



330730

P A T E N T E D E I N V E N C I Ò N

a favor de

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

por :

"Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos":

-----:OO:-----

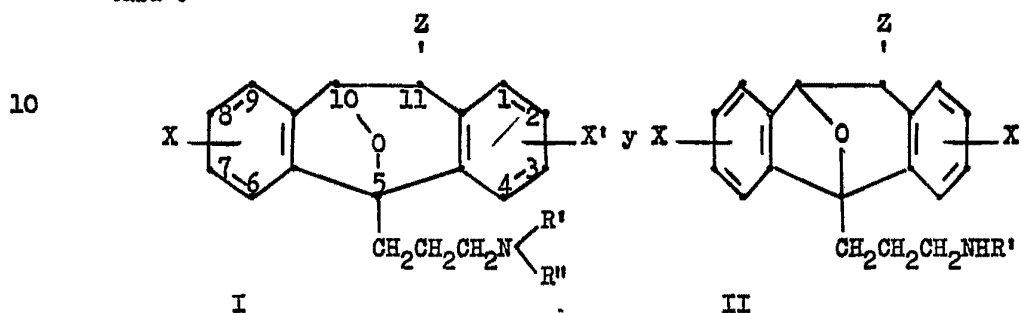
M e m o r i a d e s c r i p t i v a

La presente invención se refiere a la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y en particular de 10,11-dihidro-5-(3-sustituto-aminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]-cicloheptenos, 10-11-dihidro-5-(3-sustituto-aminopropil)-5,10-epoxi-11-sustituto-5H-dibenzo[a,d]-ci-



cloheptenos, así como a los métodos para su preparación. El invento
atañe, también, a la obtención de intermediarios útiles para obtener
tales compuestos, y al procedimiento para su preparación, relacionán-
dose parcialmente con la patente anterior nº 301.159, de la misma so-
licitante, presentada en 11 de junio de 1964.

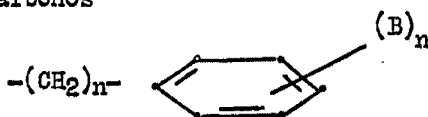
Los compuestos finales que entran en la finalidad del presente
invento pueden ser representados por las siguientes fórmulas de estruc-
tura :



15 donde Z es un radical elegido del grupo formado por H, OH, OY, =NOR²,
NH₂, NHSO₂R, N^{R²}/_{R'''}, =NNH₂; cuando Z es OH u OY, puede haber un grupo
alquilo, como R''', que reemplace el hidrógeno en la posición 11;

R es levialquilo de cadena recta ó ramificada, con preferencia
de hasta seis carbonos

20



donde B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo de cadena
recta ó ramificada, mejor de hasta cuatro carbonos, levialcoxilo de ca-
dena recta ó ramificada, mejor de hasta cuatro átomos de carbono; y n
25 representa un número entero de 0 a 3;

R² es hidrógeno ó levialquilo de cadena recta ó ramificada, con
preferencia de hasta seis átomos de carbono;

R' es levialquilo de cadena recta ó ramificada, mejor de hasta
seis átomos de carbono;

30

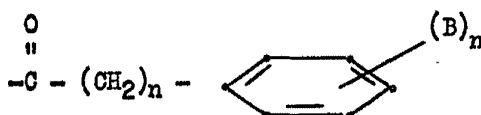
R'' es levialquilo de cadena recta ó ramificada, con preferencia



de hasta seis átomos de carbono;

R''' es levialquilo de cadena recta ó ramificada, con preferencia de hasta seis átomos de carbono;

5 Y es alcancilo de cadena recta ó ramificada, mejor de hasta 18 átomos de carbono, y puede contener insaturación



donde B y n son como antes se ha definido; y

10 X, X', que pueden ser ó no similares, son hidrógeno, un grupo alquilo de hasta seis átomos de carbono, un grupo alqueno de hasta seis átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, un grupo alcoxi de hasta cuatro átomos de carbono, mercapto, un grupo alquilmercapto de hasta cuatro átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de hasta cuatro átomos de carbono, sulfamilo, un grupo alquilsulfamilo de hasta cuatro átomos de carbono, ó un grupo dialquilsulfamilo de hasta ocho átomos de carbono. En cada uno de los anillos bencenoides puede haber más de uno de estos sustitutos.

15

Los radicales R' y R'' pueden ser similares ó no, y estar enlazados por medio de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno, para formar un anillo heterocíclico con cinco a seis átomos, como l-piperidilo, l-pirrolidilo, 4-morfolinilo y l-levialquil-4-piperacinilo; el levialquilsustituto del último se prefiere de hasta cuatro átomos de carbono.

20

Los compuestos representados por las anteriores fórmulas de estructura pueden tener también sustitutos en la cadena lateral propilíca, tales como radicales levialquilo, mejor con uno a cuatro átomos de carbono.

25

Compuestos finales representativos, dentro de la finalidad del invento, son los que siguen :

30 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-[3-(1-piperidil)-propil]-5H-diben-



1266

- zo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-(1-metil-4-piperacil)-propil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 5 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 7-cloro-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-imino-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10 11-metilamino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 11-dietilamino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-etil-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 15 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dimetilaminopropil)-3-trifluorometil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-dietilaminopropil)-3-dimetilsulfamoil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 20 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-3-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-dimetilaminopropil)-3-trifluorometil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 25 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-dietilaminopropil)-3-dimetilsulfamoil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 11-acetoxi-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-3-trifluorometil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 11-benzoiloxi-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 30 11-p-clorobenzoiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;



- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-p-toliloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-p-metoxibenzoiloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-m-trifluorometilbenzoiloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 5 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-11-fenilacetoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidrocinamoiloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-11-propioniloxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10 11-acetoxiimino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3-dimetilsulfamoi-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 11-benzoiloxiimino-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-fenilacetoxiimino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 15 11-p-clorobenzoiloxiimino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-p-toliloxiimino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-fenilacetoxiimino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidrocinamoiloxiimino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 20 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propoxiimino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 11-bencensulfonamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-p-toluensulfonamido-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 25 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-fenilmetansulfonamido-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- N-óxido de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- N,N'-dióxido de 10,11-dihidro-11-dimetilamino-5,10-epoxi-5-(3-dimetilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

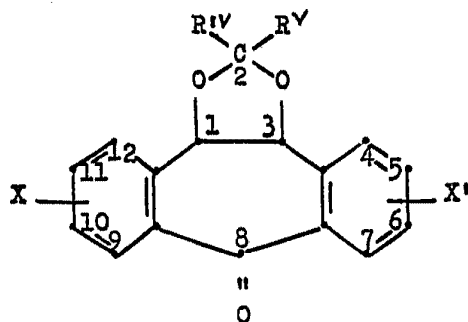
30 Los compuestos representados por las fórmulas estructurales pre-



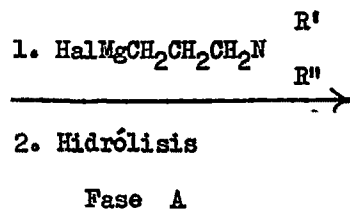
cedentes pueden emplearse con ventaja en aplicaciones farmacéuticas, pues se ha comprobado que poseen actividad antidepresiva. Como antidepresores, pueden administrarse por vía oral en forma de tabletas, polvos, grageas de efecto retardado y similares, ó por vía oral ó parentérica, en forma de soluciones ó suspensiones acuosas. En este último caso, se consiguen resultados satisfactorios con una dosis diaria aproximada de 1 a 300 mg, con preferencia en fracciones durante el día, ó en forma de efecto retardado. Los compuestos se administran con preferencia como sales ácidas de adición no tóxicas, que por ello se incluyen en el ámbito del invento. Además, los compuestos representados por la fórmula de estructura I se pueden convertir en los N-óxidos. Estos compuestos, como sus sales ácidas de adición, poseen actividad antidepresiva, y se incluyen tambien en la finalidad del invento.

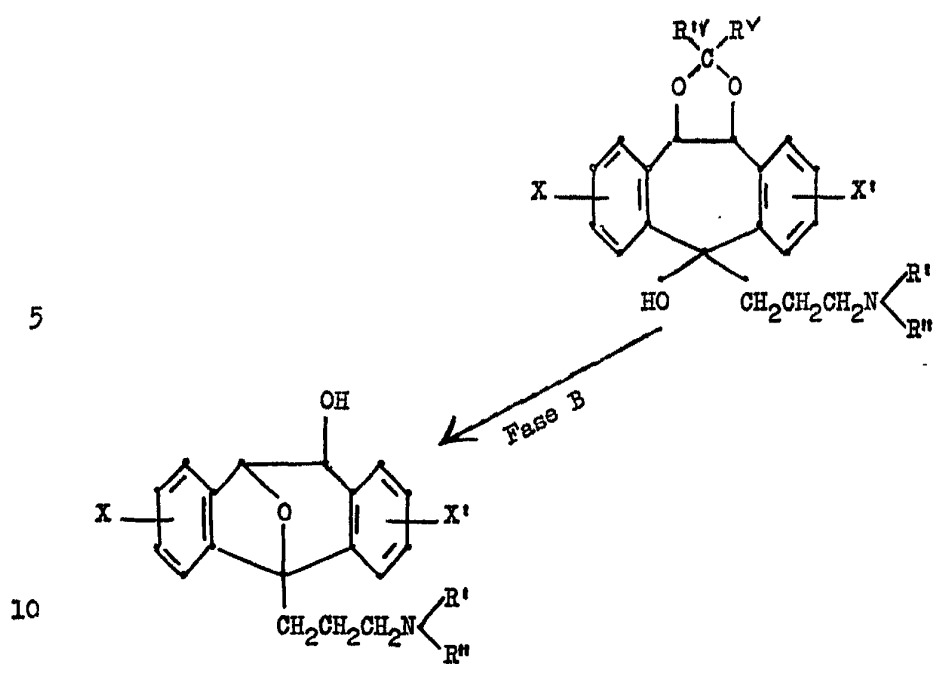
Los compuestos de la fórmula de estructura I, donde Z es hidroxilo y X, X', R' y R'' son como queda definido, pueden prepararse tratando una 3 α ,12 β -dihidro-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona con un reactivo de Grignard, como un haluro de terciaminopropilmagnesio, e hidrolizando el derivado de Grignard resultante para formar el correspondiente 3 α ,12 β -dihidro-8-hidroxi-8-(3-terciaminopropil)-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol. Este último compuesto se hidroliza luego en condiciones adecuadas para cerrar el anillo y formar el correspondiente 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-terciaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Este proceso puede ilustrarse como sigue :

25



30





En el proceso referido, Hal designa halógeno, con preferencia cloro ó bromo; R' y R'' son como ya se ha definido, y R'~, R^~ son hidrógeno, alquilo, arilo ó aralquilo, ó pueden unirse para formar un anillo de cinco a ocho átomos de carbono.

El compuesto inicial, donde X y X' son hidrógenos, y R'V, R^V son grupos metilo, ó sea la 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo [3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona, se puede preparar del modo descrito por G.L.Buchanan y D.B.Jhaveri en J.Org.Chem. 1961/26, 4295-4299. Los compuestos de partida donde al menos X ó X' no es hidrógeno, pueden prepararse a partir de la respectiva 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona sustituida en el núcleo, utilizando el procedimiento precitado de G.L.Buchanan y D.B.Jhaveri. Estos últimos compuestos pueden elaborarse conforme a las enseñanzas de T.W.Campbell y otros en un artículo publicado en Helv.Chem.Acta, 1953/36, 1489-1499, ó como se describe en los ejemplos.

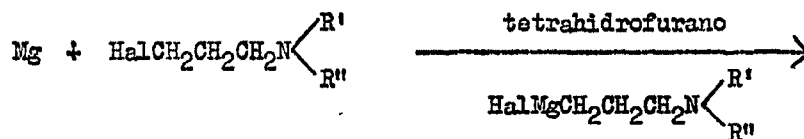
Los compuestos de partida donde R'V, R^V no son metilo, pueden prepararse a partir del correspondiente diol tratándolos con un aldehido



ó cetona adecuado, por el procedimiento que describen G.L.Buchanan y D.B.Jhaveri para preparar la acetónida del diol trans en el artículo precitado.

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

10 El reactivo de Grignard empleado en la fase A del procedimiento antedicho puede prepararse por técnicas conocidas, pero se ha visto que es posible hacerlo con elevados rendimientos como sigue :



15

Se ha comprobado que el empleo de tetrahidrofurano como disolvente de la reacción conduce a la rápida y abundante producción del reactivo de Grignard.

20 La reacción con el reactivo de Grignard (fase A) se efectúa con preferencia al principio a baja temperatura, como la obtenida empleando un baño de hielo, y puede continuar finalmente a temperatura ordinaria. Se ha observado que el tetrahidrofurano es un disolvente apropiado para efectuar la reacción, y, en consecuencia, la cetona se puede añadir directamente a la mezcla en que se preparó el reactivo de Grignard. Sin embargo, sirve cualquier disolvente inerte para los cuerpos en reacción.

30 Terminada la reacción aditiva, se retira la mayor parte del disolvente por destilación en vacío; se disuelve el derivado de Grignard en un disolvente adecuado, como benceno, y se hidroliza añadiendo agua ó solución de cloruro de amonio y enfriando. El producto se recupera

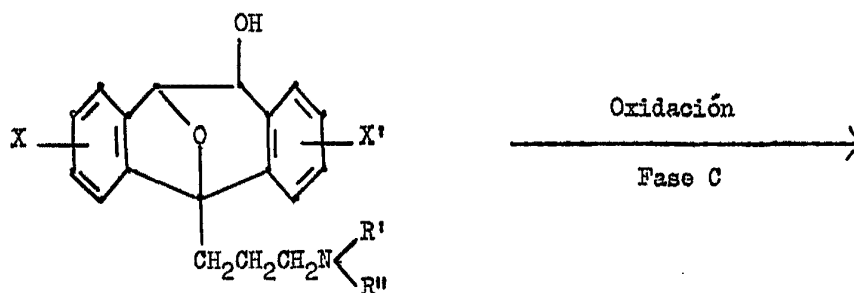


evaporando el disolvente despues de retirar cualquier residuo de material inorgánico por decantación ó filtración.

La conversión del carbinol en el correspondiente 5,10-epoxi-11-hidroxiderivado (fase B) se realiza por hidrólisis del primero en un disolvente apropiado, con preferencia a temperaturas altas y en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido p-toluensulfúrico, sulfúrico, trifluoroacético, clorhídrico ó análogos. Sirven diversos disolventes, pero se prefiere utilizar un levialcanol, como metanol, etanol, propanol-2 ó similares. Cuando el producto es insoluble en el disolvente empleado, puede recuperarse (como sal) por filtración, y purificarse más por métodos corrientes. Si el producto es soluble en el disolvente empleado, se puede recuperar (como base) evaporando el disolvente, diluyendo con agua, neutralizando el ácido que sobre con suficiente álcali, alcalinizando el medio, y recogiendo por filtración el precipitado que se forme.

