

328702

-5



328702

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: FARMOCHIMICA CUTOLO-CALOSI S.p.A.

Residencia: Via Pietro Castellino 111, Casella Postale 332 - Napóles - Italia.

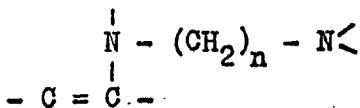
Enunciado: "UN METODO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE DIBENZOSUBERENO".

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense nº 486.578 del 6 de julio de 1.965

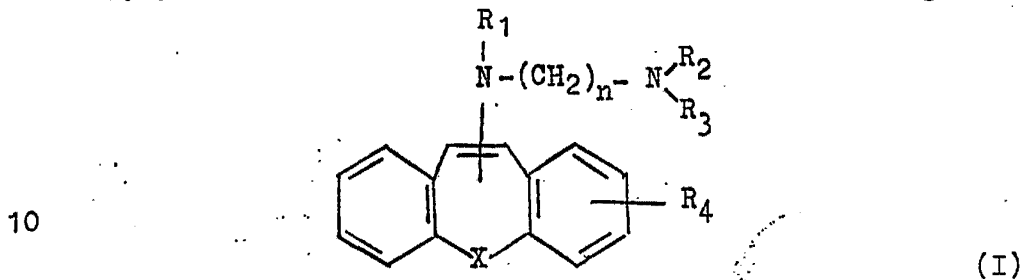


328702

1 Este invento se refiere a nuevas en-aminas que poseen el grupo:

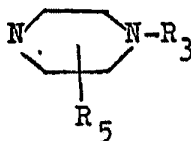


5 Más particularmente, los nuevos compuestos del presente invento son derivados de dibenzosubereno de fórmula general:



15 donde R₁ y R₂ son grupos alquilo inferiores de 1 a 4 átomos de carbono que pueden formar con los dos átomos de nitrógeno, cuando n es 2, un anillo de piperazilo; R₃ es hidrógeno, alquilo, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -CH₂CH-CH₂ (with a double bond between the two CH₂ groups), cianoetilo, clorofenilo, etoxietilo, etilacetamida, fenilo, bencilo, me
 20 toxifenilo, bencilo sustituido, aralquilo, alcoxi, carboalcoxi, hidroxialquilo y grupos éter y éster; y R₄ es hidrógeno, cloro, bromo, u otro halógeno, alquilo inferior, metoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, trifluormetilo y otros diversos sustituyentes; y n es un número entero bajo.

25 R₁ y R₂ juntos pueden formar un anillo heterocíclico con los dos átomos de nitrógeno a los cuales van unidos, tal como piperazilo, que a su vez puede tener diversos sustituyentes en el átomo de nitrógeno o en el propio anillo, como por ejemplo:



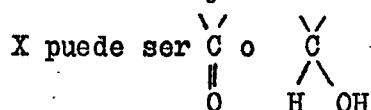
30 en cuyo caso R₃ y R₅ pueden ser hidrógeno, alquilo,

328702 -5



1 -CH₂-CH=CH₂, -CH₂C=CH, -CH₂CH^{CH₂}-CH₂, cianoetilo, clorofe-
nilo, etoxietilo, etilacetamida, fenilo, bencilo, metoxife-
nilo, bencilo sustituido, aralquilo, alcoxi, carboalcoxi,
hidroxialquilo, ésteres, éteres y otros diversos grupos.

5 En los ejemplos específicos que siguen se ilustran varios
de tales sustituyentes.



10 Las sales de adición con ácido y las de amonio cuaterna-
rio de los compuestos también están incluidas dentro de
los límites de la invención.

Los compuestos que poseen la fórmula general indicada
anteriormente son útiles para muchos fines, que dependen
de los sustituyentes particulares representados por R₁,
15 R₂, R₃, R₄ y X. Una aplicación importante es su empleo co-
mo compuestos intermedios para la preparación de otros com-
puestos orgánicos y especialmente de compuestos con una ac-
tividad farmacológica suficientemente elevada para hacer-
los útiles principalmente como agentes terapéuticos. Los
20 compuestos cubiertos por la invención son farmacológicamen-
te activos, especialmente como anti-hipertensores, sedan-
tes, miorelajantes, anestésicos locales, analgésicos, anti-
piréticos y espasmolíticos u otras acciones fisiológicas
importantes.

25 Las en-aminas son compuestos peculiares y por lo tanto
se consideran como una clase aparte de compuestos nitrogena-
dos y no como simples derivados de aminas. Se han dedicado
detalladas revisiones a las en-aminas (ver por ejemplo
Szmuszkowicz, Jr., Enamines, páginas 1-110 en: Raphael, R.
30 A., Taylor, E. C. y Wynberg, H., Advances in Organic Che-

328702

-5



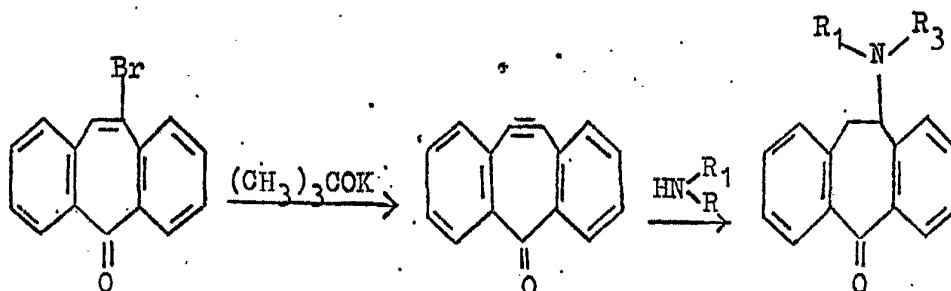
1 mistry: Methods and Results, Volumen 4, Interscience Pu-
blishers, New York (1963)) en las cuales se describen la
estructura y la reactividad de estos compuestos.

5 Las en-aminas sufren fácilmente descomposición hidro-
lítica en medio ácido con la formación de un compuesto ce-
tónico y separación del grupo amino. Uno de los compuestos
más activos del presente invento, el del Ejemplo 1 que tie-
ne actividad hipotensora, se hidroliza fácilmente a diceto-
na. Sin embargo, esta dicetona no posee actividad farmacoló-
10 gica. De ello se deduce que el compuesto no se metaboli-
za in vivo a la dicetona sino que se transforma de alguna
otra manera. Otra propiedad peculiar de las en-aminas es
la facilidad con que pueden alquilarse o acilarse. Tal al-
quilación y acilación puede ser una etapa preliminar en el
15 metabolismo de los compuestos del presente invento. Es muy
probable que la presencia de la función oxigenada polar, de-
signada por X en la fórmula general, en la posición 5 del
anillo tricíclico modifique la interacción droga-receptor,
tanto más cuanto que parece que este grupo es esencial pa-
20 ra la actividad hipotensora.

