula I.

5. El grupo hidroxilo de este compuesto puede cambiarse por halógeno, conservando la configuración estérica, por tratamiento con un agente halogenante (como el cloruro de tionilo).

10. El derivado 10-hidroxilo-11-acilamino de la fórmula I obtenido primariamente por acilación puede transformarse, mediante nueva acilación, en un derivado 10-aciloxi-11-acilamino. El mismo compuesto se obtiene también, en condiciones enérgicas, directamente de un compuesto 10-hidroxilo-11-amino de la fórmula I.

15. Asimismo es posible, siempre que R_3 represente una amina bisubstituida, transformar los compuestos 10-hidroxilo-11-amino de la fórmula III obtenidos en los correspondientes derivados 10-aciloxi-11-amino.

- Las cetonas de la fórmula I obtenidas pueden catalizarse de manera ya de sí conocida; por ejemplo, mediante la acción de alcoholes inferiores o glicoles, en particular alcohol metílico o etilenglicol.

20. Las bases de la fórmula I obtenibles según este invento forman sales tanto con los ácidos inorgánicos como con los ácidos orgánicos; por ejemplo con los ácidos halohídricos (como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido yodhídrico); con otros ácidos minerales (como el ácido



321534

sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico); y con ácidos orgánicos, como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido canfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido salicílico, el

5. ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido mandélico, etc. Sales preferidas son los halohidratos, en particular los clorhidratos. Las sales de adición de ácido se preparan de preferencia en un disolvente inerte, por tratamiento de la base libre con el ácido correspondiente.

10. Los compuestos de la fórmula I pueden aparecer en dos fórmulas epímeras, las cuales se distinguen en la configuración estérica de los substituyentes en el átomo de carbono 10.

De los compuestos de la fórmula II utilizables

15. como materias de partida, el compuesto 10-hidroxi-11-halogenado y el compuesto 10-alcoxi-11-halogenado se presentan en forma trans. Al aminar estos compuestos, se conserva la forma trans.

Los compuestos 10-hidroxi-11-amino trans de la

20. fórmula I obtenidos de este modo pueden, siempre que R_3 presente un grupo amino libre, convertirse de manera ya de sí conocida (por ejemplo, pasando por un compuesto intermedio que contenga un anillo oxazolinico) en los correspondientes compuestos 10-hidroxi-11-amino cis. El compuesto oxa-

25. zolinico que comparece intermediariamente se forma a partir



321534

- del compuesto 10-hidroxi-11-amino trans por N-benzoilación y ciclización consecutiva, con inversión de los sustituyentes en el átomo de carbono 10. Mediante hidrólisis ácida, se escinde el anillo oxazolinico, con formación del correspondiente compuesto 10-hidroxi-11-amino cis.
- 5.
- Si se hace actuar cloruro de tionilo sobre un compuesto 10-hidroxi-11-amino trans de la fórmula I (en el que el grupo amino puede estar monosustituído o bisustituído), el grupo hidroxilo es reemplazado por cloro, con inversión.
- 10.
- De esta manera se obtienen, por ejemplo, a partir de los compuestos 10-hidroxi-11-amino trans los correspondientes compuestos 10-cloro-11-amino cis de la fórmula I.
- Los compuestos de la fórmula I obtenibles según este invento, y sus cetales y sales de adición de ácido, se distinguen por diversas acciones sobre el sistema nervioso. La acción secundaria anticolinérgica es sorprendentemente escasa. Particularmente digna de mención es la excelente acción antidepresora de la 10-hidroxi-11-acetamido-10,11-
- 15.
- dihidro-5H-dibenzo[*a, d*]ciclohepten-5-ona trans y la d,1-11-piperacino-5H,10li-dibenzo[*a, d*]ciclohepten-5,10-diona.
- 20.
- Pueden hallar empleo como medicamentos, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico,



321534

- sólido o líquido, apto para aplicación enteral (por ejemplo, oral) percutánea o parenteral. Para componer los preparados pueden emplearse substancias que no reaccionen con los componentes, como agua, gelatina, gomas, lactosa, almidón,
5. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilen-glicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o
10. cápsulas); forma semisólida (por ejemplo, de pomadas); o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener coadyuvantes, como agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes o emulgentes, sales para
15. modificar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo, pueden contener también, en combinación, otras materias de utilidad terapéutica.

EJEMPLO 1.