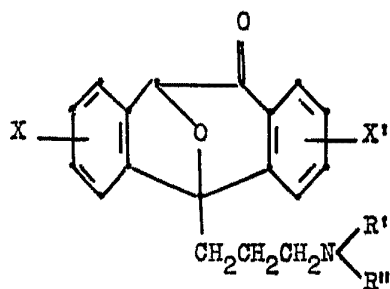
La preparación de los compuestos representados por la fórmula de estructura I, donde Z sea hidrógeno y X, X', R' y R'' sean como queda definido, puede partir del respectivo 11-hidroxicompuento obtenido en la fase B. Este proceso puede ilustrarse como sigue :

20





5



10

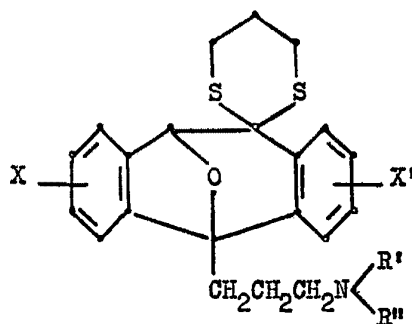
Ditiol
Fase D
HS CH₂CH₂CH₂SH

15

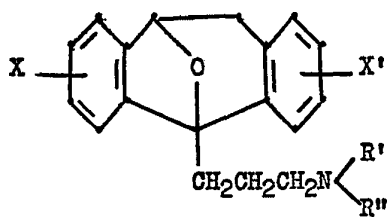
Desulfuración

Níquel Raney

Fase E



20



25

30

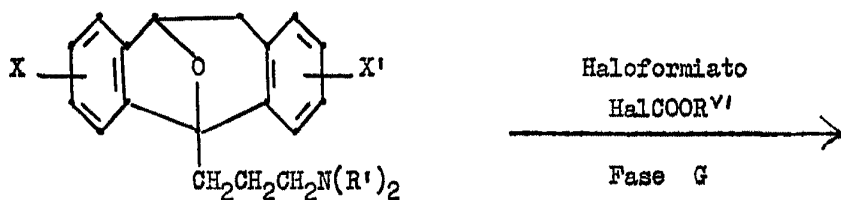
La conversión del 11-hidroxicompuesto en el 11-cetocompuesto correspondiente se puede efectuar empleando la reacción típica de oxidación de Oppenauer. Si se quiere, el producto se puede aislar del modo usual. La cetona se convierte en el respectivo tiocetal (fase D) poniendo la primera en contacto con un ditiol, como etilenditiol ó trimetilenditiol, en presencia de eterato de trifluoruro de boro ó de clorhidrato de cloruro de cinc y sus análogos. El producto resultante, que, si se quiere, puede aislarse por métodos corrientes, se desulfura luego



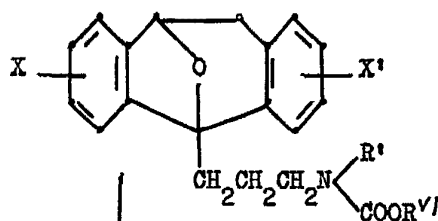
empleando níquel Raney en un disolvente adecuado, como un levialcanol, con preferencia etanol. El producto se puede recuperar evaporando el disolvente.

La preparación de los compuestos representados por la fórmula de estructura II donde Z se limita a hidrógeno, se efectúa fácilmente desalquilando el correspondiente compuesto de fórmula de estructura I en el que tanto R' como R'' son levialquilo, y con preferencia el mismo. Este proceso puede ilustrarse como sigue :

10



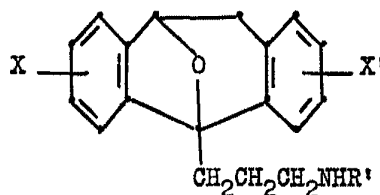
15



20

Hidrólisis
Fase H

25



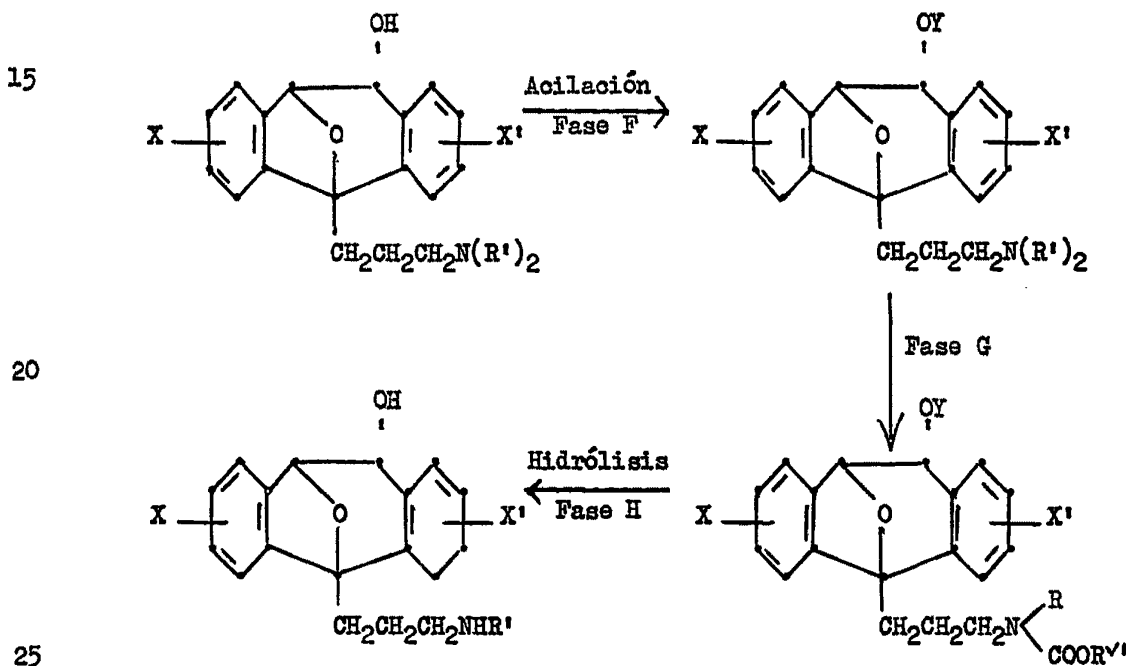
30

donde X, X' y R' son como queda definido, y R^{VI} es alquilo, aralquilo ó arilo. Los expertos apreciarán fácilmente que, como el sustituto R^{VI} se retira durante la desalquilación, la selección del haloformiato par-



ticular se limita sólo a su disponibilidad y a la facilidad subsiguiente de hidrólisis del uretano intermedio producido.

Los compuestos de fórmula de estructura II donde Z es hidroxilo se pueden preparar fácilmente desalquilando el correspondiente 11-hidroxicompuesto de fórmula de estructura I, empleando un haloformiato, como se ha expuesto antes. Sin embargo, si se quiere, el grupo hidroxilo puede protegerse durante la reacción con el haloformiato. Esto resulta fácil acilando el 5-(3-dialquilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno inicial (fase F) con cualquier acilante usual. Los acilantes preferidos son los anhídridos de ácido, como el anhídrido acético, porque pueden servir como disolvente y reactivo. Una vez obtenido el derivado acilado, es posible desalquilar como se indica en las fases G y H. Este proceso se puede ilustrar así :



donde X, X' R' e Y son como queda definido. En cuanto al sustituto Y, su selección no es rigurosa, y depende sólo de la disponibilidad del acilante y la facilidad de hidrolizar la fracción acilo.

La fase G de los procedimientos que preceden comprende la condensación del terciaminocompuesto con un haloformiato para formar el uretano



correspondiente. Aunque la reacción con el haloformiato es posible sin disolvente, se prefiere emplear el haloformiato en exceso. Otros disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, como benceno y tolueno, hidrocarburos alifáticos, como heptano y hexano, e hidrocarburos halogenados, como cloroformo y tetracloruro de carbono. La reacción es factible a temperatura ambiente, pero se prefiere otra elevada. Al término de la reacción, se recupera el uretano intermediario del modo usual.

5

El uretano intermediario así producido se somete luego a hidrólisis (fase H), con preferencia en medio básico. Terminada la hidrólisis, el producto deseado se recupera de modo habitual, por ejemplo, extrayendo en un disolvente adecuado y evaporando éste.

10

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

15

20

Como ya se ha indicado, los compuestos acilados que se obtienen en la fase F como intermediarios poseen también gran actividad antidepresiva. Lo mismo sucede con los compuestos acilados incluidos en las fórmulas de estructura I y II precedentes donde R' y R'' son como se ha definido. Los 11-aciloxi-compuestos incluidos en la fórmula de estructura I se preparan fácilmente acilando el correspondiente 11-hidroxi-compuesto obtenido en la fase B del modo descrito en la fase F. Los 11-aciloxi-compuestos incluidos en la fórmula de estructura II se pueden preparar asimismo siguiendo el procedimiento general de la fase F, pero es necesario acilar entonces empleando una sal ácida de adición del 5,10-

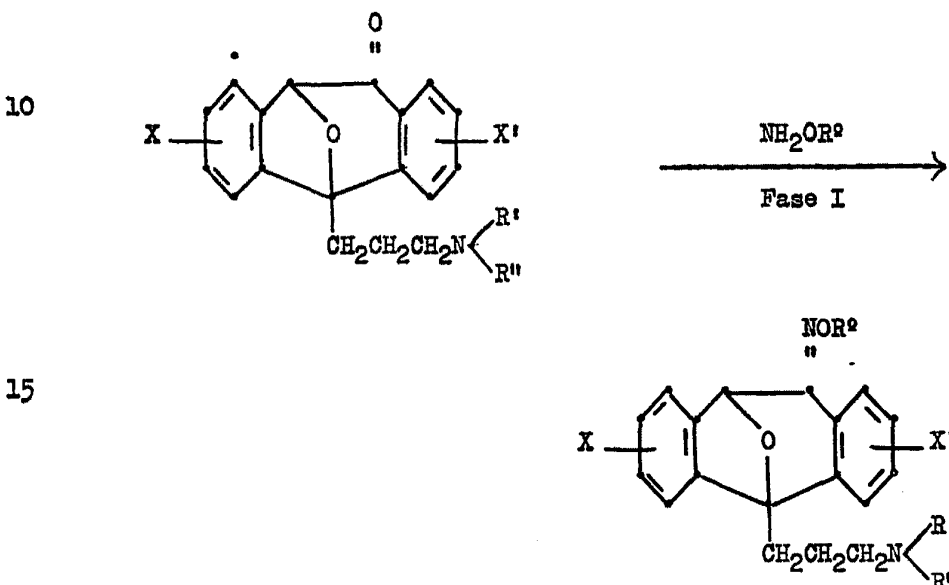
25

30



epoxi-11-hidroxi-5-(3-alquilaminopropil)-derivado, con preferencia una sal derivada de un ácido fuerte, por ejemplo, el clorhidrato.

Los compuestos representados por la fórmula de estructura I donde Z es un radical imino sustituido (=NOR²) y R², R', R'', X y X' son como se ha definido, pueden prepararse tratando el 11-cetocompuesto obtenido en la fase C con hidroxilamina simple ó adecuadamente sustituida. Este proceso puede ilustrarse como sigue :

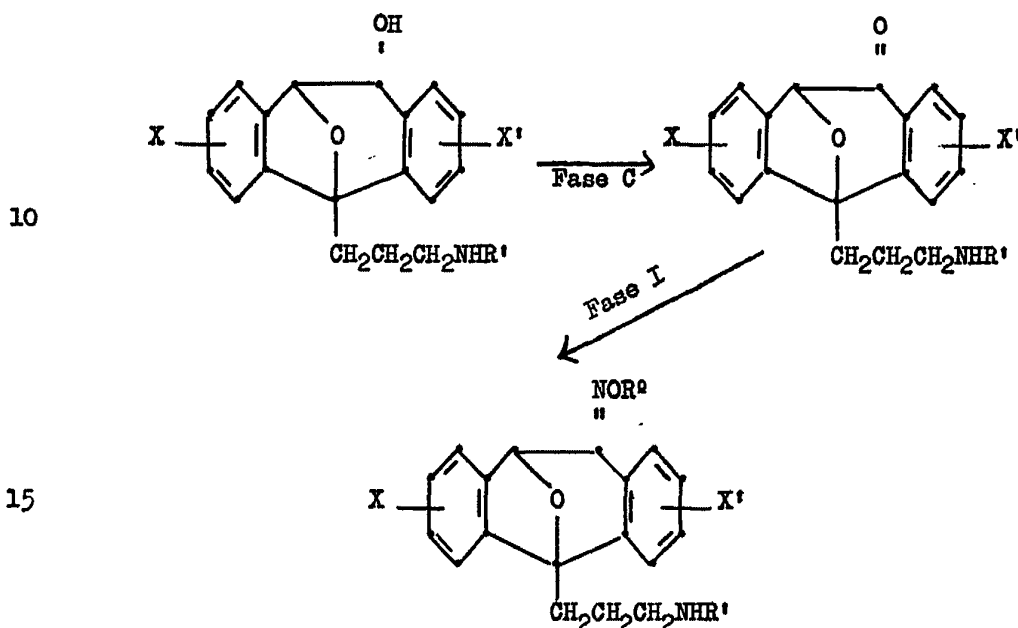


El 11-cetocompuesto se convierte mejor en el correspondiente 11-hidroxiiminocompuesto en presencia de un disolvente adecuado y a temperaturas elevadas, y se prefiere la de reflujo de la mezcla. Son disolventes adecuados en este caso los levialcoholes, y de ellos es preferible el metanol; sin embargo, sirven tambien otros disolventes orgánicos inertes capaces de solubilizar el reactivo hidroxilamina. Terminada la reacción, se retira el disolvente por destilación, se disuelve el residuo en agua, y se alcaliniza la solución. El producto precipitado se recupera fácilmente por filtración.

Los compuestos representados por la fórmula de estructura II donde Z es un radical imino sustituido (=NOR²) y R², R', X y X' son como



queda definido, se preparan fácilmente oxidando primero el 11-hidroxicom-
 compuesto precitado de la fase H, donde R' es según se ha definido, por
 el procedimiento de la fase G, y tratando luego el correspondiente 11-
 cetoderivado con hidroxilamina, como en la fase I. Este proceso puede
 5 ilustrarse del modo siguiente :



donde R^a, R', X y X' tienen los significados ya sabidos.

20 Los compuestos de las fórmulas de estructura I y III donde Z es amino y R', R'', X y X' son como se ha definido, se preparan reduciendo la correspondiente oxima obtenida en la fase I. Para la reducción se prefiere emplear sodio metálico en etanol, aunque sirven también otros reductores corrientes, como hidruros de metal, ó bien hidrogenación ca-
 25 talítica. El producto deseado se recupera fácilmente por métodos usuales.