Los compuestos de la invención en los cuales X en la
fórmula general es =C=O pueden prepararse por uno de los
métodos generales siguientes:

Método A

25



30

328702

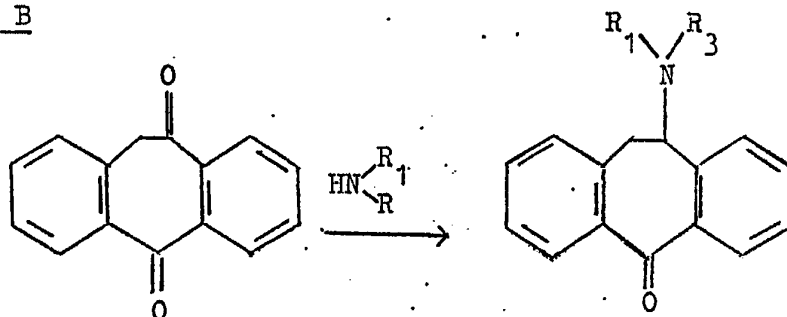


1 En la reacción anterior también puede emplearse una
cantidad equivalente en moles de una base adecuada tal co
mo amida sódica, alcoholato sódico o potásico, o una base
orgánica terciaria tal como trietilamina, alquilpiperidi-
5 na, o una base fuerte del tipo de cambio aniónico.

Después las sustancias reaccionantes se disuelven o sus-
penden en una cantidad suficiente de éter etílico anhidro
u otro disolvente no polar anhidro tal como dioxano o un
hidrocarburo aromático, alicíclico o alifático (benceno,
10 tolueno, ciclohexano, pentano, hexano, etc.) y la mezcla
de reacción se mantiene a una temperatura comprendida en-
tre 15° y 50°C durante un período de tiempo comprendido en-
tre 3 y 24 horas.

Método B

15



20

Las sustancias reaccionantes se disuelven en una canti-
dad adecuada de benceno anhidro u otro disolvente no polar,
no miscible con el agua, tal como tolueno y la mezcla se
calienta a reflujo de 5 a 24 horas.

25

Se separa el agua de la mezcla de reacción y la fase
orgánica separada se extrae con ácido maleico 0,1 N o una
concentración equivalente de un ácido débil insoluble en
los disolventes antes mencionados, tal como ácido cítrico
o tartárico.

30

Haciendo reaccionar los 5-ona derivados con NaBH_4 , u

328702



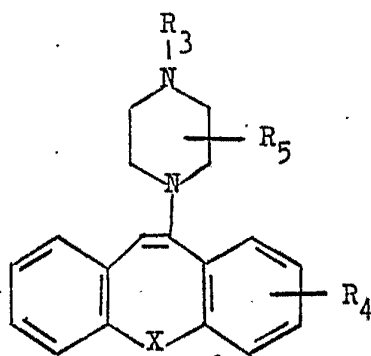
1 otro agente reductor adecuado tal como alcóxidos de alumi-
nio, y alcohol en solución bencénica o toluénica (reducción
de Meerwein-Ponndorf) se obtienen los 5-ol derivados (X =
-CHOH).

5 Por los datos obtenidos en los compuestos que han sido
sintetizados y seleccionados, con dosis de 0,1 a 0,5 mili-
gramos por kilogramo de peso del cuerpo, administradas por
vía oral, se obtiene una actividad hipotensora muy marcada.
A dosis comprendidas entre 1 y 15 miligramos por kilogramo,
10 se observa una reducción pronunciada en la motilidad espon-
tánea y en la actividad miorelajadora, anestésica local,
analgésica, anti-inflamatoria, reductora de la temperatura
del cuerpo y antipirética. In vitro se observa una marcada
actividad espasmolítica.

15 Para indicar más claramente la naturaleza de algunos
de los sustituyentes unidos a la porción básica, damos las
siguientes tablas.

TABLA I

20



25

30

328702

-5



1	X	R ₄	R ₃	R ₅	P.F. °C
	C=O	H	H	H	164 - 166
	C=O	H	CH ₃	H	130 - 132
5	C=O	H	CH ₃	CH ₃	127 - 130
	C=O	Br	CH ₃	H	162 - 164
	C=O	Cl	CH ₃	H	160 - 162,5
	C=O	CH ₃	CH ₃	H	169 - 171
	C=O	H	C ₂ H ₅	H	125,5-128
10	C=O	H	nC ₃ H ₇	H	144 - 145
	C=O	H	CH(CH ₃) ₂	H	117 - 119
	C=O	H	nC ₄ H ₉	H	95 - 98
	C=O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	125 - 126
	CHOH	H	COOC ₂ H ₅	H	161 - 163
15	C=O	H	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	86 - 88
	C=O	H	CH ₂ CONHC ₂ H ₅	H	99 - 102
	C=O	H	CH ₂ CH ₂ CN	H	135 - 137
	C=O	H	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	H	108 - 110
	C=O	H	C ₆ H ₅	H	165 - 167
20	CHOH	H	C ₆ H ₅	H	213 - 214
	C=O	H	para CH ₃ OC ₆ H ₄	H	178 - 180
	C=O	H	meta CH ₃ OC ₆ H ₄	H	137 - 140
	C=O	H	para ClC ₆ H ₄	H	219 - 221
	C=O	H	meta ClC ₆ H ₄	H	156 - 158
25	C=O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	98 - 102
	CHOH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	179 - 181
	C=O	H	COOC ₂ H ₅	H	143,5-145,5

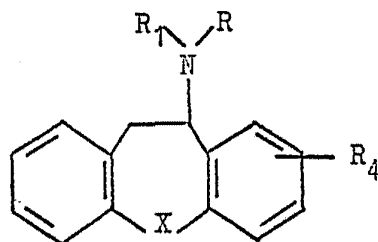
328702



1

TABLA II

5



10

X	R ₁	R	R ₄	P.E./mm
C=O	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	202/0,005
C=O	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	148/0,005
C=O	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	195/0,025
C=O	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	205/0,01

La actividad farmacológica de algunos de los siguientes compuestos se ilustran en las tablas siguientes:

15

TABLA III

Motilidad espontánea en ratones (método de Dews)

20

25

Compuesto del	Vía de administración	Dosis	% de reducción de pases
Ejemplo 1	oral	1/30 DL ₅₀	- 100
Ejemplo 2	oral	1/5 DL ₅₀	- 73
Ejemplo 5	oral	1/5 DL ₅₀	- 88
Ejemplo 8	oral	1/10 DL ₅₀	- 89
Ejemplo 10	oral	1/10 DL ₅₀	- 95
Ejemplo 13	oral	1/10 DL ₅₀	- 93
Ejemplo 14	oral	1/5 DL ₅₀	- 98
Ejemplo 15	oral	1/10 DL ₅₀	- 83

30

328702 -5



1

TABLA IV

Actividad analgésica (método de la placa caliente)