20. En un ma_ tras de sulfonación de 200 cc, provisto de termómetro, refrigerador de reflujo y agitador, se mantienen a 150°C y en agitación, durante tres horas, 22,2 g de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a, d]ciclohepten-5-ona y 21,8 g de morfolina. Con ello el epóxido entra
25. completamente en disolución. Después del enfriamiento, se



- 14 -

321534

- concentra la mezcla reaccional a 60°C, bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 20 cc de etanol absoluto (si es preciso, con calentamiento) y se ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico alcohólico. El clorhidrato que se precipita
5. después de la adición de 800 cc de éter absoluto es separado por succión, después de varias horas de reposo, y se lava por tres veces con 100 cc de éter absoluto cada vez. Se disuelve en unos 200 cc de agua y el residuo del filtro, se filtra la solución y se la alcaliniza añadiéndole solución acuosa amoniacal 3-n. Al cabo de algunas horas se separa por succión la base que se ha precipitado y se la lava con agua hasta neutralidad. La d,l-trans-10-hidroxi-11-morfolino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona funde, después de la recristalización en dioxano,
10. a 246-247°C (descomposición).

El epóxido empleado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, de la manera siguiente:

- En un matraz de 1000 cc se agitan intensamente, a la temperatura ambiente, y durante 24 horas, 300 cc de metanol, 8 g de bicarbonato potásico, 82,4 g de 5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona, 41,6 g de benzonitrilo y 50 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de añadir otra vez 41,6 g de benzonitrilo y 50 cc de peróxido de hidrógeno al 30% en 100 cc de metanol, se prosigue la agitación de la mezcla
20. reaccional durante 120 horas. Luego se la trata con 500 cc
- 25.



321534

- de agua y, después de breve agitación a fondo, se filtra y se lava con 300 cc de una mezcla de metanol/ agua 1:1. Se suspende el residuo del filtro en unos 300 cc de solución de bisulfito sódico al 40%, se agita la suspensión a 50°C durante una hora, se la enfría y se la filtra. El residuo del filtro se lava de nuevo con una mezcla de metanol/ agua 1:1 y se seca a 50°C bajo presión reducida. El producto bruto, bien secado, se digiere en unos 500 cc de éter de petróleo de punto de ebullición alto y después se filtra y se seca. La 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona funde, después de la recristalización en acetato de etilo, a 127-130°C.
- La 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-[a,d]ciclohepten-5-ona puede, en las condiciones de reacción que se han descrito en el ejemplo 1, hacerse reaccionar también, por ejemplo, con las siguientes aminas monosustituidas y disustituidas,
- Así se obtiene, por ejemplo:
- empleando N-2-hidroxi-etil-N-etilamina:
clorhidrato de d,l-trans-10-hidroxi-11-N-(2-hidroxi-etil)-N-etil-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 143-147°;



- 16 -

321534

- empleando pirrolidina:
d,1-trans-10-hidroxi-11-pirrolidino-10,11-dihidro-5H-dibenzo-
[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 135°;
5. -empleando bencilamina:
alcohol d,1-trans-10-hidroxi-11-bencilamino-10,11-dihidro-5H-
dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ónico, de punto de fusión
98-100°;
10. - empleando piperidina:
d,1-trans-10-hidroxi-11-piperidino-10,11-dihidro-5H-diben-
zo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 129°;
- empleando isopropilhidrazina:
15. clorhidrato de d,1-trans-10-hidroxi-11-(2-isopropilhidrazino)-
10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto
de fusión 206°;
- empleando piperacina:
20. d,1-trans-10-hidroxi-11-piperacino-10,11-dihidro-5H-diben-
zo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 241-243°
(descomposición);
- empleando p-clorobencilamina:



321534

d,1-trans-10-hidroxi-11-(4-clorobencilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepta[1,4]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 136-137°;

5. - y empleando dietilaminopropilamina:

d,1-trans-10-hidroxi-11-(3-dietilaminopropilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 85-87°.

10. EJEMPLO 2.

Se calientan en baño maría durante 2 horas 3,0 g de d,1-trans-10-hidroxi-11-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona y 1,7 g de piperidina. Después del enfriamiento, la mezcla reaccional que se ha ido solidificando y tomando color anaranjado se trata con 50 cc de benceno y 50 cc de agua y se sacude vigorosamente hasta que todo ha entrado en disolución. Se lava la fase orgánica por tres veces con 50 cc de agua cada vez, se seca sobre carbonato potásico y se ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico

15. déctero, lo que hace que cristalice el clorhidrato bruto. La precipitación se completa añadiendo 200 cc de éter absoluto. Después de varias horas de reposo, se separa por succión el producto de la reacción, se lava con 100 cc de éter absoluto, se le disuelve en una mezcla de 20 cc de agua y 20 cc de etanol y se filtra. El filtrado se alcaliniza.