Los compuestos de la fórmula de estructura I en los que Z es alquilamino ó dialquilamino se preparan con facilidad alquilando el corres-
 pondiente aminocompuesto. Puede emplearse la alquilación reductiva co-
 rriente, empleando un aldehído ó cetona adecuado para obtener el respec-
 30 tivo monoalquilaminoderivado. El dimetilaminoderivado se prepara emplean-

3337300

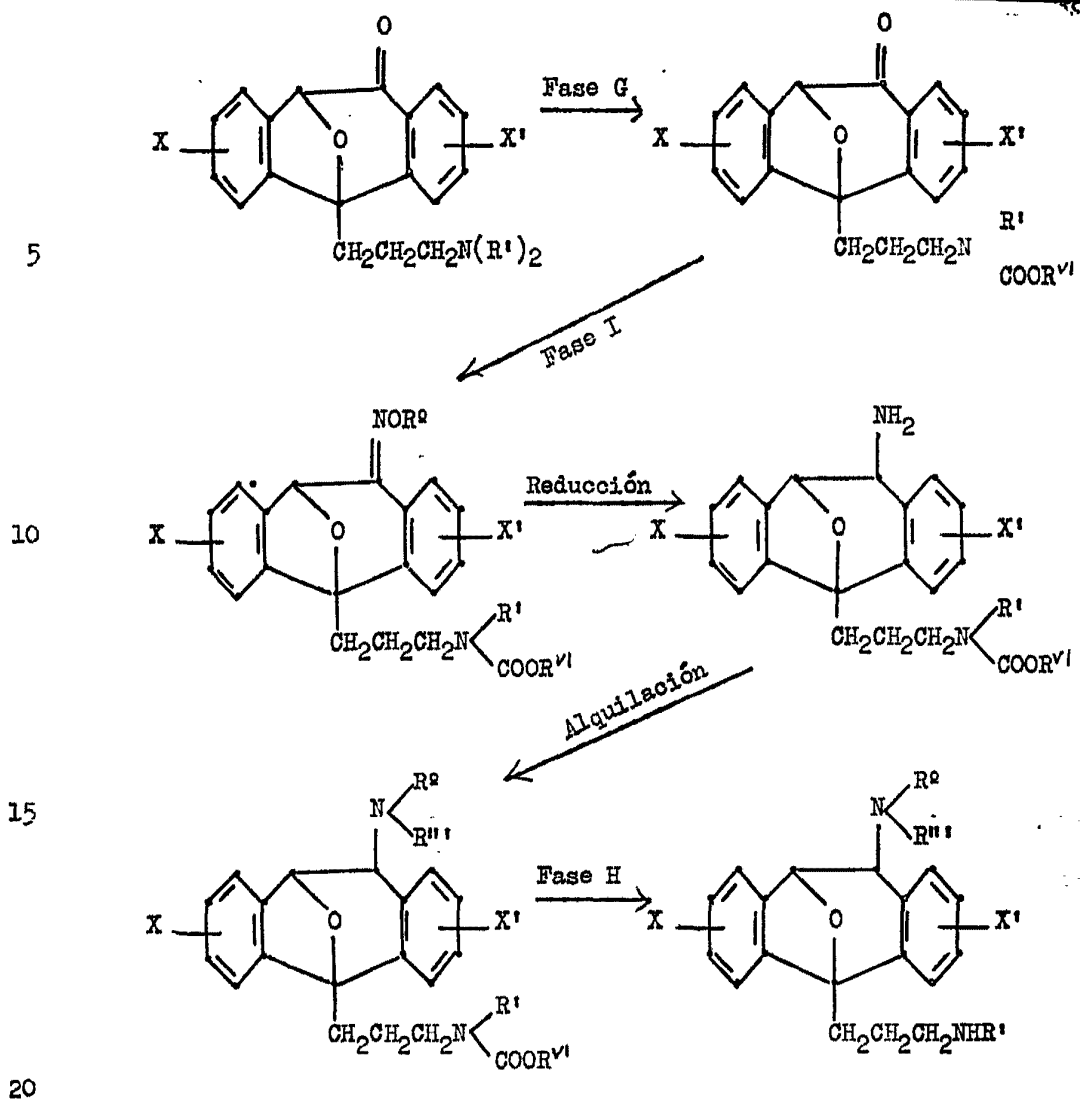


do formaldehído y ácido fórmico, por procedimientos usuales.

Alternativamente, las mono- y dialquilaminas se pueden preparar del modo usual acilando la amina primaria, por ejemplo, con anhídrido acético, propiónico ó butírico, para formar la correspondiente amida, y reduciendo luego ésta a la amina secundaria con un reductor adecuado, como hidruro de aluminio y litio. Las dialquilaminas se obtienen de las monoalquilaminas acilando de nuevo y reduciendo seguidamente a la amina secundaria. Los compuestos de la fórmula de estructura I donde R^2 y R'' son distintos se preparan fácilmente por selección adecuada del acilante, ó, si se trata de dialquilaminas, donde uno de los radicales sea metilo, sometiendo la amina secundaria, preparada por acilación y reducción, a alquilación reductiva con formaldehído.

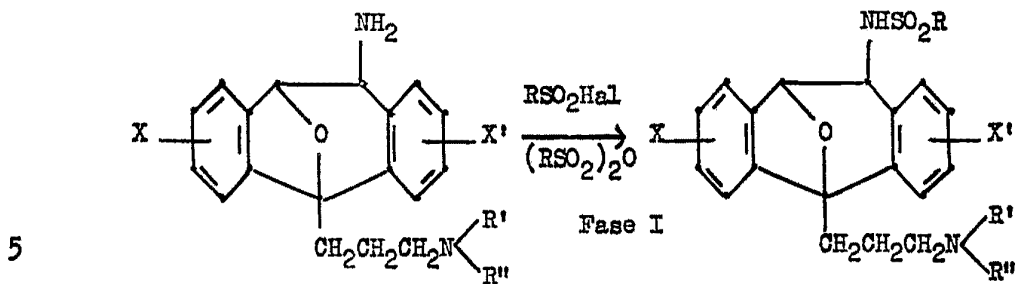
Los compuestos de la fórmula de estructura II en los que Z es alquilamino ó dialquilamino se preparan tratando el 11-cetocompuesto obtenido en la fase C (donde R' y R'' son iguales) con un haloformiato, según se describe en la fase C, para formar el correspondiente 11-cetouretano. Éste se trata luego con hidroxilamina ó un derivado de ella, como se describe en la fase I, para formar la respectiva oxima, y se reduce ésta a la correspondiente amina primaria, empleando sodio y alcohol, ó por hidrogenación catalítica. La amina primaria se puede alquilar después por los procedimientos antedichos, y el 11-alquil- ó dialquilamino-uretano resultante se hidroliza como en la fase H.

Este proceso global se puede representar así :

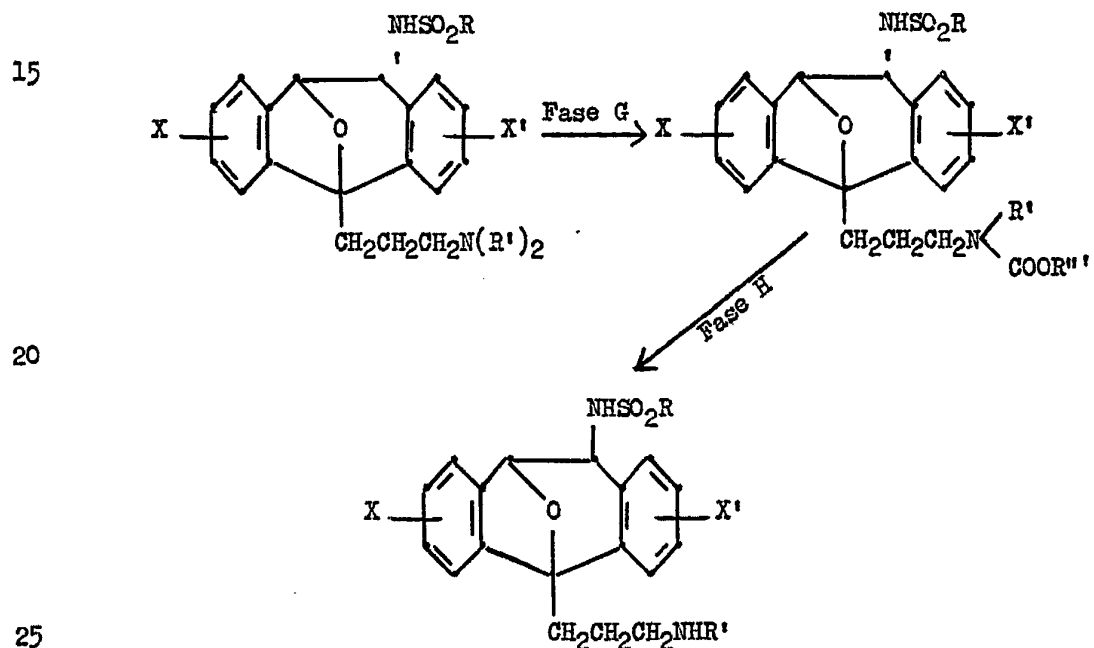


Los compuestos de la fórmula de estructura I donde Z es un radical sulfonamido sustituido (NHSO_2H) y R, R', R'', X y X' son como se ha definido, se preparan tratando el correspondiente 11-aminoderivado con un haluro de sulfonilo ó anhídrido sulfónico adecuado.

Este proceso puede ilustrarse como sigue :



donde R, R', R'', X y X' tienen los significados ya sabidos, y Hal denota halógeno, con preferencia cloro ó bromo. La fracción sulfonilo se introduce del modo usual, empleando disolventes y condiciones bien conocidas en la especialidad. Los correspondientes sulfonilaminoderivados de compuestos de la fórmula de estructura II se preparan fácilmente desalquilando el compuesto obtenido en la fase I, donde R' y R'' son levialquilo, y con preferencia iguales. Este proceso puede ilustrarse como sigue :



donde R, R', R'', X y X' son como se ha definido.

Los compuestos de las fórmulas de estructura I y II en los que la posición 11 contiene un sustituto hidroxilo y otro levialquilo, y R', R'', R''', X y X' son como se ha definido, se preparan tratando el

30



correspondiente 5-(3-terciaminopropil)-11-cetocompuesto obtenido en la fase C con un reactivo de Grignard adecuado, como un haluro de alquil-
magnesio, e hidrolizando el derivado de Grignard resultante por el pro-
cedimiento de la fase A. El respectivo sec.aminopropilderivado de la
5 fórmula de estructura II se prepara desalquilando el 11-alquil-11-hidroxi-
5-(3-terciaminopropil)-derivado obtenido por los procedimientos de las
fases G y H; ó, si se quiere, el 11-ceto-5-(3-alquilaminopropil)-deri-
vado obtenido en la fase C puede condensarse directamente con el reacti-
vo de Grignard, y luego se hidroliza el derivado de Grignard como antes
4 se ha descrito.

Los compuestos de la fórmula de estructura I donde Z es el radi-
cal =NOY, y R', R'', X, X' e Y tienen los significados ya sabidos, se pre-
paran fácilmente acilando el respectivo 11-hidroxiimino obtenido en la
fase I, del modo descrito en la fase F. Los 11-aciloxiiminocompuestos
15 de fórmula de estructura II se preparan de modo análogo, a partir del
correspondiente 11-hidroxiimino-5-(3-alquilaminopropil)-derivado obte-
nido en la fase I, salvo lo indicado antes respecto a la acilación de
los 11-hidroxicompuestos de la fórmula de estructura II, para la cual
se emplea una sal del 5,10-epoxi-11-hidroxiimino-5-(3-alquilaminopropil)
20 -derivado.

Los compuestos de las fórmulas de estructura I y II donde Z es el
radical hidrazono (=NNH₂), y R', R'', X y X' son como se ha definido, se
preparan haciendo reaccionar el correspondiente 11-ceto-compuesto obte-
nido en la fase C con hidracina, según el procedimiento descrito por
25 D.H.R.Barton, R.G.O'Brien y S.Sternhell en J.Chem.Soc., 1962, 470.

Los compuestos de las fórmulas de estructura I y II en los que
Z es OY, un grupo alquilo reemplaza el hidrógeno en la posición 11, y
R', R'', R''', X, X' e Y son como se ha definido, se preparan acilando
el correspondiente 11-alquil-11-hidroxiderivado del modo descrito en la
30 fase F. Sin embargo, al preparar los 11-alquil-11-aciloxiocompuestos de



1966

la fórmula de estructura II, se acila del mismo modo ya explicado para preparar los 11-hidroxi- y 11-aciloximinocompuestos de la fórmula de estructura II, ó sea empleando una sal del 11-alkil-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-alkilaminopropil)-derivado.

5 Como ya se ha indicado, el invento comprende en su ámbito las sales ácidas de adición de los compuestos representados por las fórmulas de estructura I y II, los N-óxidos de los compuestos representados por la fórmula de estructura I, y las sales ácidas de adición de estos últimos. Las sales ácidas de adición se preparan fácilmente por reacción
10 de la base libre ó del N-óxido, según los casos, con un ácido adecuado, de modo conocido. Los N-óxidos de los compuestos representados por la fórmula de estructura I se preparan convenientemente de modo usual tratando un compuesto de fórmula de estructura I, en su forma de base libre, con peróxido de hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte, como
15 un levialcanol, con preferencia metanol.

Los entendidos en la materia apreciarán que los compuestos representados por las fórmulas de estructura I y II precedentes, donde el átomo 11 de carbono lleva dos sustitutos distintos, existen como isómeros geométricos. Estos se encuentran como racematos, y es posible ha-
20 cerlos enantiomorfos por técnicas usuales, como cristalización fraccionada de las sales con ácidos ópticamente activos. Cuando Z es hidroxi, los isómeros geométricos separados se pueden obtener comenzando con el isómero deseado de la cetona utilizada en la fase A. Tales isómeros se obtienen por el procedimiento descrito en un artículo de G.L. Buchanan y
25 otros, ya mencionado antes. Si bien ambos isómeros poseen actividad farmacológica, la de uno de ellos puede ser bastante mayor que la del otro.

Quando la posición 11 se sustituye por un radical oximino ó hidrazono, es posible otro tipo de isomería geométrica, según que el sustituto sea sin ó anti respecto al puente de oxígeno.

30 Debe advertirse que cuando los carbinos obtenidos en la fase A

330730



1966

- 21 -

contienen un sustituto nuclear, la conversión al 5,10-epoxi-11-hidroxiderivado (fase B) puede dar uno de dos compuestos, ó ambos, según la dirección del cierre del anillo. Empleando un carbinol 6-sustituido, el producto puede ser el 5,10-epoxi-11-hidroxiderivado 3- y/ó 7-sustituido, y se utiliza entonces la notación 3(7), si procede, en los siguientes ejemplos, que describen la preparación de compuestos representativos comprendidos en la finalidad del presente invento.

EJEMPLO 1

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

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

Análisis para C₂₂H₁₆O₃:

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

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

EJEMPLO 2

30 Cis 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxidibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.

Se prepara cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio a partir de



torneaduras de magnesio (290 mg, 0,012 at.g) y cloruro de 3-dimetilaminopropilo (1,47 g, 0,012 mol) en 12 ml de tetrahidrofurano seco, siguiendo el método de la pat.EUA 3 046 283. En atmósfera de nitrógeno, se añade a gotas a la solución agitada del reactivo de Grignard otra de

5 cis 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona (1,7 g, 0,0061 mol) en 13 ml de tetrahidrofurano seco, mientras se enfría en un baño de hielo. Se deja subir la solución amarilla oscura a temperatura ambiente, y se agita durante dos horas. Luego se destila la mayor parte del disolvente a temperatura ordinaria y

10 presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml de benceno, y se añaden a gotas 6 ml de agua, agitando y enfriando. Se decanta la capa bencénica del precipitado gelatinoso, que se extracta luego con tres porciones de 30 ml de benceno hirviente. Los extractos bencénicos reunidos se lavan repetidamente con agua. Se evapora el benceno, y el sólido remanente se cristaliza en etanol de 95°. Se obtienen así agujas blancas de

15 cis 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol, p. fus. 181-188 °C, en cantidad de 1,56 g (70 %). El producto puro de otro experimento funde a 189-190 °C, tras recristalización en etanol de 95° y en alcohol isopropílico.

20

Análisis para C₂₃H₂₉O₃N:

Calculado : C, 75,17; H, 7,95; N, 3,81.

Hallado : C, 75,12; H, 7,82; N, 4,01.

EJEMPLO 3

=====

25

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

30

Siguiendo la técnica del ejemplo 2, pero empleando una cantidad equimolecular de cis 3 α ,12 β -dihidro-2-fenil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona en vez de la cis 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-



1968

8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona, se obtiene cis 3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-fenil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol, en forma de sólido cristalino blanco, p. fus. 155-161 °C, en proporción de 71 %. Recristalizaciones repetidas en etanol de 95° dan una muestra analítica, p. fus. 166-167 °C.