Compuesto del	Vía de administración	Dosis	Aumento de tiempo
5 Ejemplo 1	oral	1/30 DL ₅₀	+ 240 %
Ejemplo 5	oral	1/5 DL ₅₀	+ 275 %
Ejemplo 6	oral	1/10 DL ₅₀	+ 298 %
Ejemplo 7	oral	1/10 DL ₅₀	+ 398 %
Ejemplo 8	oral	1/10 DL ₅₀	+ 278 %
10 Ejemplo 10	oral	1/10 DL ₅₀	+ 309 %
Ejemplo 11	oral	1/10 DL ₅₀	+ 262 %
Ejemplo 13	oral	1/10 DL ₅₀	+ 293 %
Ejemplo 14	oral	1/10 DL ₅₀	+ 420 %
Ejemplo 15	oral	1/10 DL ₅₀	+ 283 %

15

TABLA V

Actividad anti-inflamatoria en ratas (método de Wilhelmi)

Compuesto del	Vía de administración	Dosis	% de reducción después de horas
20 Ejemplo 1	oral	1/8 DL ₅₀	25 (4 horas)
Ejemplo 5	oral	1/5 DL ₅₀	50 (8 horas)
Ejemplo 6	oral	1/10 DL ₅₀	55 (4 horas)
Ejemplo 7	oral	1/10 DL ₅₀	28 (4 horas)
Ejemplo 8	oral	1/10 DL ₅₀	15 (8 horas)
25 Ejemplo 10	oral	1/10 DL ₅₀	54 (4 horas)
Ejemplo 11	oral	1/10 DL ₅₀	58 (4 horas)
Ejemplo 13	oral	1/10 DL ₅₀	66 (4 horas)
Ejemplo 14	oral	1/10 DL ₅₀	78 (4 horas)
Ejemplo 15	oral	1/10 DL ₅₀	37 (4 horas)

30

328702



1

TABLA VI

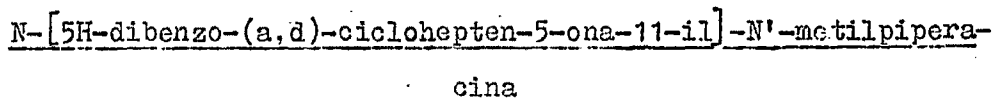
Actividad hipotensora en gatos

	Compuesto del	Vía de administración	Dosis	% de reducción de la presión
5	Ejemplo 1	intravenosa	0,1 mg/kg	40
	Ejemplo 2	oral	1 mg/kg	15
	Ejemplo 6	intravenosa	0,1 mg/kg	25
	Ejemplo 7	intravenosa	0,1 mg/kg	45
	Ejemplo 8	intravenosa	0,1 mg/kg	37
10	Ejemplo 10	intravenosa	0,1 mg/kg	19
	Ejemplo 11	intravenosa	0,5 mg/kg	13
	Ejemplo 13	intravenosa	0,1 mg/kg	38
	Ejemplo 14	intravenosa	0,1 mg/kg	35
	Ejemplo 15	intravenosa	0,1 mg/kg	38
	Ejemplo 25	intravenosa	0,5 mg/kg	33
15	Ejemplo 27	oral	1,0 mg/kg	17

La preparación de los nuevos compuestos del presente invento quedará ilustrada por los siguientes Ejemplos. Los puntos de fusión se dan sin corregir a menos que se indique lo contrario.

20

Ejemplo 1



25

Sobre una solución de 0,750 g de potasio en 12 cc de alcohol butílico terciario anhidro y 20 cc de éter anhidro se añade una solución de 2,05 g (7,1 milimoles) de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona (Treibs, W. y Klinkhammer, H. J., Ber. 84, 671 (1951)) y 12 g (12 cc = 120 milimoles) de N-metilpiperacina recién destilada en 50 cc de éter anhi-

30

328702 -5



1 dro. La solución roja oscura se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas, se vierte en agua y se extrae con éter. La solución etérea se lava 3 veces con agua destilada. La capa orgánica separada se seca sobre sulfato sódico
5 anhidro, se filtra y se destila a vacío de trompa de agua. Se obtiene un residuo sólido amarillo (2,29 g) que se recristaliza en etanol dando 1,7 g de cristales amarillos de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-metilpiperacina con un punto de fusión de 130° a 132°C.

10 Espectro ultravioleta en EtOH $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 28.000$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.200$

Sobre la solución de 1,490 g de ácido maleico en 5 cc de etanol se añade una solución de 3,5 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-metilpiperacina en 10 cc
15 de etanol. Se añaden 30 cc de éter anhidro y la solución se deja durante la noche a 4°C. Se filtra el precipitado cristalino, se lava con 5 cc de éter anhidro frío y se seca a la temperatura ambiente a una presión de 0,01 mm de Hg.

La sal cristalina amarilla maleato de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-metilpiperacina (4,170 g)
20 se obtiene con un punto de fusión de 178° a 180°C.

Espectro ultravioleta en EtOH $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu; \epsilon = 29.100$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.200$

El mismo compuesto se obtiene por el siguiente procedimiento: Se calienta a reflujo durante 16 horas 1 g de
25 5H-5,11-dicetodibenzo-(a,d)-ciclohepteno y 1 g de N-metilpiperacina disueltos en 10 cc de benceno anhidro. El agua se elimina de forma continua con un borboteador Dean-Stark. La solución fría se reparte entre benceno y agua. La fase orgánica separada se extrae con ácido maleico 0,1 N y se des-
30

328702



1 precia. La capa acuosa se alcaliniza con NaOH 2N. El preci-
pitado sólido amarillo se extrae con éter. La capa etérea
se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato
5 (1 g) se cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión de
128° a 132°C, siendo idéntico al compuesto obtenido por el
método anterior. No se produce depresión del punto de fusión
cuando se mezclan los cristales y los espectros infrarrojo
y ultravioleta son idénticos.

10

Ejemplo 2

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ol-11-il]-N'-carbetoxi-
piperacina

Se disuelven en 30 cc de tolueno 0,71 g de carbetoxi-
piperacina y 1 g de 5H-10,11-dihidrodibenzo-(a,d)-ciclohepten-
15 5,10-diona y se calienta a reflujo durante 16 horas. La solu-
ción fría se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro y se evapora. El residuo oleoso se disuelve en 60 cc de
metanol y se añade lentamente sobre una suspensión de 1 g de
NaBH₄ en 10 cc de metanol. La mezcla se deja en reposo 1 ho-
20 ra a la temperatura ambiente, se vierte cuidadosamente sobre
hielo machacado y se extrae con benceno. La capa orgánica se
lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico
anhidro y se separa el disolvente por destilación. El residuo
25 sólido (0,9 g) se cristaliza en etanol y tiene un punto de
fusión de 161° a 163°C.