20. 25.



321534

con amoníaco 3-n. La d,l-trans-10-hidroxi-11-piperidino-10,11-dihidro-5H-dibenzo- α , δ -ciclohepten-5-ona precipitada funde, después de recristalización en metanol, a 129°C.

5. La d,l-trans-10-hidroxi-11-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo- α , δ -ciclohepten-5-ona utilizada en este ejemplo 2 puede prepararse del modo que sigue:

10. Agitando, se disuelven 6,9 g de N-bromoacetamida en una mezcla de 100 cc de dioxano y 50 cc de agua, a la que se han añadido algunos cristales de ácido p-toluensulfónico. A esta solución se agregan, en porciones, 10,3 g de 5H-dibenzo- α , δ -ciclohepten-5-ona. Se prosigue la agitación durante cosa de una hora todavía, hasta que todo ha entrado en disolución. Se deja reposar la solución a la temperatura ambiente, y al cabo de unas 20 horas empieza a precipitarse por cristalización la d,l-trans-10-hidroxi-11-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo- α , δ -ciclohepten-5-ona. Se separa la cetona por filtración y se la lava con 50 cc de agua. Después de la recristalización en acetato de etilo/ciclohexano, el producto funde a 149°C.

20. De las aguas madres y de las lavazas pueden aislarse, mediante extracción con éter, otras porciones de este compuesto. El mismo compuesto se obtiene, partiendo de la 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo- α , δ -ciclohepten-5-ona, por la vía siguiente:

25. En un matraz redondo de 4 tubuladuras y 5 litros de capacidad, provisto de agitador, refrigerador, tubo de

321534



- admisión de gas y embudo de goteo, se recubren 6 g de bolas duras de magnesio con 100 cc de éter absoluto. Después de añadir un gramo de yodo, se instilan, bajo capa de nitrógeno y agitando, algunas gotas de una solución de 48 g de 1,2-
5. dibromometano en 600 cc de éter absoluto, hasta que está en marcha la reacción. El aflujo de la solución se ajusta de modo que la mezcla reaccional hierva moderadamente. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo durante una hora más, con lo cual se produce la disolución de todo el magnesio.
10. A continuación se agrega a la mezcla, en un charro, una solución de 50 g de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona en 4500 cc de éter absoluto. Se calienta la mezcla reaccional en condiciones de reflujo, primeramente durante 10 horas y, después de agregar 100 cc
15. de dioxano, durante 5 horas más. Después del enfriamiento, se separa por succión el complejo de dioxano y bromuro de magnesio y se le lava con 500 cc de éter absoluto. Se evapora el filtrado bajo presión reducida, hasta sequedad, y se disuelve el residuo en unos 150 cc de acetato de etilo. Se
20. filtra la solución y, a temperatura de ebullición, se la trata con unos 200 cc de ciclohexano hasta que se inicia la turbidez. La *d,l*-trans-10-hidroxil-11-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona pura que cristaliza con el enfriamiento funde a 149°C.



321534

EJEMPLO 3.

- En una autoclave osciladora de acero inoxidable, de 2 litros de capacidad y provista de camisas se depositan 110 g de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona y 1000 cc de amoníaco acuoso (alrededor del 28%) y se sacuden a 110°C durante una hora.
5. Después del enfriamiento, se separa por succión el producto bruto, se le lava con agua en abundancia y se le disuelve, bajo refrigeración, en ácido clorhídrico acuoso 3-n. Se
10. extrae la solución con 200 cc de cloroformo, se la filtra sobre carbón activo y, refrigerando con hielo, se la alcaliniza con amoníaco acuoso 3-n. Se separa por succión la d,1-trans-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona que ha cristalizado y se la lava
15. a fondo con agua. Después de la recristalización en etanol, la base funde a 205-206°C.

EJEMPLO 4.