Análisis para C₂₇H₂₉NO₃:

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

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

10

EJEMPLO 4

=====

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se obtienen los productos enumerados a continuación, con la cetona del ejemplo 2 y el reactivo de Grignard que se indica :

15	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Producto</u>
	Cloruro de 3-dietilaminopropilmagnesio.	<u>Cis</u> 8-(3-dietilaminopropil)-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.
	Cloruro de 3-(1-pirrolidil)-propilmagnesio	<u>Cis</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-[3-(1-pirrolidil)-propil]-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.
20	Cloruro de 3-(1-piperidil)-propilmagnesio	<u>Cis</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-[3-(1-piperidil)-propil]-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.
	Cloruro de 3-(1-etil-4-piperacínil)-propilmagnesio.	<u>Cis</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-[3-(1-etil-4-piperacínil)-propil]-8-hidroxi-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.
25	Cloruro de 3-(4-morfolinil)-propilmagnesio	<u>Cis</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-[3-(4-morfolinil)-propil]-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.
	Cloruro de 3-(N-etil-N-metilamino)-propilmagnesio.	<u>Cis</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-[3-(N-etil-N-metilamino)-propil]-8-hidroxi-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol.



EJEMPLO 5

=====

Procediendo como en el ejemplo 2, se obtienen los productos enumerados a continuación, con el reactivo de Grignard del citado ejemplo y la cetona que se indica :

5

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

25

EJEMPLO 6

=====

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

Se calienta cuatro horas a reflujo una solución de cis 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol (2,95 g, 0,008 mol) y ácido p-toluen-

30



sulfónico monohidratado (3,0 g, 0,0158 mol) en 300 ml de metanol absoluto. La solución se neutraliza con 16 ml de hidróxido de potasio molar en metanol, y se destila luego el disolvente a presión reducida. El residuo se reparte entre benceno y agua, y la capa acuosa se reextracta dos veces con benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, se secan filtrando por papel, y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del sólido remanente en etanol de 50° da 1,9 g (81 %) del producto, p. fus. 145-152 °C. Una muestra analítica funde a 151-153 °C después de repetidas cristalizaciones en ciclohexano.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2$:

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

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

EJEMPLO 7

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

Se calienta ocho horas a reflujo una solución de cis 3,12-dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-fenil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol (415 mg, 0,001 mol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (380 mg, 0,002 mol) en 40 ml de metanol absoluto. La solución enfriada se alcaliniza con 5 ml de hidróxido potásico molar en metanol, y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se reparte entre benceno y agua, y después de reextractar la fase acuosa con benceno, los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, y se secan por filtración a través de sulfato sódico anhidro. La evaporación del benceno a presión reducida deja un residuo oleoso, que se solidifica al triturarlo con éter, y da 220 mg (65 %) de producto, p. fus. 137-144 °C. Una muestra purificada es idéntica en p. fus. (149-152 °C), propio y de la mezcla, y en espectro infrarrojo, al cis 10,11-



dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno preparado como en el ejemplo 6.

EJEMPLO 8

=====

5 Empleado el procedimiento del ejemplo 6, se obtienen los productos enumerados a continuación, empleando en vez del dióxido allí indicado los productos que se citan en los ejemplos 4 y 5.

Cis 5-(3-dietilaminopropil)-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

10 Cis 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-[3-(1-pirrolidil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Cis 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-[3-(1-piperidil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Cis 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-[3-(1-etil-4-piperacil)-propil]-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

15 Cis 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-[3-(4-morfolinil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Cis 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-[3-(N-etil-N-metilamino)-propil]-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Cis 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Cis 3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

20 Cis 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

EJEMPLO 9

=====

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

30 Se prepara cloruro de 3-dimetilaminopropilmagnesio a partir de torneaduras de magnesio (4,05 g, 0,166 at.g) y cloruro de 3-dimetilaminopropilo (20,2 g, 0,166 mol) en 150 ml de tetrahidrofurano seco, siguiendo el método de la pat. EUA 3 046 283. En atmósfera de nitrógeno, a la solución agitada del reactivo de Grignard se añade a gotas otra de



trans 3 α , 12 β -dihidro-2,2-dimetil-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol-8-ona (23,2 g, 0,083 mol) en 100 ml de tetrahidrofurano seco, mientras se enfría en un baño de hielo. Se deja subir la mezcla a temperatura ambiente, y se agita durante dos horas. Se destila luego la mayor parte del disolvente a menos de 50 °C y presión reducida. El residuo se disuelve en 150 ml de benceno, y se añade agua a gotas, agitando y enfriando. Se decanta la capa bencénica del precipitado gelatinoso que se extracta luego con cuatro porciones de 100 ml de benceno hirviente. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, y se extractan con tres porciones de 100 ml de ácido cítrico 0,5m. El extracto ácido se alcaliniza con hidróxido de sodio, y la base oleosa separada se extrae en benceno. Después de lavar con agua los extractos reunidos, y de secar sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el benceno, y se obtienen 29,5 g (96 %) del producto, un aceite viscoso amarillo.

La base puede convertirse en la sal bioxálica tratando una solución etérea con otra de ácido oxálico (10 % en exceso) en alcohol isopropílico. Se obtiene así el bioxalato de trans 3 ,12 -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-d]-1,3-dioxol, sólido cristalino blanco, p. fus. 169-172 °C (desc.). Refistalizaciones repetidas en mezclas de alcohol isopropílico y éter absoluto dan el producto, p. fus. 171-173 °C (con descomposición).

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

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

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

EJEMPLO 10

=====

Siguiendo la técnica del ejemplo 9, se obtienen los productos enumerados a continuación, con la cetona del ejemplo 9 y el reactivo de Grignard que se indica



57. 1966

	<u>Reactivo de Grignard</u>	<u>Producto</u>
	Cloruro de 3-dietilamino-propilmagnesio.	<u>Trans</u> 8-(3-dietilaminopropil-3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.
5	Cloruro de 3-(1-pirrolidil)-propilmagnesio.	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-3-(1-pirrolidil)-propil/-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.
	Cloruro de 3-(1-piperidil)-propilmagnesio.	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-3-(1-piperidil)-propil/-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/a,2-d/-1,3-dioxol.
10	Cloruro de 3-(1-etilpiperacínil)-propilmagnesio	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-3-(1-etil-4-piperacínil)-propil/-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.
	Cloruro de 3-(4-morfolinil)-propilmagnesio.	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-hidroxi-8-3-(4-morfolinil)-propil/-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.
15	Cloruro de 3-(N-etil-N-metilamino)-propilmagnesio	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-3-(N-etil-N-metilamino)-propil/-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.

EJEMPLO 11

=====

- 20 Procediendo como en el ejemplo 9, se obtienen los productos enumerados a continuación, con el reactivo de Grignard allí empleado y la cetona que se indica :

	<u>Cetona</u>	<u>Producto</u>
25	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona.	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.
	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-2-fenil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxil-8-ona.	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-fenil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.
30	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol-8-ona.	<u>Trans</u> 3 α ,12 β -dihidro-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-2-metil-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol.

330730



60. 109A

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

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

5

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

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

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

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

10

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

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

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

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

15

EJEMPLO 12

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

20

Se calienta cuatro horas a reflujo una solución de trans 3 α ,12 β -dihidro-2,2-dimetil-8-(3-dimetilaminopropil)-8-hidroxi-8H-dibenzo/3,4:6,7/ciclohepta/1,2-d/-1,3-dioxol (29,4 g, 0,08 mol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (30,5 g, 0,16 mol) en 2,3 lit de metanol absoluto.

25

La solución enfriada se neutraliza con 150 ml de hidróxido de potasio molar en metanol, y el disolvente se destila a presión reducida. El residuo se reparte entre benceno e hidróxido sódico acuoso a 5 % y agua,

30

y la capa acuosa se reextracta con tres porciones de benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, se secan por filtración a través de sulfato sódico anhidro, y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del sólido remanente en una mezcla de benceno y ciclohexano da 18 g (73 %) del producto cristalino blanco, p. fus. 156-160 °C. El producto puro funde a 157-158 °C, tras recristali-



zación en benceno y sublimación a 140 °C y 0,01 mm.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2$:

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

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

5

EJEMPLO 13

=====

Empleando el procedimiento del ejemplo 12, y con las sustancias mencionadas en los ejemplos 10 y 11 en vez del dioxol allí utilizado, se obtienen los productos que se indican.

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

EJEMPLO 14

=====

25

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

- Se calienta 4 $\frac{1}{2}$ horas a reflujo una solución de cis 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, (630 mg, 0,00204 mol) en 12 ml de anhídrido acético. La solu-
- 30



ción amarilla oscura se evapora hasta sequedad a presión reducida, y el residuo oleoso se disuelve en 20 ml de agua que contiene 1 ml de ácido clorhídrico 6n. Después de una sola extracción con benceno, la solución acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado se evapora a presión reducida, y deja el producto en forma de residuo oleoso, generalmente de 600 g de peso (84 %).

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

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

Calculado : C, 65,29; H, 6,16; N, 3,17.

Hallado : C, 65,27; H, 6,40; N, 3,06.

EJEMPLO 15

=====

Siguiendo la técnica del ejemplo 14, se obtienen los productos enumerados a continuación, mediante sustitución del anhídrido acético allí usado por los acilantes que se indican.

<u>Acilante</u>	<u>Producto</u>
25 Anhidrido propiónico	<u>Cis</u> 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propioniloxi-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno.
Cloruro de butirilo/ piridina.	<u>Cis</u> 11-butiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno.
30 Cloruro de benzilo/ piridina	<u>Cis</u> 11-benzoil-oxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[<u>a,d</u>]ciclohepteno.



Cloruro de caproilo/
piridina

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

EJEMPLO 16

=====

5 Procediendo como en el ejemplo 14, y empleando los reactivos siguientes en vez de cis 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, se obtienen los productos enumerados a continuación :

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

EJEMPLO 17

=====

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

25 Una solución de cis 11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (600 mg, 0,00172 mol) en 3 ml de benceno seco se añade a gotas a otra agitada de 0,7 ml de cloroformiato de etilo en 2 ml de benceno seco. Se separa una goma amarilla, que se disuelve al calentar la mezcla. Después de una hora

30 de agitación a reflujo, la mezcla se enfría, se diluye con benceno, y



se lava con ácido clorhídrico 2n y luego con agua. Evaporando el benceno a presión reducida, queda el producto en forma de residuo oleoso, generalmente con 650 mg de peso (92,5 %).

EJEMPLO 18

5

Con la técnica del ejemplo 17, pero empleando los productos mencionados en los ejemplos 15 y 16 en lugar del compuesto de dibenzociclohepteno allí usado, se obtienen los siguientes productos :

- 10 Cis 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-propioniloxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- Cis 11-butiriloxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- Cis 11-benzoiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- 15 Cis 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-etilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- Cis 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- Cis 11-acetoxi-3-(7)-cloro-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- Cis 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
- 20 Cis 11-caproiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno

EJEMPLO 19

25 Siguiendo la técnica del ejemplo 17, y empleando el haloformiato que se indica, se obtienen los productos enumerados a continuación :

<u>Haloformiato</u>	<u>P r o d u c t o</u>
Cloroformiato de bencilo	<u>Cis</u> 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carbobenzoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.
Cloroformiato de fenilo	<u>Cis</u> 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carbofenoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.

30



Cloroformiato de propilo

Cis 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carbopropoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.

EJEMPLO 20

=====

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

Una solución del uretano crudo obtenido en el ejemplo 17 (650 mg, 0,00159 mol) e hidróxido potásico (500 mg, 0,0089 mol) en 10 ml de alcohol n-butílico, se agita y calienta a reflujo durante siete horas, en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se reparte entre benceno y agua. Despues de dos reextracciones de la fase acuosa, los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, y se extractan luego con porciones de 15 ml y 10 ml de ácido cítrico 0,5m; despues se lava con agua la capa bencénica. Evaporando el disolvente a presión reducida, queda el material neutro, cis 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno, en forma de residuo oleoso de 300 mg de peso en general. El extracto en ácido cítrico se alcaliniza con hidróxido sódico, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado se evapora hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del residuo en éter absoluto da el producto en forma de sólido cristalino blanco, p. fus. 128-130 °C, con 110 mg de peso.

Una solución del material neutro e hidróxido de potasio (250 mg, 0,0045 mol) en 4 ml de alcohol n-butílico, se agita y calienta a reflujo durante diez horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla reaccionante se trata como antes se indica, y el material básico se cristaliza en éter absoluto para obtener 70 mg más de producto, p. fus. 126-128 °C. Los productos reunidos (180 mg, 35 %) se purifican por recristalización en éter absoluto y sublimación a presión reducida, y dan una muestra analítica que funde a 138-139 °C.

330730



1005

Análisis para $C_{19}H_{21}NO_2$:

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

Hallado : C, 77,07; H, 6,95; N, 4,91.

EJEMPLO 21

=====

5

Siguiendo la técnica del ejemplo 20, con los productos mencionados en los ejemplos 18 y 19 en vez del uretano allí usado, se obtienen los que se enumeran a continuación :

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

10

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

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

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

15

Cis 10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamio-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 22

=====

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

20

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

25

Análisis para $C_{22}H_{25}NO_3$:

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

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

30



EJEMPLO 23

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 22, y empleando los acilantes mencionados en el ejemplo 15, se obtienen los productos enumerados a continuación :

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

EJEMPLO 24

Por el procedimiento del ejemplo 22, empleando los cuerpos reaccionantes que se indican, en vez de trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, se obtienen los productos enumerados a continuación.

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



EJEMPLO 25

=====

Trans 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno.

Se añade en pequeñas porciones trans 11-acetoxi-10,11-dihidro-5-
 5 (3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno (5,5 g,
 0,0157 mol), agitando, a 150 ml de cloroformiato de etilo enfriado en
 un baño de hielo. La mezcla se agita hora y media en frío, y luego se
 calienta 16 horas a reflujo. El exceso de cloroformiato de etilo se
 destila a presión reducida, y el residuo oleoso se trata con benceno;
 10 la mezcla se evapora hasta sequedad a presión reducida. Este tratamien-
 to se repite, y finalmente se reparte el residuo entre benceno y agua.
 La capa bencénica se lava con agua, ácido cítrico 0,5m, y agua, se dese-
 ca por filtración a través de sulfato sódico anhidro, y se evapora has-
 ta sequedad a presión reducida. La cristalización del residuo oleoso
 15 en éter y éter de petróleo da 2,4 g de producto, p. fus. 75-76 °C. Del
 agua madre se obtiene una segunda porción de 2,0 g, p.fus. 72-73 °C.
 Después de recristalizar en una mezcla de éter absoluto y éter de petró-
 leo, una muestra purificada funde a 77-78 °C.

Análisis para C₂₄H₂₇NO₅:

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

EJEMPLO 26

=====

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 25, y empleando los pro-
 ductos mencionados en los ejemplos 23 y 24 en vez del compuesto de di-
 benzociclohepteno allí usado, se obtienen los enumerados a continuación:

Trans 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-propioniloxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno.

Trans 11-butiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno.

30 Trans 11-benzoiloxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-



dro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

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

Trans 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

5 Trans 11-acetoxi-3(7)-cloro-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Trans 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamóil-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

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

10

EJEMPLO 27

=====

Siguiendo la técnica del ejemplo 25, y empleando el haloformiato del ejemplo 19, se obtienen los siguientes productos :

<u>Haloformiato</u>	<u>Producto</u>
15	<p>Cloroformiato de bencilo</p> <p><u>Trans</u> 11-acetoxi-5-$\sqrt{3}$-(N-carbobenzoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</p>
	<p>Cloroformiato de fenilo</p> <p><u>Trans</u> 11-acetoxi-5-$\sqrt{3}$-(N-carbofenoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</p>
	<p>Cloroformiato de propilo</p> <p><u>Trans</u> 11-acetoxi-5-$\sqrt{3}$-(N-carbopropoxi-N-metilamino)-propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.</p>

20

EJEMPLO 28

=====

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

25 Se agita y calienta a reflujo once horas en atmósfera de nitrógeno una solución de trans 11-acetoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)propil/-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (4,1 g, 0,01 mol) e hidróxido de potasio (20 g, 0,358 mol) en 100 ml de alcohol n-butílico. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se reparte entre benceno y agua. Después de dos reextracciones de la fase

30 acuosa, los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua, y se ex-



tractan luego con tres porciones de 100 ml de ácido cítrico 0,5m. El extracto en ácido cítrico se alcaliniza con hidróxido de sodio, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado se deseca por filtración a través de sulfato sódico anhidro, y se evapora hasta sequedad a presión reducida. La cristalización del residuo oleoso en una mezcla de éter absoluto y éter de petróleo da 1,5 g (51 %) del producto, en forma de sólido cristalino blanco, p. fus. 128-129 °C. Una muestra analítica funde a 129-130 °C, previa sublimación a 115 °C y 0,1 mm.