Espectro ultravioleta en EtOH $\lambda_{\text{max}} = 295 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 13.800$

Ejemplo 3

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-fenilpipe-
racina

30

Sobre una solución de 11,17 g de potasio en 180 cc de

328702



1 butanol terciario anhidro y 290 cc de éter anhidro se añaden 31,8 g (111 milimoles) de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona. Después de 10 minutos de agitación a la temperatura ambiente se añade lentamente una solución de
5 84 g (518 milimoles) de N-fenilpiperacina en 200 cc de éter anhidro y se continúa agitando. El color de la solución cambia de rojo a amarillo y aparece un precipitado amarillo. Se añaden 200 cc de éter anhidro y después de 5 horas se añaden cuidadosamente 200 cc de agua. La mezcla se extrae
10 con acetato de etilo. La fase orgánica se extrae con agua, se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se destila a presión reducida (trompa de agua). El residuo amarillo cristalizado en cloroformo/metanol da 35,6 g de producto con un punto de fusión de 165° a 167°C.
15 Espectro ultravioleta en EtOH $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 39.250$
 $\lambda_{\max} = 316 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.800$

Ejemplo 4

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ol-11-11]-N'-bencilpiperacina

20 Sobre una solución enfriada con agua y hielo de 4 g de NaBH₄ en 100 cc de metanol se añaden gota a gota 5 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-11]-N'-bencilpiperacina disueltos en 100 cc de metanol y 50 cc de tetrahydrofurano. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 12 horas y se vierte cuidadosamente sobre hielo machacado. Se recoge el precipitado sólido blanco, se disuelve en éter y se lava hasta neutralidad con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.
25 El residuo sólido (3,8 g) se cristaliza en etanol y tiene un
30 punto de fusión de 179° a 181°C.



328702

-5

1 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 298 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 13.200$

Ejemplo 5

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-benzilpiperacina

5 Sobre una solución de 10,12 g de potasio en 162 cc de butanol terciario y 270 cc de éter anhidro se añaden 27 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y a continuación 83,2 g de bencilpiperacina. La solución de color rojo oscuro se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas. Después

10 de añadir cuidadosamente 200 cc de agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua hasta que su pH es nueve y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida (trompa de agua). Por cristalización del residuo en éter se obtienen 11 g de

15 cristales amarillos con un punto de fusión de 97° a 102°C. Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.300$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.400$

Ejemplo 6

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-etilpiperacina

20 Sobre una solución de 1,08 g de potasio en 16 cc de butanol terciario anhidro y 28 cc de éter anhidro se añade una solución de 3,08 g (10,8 milimoles) de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y 3,7 g (33 milimoles) de

25 etilpiperacina en 80 cc de éter anhidro. La solución de color rojo oscuro se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evapora a presión reducida (trompa de agua) a 40-50°C, se añade cuidadosamente agua sobre el residuo y se extrae con éter. La capa orgánica se lava

30 con agua hasta neutralidad y después se extrae con una solu

328702

-5



1 ción 0,1 M de ácido maleico. Los extractos acuosos combina-
dos se llevan a pH 10 con una solución 2N de carbonato sódico
y se extraen con éter. La capa etérea se lava con agua
hasta neutralidad y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se
5 evapora el disolvente y se obtiene un residuo amarillo
(3,08 g) que por recristalización en etanol tiene un punto
de fusión de 125,5° a 128°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.000$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.200$

10 Sobre una solución de 1,5 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-
ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-etilpiperacina en 10 cc de eta-
nol se añade una solución de 0,566 g de ácido maleico en
5 cc de etanol. Se añaden 60 cc de éter y se deja en reposo
durante la noche a 4°C. Se recoge el precipitado cristalino
15 amarillo, se lava con 5 cc de éter anhidro y se seca a la
temperatura ambiente a una presión de 0,01 mm de Hg. El pro-
ducto tiene un punto de fusión de 167° a 169°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.500$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.000$

20

Ejemplo 7

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-n-propilpiperacina

Sobre una solución de 2,44 g de potasio en 36 cc de
butanol terciario anhidro y 65 cc de éter anhidro se añade
25 una solución de 6,79 g (23,8 milimoles) de 10-bromo-5H-diben-
zo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y 9,17 g (71 milimoles) de N-n-
propilpiperacina en 80 cc de éter anhidro. La solución de co-
lor rojo oscuro se agita a la temperatura ambiente durante
7 horas. Después de añadir cuidadosamente 40 cc de agua, la
30 mezcla se extrae con éter. Se separa la capa etérea y se lava

328702



1 con agua hasta neutralidad y después con una solución 0,1N
 de ácido maleico. Después se despreja la capa orgánica. La
 solución acuosa se alcaliniza con NaHCO₃, se lleva a pH 10
 con NaOH 2N y se extrae con éter. La fase etérea se lava con
 5 agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato sódico anhi-
 dro. Se evapora el disolvente a presión reducida (trompa de
 agua) y se obtiene un residuo sólido amarillo (6,36 g). Re-
 cristalizadas en etanol, las agujas amarillas tienen un pun-
 to de fusión de 144° a 145°C.

10 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 27.700$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.100$

Sobre una solución de 2,17 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-
 ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-n-propilpiperacina en 100 cc
 de etanol anhidro se añade una solución de 0,800 g de áci-
 15 do maleico en 8 cc de etanol anhidro. Se añaden 200 cc de
 éter anhidro y la solución se deja en reposo durante la no-
 che a 4°C. Se recoge el precipitado cristalino, se lava con
 10 cc de éter frío y se seca a la temperatura ambiente a
 0,01 mm de Hg. Los cristales amarillos tienen un punto de
 20 fusión de 164° a 166°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 29.000$
 $\lambda_{\max} = 317 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.380$

Ejemplo 8

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-n-butylpi-
 25 peracina

Sobre una solución de 1,68 g de potasio en 25 cc de
 butanol terciario anhidro y 45 cc de éter anhidro se añade
 una solución de 4,68 g (16,4 milimoles) de 10-bromo-5H-di-
 benzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y 6,7 g (47 milimoles) de
 30 N-n-butylpiperacina en 50 cc de éter anhidro. La solución de

328702



1 color rojo oscuro se agita a la temperatura ambiente duran-
te 5 horas. El disolvente se separa por destilación a pre-
sión reducida (trompa de agua) y sobre el residuo se añaden
cuidadosamente 150 cc de agua. La suspensión se extrae con
5 éter y la capa etérea se lava con agua hasta que el pH de
la capa acuosa es 8. Se separa la capa etérea y se extrae
con una solución 0,1 N de ácido maleico. Se desprecia la ca-
pa etérea. La solución ácida se lleva a pH 10 con solución
1 N de carbonato sódico y se extrae con éter. La capa etérea
10 se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato
sódico anhidro y se evapora. Después de recristalización en
etanol del residuo amarillo (4,38 g) el compuesto tiene un
punto de fusión de 95° a 98°C.

15 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.300$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.300$

Sobre una solución de 2,02 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-
ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-n-butilpiperacina en 10 cc de
etanol anhidro se añade una solución de 0,700 g de ácido ma-
leico en 5 cc de etanol anhidro. Después de filtrar, se aña-
den 80 cc de éter anhidro y la solución se deja durante la
20 noche a 4°C. Se recoge el polvo cristalino precipitado, se
lava con 15 cc de éter frío y se seca a la temperatura ambien-
te a una presión de 0,01 mm de Hg. Los cristales amarillos
tienen un punto de fusión de 160° a 162°C.