- En una autoclave de acero inoxidable de 0,3 litros y provista de dispositivo agitador, se depositan 11,1 g de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona, 50 litros de dioxano y 15,5 g de metilamina y se calientan a 110°C y agitando durante 8 horas. Después del enfriamiento, se evaporan bajo presión reducida las porciones volátiles, se
25. disuelve el residuo en alcohol absoluto, se le ajusta a acidez

321534

7 EN



congoc con ácido clorhídrico alcohólico y se predipita con éter el clorhidrato. Para transformarlo en la base libre, se disuelve el clorhidrato en agua y se le alcaliniza con amoníaco acuoso, lo que hace que cristalice la d,l-trans-
5. 10,10-hidroxi-11-metilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona. Al cabo de algunas horas, se separa la base por filtración y se la lava con agua. Después de la recristalización en etanol, la base funde a 198-199°C.

La 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona puede, en las condiciones de reacción que se han descrito en este ejemplo 4, hacerse reaccionar con otras aminas primarias y secundarias. Se obtiene, por ejemplo:

15. - con empleo de dimetilamina
clorhidrato de d,l-trans-10-hidroxi-11-dimetilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona; de punto de fusión 145-148°;

20. - empleando etilamina:
d,l-trans-10-hidroxi-11-etilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 158-159°;

- empleando dietilamina:



321534

clorhidrato de d,l-trans-10-hidroxi-11-dietilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a, d} \end{array} \right]$ ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 169-173°; y

5. - empleando ciclopropilamina:

clorhidrato de d,l-trans-10-hidroxi-11-ciclopropilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a, d} \end{array} \right]$ ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 201-202° (descomposición).

10. EJEMPLO 5.

En un matraz de sulfonación de 1,5 litros de capacidad, provisto de agitador, refrigerador de reflujo, tubo de admisión de gas, termómetro y embudo de goteo, se depositan 47,9 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a, d} \end{array} \right]$ ciclohepten-5-ona (obtenida según el

15. ejemplo 3) y se suspenden en 900 cc de cloroformo. Luego se instila, agitando y a la temperatura ambiente, una solución de 108 g de cloruro de tionilo en 100 cc de cloroformo, con lo cual se produce un ligero calentamiento. Se calienta el

20. reflujo durante una hora, lo que hace que la cetona incluida se disuelva dando coloración parda. Se enfría esta solución y se la vierte sobre 500 g de hielo. Se separa la fase orgánica y se la lava por dos veces con 200 cc de agua cada vez. Las soluciones acuosas y los extractos, combinados,

25. se sacuden con carbón activo, se filtran y, refrigerando con



321534

hielo, se alcalinizan con amoníaco acuoso 3-n. Al cabo de algunas horas se separa por filtración el producto bruto que ha cristalizado y se le lava con agua hasta que está neutro y exento de cloruro. Después de la recristalización en

5. dioxano/etanol, la d,l-cis-10-cloro-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona funde a 155°C.

Tal como se ha descrito en este ejemplo 5, se obtiene de manera análoga:

10. - empleando d,l-trans-10-hidroxi-11-metilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 4):

d,l-cis-10-cloro-11-metilamino-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 165°C (descomposición).

15.

EJEMPLO 6.

En un ma_ tras de sulfonación de 1,5 litros provisto de agitador, termómetro y embudo de goteo, se disuelven 12,0 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenidas según el ejemplo 3) en 600 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría la solución hasta 0°C. A esta temperatura, se añaden a gotas 9 g de trietilamina y seguidamente una solución de 4 cc de cloruro de cloroacetilo en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto.

25. Se agita la mezcla reaccional a 0°C, durante 2 horas, se la



321534

ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico etéreo y, después de agregar 600 cc de éter absoluto, se la filtra. El residuo del filtro se lava con 200 cc de éter absoluto y se concentra el filtrado bajo presión reducida, hasta sequedad. La d,l-trans

5. -10-hidroxi-11-cloroacetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona que queda funde, después de recristalización en etanol acuoso, a 145°C.

De manera análoga se obtiene, por el procedimiento que se ha descrito en este ejemplo 6:

10.

- empleando cloruro de ácido ciclopropilcarboxílico:
d,l-trans-10-hidroxi-11-ciclopropilcarbonilamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 171°C (benceno),

15.

y

- empleando cloruro de ácido beta-cloropropiónico:
d,l-trans-10-hidroxi-11-(3-cloropropionamido)-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 183-184°C (benceno).

20.

EJEMPLO 7.

Se disuelven en 2000 cc de cloroformo 12,0 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 3) y se trata la solución con 7,1 g de cloruro de benzoilo,

25.