10 Análisis para C₁₉H₂₁NO₂:
 Calculado : C, 77,25; H, 7,17; N, 4,74.
 Hallado : C, 77,33; H, 7,20; N, 4,94.

EJEMPLO 29
 =====

15 Procediendo como en el ejemplo 28, y reemplazando el uretano allí usado por los productos mencionados en los ejemplos 26 y 27, se obtienen los enumerados a continuación :

- Trans 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.
- 20 Trans 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-etilaminopropil)-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.
- Trans 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.
- Trans 3(7)-cloro-10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.
- 25 Trans 10,11-dihidro-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

EJEMPLO 30
 =====

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

Se calienta hasta que hierva una solución de trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohep-



teno (6,18 g, 0,02 mol) y 60 ml de ciclohexanona recién destilada en 600 ml de tolueno seco, y se destilan 250 ml de tolueno. Se sigue destilando despacio, mientras se añade a gotas en una hora, y treinta minutos más, una solución de isopropóxido de aluminio (8,0 g, 0,039 mol) en 5 400 ml de tolueno seco. La mezcla se enfría en hielo, y se hidroliza mediante adición de 100 ml de una solución saturada acuosa de sal de Rochelle. La capa acuosa se separa, y se reextracta dos veces con benceno. Después de lavar con agua, las capas orgánicas reunidas se extractan con 200 ml de ácido cítrico 0,5m. El extracto en ácido cítrico se enfría 10 en un baño de hielo, se alcaliniza con hidróxido de sodio, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico, lavado y desecado, se evapora a presión reducida, y da 6,05 g (98,5 %) del producto, en forma de residuo cristalino, p. fus. 67-69 °C. Una muestra analítica funde a 76-78 °C, después de repetidas recristalizaciones en hexano.

15

Análisis para C₂₀H₂₁NO₂:

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

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

EJEMPLO 31

=====

20

Procediendo como en el ejemplo 30, y reemplazando el dibenzociclohepteno allí usado por los productos mencionados en el ejemplo 13, se obtienen los enumerados a continuación :

10,11-dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

25

10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5-[3-(1-pirrolidil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5-[3-(1-piperidil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-[3-(1-etil-4-piperacínil)-propil]-11-ceto-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

30

10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5-[3-(4-morfolínil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.



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

10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-3(7)-metil-sulfonil-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.

3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.

5

10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno.

EJEMPLO 32

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

10

Una solución de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno (900 mg, 0,003 mol) y 1 ml de trimetilenditiol en 20 ml de ácido acético glacial, se agita y se trata con 2 ml de eterato de trifluoruro bórico redestilado. Despues de agitar hora y media a temperatura ordinaria se deja reposar durante la noche la solución amarilla transparente. La solución se vierte luego en 300 ml de hidróxido sódico acuoso a 5 %, frío como hielo. El precipitado se recoge, se lava con agua, se seca al aire, y se disuelve en 150 ml de éter absoluto. Despues de eliminar por filtración el material insoluble, se destila el éter a presión reducida. El residuo sólido cristalino blanco pesa 1,1 g (92,5 %), p. fus. 122-126 °C. El producto puro funde a 130,5-132 °C, despues de recristalizar varias veces en mezclas de etanol y agua y en alcohol isopropílico.

15

20

Análisis para C₂₃H₂₇NOS₂:

25

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

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

EJEMPLO 33

Siguiendo la técnica del ejemplo 32, pero sustituyendo el 11-ceto-compuesto allí usado por los productos mencionados en el ejemplo 31, se

30



obtienen los enumerados a continuación:

- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-pirrolidil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- 5 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-etil-4-piperacínil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(4-morfolinil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- 10 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-etil-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- Espiro- $\sqrt{3(7)}$ -cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.
- 15 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoi-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -m-ditiano.

EJEMPLO 34

=====

20 Siguiendo la técnica del ejemplo 34, y sustituyendo el 11-cetocompuesto y el trimetilenditiol allí usado por los productos mencionados en el ejemplo 31 y etilenditiol, se obtienen los enumerados a continuación:

- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -(1',3'-ditiolano).
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-pirrolidil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -(1',3'-ditiolano).
- 25 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -(1',3'-ditiolano).
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-etil-4-piperacínil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -(1',3'-ditiolano).
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(4-morfolinil)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -(1',3'-ditiolano).
- Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-etil-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepten $\sqrt{-11,2'}$ -(1',3'-ditiolano).
- 30 Espiro- $\sqrt{10,11}$ -dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-3(7)-metilsul-



fonil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11,2'-(1',3'-ditiolano).

Espiro-3,7-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11,2'-(1',3'-ditiolano).

Espiro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11,2'-(1',3'-ditiolano).

5

EJEMPLO 35

=====

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

Una solución de espiro-10,11-dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11,2'-m-ditiano (600mg, 0,0015 mol) en 75 ml de etanol absoluto se agita y se calienta a reflujo con 7 g de níquel Raney durante 24 horas. El níquel se retira por filtración a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y se lava con etanol absoluto. El filtrado alcohólico se evapora a presión reducida; el aceite residual se disuelve en benceno, y la solución se evapora de nuevo a presión reducida, y deja el producto como residuo oleoso incoloro, de 200 mg de peso.

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

25 Análisis para C₂₀H₂₃NO.C₄H₄O₄:

Calculado : C, 70,41; H, 6,65; N, 3,42.

Hallado : C, 70,61; H, 6,75; N, 3,45.



EJEMPLO 36

=====

Por el procedimiento del ejemplo 35, sustituyendo el ditiano allí utilizado por los productos mencionados en los ejemplos 33 y 34, se obtienen los enumerados a continuación :

- 5 10,11-Dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-pirrolidil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{1}$ -(1-piperidil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 10 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(1-etil-4-piperacil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(4-morfolinil)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5- $\sqrt{3}$ -(N-etil-N-metilamino)-propil]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 15 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-3(7)-metilsulfonil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 3(7)-cloro-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
- 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-3(7)-dimetilsulfamoil-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

EJEMPLO 37

=====

20

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

25

Una solución de trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (310 mg, 0,001 mol) en 2 ml de anhídrido hexanoico se calienta 18 horas en baño de vapor. La solución se agita con 75 ml de agua durante cuatro horas, se enfría en hielo, y se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico acuoso. La base oleosa se extrae en benceno, y se aísla por evaporación del extracto en benceno lavado y desecado, a presión reducida. El aceite remanente se disuelve en éter absoluto, y se trata con 10 % en exceso de ácido

30

maleico en etanol absoluto. Así se obtienen 350 mg (67 %) del bimalato



cristalino, p. fus. 108-110 °C. Las recrystalizaciones en etanol-éter y alcohol isopropílico-éter dejan una muestra analítica, p. fus. 109-110 °C.

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

5 Calculado : C, 68,81; H, 7,12; N, 2,68.

 Hallado : C, 68,61; H, 7,07; N, 2,62.

EJEMPLO 38

10 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxiimino-5H-dibenzo[α, δ]ciclohepteno.

15 Se calientan dos horas a reflujo 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo[α, δ]ciclohepteno (310 mg, 0,001 mol), 80 mg (0,00115 mol) de clorhidrato de hidroxilamina, 100 mg (0,0012 mol) de acetato de sodio, 1 ml de agua y 9 ml de metanol. Se destila el metanol a presión reducida, y el residuo se disuelve en agua. La solución se alcaliniza, y el precipitado se recoge, se lava con agua, y se deseca en vacío. El producto obtenido, p. fus. 197-204 °C, pesa 300 mg (93 %). Una muestra purificada por cristalizaciones repetidas en etanol de 95° funde a 206-210 °C.

20 Análisis para $C_{20}H_{22}N_2O_2$:

 Calculado : C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69.

 Hallado : C, 74,37; H, 7,12; N, 8,56.

EJEMPLO 39

25 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[α, δ]ciclohepteno.

30 Se disuelve 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxiimino-5H-dibenzo[α, δ]ciclohepteno (400 mg, 0,00124 mol) en 18 ml de etanol absoluto caliente, y la solución se concentra destilando 12 ml de etanol. A la mezcla en reflujo se añaden bolitas de sodio



(460 mg, 0,02 at.g) lo más rápidamente posible, en cuatro minutos. Des-
 pues de otros quince minutos de reflujo, se agregan 2 ml de etanol ab-
 soluto, y se prolonga el reflujo hasta que termine de disolverse el so-
 dio. La mezcla enfriada se diluye con un volumen igual de agua, y se
 5 evapora el etanol a presión reducida. El producto oleoso separado del
 residuo se extrae en benceno. Después de lavar con agua, el extracto
 en benceno se evapora hasta sequedad a presión reducida, y quedan como
 residuo 275 mg (72 %) de la base oleosa.

La base puede convertirse en bimalato tratando una solución en
 10 etanol con dos equivalentes de ácido maleico disueltos en etanol abso-
 luto. La dilución con éter absoluto precipita dihidrodimalato de 11-
 amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]
 ciclohepteno, que funde a 167 °C, con descomposición, después de recrís-
 talizar en una mezcla de etanol absoluto y éter absoluto. Purificando
 15 más, se obtiene una muestra que funde a 169-172 °C, con descomposición.

Análisis para $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2 C_4H_4O_4$:

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

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

EJEMPLO 40

=====

10,11-dihidro-11-dimetilamino-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-di-
 benzo[a,d]ciclohepteno.

Una mezcla de 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-
 -epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (308, mg., 0,001 mol), formaldehído
 25 a 38 % (180 mg, 0,0022 mol) y ácido fórmico a 98-100 % (250 mg, 0,005 mol)
 se calienta ocho horas en baño de vapor. La solución se enfría, se di-
 luye con 10 ml de ácido clorhídrico 6n, y el exceso de ácido fórmico y
 de formaldehído se retira por destilación a presión reducida. El 10,11-
 dihidro-11-dimetilamino-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo
 30 [a,d]ciclohepteno se obtiene al alcalinizar la solución residual acuosa



ácida.

EJEMPLO 41

=====

Trans 10,11-dihidro-11-dimetilamino-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

5 Una solución de trans 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (310 mg, 0,001 mol) en 2 ml de ácido fórmico a 98-100 % y 0,2 ml de formaldehído acuoso a 37 % se deja reposar 16 horas a temperatura ambiente, y se calienta luego cuatro horas en baño de vapor. Se destilan los disolventes a presión reducida, y el residuo siruposo se disuelve en 10 ml de agua. La solución se alcaliniza fuertemente, y la base oleosa separada se extrae en benceno. Despues de lavar y desecar los extractos reunidos, se evapora benceno a presión reducida, y quedan 280 mg de producto en forma de aceite incoloro. La base se convierte en dihidrodimalcato tratando una solución en etanol absoluto con dos equivalentes de ácido maleico disueltos en etanol absoluto. La dilución hasta cristalización incipiente con éter precipita el dihidrodimalcato, p. fus. 151-153 °C, con desc., en cantidad de 400 mg. La recristalización en alcohol isopropílico da un producto con p. fus. 150,5-151,5 °C.

20 Análisis para $C_{22}H_{28}N_2O \cdot 2 C_4H_4O_4$:
 Calculado : C, 63,37; H, 6,38; N, 4,93.
 Hallado : C, 63,56; H, 6,54; N, 4,96.

EJEMPLO 42

=====

25 11-acetamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se disuelve 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (308 mg, 0,001 mol) en 3 ml de piridina pura; se añade 0,5 ml de anhídrido acético, y la solución se calienta treinta minutos a reflujo. Despues de enfriar, se vierte la so-



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

EJEMPLO 43

=====

5

Trans 11-acetamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Una solución de trans 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-
propil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (500 mg, 0,00162 mol) y
10 anhídrido acético (0,17 g, 0,00162 mol) en 15 ml de acetona seca se de-
ja reposar cinco días a temperatura ambiente. Se destila disolvente
a presión reducida, y el residuo siruposo se disuelve en agua. La so-
lución se alcaliniza con hidróxido de amonio concentrado, y la base
oleosa separada se extrae en cloroformo. Después de lavar y desecar
15 los extractos reunidos, se destila cloroformo a presión reducida, y
queda el producto como residuo vítreo amarillo. Triturando con éter
absoluto se obtienen 200 mg de producto cristalino, p. fus. 173-177 °C.
Recristalizaciones repetidas en acetonitrilo elevan el p.fus. a 179-181°C.

Análisis para C₂₂H₂₆N₂O₂:

20

Calculado : C, 75,38; H, 7,48.

Hallado : C, 75,30; H, 7,75.

EJEMPLO 44

=====

Procediendo como en el ejemplo 42, pero sustituyendo el anhídrido
25 acético allí usado por los productos que se indican, se obtienen los
enumerados a continuación :

P r o d u c t o s

20	Anhídrido propiónico	10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propionamido-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.
30	Anhídrido butírico	11-butiramido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.



EJEMPLO 45

=====

10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-etilamino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Una solución de 11-acetamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (350 mg, 0,001 mol) en 10 ml de éter absoluto se añade a gotas a una suspensión agitada de 85 mg (0,0022 mol) de hidruro de aluminio y litio en 5 ml de éter absoluto, a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar seis horas a reflujo, la mezcla se enfría en hielo, y se hidroliza añadiendo sucesivamente a gotas 0,1 ml de agua, 0,1 ml de solución acuosa de hidróxido sódico a 20 % y 0,3 ml de agua. La solución etérea se separa por filtración del precipitado granuloso, se lava con agua, y se deseca sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporando el éter, queda un residuo de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-11-etilamino-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

EJEMPLO 46

=====

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 45, se obtienen los productos enumerados a continuación con los dibenzocicloheptenos que se indican, en lugar del 11-acetamido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno allí utilizado.

Productos

- | | | |
|----|--|---|
| 25 | 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propionamido-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. | 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-propilamino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. |
| | 11-Butiramido-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. | 11-Butilamino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. |



EJEMPLO 47

=====

5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno.

Una solución de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno (620 mg, 0,002 mol) en 3 ml de benceno seco se añade a gotas a otra agitada de 1,0 ml de cloroformiato de etilo en 3 ml de benceno seco. Después de agitar una hora a reflujo, la mezcla se enfría, se diluye con benceno, y se lava primero con ácido clorhídrico 2n y luego con agua. Evaporando el benceno a presión reducida, queda el producto como residuo.

EJEMPLO 48

=====

5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroximino-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno.

Se calienta dos horas a reflujo 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno (370 mg, 0,001 mol) con 80 mg (0,00115 mol) de clorhidrato de hidroxilamina, 100 mg (0,0012 mol) de acetato de sodio, 1 ml de agua y 9 ml de metanol. Éste se destila a presión reducida, y el residuo se tritura con agua. Se obtiene como precipitado el producto.

EJEMPLO 49

=====

11-amino-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ ciclohepteno.

La oxima obtenida en el ejemplo 48 (385 mg, 0,001 mol) se disuelve en 6 ml de etanol absoluto caliente. A la mezcla en reflujo se añaden bolitas de sodio (460 mg, 0,02 at.g) lo más rápidamente posible. Después de otros quince minutos de reflujo, se añaden 2 ml de etanol absoluto, y se prolonga aquél hasta que se disuelva todo el sodio. La mezcla enfriada se diluye con un volumen igual de agua, y el etanol se



evapora a presión reducida. La mezcla remanente se extrae con benceno, y se obtiene el producto evaporando el extracto bencénico lavado y desecado.