25 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 30.000$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.500$

Ejemplo 9

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ol-11-il]-N'-fenilpiperacina

30 Sobre una solución de 10 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclo-
hepten-5-ona-11-il]-N'-fenilpiperacina en 80 cc de metanol y

328702 .5



1 100 cc de tetrahidrofurano se añaden en pequeñas porciones
7,5 g de NaBH_4 . La temperatura de la mezcla de reacción se
mantiene por debajo de 5°C hasta que se ha añadido todo el
 NaBH_4 y después se mantiene a la temperatura ambiente du-
5 rante la noche. La mezcla se vierte cuidadosamente sobre
hielo machacado. El compuesto precipitado se filtra y se di-
suelve en cloroformo. La solución orgánica se extrae con
agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a
40 $^\circ\text{C}$ (trompa de agua). El residuo sólido blanco (8 g) se re-
10 cristaliza en cloroformo/benzol y tiene un punto de fusión
de 213 $^\circ$ a 214 $^\circ\text{C}$.

Espectro ultravioleta en EtOH: λ_{max} 248 m μ ; $\epsilon = 21,800$
 λ_{max} 300 m μ ; $\epsilon = 14,500$

Ejemplo 10

15 N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-piperacina

Sobre una solución de 7,2 g de potasio en 106 cc de
butanol terciario anhidro y 290 cc de éter anhidro se aña-
de una solución de 125,4 g de piperacina anhidra y a conti-
nuación 20 g de 10-bromo-5H-dibenzociclohepten-5-ona. La so-
20 lución de color rojo oscuro se agita a la temperatura ambien-
te durante 13 horas. Se evapora el disolvente a vacío de
trompa de agua, se añaden cuidadosamente sobre el residuo 300
cc de agua y se extrae la mezcla tres veces con acetato de
etilo. Las capas orgánicas combinadas se extraen con una so-
25 lución 0,1 N de ácido maleico. La capa acuosa separada se
lleva a pH 9 con NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo.
Se separa esta fase, se lava con agua hasta neutralidad y se
seca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del disol-
vente queda un residuo amarillo (17 g) que se recristaliza
30 en etanol y tiene un punto de fusión de 164 $^\circ$ a 166 $^\circ\text{C}$.

328702-5



1 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.200$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 10.700$

Sobre una solución de 3,930 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-piperacina en 80 cc de etanol se
5 añade una solución de 1,6 g de ácido maleico en 15 cc de etanol. Después de añadir 150 cc de éter, la solución se deja 3 horas a 4°C. El precipitado cristalino se separa por
filtración, se lava con 10 cc de éter frío y se seca a la temperatura ambiente a una presión de 0,01 mm de Hg. El rendimiento es de 5,3 g de producto con un punto de fusión de
10 160°C (desc.).

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.300$
 $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.000$

Ejemplo 11

15 N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-3,4-dimetilpiperacina

Sobre una solución de 3,65 g de potasio en 54 cc de butanol terciario anhidro y 50 cc de éter anhidro se añaden 10,2 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona. Al cabo de
20 10 minutos se añade una solución de 11 g de 1,2-dimetilpiperacina en 100 cc de éter anhidro y la mezcla se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación a vacío de trompa de agua. Se añaden cuidadosamente 100 cc de agua y la mezcla se extrae con éter. La
25 capa etérea se extrae con una solución 0,1 N de ácido maleico y se desprecia. La capa ácida se lleva a pH 10 con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo sólido amarillo (12 g)
30 se cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión de 127°



328702 -5 JUL 1958

1 a 130°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.700$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.400$

Una solución de 6,0 g de ácido maleico en 100 cc de etanol se añade sobre una solución de 2,2 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-3,4-dimetilpiperacina en 100 cc de etanol. Se añaden 200 cc de éter anhidro y la solución se deja 3 horas a 4°C. Los cristales amarillos precipitados se separan por filtración, se lavan con éter frío y se secan a 50°C y una presión de 0,01 mm de Hg. El rendimiento es de 7,8 g de maleato con un punto de fusión de 179° a 180°C (desc.).

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.000$
 $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.000$

15

Ejemplo 12

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(β-cianoetil)-piperacina

Se calientan a reflujo durante 6 horas 1,1 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-piperacina y 5 cc de acrilonitrilo disueltos en 10 cc de benzol. El disolvente se separa por destilación. El residuo sólido se cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión de 135° a 137°C.

20

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.300$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.500$

25

Ejemplo 13

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-isopropilpiperacina

30

Sobre una solución de 1,75 g de potasio en 20 cc de butanol terciario anhidro y 50 cc de éter anhidro se añaden 5,3 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y, al

328702



1 cabo de 10 minutos, una solución de 2,46 g de N-isopropil-
piperacina en 50 cc de éter anhidro. La mezcla se agita 10
horas a la temperatura ambiente y se extrae con éter. La
capa etérea se lava con agua hasta neutralidad y a continua
5 ción con ácido maleico 0,1 N. La capa acuosa se alcaliniza
con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con éter.
La solución etérea se extrae dos veces con NaOH 2N, se lava
con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico
anhidro y se evapora. El residuo sólido amarillo (5,5 g) se
10 cristaliza en éter y tiene un punto de fusión de 117° a
 119°C .

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\text{max}} = 248,5 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 27.300$
 $\lambda_{\text{max}} = 319 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.000$

15 Sobre una solución de 0,95 g de ácido maleico en 10 cc
de etanol se añade una solución de 2,6 g de N-[5H-dibenzo-
(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-isopropilpiperacina en 30
cc de etanol. Se añaden 200 cc de éter anhidro y la solución
se deja en reposo 24 horas a 4°C . El precipitado cristalino
se separa por filtración, se lava con éter anhidro frío y
20 se seca a la temperatura ambiente a una presión de 0,01 mm
de Hg. Se obtienen unos cristales amarillos (3,3 g) con un
punto de fusión de 176° a 178°C .

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\text{max}} = 243 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 27.500$
 $\lambda_{\text{max}} = 314 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.100$

25 Ejemplo 14

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(propil-2-
metil)-piperacina

Sobre una solución de 4,2 g de potasio en 50 cc de buta-
nol terciario anhidro y 100 cc de éter anhidro se añaden
30 12 g de 5H-10-bromo-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y, al



328702

1 cabo de 10 minutos, 10 g de N-(propil-1-metil)-piperazina.
 La solución de color rojo oscuro se agita durante 10 horas
 a la temperatura ambiente, se vierte cuidadosamente sobre
 agua y se extrae con éter. La capa orgánica se lava hasta
 5 neutralidad y se extrae con ácido maleico 0,1 N. La fase
 acuosa separada se alcaliniza con solución saturada de
 NaHCO₃ y se extrae con éter. La capa etérea se extrae con
 NaOH 2N, se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato
 sódico anhidro y se evapora. El residuo sólido amarillo
 10 (11 g) se cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión
 de 125° a 126°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248,5 \text{ m}\mu; \epsilon = 27.500$
 $\lambda_{\max} = 319 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.000$

15 Sobre una solución de 7,62 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-
 ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(propil-2-metil)-piperacina en
 30 cc de etanol anhidro caliente se añade una solución de
 2,3 g de ácido maleico en 10 cc de etanol anhidro. Se añaden
 200 cc de éter y la solución se deja durante 24 horas a
 4°C. El precipitado cristalino amarillo (8,1 g) se recoge,
 20 se lava con éter anhidro y se seca a la temperatura ambien-
 te a una presión de 0,01 mm de Hg. Después de recristaliza-
 ción en etanol, el producto tiene un punto de fusión de 149°
 a 151°C (desc.).