321534⁷ ENL

- 50 cc de lejía de sosa cáustica 1-n y 250 cc de agua.
Se sacude la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se separa la fase orgánica, se la lava con 500 cc de agua, 500 cc de ácido clorhídrico 0,1-n y,
5. por tres veces, con 500 cc de agua cada vez; se la seca sobre cloruro cálcico, se la filtra y se la evapora bajo presión reducida hasta sequedad. La d,l-trans-hidroxi-11-benzamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona que queda funde, después de recristalización en
10. metanol acuoso, a 160°C.

De manera análoga se obtiene, por el procedimiento que se ha descrito en este ejemplo 7:

- empleando cloruro de 2-metilpropionilo:

15. d,l-trans-10-hidroxi-11-(2-metilpropionamido)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 225-226°C.

- A partir de la d,l-trans-10-hidroxi-11-metilamino-
20. -10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 4) se obtiene, de manera análoga:

- con empleo de cloruro de beta-cloropropionilo:

- d,l-trans-10-hidroxi-11-(N-metil-N-3-cloropropionamido)-
25. -10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 207°C (descomposición).



321534

A partir de la d,1-bis-10-cloro-11-metilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 5) se obtiene, de manera análoga:

5. - con empleo de cloruro de beta-cloropropionilo:
d,1-cis-10-cloro-11-(N-metil-N-3-cloropropionamido)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 135-136°C.

10. EJEMPLO 8.
En un matraz de Erlenmeyer de 300 cc se disuelven 6,8 g de d,1-cis-10-cloro-11-metilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 5) en 100 cc de piridina absoluta y, enfriando con hielo,
15. se trata la solución a gotas con 2,3 g de cloruro de ácido propiónico. Después de 24 horas de reposo a la temperatura ambiente, se vierte en hielo la mezcla reaccional y, agitando y refrigerando, se la acidifica con ácido sulfúrico 3-n. Se separa por filtración la d,1-cis-10-cloro-11-(N-metil-N-
20. -propionamido)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona que se precipita y se la lava con agua hasta neutralidad. Después de la recristalización en etanol, el compuesto funde a 174-175°C (descomposición).



321534

EJEMPLO 9.

- 15 cc de cloruro de tionilo redestilado se tratan en pequeñas porciones con 8,5 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-benzamido-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4]dien-5-ona, (obtenida según el ejemplo 7), mientras se agita y refrigera. A cada porción se aguarda a que todo esté disuelto. A continuación se calienta la mezcla reaccional a 50-55°C en condiciones de reflujo, durante 2 1/2 horas, y después del enfriamiento se la vierte en 400 cc de éter absoluto. Al cabo de 6 horas
10. se separa por filtración el clorhidrato de d,l-cis-2-fenil-3a,12b-dihidro-5H-dibenzo[3,4; 6,7]ciclohept[1,2-d]oxazol-8-ona formado, se le lava por tres veces con 50 cc de éter absoluto cada vez, y sin ulterior purificación, se le calienta en condiciones de reflujo con 30 cc de ácido clorhídrico 3-n,
15. durante 5 horas. Después del enfriamiento, se separa por filtración el ácido benzoico segregado y, agitando y refrigerando, se alcaliniza el filtrado con amoníaco 3-n. Al cabo de algunas horas se prepara por filtración la d,l-cis-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-
20. ona que se ha precipitado en forma cristalina y se la lava por tres veces con 50 cc de agua cada vez. Después de recristalización en etanol, la base funde a 178-179°C.

EJEMPLO 10.

25. Se disuelven en 100 cc de ácido acético 3-n 12,0 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo



321534

- [a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 3)
y se filtra la solución. El filtrado se trata con 10 g
de anhídrido acético y se calienta diez minutos en baño
de vapor. Al cabo de 24 horas de reposo se separa por fil-
5. tración la d,l-trans-10-hidroxi-11-acetamido-10,11-dihidro-
5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona que se ha precipitado con
el enfriamiento y se la lava con agua hasta neutralidad.
Después de recristalización en etanol acuoso, la base funde
a 217°C.
10. De manera análoga se obtiene, por el procedimiento
que se ha descrito en el ejemplo 9:
- con empleo de d,l-trans-10-hidroxi-11-metilamino-10,11-
dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según
15. el ejemplo 4):
d,l-trans-10-hidroxi-11-(N-metil-N-acetamido-10,11-dihidro-5H-
dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 256-258°C
(descomposición); y
 - 20. - con empleo de d,l-cis-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-
dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 9):
d,l-cis-10-hidroxi-11-acetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo
[a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 197-198°C.