EJEMPLO 50

5

5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-11-dimetilamino-5,10-epoxi-5H-dibenzo[α , δ]ciclohepteno.

Se calientan ocho horas en baño de vapor 11-amino-5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5H-dibenzo[α , δ]ciclohepteno (365 mg, 0,001 mol), formaldehído a 37 % (180 mg, 0,0022 mol) y ácido fórmico a 98-100 % (250 mg, 0,005 mol). Después de enfriar, la solución se diluye con 10 ml de ácido clorhídrico 6n, y se retira el exceso de ácido fórmico y formaldehído destilando a presión reducida. Se obtiene el producto al alcalinizar la solución acuosa ácida residual.

15

EJEMPLO 51

10,11-dihidro-11-dimetilamino-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[α , δ]ciclohepteno.

Una solución de 5- β -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-10,11-dihidro-11-dimetilamino-5,10-epoxi-5H-dibenzo[α , δ]ciclohepteno (395 mg, 0,001 mol) e hidróxido potásico (300 mg, 0,00535 mol) en 6 ml de alcohol n-butílico se agita y se calienta ocho horas a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo se reparte entre benceno y agua. Evaporando el extracto bencénico lavado y desecado, queda el producto como residuo.

25

EJEMPLO 52

10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5H-dibenzo[α , δ]ciclohepteno.

30

En un matraz de reacción de 50 ml, provisto de agitador, conden-



sador de reflujo y tubo de admisión de gas, se ponen torneaduras de magnesio (145 mg, 0,06 at.g), un cristal de yodo y 25 ml de tetrahidrofurano. El aparato se baña con nitrógeno seco, y se preserva de la humedad atmosférica mediante un tubo de desecación. Se inicia la reacción

5 con una gota de yoduro de metilo, y luego se introduce cloruro de metilo bajo la superficie de la mezcla agitada a temperatura ambiente. Se sigue pasando gas hasta que se disuelva todo el magnesio. Luego se añade a gotas el reactivo de Grignard a una solución agitada de 900 mg (0,0029 mol) de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-

10 oeto-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 25 ml de tetrahidrofurano, mantenido en atmósfera de nitrógeno y enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agita 45 minutos a temperatura ambiente, y se evapora la mayor parte del tetrahidrofurano a menos de 50 °C y presión reducida. El residuo se disuelve en benceno, y se hidroliza añadiendo a gotas 10 ml de agua.

15 Se separa por decantación la capa bencénica, y el precipitado gelatinoso se lava con varias porciones de benceno. Después de lavar con agua, las soluciones bencénicas reunidas se extractan con tres porciones de 25 ml de ácido cítrico 0,5m. El extracto ácido se alcaliniza, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado y desecado se evapora a presión reducida, y queda el producto en forma de residuo oleoso, que se solidifica por trituración con éter absoluto. Se obtienen 700 mg (75 %) de producto, p. fus. 108-110 °C. La base puede convertirse en hidromaleato tratando una solución en etanol con un 10 % en exceso de ácido maleico disuelto en etanol absoluto. La dilución

20 con éter absoluto precipita bimaldeato de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, p. fus. 182-184 °C. El punto de fusión no varía al recristalizar.

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

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

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



EJEMPLO 53

10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-metoxiimino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se calientan 19 horas a reflujo 10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-
 5 propil)-5,10-epoxi-11-oeto-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (1,5 g, 0,005
 mol), 500 mg (0,006 mol) de clorhidrato de metoxiimina, 825 mg (0,0061
 mol) de acetato sódico trihidratado, 5 ml de agua y 45 ml de metanol.
 Este último se destila a presión reducida, y el residuo se disuelve en
 agua. La solución se alcaliniza, y la base oleosa separada se extrae
 10 en benceno. Despues de lavar y secar los extractos reunidos, se evapora
 benceno a presión reducida, y queda 1,55 g de producto oleoso. Una
 muestra de la base, procedente de un experimento anterior, se convierte
 en bioxalato tratando una solución en etanol con un equivalente de áci-
 do oxálico disuelto en etanol absoluto. La dilución con éter precipita
 15 bioxalato de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-meto-
 xiimino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en forma de sólido cristalino blan-
 co, p. fus. 159,5-160,5 °C, con descomposición. Recristalizaciones re-
 petidas en etanol absoluto dan un producto de p. fus. 162,5-163,5 °C.

Análisis para $C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$:

20 Calculado : C, 64,77; H, 6,15; N, 6,57.

Hallado : C, 64,75; H, 6,11; N, 6,57.

EJEMPLO 54

11-acetoxiimino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-
 25 dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Una solución de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-
 11-hidroxiimino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (645 mg, 0,002 mol) en 4 ml
 de anhídrido acético se calienta hora y media en baño de vapor y se de-
 ja reposar luego dos días a temperatura ambiente. Se destila disolven-
 30 te a presión reducida, y el residuo siruposo se disuelve en 10 ml de



agua. Después de extraer repetidamente con benceno, la solución acuosa se enfría con hielo, se alcaliniza fuertemente, y la base oleosa separada se extrae en benceno. Después de lavar y secar los extractos combinados, se evapora benceno a presión reducida, y quedan 650 mg de producto sólido oleoso. La recristalización en éter y éter de petróleo da un producto de p. fus. 129-132 °C, y nuevas recristalizaciones en éter y éter de petróleo elevan el p. fus. a 133-134 °C.

Análisis para $C_{22}H_{24}N_2O_3$:

Calculado : C, 72,50; H, 6,64; N, 7,69.

10 Hallado : C, 72,31; H, 6,81; N, 7,64.

EJEMPLO 55

=====

Trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-metansulfonamido-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

15 Se agitan y enfrían en baño de hielo trans 11-amino-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (308 mg, 0,001 mol) y 2 ml de piridina seca; luego se añade a gotas 0,1 ml de cloruro de metansulfonilo. Se prolonga la agitación cinco horas a temperatura ambiente y cinco minutos en baño de vapor, y se vierte después

20 la solución en 40 ml de agua. La solución acuosa se ajusta a pH 3 con hidróxido de sodio acuoso a 5 %, y el precipitado se recoge, se lava con agua, y se deseca en estufa de vacío a 60°. El producto, p. fus. 207-210 °C, pesa a 272 mg. Recristalizaciones repetidas en etanol de 95° elevan el p. fus. a 210-211 °C.

25 Análisis para $C_{21}H_{26}N_2O_3S$:

Calculado : C, 65,26; H, 6,78; N, 7,25.

Hallado : C, 65,17; H, 6,95; N, 7,06.

EJEMPLO 56

=====

30 Trans 11-amino-10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-diben-



zo/a,d/ciclohepteno.

Una solución de 10,11-dihidro-5,10-epoxi-5-(3-metilaminopropil)-
 11-hidroxiimino-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (650 mg, 0,0021 mol) en 50
 ml de etanol absoluto y 5 ml de hidróxido amónico concentrado se agita
 5 con hidrógeno a presión atmosférica en presencia de 300 mg de paladio
 a 5 % en carbón vegetal, hasta que cese la absorción de hidrógeno. La
 mezcla se filtra por una almohadilla de tierra de diatomeas, y el fil-
 trado se evapora hasta sequedad a presión reducida. La base oleosa ama-
 rilla remanente pesa 600 mg, y se convierte en dihidrodimalato tratan-
 10 do una solución de la base en alcohol isopropílico con dos equivalentes
 de ácido maleico disueltos en alcohol isopropílico. La sal se obtiene
 en forma de cristales blancos, p. fus. 173-175 °C y pesa 800 mg. Recris-
 talizaciones repetidas en alcohol isopropílico dan un producto de p.fus.
 187-188 °C.

15 Análisis para $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$:
 Calculado : C, 61,59; H, 5,74; N, 5,32.
 Hallado . C, 61,86; H, 6,07; N, 5,07.

EJEMPLO 57
 =====

20 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxiimino-5-(3-metilaminopropil)-5H-di-
benzo/a,d/ciclohepteno.

Reemplazando el 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi
 -11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno empleado en el ejemplo 38 por una
 cantidad equimolecular de 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5-(3-metila-
 25 minopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno, y siguiendo exactamente la téc-
 nica descrita allí, se obtiene 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxiimino
 -5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno. El rendimiento en
 base cristalina blanca, p. fus. 210-214 °C (desc.) es de 36 %. Recris-
 talizaciones en etanol absoluto elevan el p. fus. a 214-216 °C. con des-
 30 composición.



Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

Calculado : C, 74,00; H, 6,54; N, 9,09.

Hallado : C, 73,78; H, 6,42; N, 8,84.

EJEMPLO 58

5

10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Reemplazando el trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno empleado en el ejemplo 30 por una cantidad equimolecular de trans 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, y siguiendo exactamente la técnica allí descrita, se obtiene 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-ceto-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, y el rendimiento en base oleosa amarilla es integral. La base se convierte en bima-

15 leato disolviéndola en etanol absoluto y añadiendo una solución de ácido maleico con ligero exceso en etanol absoluto. La dilución hasta cristalización incipiente con éter absoluto precipita el bima-

leato fus. 151 °C, en proporción de 67 %. El punto de fusión no cambia al re-

cristalizar en etanol absoluto y éter absoluto.

20

Análisis para $C_{19}H_{19}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$:

Calculado : C, 67,46; H, 5,66; N, 3,42.

Hallado : C, 67,07; H, 5,70; N, 3,48.

EJEMPLO 59

25

Trans 11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-metilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Una solución de bima-

leato de trans 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-

hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (1,0 g, 0,00243 mol) en 5 ml de ácido acético glacial y 5 ml de ácido clorhídrico 6n se agita y se enfría en un baño de hielo y sal. Se añaden a

30



gotas rápidamente 50 ml de cloruro de acetilo. Se sigue agitando una hora en frío, y luego se concentra la solución a menos de 25 °C, hasta un volumen de 15-20 ml, a presión reducida. La dilución de la solución remanente con 50 ml de éter absoluto precipita el clorhidrato, p. fus. 247-249 °C con descomposición, en cantidad de 850 mg. Recristalizaciones repetidas en etanol absoluto dan un producto de p. fus. 254-255 °C. con descomposición.

Análisis para $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl$:

Calculado : C, 67,47; H, 6,47; N, 3,75.

Hallado : C, 67,70; H, 6,79; N, 3,90.

EJEMPLO 60

=====

Trans 11-benzoiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se agitan y enfrían en baño de hielo trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, (618 mg, 0,002 mol) y 3 ml de piridina seca. Se añaden a gotas 310 mg (0,0022 mol) de cloruro de benzoilo. Se sigue agitando una hora en frío, y la mezcla se deja luego 24 horas en reposo a temperatura ambiente. Despues de calentar 45 minutos en baño de vapor, se vierte la mezcla en 50 ml de agua. Esta solución se enfría en baño de hielo, se alcaliniza fuertemente, y la base oleosa separada se extrae en benceno. Despues de lavar con agua los extractos combinados, se evapora el benceno, y deja el producto en forma de aceite amarillo, 800 mg. La base se convierte en el clorhidrato disolviéndola en 5 ml de etanol absoluto y añadiendo 0,35 ml de cloruro de hidrógeno 5,92n en etanol. Diluyendo hasta cristalización incipiente con 25 ml de éter absoluto, precipita clorhidrato de trans 11-benzoiloxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, p. fus. 253-255 °C (desc.), en cantidad de 790 mg. Recristalizaciones en alcohol isopro-



pílico y en alcohol absoluto-éter absoluto elevan el punto de fusión a 259,5-260,5 °C, con descomposición.

Análisis para $C_{27}H_{27}NO_3 \cdot HCl$:

Calculado : C, 72,06; H, 6,27; N, 3,11.

5 Hallado : C, 71,86; H, 6,64; N, 2,89.

EJEMPLO 61

N-Óxido de trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

10 Se agitan y enfrían en baño de hielo trans 10,11-dihidro-5-(3-dietilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (2,06 g, 0,0067 mol) y 20 ml de alcohol absoluto, y se añaden a gotas 2,3 g, de peróxido de hidrógeno a 30 %. Se sigue agitando una hora en frío y 19 horas a temperatura ambiente, y luego se deja reposar la mezola 24

15 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar en baño de hielo, se trata la mezcla con una suspensión de 100 mg de paladio a 5 % sobre carbón vegetal en 1 ml de agua, y se agita dos horas y media a temperatura ambiente, si resulta negativo un ensayo de identificación de peróxido. Después de filtrar por una almohadilla de tierra de diatomeas, el fil-

20 trado evapora por debajo de 40 °C, a presión reducida. El vidrio incoloro remanente pesa 2,3 g, después de secarlo tres días en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo. La base se convierte en bimalato disolviéndola en 20 ml de etanol absoluto frío, y añadiendo una solución de 860 mg de ácido maleico en 5 ml de etanol absoluto. Diluyendo hasta

25 cristalización incipiente con 25 ml de éter absoluto, precipita el bimalato, p. fus. 151-152 °C, en cantidad de 2,6 g. La recrystalización en una mezcla fría de metanol absoluto-éter absoluto da un producto de p. fus. 155-156 °C, con descomposición.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$:

30 Calculado : C, 25,29; H, 6,16; N, 3,17.

Hallado : C, 65,37; H, 6,16; N, 3,13.



EJEMPLO 62

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

Se añade en porciones en treinta minutos trans 10,11-dihidro-5-
5 (3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (3,1 g, 0,01 mol), agitando a 100 ml de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita y se calienta treinta horas a reflujo, hasta obtener una solución clara. Se destila disolvente a presión reducida, y el aceite remanente se disuelve en benceno. La solución bencénica se lava con
10 agua, ácido cítrico 0,5m y agua, se seca por filtración a través de sulfato de sodio anhidro, y se evapora a presión reducida. Así se obtienen 3,6 g de un aceite viscoso amarillo, que es trans 10,11-dihidro-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

15

EJEMPLO 63

Trans 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se agitan y calientan 16 horas a reflujo en 50 ml de alcohol n-butílico 2,76 g (0,0075 mol) de trans 10,11-dihidro-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y
20 10 g (0,175 mol) de hidróxido de potasio. Se destila disolvente a presión reducida, y se reparte el residuo entre benceno y agua. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua y se extractan con ácido cítrico 0,5m. Se alcaliniza fuertemente la solución acuosa ácida, y la base oleosa separada se extrae en benceno. La evaporación del extracto bencénico lavado y secado deja el producto crudo, 1,2 g de aceite amarillo. La base se convierte en bimalato tratando una solución en alcohol isopropílico con otra de 520 mg de ácido maleico en alcohol isopropílico. Diluyendo hasta cristalización incipiente con éter absoluto,
30



precipita el bimalato, p. fus. 130-138 °C, en cantidad de 1,3 g. Recristalizando en alcohol isopropílico y éter absoluto, se obtiene un producto de p. fus. 152-154 °C.

Análisis para $C_{19}H_{21}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$:

5 Calculado : C, 67,14; H, 6,12; N, 3,40.

Hallado : C, 66,88; H, 6,40; N, 3,60.

EJEMPLO 64

=====

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

Se calientan dos horas y media a reflujo 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-ceto-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno (620 mg, 0,002 mol), 0,5 ml de hidracina a 64 %, 2 ml de trietilamina, y 6 ml de etanol absoluto. La solución enfriada se diluye con agua, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado se evapora a presión reducida, y deja como residuo 500 mg de base oleosa. Por trituración con éter absoluto se obtiene el producto en forma de sólido oleoso, p. fus. 100-120 °C (desc.). Recristalizaciones repetidas en ciclohexano dan una muestra analítica, p. fus. 131-133 °C, con descomposición.