25 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248,5 \text{ m}\mu; \epsilon = 28.400$
 $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.400$

Ejemplo 15

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(β-etoxietil)-
piperacina

30 Sobre una solución de 2,11 g de potasio en 30 cc de bu-
 tanol terciario anhidro y 50 cc de éter anhidro se añaden

328702



1 6,0 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona. La
solución de color rojo oscuro se agita a la temperatura
ambiente durante 10 minutos y después se añade una solu-
ción de 3,3 g de N- β -etoxietilpiperacina en 50 cc de éter
5 anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante 5 horas, se añaden cuidadosamente 50 cc de agua y se
extrae la mezcla con éter. La capa orgánica se extrae con
agua casi hasta neutralidad (pH 8) y a continuación con
ácido maleico 0,1 N. Se desprecia la capa etérea y la capa
10 acuosa se lleva a pH 12 con NaOH 2N y se extrae con ace-
tato de etilo. La fase orgánica se lava con agua hasta neu-
tralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora
a presión reducida (trompa de agua). El residuo sólido ama-
rillo (3,0 g) se cristaliza en etanol y tiene un punto de
15 fusión de 108° a 110°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.100$
 $\lambda_{\max} = 319 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.400$

Una solución de 3,1 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohep-
ten-5-ona-11-il]-N'-(β -etoxietil)-piperacina en 40 cc de
20 etanol anhidro caliente se añade sobre una solución de 1 g
de ácido maleico en 7 cc de etanol anhidro. Se añaden 100 cc
de éter y la solución se deja en reposo durante la noche a
4°C. Se separan los cristales precipitados (3,7 g), se la-
van con agua y se secan a una presión de 0,001 mm de Hg.
25 Tienen un punto de fusión de 151° a 154°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 28.700$
 $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.200$

Ejemplo 16

N-[3-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-10-(u 11)-il]-
30 N'-metilpiperacina



328702-5

1 Sobre una solución de 0,7 g de potasio en 20 cc de
butanol terciario anhidro y 60 cc de éter anhidro se añaden
2 g de 3,10-(u 11)-dibromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-
5-ona y la solución se calienta a reflujo durante 10 minutos.
5 Se añaden 3,4 g de N-metilpiperacina y la mezcla de reacción
se agita a la temperatura ambiente durante 12 horas. La mez-
cla se vierte cuidadosamente sobre hielo y agua y se extrae
con acetato de etilo. La capa orgánica se lava exhaustivamen-
te con agua y se extrae con ácido maleico 0,1 N. La capa acu-
10 sa se alcaliniza con NaOH 2N y se extrae con acetato de eti-
lo. La capa orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se
seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo
sólido (1,75 g) se cristaliza en etanol y tiene un punto de
fusión de 162° a 164°C.

15 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu; \epsilon = 28.700$
 $\lambda_{\max} = 324 \text{ m}\mu; \epsilon = 14.500$

Ejemplo 17

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(etil- β -car-
boxietil)-piperacina

20 En 8 cc de benceno se disuelve 1 g de N-[5H-dibenzo-(a,
d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-piperacina y 2 cc del éster eti-
lico del ácido acrílico y se calienta a reflujo durante 7 ho-
ras. La solución se deja entonces durante la noche a la tempe-
ratura ambiente y se evapora el disolvente. El residuo amari-
25 llo (1,1 g) se cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión
de 86° a 88°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248,5 \text{ m}\mu; \epsilon = 27.900$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.400$



328702⁵

Ejemplo 18

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(p-metoxi-
fenil)-piperacina

1
5 Sobre una solución de 10,25 g de potasio en 150 cc de
butanol terciario anhidro y 100 cc de éter anhidro se añaden
10,0 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona
y la mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación se
añaden 19,6 g de diclorhidrato de N-(p-metoxifenil)-piperacina
y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante
10 6 horas. El disolvente se evapora a presión reducida
(trompa de agua), se añade cuidadosamente sobre el residuo
agua helada y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La
fase orgánica se lava con agua hasta pH 7, se seca sobre
sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo amarillo
15 (11 g) se cristaliza en cloroformo/etanol y tiene un punto
de fusión de 178° a 180°C.

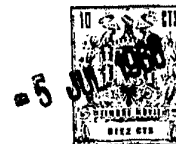
Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 246 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 40.100$
 $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 12.900$

Ejemplo 19

20 N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(p-clorofe-
nil)-piperacina

Sobre una solución de 10,2 g de potasio en 150 cc de bu-
tanol terciario anhidro y 100 cc de éter anhidro se añaden
10,0 g de 5H-10-bromo-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona. Des-
25 pués de agitar a la temperatura ambiente durante 10 minutos,
se añaden 19,6 g de diclorhidrató de N-(p-clorobencil)-piperacina.
Se continúa agitando durante 6 horas y después se eva-
pora el disolvente a presión reducida (trompa de agua). El
residuo se disuelve en acetato de etilo y se añade cuidadosa-
30 mente agua helada. La fase orgánica se lava con agua hasta

328702



1 neutralidad, se separa y se seca sobre sulfato sódico anhidro, separando el disolvente por destilación. El residuo (16 g) se cristaliza en benzol y tiene un punto de fusión de 219° a 221°C.

5 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 254 \text{ m}\mu; \epsilon = 41.500$
 $\lambda_{\max} = 316 \text{ m}\mu; \epsilon = 12.400$

Ejemplo 20

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(m-metoxifenil)-piperacina

10 Sobre una solución de 10,25 g de potasio en 150 cc de butanol terciario anhidro y 100 cc de éter etílico anhidro se añaden 10 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y la mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación se añaden 19,6 g de diclorhidrato de N-(m-metoxifenil)-piperacina y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evapora a presión reducida (trompa de agua), se añade agua helada sobre el residuo cuidadosamente y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua hasta pH 7, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo sólido amarillo (14 g) se cristaliza en benceno y tiene un punto de fusión de 137° a 140°C.

15 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 38.200$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 12.000$

20 Ejemplo 21

25 N-[5H-dibenzo(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(m-clorofenil)-piperacina.

Sobre una solución de 10,25 g de potasio en 150 cc de butanol terciario anhidro y 100 cc de éter anhidro se añaden 10 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y, al



328702 -5

1 cabo de 10 minutos, 19,6 g de diclorhidrato de N-(m-cloro-
fenil)-piperacina. La solución roja se agita durante 6 ho-
ras a la temperatura ambiente y se evapora a sequedad. So-
bre el residuo se añade agua cuidadosamente y la extracción
5 se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava
con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato sódico
anhidro. Por evaporación del disolvente quedan 8 g de re-
siduo que se cristaliza en benzol. El producto tiene un pun-
to de fusión de 156° a 158°C.