321534

EJEMPLO 11.

5. Se calientan en reflujo durante 20 minutos, 2,4 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 3) y 5 g de anhídrido acético. Después del enfriamiento, se trata con 10 cc de agua la solución obtenida. Al cabo de varias horas de reposo, se separa por filtración la d,l-trans-10-acetoxi-11-acetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona que se ha precipitado y se la lava con agua. Después de cristalización en etanol, el compuesto funde a 219-220°C.

10. De manera análoga se obtiene por el procedimiento que se ha descrito en este ejemplo 11:

15. - con empleo de d,l-trans-10-hidroxi-11-metilamino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 4):

d,l-trans-10-acetoxi-11-N-metilacetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona, de punto de fusión 142-145°C.

- 20.

EJEMPLO 12.

Se disuelven en 200 cc de ácido fórmico al 25% 12,0 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 3)



- 30 -

321534

- se filtra la solución, se la trata con 50 cc de anhídrido acético y se la calienta durante 15 minutos en baño de vapor. Después del enfriamiento se trata la mezcla reaccional con 100 cc de agua. Al cabo de varias horas de reposo, empieza
5. a separarse por cristalización la d,l-trans-10-hidroxi-11-formamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona. Se deja reposar el compuesto 24 horas a la temperatura ambiente, se le separa por filtración y se le lava con agua hasta neutralidad. Después de recristalización en etanol
10. acuoso, este compuesto funde a 205-206°C.

EJEMPLO 13.

- En un matraz redondo de 50 cc, se depositan 6 cc de cloruro de tionilo destilado y agitando y refrigerando,
15. se tratan paulatinamente con 2,8 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-acetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 10). Después de cada adición se aguarda a que todo esté disuelto. A continuación se calienta la mezcla reaccional a 50-55°C y en condiciones de
20. reflujo, durante 2 1/2 horas, y luego se la enfría y se la vierte en 150 cc de éter absoluto. La d,l-trans-10-cloro-11-acetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona que se separa en forma cristalina, funde, después de recristalización en etanol, a 205-206°C (descomposición).
- 25.



321534

EJEMPLO 14.

- En un matraz redondo de 50 cc, que tiene aplicado un tubo ascendente, se calientan en condiciones de reflujo, durante 5 horas, 3,2 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-cloroacetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 6), 1,8 g de piperidina y 20 cc de tolueno. Después del enfriamiento se agregan 20 cc de agua. Se lava la fase orgánica por 5 veces con 20 cc de agua cada vez, se la seca sobre carbonato potásico y se la filtra.
10. El filtrado se ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico etéreo, lo que hace que cristalice el clorhidrato bruto.

- La precipitación se completa mediante la adición de 150 cc de éter absoluto y al cabo de algunas horas se filtra. El residuo higroscópico del filtro se lava todavía por tres veces con 50 cc de éter absoluto cada vez y se disuelve en unos 20 cc de metanol acuoso. La base libre se libera por adición de amoníaco acuoso 3-n hasta reacción alcalina y se hace cristalizar mediante calentamiento. Después de recristalización en metanol acuoso, la d,l-trans-10-hidroxi-11(1-piperidin-acetamido)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona funde a 90-91°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 15.

- En un matraz de Erlenmeyer de 6 litros, se disuelven con calentamiento 13,0 g de d,l-cis-10-cloro-11-
- 25.



321534

- amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 5) en 3600 cc de etanol, al 95% aproximadamente. Se filtra la solución y, después de añadir 1,5 g de carbón paladiado al 5%, se la hidrogena a
5. la temperatura ambiente y con saculamiento. Al cabo de unas 2 horas se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (1 mol). Se separa del catalizador la solución y se evapora ésta bajo presión reducida, hasta sequedad. Se disuelve el residuo, con calentamiento, en 40 cc de etanol, se filtra
 10. la solución y se la alcaliniza con solución amoniacal 3-n. La *d,l*-10-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona que cristaliza con el enfriamiento, funde, después de recristalización en etanol, a 146°C.

- A partir de este compuesto se obtiene, por el
15. procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 10, la *d,l*-10-acetamido-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona.

EJEMPLO 16.