15

20

Análisis para $C_{20}H_{23}N_3O$:

Calculado : C, 74,74; H, 7,21; N, 13,07.

Hallado : C, 74,65; H, 7,42; N, 12,91.

EJEMPLO 65

=====

25 11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-cimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-metil-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

Reemplazando el cis 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo/a,d/ciclohepteno empleado en el ejemplo 14 por una cantidad equimolecular de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-

30



5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, y siguiendo exactamente la técnica allí descrita, se obtiene 11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. La proporción obtenida de base cristalina blanca, p. fus. 5 108-122 °C, es de 49 %. Una muestra analítica funde a 122-126 °C, después de recristalizar en una mezcla de éter y éter de petróleo, y de sublimar a 115 °C y 0,05 mm.

Análisis para C₂₃H₂₇NO₃:

Calculado : C, 75,59; H, 7,45; N, 3,83.

10 Hallado : C, 75,72; H, 7,45; N, 3,77.

EJEMPLO 66

5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

15 Reemplazando el trans 11-acetoxi-10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno empleado en el ejemplo 25 por una cantidad equimolecular de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se obtiene 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno. Se obtiene 95 % de uretano oleoso 20 amarillo.

EJEMPLO 67

25 10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5-(3-metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Una solución de 5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil $\sqrt{7}$ -10,11-dihidro-5,10-epoxi-11-hidroxi-11-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno (800 mg, 0,00216 mol) e hidróxido potásico (8,0 g, 0,014 mol) en 40 ml 30 de alcohol n-butílico, se agita y se calienta a reflujo doce horas en



atmósfera de nitrógeno. Se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo se reparte entre benceno y agua. Después de reextracción de la fase acuosa, los extractos bencénicos reunidos se lavan con agua y se extractan luego con tres porciones de ácido cítrico 0,5m. El extracto en ácido cítrico se alcaliniza con hidróxido de sodio, y la base oleosa se extrae en benceno. El extracto bencénico lavado y secado se evapora hasta sequedad a presión reducida, y deja 400 mg (60 %) de base cristalina como residuo. Sublimando a 120-128 °C y 0,02 mm, se obtiene una muestra analítica, p. fus. 156,5-158,5 °C.

5

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2$:

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

Hallado : C, 77,90; H, 7,36; N, 4,65.

10

EJEMPLO 68

=====

15

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

Una solución de 2,1 g (0,00717 mol) de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno en 11,5 ml de benceno seco se añade a gotas a otra agitada de 3,05 ml de cloroformato de etilo en 7,6 ml de benceno seco. Se separa un aceite, y la mezcla se agita y se calienta 16-18 horas a reflujo. Se añade benceno, y la solución se lava con porciones sucesivas de agua, ácido cítrico 0,5m y agua. Destilando el benceno a presión reducida, quedan 2,3 g (91 %) del producto en forma de residuo oleoso.

20

25

EJEMPLO 69

=====

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

Se agitan 2,3 g (0,00655 mol) de 10,11-dihidro-5- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-N-metilamino)-propil-5,10-epoxi-5H-dibenzo $\sqrt{a,d}$ /ciclohepteno con 25 g

30

330730



- 63 -

de hidróxido de potasio y 125 ml de alcohol n-butílico, y se calienta a reflujo doce horas en atmósfera de nitrógeno. Se destila disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre benceno y agua. Se separa la capa bencénica, se lava con agua, y se extracta con ácido cítrico 0,5m. El extracto ácido se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico, y la base oleosa se extrae en benceno. Evaporando el extracto bencénico lavado y secado a presión reducida, queda el producto en forma de 1,5 g (82 %) de residuo oleoso. La base puede convertirse en bioxalato tratando una solución en etanol con un 10 % en exceso de ácido oxálico en etanol absoluto. El bioxalato precipita en cristales blancos, p. fus. 144-148 °C. Recristalizaciones repetidas en mezclas de etanol absoluto y éter absoluto dan una muestra analítica, p. fus. 150-151,5 °C.

Análisis para $C_{19}H_{21}NO \cdot C_2H_2O_4$:

15 Calculado : C, 68,28; H, 6,28; N, 3,79.

Hallado : C, 68,11; H, 6,41; N, 3,67.

EJEMPLO 70

=====

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

Se disuelven 12,36 g (0,04 mol) de trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno recémico en 200 ml de etanol absoluto hirviente, y se tratan con una solución de 6,0 g (0,04 mol) de ácido (-) tartárico en 150 ml de etanol absoluto caliente. El (-)tartrato cristaliza al enfriarse la solución, y se recogen varias porciones hasta que cese la precipitación. El agua madre etanólica se evapora luego hasta sequedad a presión reducida, y el residuo siruposo se disuelve en 100 ml de agua. La solución se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico acuoso, y la base oleosa se extracta en benceno. La evaporación del extracto bencénico lavado y



secado, a presión reducida, deja la base (-) cristalina, que pesa 1,52 g. Recristalizando en benceno hexano se obtienen 1,35 g de un producto de p. fus. 154-157 °C.

La base (-) se disuelve en 20 ml de etanol absoluto hirviente, y se trata con una solución de 655 mg (0,00437 mol) de ácido tartárico (+) en 10 ml de etanol absoluto caliente. El tartrato (+) se separa en forma de cristales blancos, p. fus. 237-239 °C (desc.), con 1,40 g de peso. Tres recristalizaciones en etanol de 95° dan un producto de poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{25} -271^\circ \pm 5^\circ$, p. fus. 238-239 °C. con descomposición.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_6O_6$:

Calculado : C, 68,58; H, 6,82.

Hallado : C, 68,44; H, 6,96.

El tartrato (+), 700 mg (0,00182 mol), se disuelve en 20 ml de agua; la solución se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico acuoso a 5 %, y la base oleosa se extrae en benceno. Evaporando el extracto bencénico lavado y secado, a presión reducida, queda la base (-) cristalina. La recristalización en una mezcla de benceno y hexano da 476 mg de producto, p. fus. 156-158 °C, $[\alpha]_D^{25} -1100^\circ \pm 5 - 10 \%$.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2$:

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

Hallado : C, 77,65; H, 7,39; N, 4,63.

EJEMPLO 71

=====

25 Trans (+) 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxí-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se disuelven 12,36 g (0,04 mol) de trans 10,11-dihidro-5-(3-dimetilaminopropil)-5,10-epoxi-11-hidroxí-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno racémico en 200 ml de etanol absoluto hirviente, y se tratan con una solución de 6,0 g (0,04 mol) de ácido tartárico (+) en 150 ml de etanol absoluto



caliente. Después de añadir 50 ml de etanol de 95°, el tartrato (+) cristaliza al enfriarse la solución, y se recoge tras varios días a temperatura ambiente. Luego se evapora a presión reducida el agua madre etanólica, y el residuo siruposo se disuelve en 100 ml de agua.

5 La solución se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico acuoso, y la base oleosa se extrae en benceno. Evaporando el extracto bencénico lavado y secado, a presión reducida, queda la base cristalina (+), 1,9 g., p. fus. 155-157 °C.

10 La base se disuelve en 20 ml de etanol de 95° hirviente, y se trata con una solución de 925 mg (0,00615 mol) de ácido tartárico (-) en 5 ml de etanol de 95° templado. El tartrato (-) se separa en cristales blancos, p. fus. 238-239 °C (desc.), con 0,85 g de peso. Del agua madre se obtiene otra porción de 0,75 g, p. fus. 238-239 °C (desc.), y se agrega a la primera. Tres recrystalizaciones en etanol de 95° dan un
15 producto de poder rotatorio específico constante $[\alpha]_{278}^{25} + 290^{\circ} + 5\%$, p. fus. 238-239 °C, con descomposición.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_6O_6$:

Calculado : C, 68,58; H, 6,82.

Hallado : C, 68,33; H, 6,71.

20 El tartrato (-), 950 mg (0,00247 mol), se disuelve en 20 ml de agua; la solución se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico acuoso a 5%, y la base oleosa se extrae en benceno. Evaporando a presión reducida el extracto bencénico lavado y secado, queda la base cristalina (+). La recrystalización en una mezcla de benceno y hexano da 556 mg
25 de producto, p. fus. 156-158, $[\alpha]_{278}^{25} + 1100^{\circ} (\pm 5 - 10\%)$.

Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2$:

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

Hallado : C, 77,71; H, 7,42; N, 4,63.

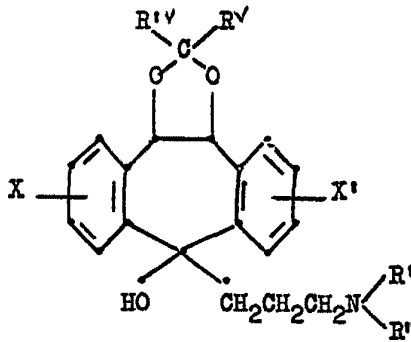


N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzociclo-
heptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula

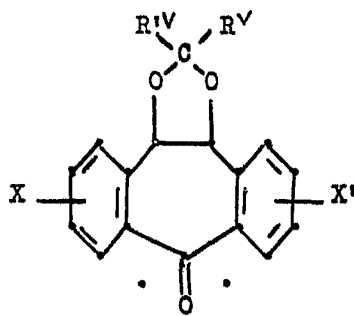
20



15

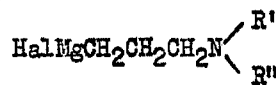
donde R' y R'' son cada uno levialquilo ó forman juntos con el átomo de
 nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó
 1-levialquil-4-piperacínilo; R'V y R^V son cada uno hidrógeno, aralquilo
 alquilo ó arilo, ó forman juntos un anillo con cinco a ocho átomos de
 carbono; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, ha-
 lógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmer-
 capto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevial-
 quilsulfamoilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

25



donde X, X', R'V y R^V son como se ha definido, con un reactivo de Grig-
 nard de fórmula

30

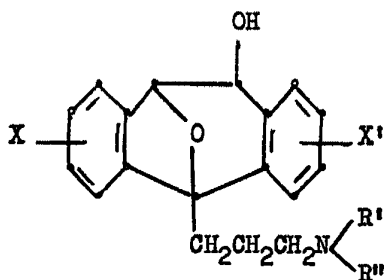




en el que Hal denota halógeno, y R', R'' tienen el significado antedicho, en un disolvente inerte; e hidrolizar el derivado de Grignard resultante.

2. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula

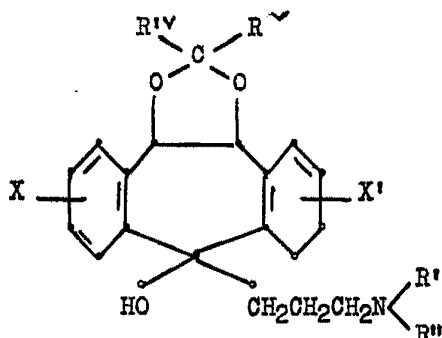
10



15

donde R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo de nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó 1-levialquil-4-piperacínilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende hidrolizar un compuesto de fórmula :

20



25

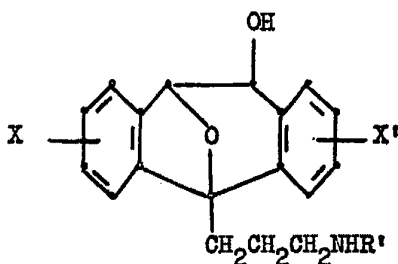
donde X, X', R' y R'' tienen los significados antedichos, y R'V, R^v son cada uno hidrógeno, aralquilo, alquilo ó arilo, ó forman juntos un anillo con 5 a 8 átomos de carbono, en un disolvente inerte, y en presencia de un catalizador ácido.

30



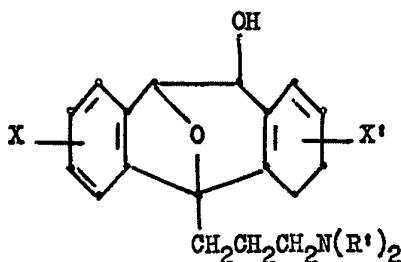
3. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula

5



donde R' es levialquilo, y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo,
 10 levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto,
 levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamio-
 lo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende desalquilar un compuesto
 de fórmula

15

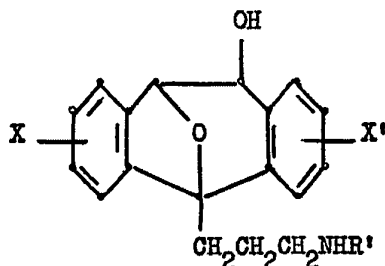


donde R', X y X' son como queda definido anteriormente.

20

4. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

25

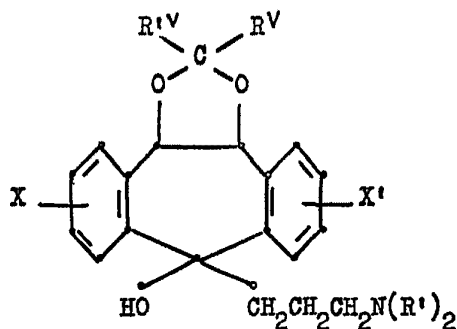


donde R' es levialquilo; X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, le-
 vialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto,
 30 levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo



ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende hidrolizar un compuesto de fórmula :

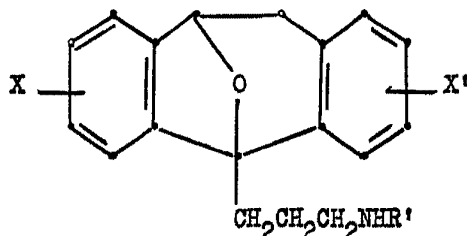
5



10 donde R', X, X' tienen los significados antedichos, y R', R son cada uno hidrógeno, aralquilo, alquilo ó arilo, ó forman juntos un anillo con cinco a ocho átomos de carbono, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador ácido; y desalquilar el producto resultante.

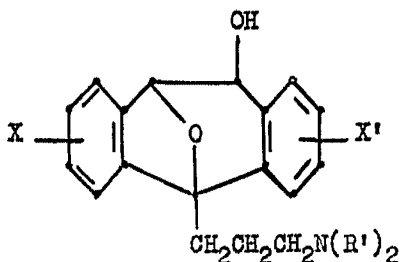
15 5. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzo cicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

20



25 donde R' es levialquilo, y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende convertir un compuesto de fórmula :

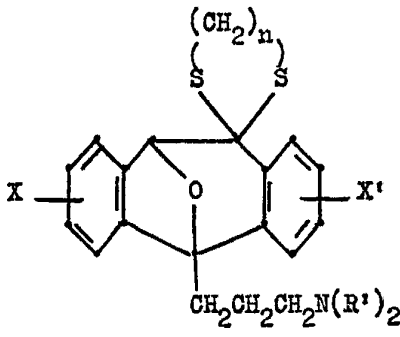
30





donde R', X, X' tienen los significados antedichos, por la reacción de oxidación selectiva de Oppenauer, en el correspondiente 11-cetoderivado; tratar éste con un ditiol, para formar un tiocetal de fórmula :

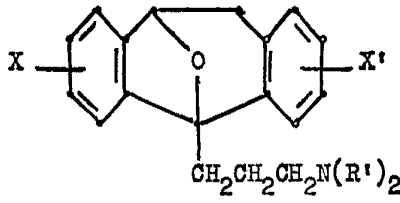
5



10

donde R', X y X' son como queda definido, y n es 2 ó 3; desulfurar el tiocetal para obtener un compuesto de fórmula :

15

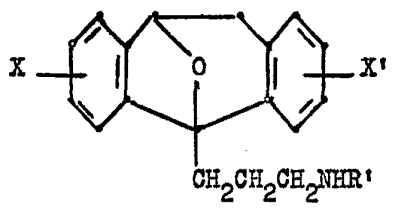


donde R', X y X' tienen los significados antedichos, y desalquilar este último compuesto.