10 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 254 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 39.900$
 $\lambda_{\max} = 316 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 12.000$

Ejemplo 22

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N-metil-N',N'-
di-etil-etilendiamina

15 Sobre una solución de 3,88 g de potasio en 50 cc de
butanol terciario anhidro y 100 cc de éter anhidro se aña-
den 14 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y
6,5 g de N-metil-N',N'-di-etil-etilendiamina. La solución se
agita a la temperatura ambiente durante 5 horas. El disolven-
te se evapora a baja temperatura y presión reducida (trompa
20 de agua). Sobre el residuo se añade agua cuidadosamente y
la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con
agua hasta pH 8 y después se extrae con ácido maleico 0,1 N.
La capa acuosa separada se alcaliniza con una solución satu-
rada de NaHCO₃ y se extrae con éter. La capa etérea se ex-
trae con NaOH 1N, se lava hasta neutralidad y se seca sobre
25 sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente dejando un
aceite amarillo rojizo (11,2 g) que se destila a 202°C y una
presión de 0,005 mm de Hg.

30 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248,5 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 27.100$

328702



1

$$\lambda_{\max} = 320 \text{ m}\mu; \quad \epsilon = 10.500$$

Ejemplo 23

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-(α -N-
etilacetamida)-piperacina

5

Se calientan a reflujo durante 24 horas 1 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-piperacina, 0,42 g de etilamida del ácido cloroacético y 2 g de K_2CO_3 en 10 cc de benzol. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se reparte entre agua y benzol. La fase orgánica se extrae con ácido maleico 0,1 N. Se despreja la capa orgánica y la capa acuosa se alcaliniza con amoníaco 2N y se extrae con benzol. La capa benzólica se lava con agua hasta neutralidad; se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida (trompa de agua).

10

15

El residuo oleoso amarillo (0,962 g) se cromatografía sobre 50 g de óxido de aluminio activado. Con una mezcla de benceno/metanol 100 : 1 se eluyen 0,735 g que se disuelven en acetato de etilo y se extraen con NaOH 2N. Se separa la capa orgánica, se lava con agua hasta neutralidad y se destila el disolvente. El sólido amarillo se cristaliza en éter y tiene un punto de fusión de 99° a 102°C.

20

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248,5 \text{ m}\mu; \quad \epsilon = 27.500$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \quad \epsilon = 11.200$

Ejemplo 24

25

N-[3-cloro-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-10-(u 11)-
il]-N'-metilpiperacina

30

Sobre una solución de 5 g de potasio en 70 cc de butanol terciario anhidro y 70 cc de éter anhidro se añade una solución de 20 g de 3-cloro-5H-10-(u 11)-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona y 24 g de N'-metilpiperacina en 300 cc de

328702



1 éter anhidro. Después de agitar durante 16 horas a la tem-
peratura ambiente, la mezcla se vierte cuidadosamente so-
bre agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. La ca-
pa orgánica se lava con agua hasta neutralidad y a continua-
5 ción se extrae con ácido maleico 0,5 N. Se desprecia la fa-
se orgánica y la solución acuosa se lleva a pH 9 con solu-
ción saturada de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo.
La fase orgánica se lava con NaOH 2N y después con agua has-
ta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se se-
10 para el disolvente por destilación. El residuo (16 g) se cris-
taliza en benzol/éter y tiene un punto de fusión de 160° a
 $162,5^\circ\text{C}$.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\text{max}} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 28.900$
 $\lambda_{\text{max}} = 322 \text{ m}\mu; \epsilon = 13.700$

15 Una solución de 2,71 g de N-[3-cloro-5H-dibenzo-(a,d)-
ciclohepten-5-ona-10-(u 11)-il]-N'-metilpiperacina en 50 cc
de etanol anhidro caliente se añade sobre una solución de
1 g de ácido maleico en 10 cc de etanol anhidro. Se añaden
100 cc de éter y la solución se deja en reposo durante la no-
20 che a 4°C . Se recogen los cristales precipitados (3 g), se
lavan con éter y se cristalizan en etanol. El producto tiene
un punto de fusión de 169° a 172°C .(desc.).

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\text{max}} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 28.500$
 $\lambda_{\text{max}} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 13.600$

25

Ejemplo 25

N-[3-metil-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-10-(u 11)-
il]-N'-metilpiperacina

Sobre una solución de 0,4 g de potasio en 10 cc de
butanol terciario anhidro y 50 cc de éter anhidro se añade
30 una solución de 1,1 g de 3-metil-10-(u 11)-bromo-5H-dibenzo-



328702

1 (a,d)-ciclohepten-5-ona y 1,3 g de N'-metilpiperacina en
 50 cc de éter anhidro. La mezcla se agita durante 6 horas
 a la temperatura ambiente, se vierte cuidadosamente sobre
 agua helada y se extrae con éter. La solución etérea se la-
 5 va con agua hasta neutralidad, se extrae con ácido maleico
 0,1 N y se despreja la fase orgánica. La solución acuosa
 se lleva a pH 9 con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae
 con éter. La fase orgánica se lava con NaOH 2N y después
 con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico
 10 anhidro y se evapora el disolvente. El residuo amarillo
 (1,2 g) se cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión
 de 169° a 171°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 250 \text{ m}\mu; \epsilon = 29.600$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.700$

15 Una solución de 50 mg de N-[3-metil-5H-dibenzo-(a,d)-
 ciclohepten-5-ona-10-(u 11)-il]-N'-metilpiperacina en 2 cc
 de etanol caliente se añade sobre una solución de 20 mg de
 ácido maleico en 2 cc de etanol. Se añaden 10 cc de éter y
 la solución se deja en reposo durante 5 horas a 4°C. Se se-
 20 para el precipitado cristalino, se lava con éter frío y se
 cristaliza en etanol. El producto tiene un punto de fusión
 de 170°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 250 \text{ m}\mu; \epsilon = 29.500$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.400$

25

Ejemplo 26

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5²-ona-11-il]-N-metil-N',N'-
 dimetiltrimetilendiamina

Sobre una solución de 19 g de potasio en 300 cc de bu-
 tanol terciario anhidro se añade una solución de 67,7 g de
 30 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona. Después de agi-

328702



1 tar durante 15 minutos, se añaden 28 g de N-metil-N',N'-
dimetiltrimetilendiamina disueltos en 200 cc de éter an-
hidro. La solución de color rojo oscuro se agita a la tem-
peratura ambiente durante 5 horas y después se vierte cui-
5 dadosamente sobre agua helada. La mezcla se extrae con éter
y la fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad y se
extrae con ácido maleico 0,1 N. Se despreja la capa etérea
y la solución ácida se alcaliniza con bicarbonato sódico y
se extrae con éter. La capa etérea se lava con NaOH 2N y
10 después con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato
sódico y se evapora. El residuo oleoso amarillo (45 g) se
destila a alto vacío y tiene un punto de ebullición de 195°
a 197°C a 0,025 mm de Hg.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 27.400$
15 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 10.100$