20. Se incorporan 3,0 g de *d,l*-11-bromo-5H,10H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-10-diona a 2,2 g de N-metilpiperazino. La reacción se inicia enseguida, con calentamiento. Se calienta la mezcla reaccional otras dos medias horas en baño maría y luego se enfría - se trata con 20 cc de benceno
25. y 20 cc de agua, lo que hace que, después de enérgico sacu-



321534

- dimiento, entre todo en disolución. Se lava la fase bencénica 5 veces con 20 cc de agua cada vez, se la seca sobre carbonato potásico y se la trata con ácido clorhídrico etéreo, hasta reacción ácida congo, en cuyo momento cristaliza el clorhidrato. Se completa la precipitación por medio de la adición de 200 cc de éter absoluto. Al cabo de algunas horas, se aísla el clorhidrato de d,l-11-(4-metil-piperazino)-5H,10H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5,10-diona, que después de reprecipitación en etanol/éter, funde a 271°C (descomposición).
10. Por el procedimiento que se describe en este ejemplo 16, se obtiene, de manera análoga:

- con empleo de piperazina:

- clorhidrato de d,l-11-piperazino-5H,10H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5,10-diona, de punto de fusión 291-292°C (descomposición).
- 15.

La d,l-11-bromo-5H,10H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5,10-diona utilizada como compuesto de partida pueda prepararse, por ejemplo, de la manera siguiente:

20. Se enfrían hasta 0°C 3,0 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 2), 1,7 g de bicromato sódico (+2 H₂O) y 10 cc de ácido acético glacial y se tratan a dicha temperatura con una mezcla, enfriada con hielo, de 1,3 cc de
25. ácido sulfúrico concentrado, y 0,6 cc de agua. Al cabo de 12



- 34 -

321534

horas de agitación, se trata la mezcla reaccional con 25 cc de agua. Luego se separa por filtración la d,l-11-bromo-5H,10H-dibenzo/[a,d]-ciclohepten-5,10-diona que se ha precipitado y se la lava por 3 veces con 25 cc de agua cada vez. Después de recristalización en metanol, el compuesto funde a 172°C.

EJEMPLO 17.

- Se calientan en condiciones de reflujo, durante
10. 15 minutos, 1,5 g de d,l-trans-10-hidroxi-11-piperidino-10,11-dihidro-5H-dibenzo/[a,d]-ciclohepten-5-ona (obtenida según el ejemplo 2) con 5 cc de anhídrido acético. Después del enfriamiento, se vierte la solución, agitando, en 50 cc de agua y se la alcaliniza con amoníaco 3-n. Al cabo de
 15. algunas horas se separan por filtración los cristales que se han segregado y se los lava con agua hasta neutralidad. Después de recristalización en metanol, la d,l-trans-10-acetoxi-11-piperidino-10,11-dihidro-5H-dibenzo/[a,d]-ciclohepten-5-ona funde a 145°C.
 - 20.

EJEMPLO 18.

Preparación de cápsulas de la composición:



321534

	clorhidrato de d, l-11-piperacino-5H, 10H-diben-	
	zo / a, d / ciclohepten-5, 10-diona	120 mg
	manitol	110 mg
	talco	5 mg
5.		<u>125 mg</u>

Se mezcla homogéneamente la materia activa con el talco y el manitol, se pasa la mezcla por un tamiz nº 5 (luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente) y se la vuelve a mezclar. Luego se la envasa en cápsulas de gelatina del tamaño nº 4.

EJEMPLO 19.

Preparación de grageas de la composición:

15.	d, l-trans-10-hidroxi-11-acetamido-10, 11-dihidro-	
	-5H-dibenzo / a, d / ciclohepten-5-ona	25 mg
	manitol	100 mg
	almidón de maíz	20 mg
20.	talco	5 mg

Se mezcla la materia activa con el manitol y se pasa la mezcla por un tamiz nº 5 (luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente). Con el almidón de maíz se prepara un engrudo acuoso al 10% y se combina éste homogéneamente con



321534

la materia activa mezclada con el manitol. Se pasa la pasta, ligeramente húmeda, por un tamiz nº 3 (luz de mallas, 1,0 mm aproximadamente) y el granulado obtenido se seca y, después de añadirle el talco, se prensa en núcleos biconvexos 5. de 150 mg de peso.

Estos núcleos pueden recubrirse con una capa de azúcar de la manera ordinaria, por grageado.

= . =



ST ET

321534

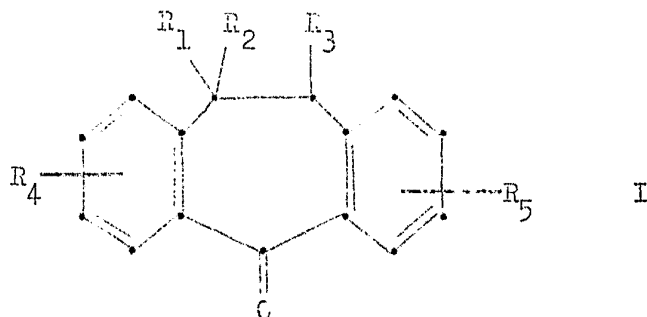
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 232/65 del 8 de enero de 1965.

5.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de dihidrodibenzociclohepteno, de la fórmula general

10.



15.

donde

20.

R₁ significa hidrógeno, hidroxilo, aciloxi o halógeno, y

R₂ significa hidrógeno



321534

(o bien

R_1 y R_2 juntos, significan un grupo oxo).

R_3 significa un grupo amino y

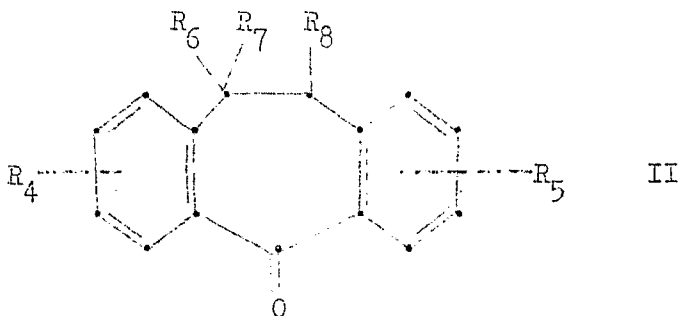
R_4 y R_5 significan hidrógeno, halógeno, alquilo, tri-

5. fluorometilo, alcoxi, alquiltio, acilo, sulfamilo o alquilsulfamilo,

así como de cetales y/o sales de adición ácidas de estos compuestos, que se caracteriza por hacerse reaccionar con una amina un compuesto de la fórmula general

10.

15.



20. donde

R_4 y R_5 tienen el significado expuesto antes,

R_6 representa hidroxilo,

R_7 representa hidrógeno,

R_8 representa halógeno, y

25.

R_6 y R_7 juntos, representan un grupo oxo, o bien

R_6 y R_8 juntos, representan un puente de oxígeno,



17 ENE. 1954

321534

o un cetal de este compuesto; y después, si se desea y por el orden de sucesión que se quiera, acilarse el grupo hidroxil del producto de la reacción o transformarse en un substituyente halógeno o en hidrógeno, acilarse, si se quiere, el grupo amino, cetalizarse, si se quiere, los productos y transformarse éstos, si se quiere, en sales de adición de ácido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por tratarse con un agente de halogenación un derivado 10-hidroxil-11-amino de la fórmula I.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por deshalogenarse por vía reductiva el derivado 10-halo-11-amino de la fórmula I obtenido.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por acilarse el derivado 11-amino de la fórmula I obtenido.

20.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por acilarse el derivado 10-halo-11-amino de la fórmula I obtenido.



321534

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por acilarse el grupo hidroxilo y/o el grupo amino de un derivado 10-hidroxilo-11-amino de la fórmula I.

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por halogenarse el derivado 10-hidroxilo-11-acilamino de la fórmula I obtenido.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el derivado 10-hidroxilo de las fórmulas I o II, que se halla en forma trans, se convierte, por epimerización, en el respectivo derivado 10-hidroxilo-cis o 10-halógeno cis.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar con piperidina o con bencilamina 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar con amoníaco 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona y por tratarse con anhídrido de ácido acético la 10-hidroxilo-11-amino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona obtenida.



321534

11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar con piperacina 11-bromo-5H,10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5,10-diona.
5. 12. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que el grupo hidroxilo de la d,l-trans-10-hidroxi-11-amino (o metilamino) -10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona se cambia, con epimerización, por halógeno y la d,l-cis-10-cloro-11-amino (o metilamino) -10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona obtenida se hace reaccionar con cloruro de beta-cloropropionilo o se deshalogena reductivamente y se trata con anhídrido acético.
- 10.
13. Procedimiento para la preparación de compuestos de dihidrodibenzociclohepteno.
- 15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 de enero de 1966.

P. a.

JAIMÉ ISERN

P. P.