Ejemplo 27

N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-carbetoxi-
piperacina

Se disuelven 20 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-
20 5-ona-11-il]-N'-metilpiperacina en 250 cc de benceno anhidro.
Sobre la solución calentada a reflujo se añaden lentamente
16,6 cc de cloroformato de etilo disueltos en 50 cc de bencol
anhidro y se mantiene la temperatura de reflujo durante 16
horas. La solución se enfría a la temperatura ambiente, se
25 vierte cuidadosamente sobre solución al 10 % de Na₂CO₃ en-
fría con hielo y se extrae con benceno. La fase orgánica
se lava sucesivamente con Na₂CO₃ al 10 %, NaOH 2N y agua. La
solución bencénica neutra se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro y se evapora a presión reducida. El residuo sólido ama-
30 rillo se cristaliza en metanol. El rendimiento es de 17,212 g



328702

1 del producto con un punto de fusión de 143° a 145°C.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 27.800$

$\lambda_{max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.400$

Ejemplo 28

5 Metilyoduro de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-metilpiperacina

Sobre una solución de 20 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-metilpiperacina en 250 cc de éter anhidro y 250 cc de etanol anhidro se añaden lentamente 8,48 g de CH₃I. La solución se deja en reposo 12 horas a la temperatura ambiente y después se evapora a sequedad. El residuo sólido (13,8 g) se cristaliza en metanol y tiene un punto de fusión de 271° a 278°C.

15 Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{max} = 248 \text{ m}\mu; \epsilon = 26.200$

$\lambda_{max} = 318 \text{ m}\mu; \epsilon = 11.800$

El producto metilyoduro de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N'-metilpiperacina (500 mg) se disuelve en 15 cc de agua y 5 cc de HCl 3N. La solución se mantiene en el baño de agua durante 60 minutos, se enfría y se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo sólido se cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión de 112° a 115°C. No se produce depresión del punto de fusión cuando se mezcla con una muestra de 5H-10,11-dihidrodibenzo-(a,d)-ciclohepten-5,10-diona.

Ejemplo 29

Metilyoduro de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N-metil-N',N'-dimetiltrimetilendiamina

30 Sobre una solución de 15,89 g de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N-metil-N',N'-dimetiltrimetilendi-

328702 -5



1 amina en 200 cc de etanol anhidro y 100 cc de éter anhi-
dro se añaden lentamente 6,40 g de CH_3I . La solución se
deja en reposo una noche a la temperatura ambiente. El pre-
cipitado amarillo (14,4 g) se filtra y cristaliza en una
5 mezcla de etanol/agua 80 : 20. El producto tiene un punto
de fusión de 229° a $231,5^\circ\text{C}$.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\text{max}} = 247 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 25.500$
 $\lambda_{\text{max}} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 10.800$

Ejemplo 30

10 N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-N-metil-N',N'-
dimetiletilendiamina

Sobre una solución de 10,8 g de potasio en 150 cc de
butanol terciario anhidro y 200 cc de éter anhidro se aña-
den 38,5 g de 10-bromo-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona.
15 Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 13,8 g de
N-metil-N',N'-dimetiletilendiamina disueltos en 70 cc de
éter anhidro. Se continúa agitando durante 8 horas a la tem-
peratura ambiente. La solución se reparte entre éter y agua.
La capa etérea se lava con agua hasta neutralidad, se extrae
20 con ácido maleico 0,1 N y se desprecia. La capa orgánica se
lava con NaOH 2N y después con agua hasta neutralidad. La
fase etérea separada se seca sobre sulfato sódico anhidro y
se evapora. El residuo oleoso amarillo (27 g) se destila a
alto vacío y tiene un punto de ebullición de 205°C a una
25 presión de 0,01 mm. de Hg.

Espectro ultravioleta en EtOH: $\lambda_{\text{max}} = 248 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 27.600$
 $\lambda_{\text{max}} = 318 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 11.000$

Ejemplo 31

30 Metiloduro de N-[5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepten-5-ona-11-il]-
N-metil-N',N'-diétilendiamina

328702

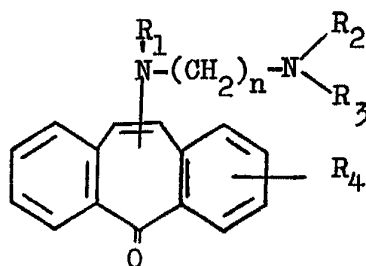


- REIVINDICACIONES -

1

1. Un método de preparación de un derivado de dibenzo subereno de fórmula

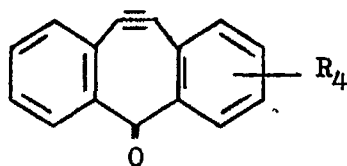
5



10

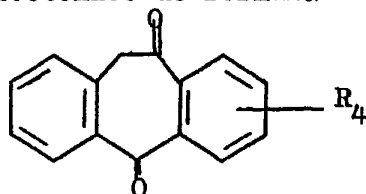
en el que R_1 y R_2 son grupos alquilo inferiores que pueden formar junto con los dos átomos de nitrógeno, cuando n es 2, un anillo de piperazilo; R_3 es hidrógeno, alquilo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2$, cianoetilo, clorofenilo, etoxietilo, etilacetamida, fenilo, bencilo, clorofenilo, metoxifenilo, bencilo sustituido, aralquilo, alcoxi, carboalcoxi, hidroxialquilo, ésteres y éteres, R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi, amino, monoalquilamino, dietilamino o trifluormetilo, y n es un número entero bajo, que comprende hacer reaccionar un compuesto monocetónico de fórmula:

20



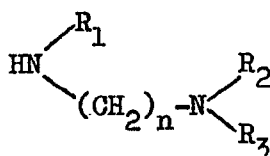
o un compuesto dicetónico de fórmula:

25



con una amina secundaria de fórmula:

30





1 en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n son como se definen arriba.

2. Un método según la reivindicación 1, en el cual la reacción en la que interviene el compuesto monocetónico se realiza en presencia de una base adecuada.

5 3. Un método según la reivindicación 2 en el cual la base es amida sódica, alcoholato sódico o potásico, una base fuerte del tipo de cambio aniónico o una base orgánica terciaria como trietilamina o una alquilpiperidina.

10 4. Un método según las reivindicaciones 2 ó 3 en el cual la reacción se realiza en presencia de un disolvente no polar anhidro.

5. Un método según la reivindicación 4 en el cual el disolvente es éter, dioxano, benceno, tolueno, ciclohexano, pentano o hexano, todos ellos anhidros.

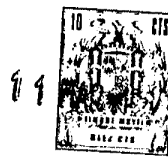
15 6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2-5 en el cual la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 15° y 50°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 y 24 horas.

20 7. Un método según la reivindicación 1 en el cual el compuesto dicetónico se disuelve en un disolvente no polar inmisible con el agua y la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura de reflujo durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 y 24 horas.

25 8. Un método según la reivindicación 7 en el cual el disolvente es benceno o tolueno.

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE DIBENZOSUBERENO"

328702



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de treinta y sie
te páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 5 de Julio 1.966

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30