20

6. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

25



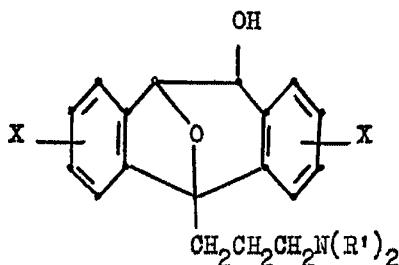
30

donde R' es levialquilo, y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxilo, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende desalquilar un com-



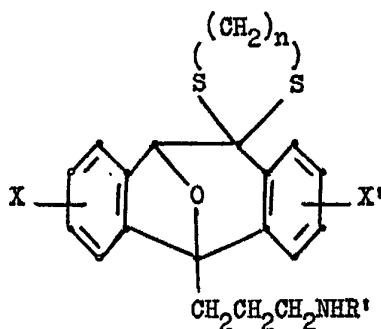
puesto de fórmula :

5



donde R', X y X' son como se ha definido, para formar el correspondiente 11-hidroxi-5-(3-alkilaminopropil)-derivado; convertir este último, por la reacción de oxidación selectiva de Oppenauer, en el respectivo 11-cetoderivado; tratar este último con un ditiol para formar un tiocetal de fórmula :

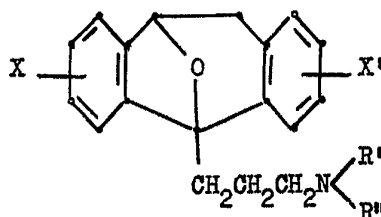
15



donde R', X y X' son como queda definido, y n es 2 ó 3, y desulfurar luego el tiocetal.

7. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

25

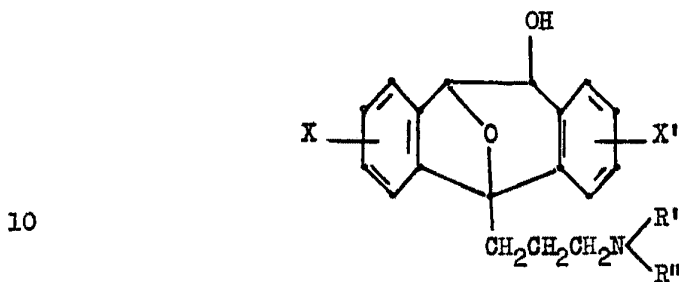


donde R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo de nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo

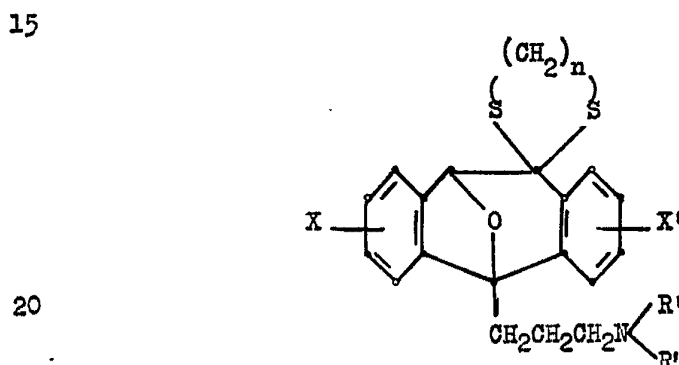
30



ó 1-levialquil-4-piperacinilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levial-
 quilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi,
 mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamilo, levial-
 quilsulfamilo ó dilevialquilsulfamilo; el cual comprende convertir un
 5 compuesto de fórmula :

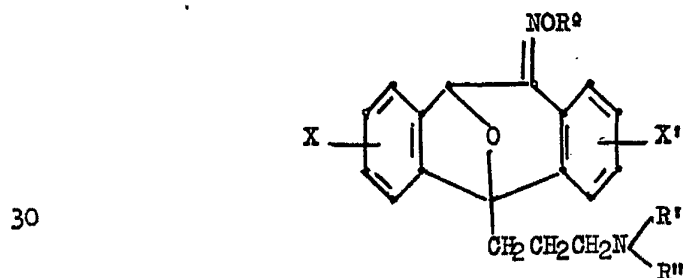


donde R', R'', X y X' son como queda definido, por la reacción de oxida-
 ción selectiva de Oppenauer, en el correspondiente 11-cetoderivado; tra-
 tar éste con un ditiol para formar un tiocetal de fórmula :



donde R', R'', X y X' tienen los significados antedichos, y n es 2 ó 3,
 y desulfurar luego el tiocetal.

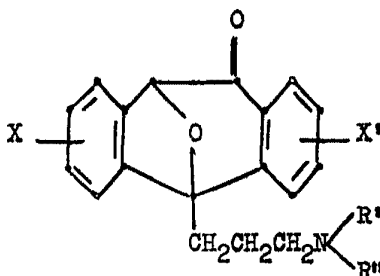
8. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzociclo-
 25 heptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :





donde R' y R'' son cada uno levialquilo, y forman juntos con el átomo de
nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó
1-levialquil-4-piperacínilo; R^o es hidrógeno ó levialquilo; y X, X' son
cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorome-
tilo, hidroxí, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsul-
fonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el
cual comprende tratar un compuesto de fórmula

10

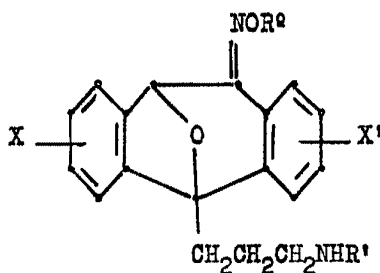


15

donde R', R'', X y X' son como queda definido, con un compuesto de fórmula NH₂OR^o, donde R^o tiene el significado antedicho, en presencia de un disolvente inerte.

9. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

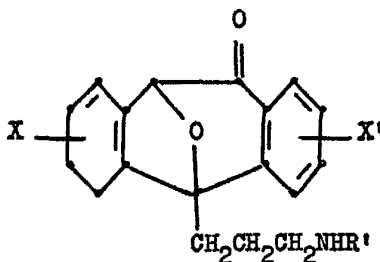
20



25

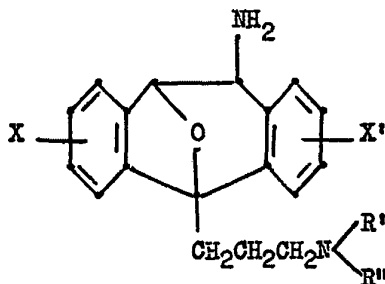
donde R' es levialquilo, R^o es hidrógeno ó levialquilo, y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxí, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el
cual comprende tratar un compuesto de fórmula :

30

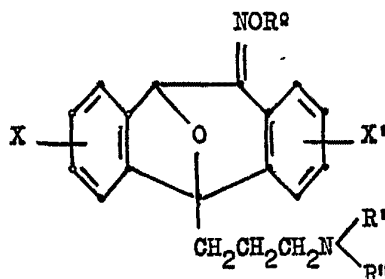


donde R' X y X' son como se ha definido, con un compuesto de fórmula NH_2OR^2 , donde R² tiene el significado antedicho, en presencia de un disolvente inerte.

10. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :



donde R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo de nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1 pirrolidilo, 4-morfolinilo ó 1-levialquil-4-piperacínilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende reducir un compuesto de fórmula :

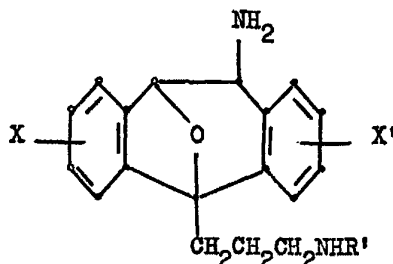




donde R', R'', X y X' son como queda definido, y R² es hidrógeno ó levialquilo.

11. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

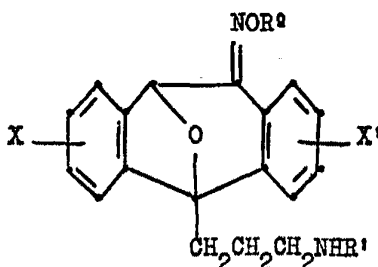
5



10

donde R' es levialquilo, y X, X' son cada uno hidrógenos levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende reducir un compuesto de fórmula :

15

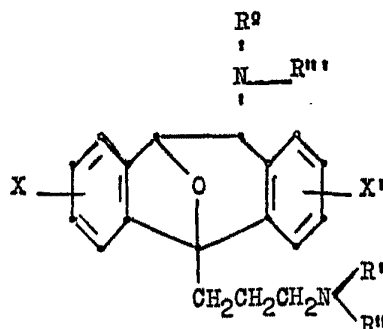


20

donde R', X y X' son como se ha definido, y R² es hidrógeno ó levialquilo.

12. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

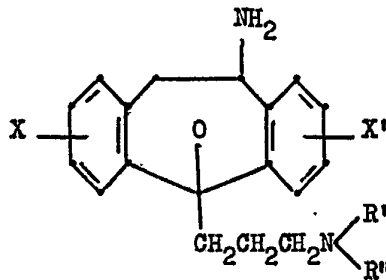
25





donde R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo de
 nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo
 ó 1-levialquil-4-piperacinilo; R''' es levialquilo; R² es hidrógeno ó le-
 vialquilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo,
 5 halógeno, trifluorometilo, hidroxí, levialcoxi, mercapto, levialquilm-
 capto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevial-
 quilsulfamoilo; el cual comprende alquilar un compuesto de fórmula :

10

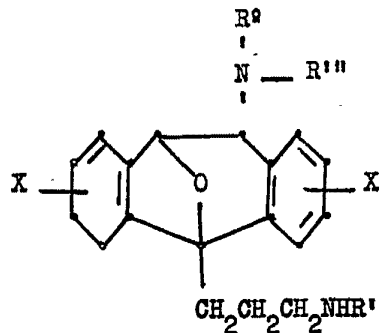


donde R', R'', X y X' son como ya se ha definido.

15

13. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzoci-
 cloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

20

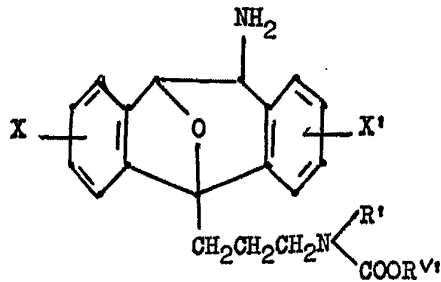


25

donde R' es levialquilo; R''' es levialquilo; R² es hidrógeno ó levial-
 quilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, ha-
 lógeno, trifluorometilo, hidroxí, levialcoxi, mercapto, levialquilm-
 capto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevial-
 quilsulfamoilo; el cual comprende alquilar un compuesto de fórmula :



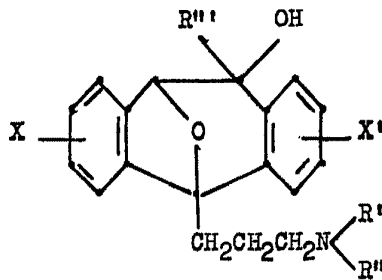
5



donde R', X y X' son como queda definido, y R^{V'} es alquilo, aralquilo ó arilo; e hidrolizar luego el producto resultante.

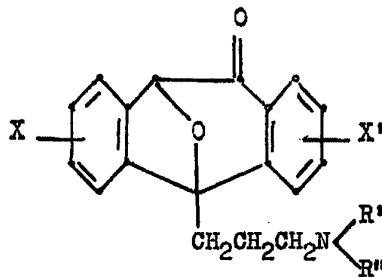
14. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :

15



donde R' y R'' son cada uno levialquilo, y forman juntos con el átomo de nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó 1-levialquil-4-piperacínilo; R''' es levialquilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenoilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

25

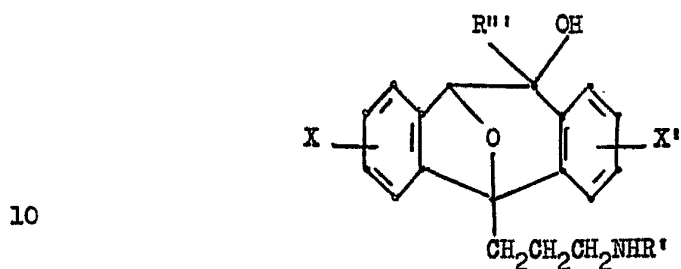


30



donde R', R'', X y X' son como queda definido, con un reactivo de Grignard de fórmula HalMgR''', donde Hal representa halógeno y R''' tiene el significado antedicho; e hidrolizar el derivado de Grignard resultante.

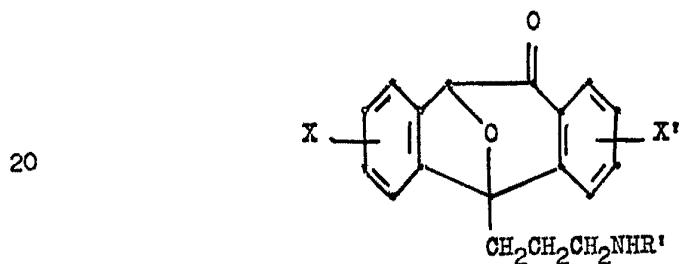
5 15. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :



donde R' es levialquilo; R''' es levialquilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo, el cual comprende

15

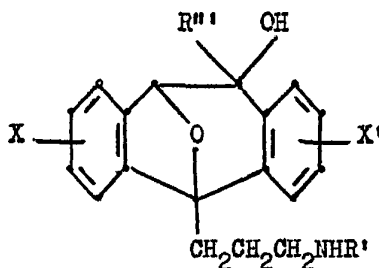
tratar un compuesto de fórmula :



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

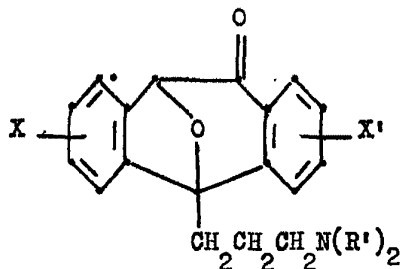
25

16. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar compuestos de fórmula :



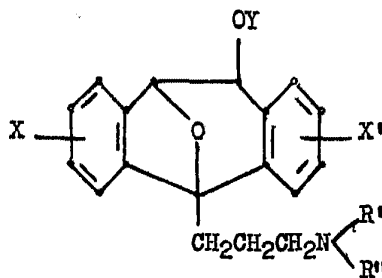
10 donde R' es levialquilo; R''' es levialquilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende

15 tratar un compuesto de fórmula :



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

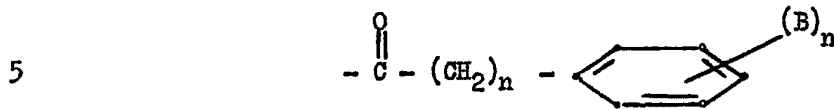
17. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula :



30 donde R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo

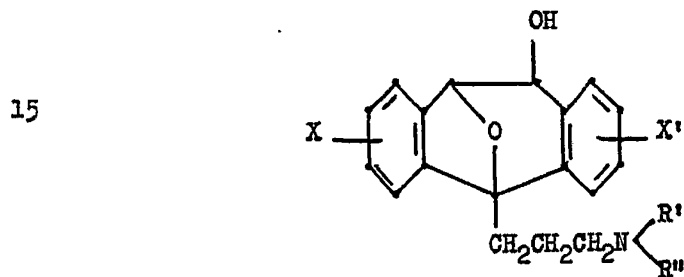


de nitrógeno anexo el radical 1-piperídilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó 1-levialquil-4-piperacínilo; Y es un alcanoilo que puede contener insaturación ó el radical



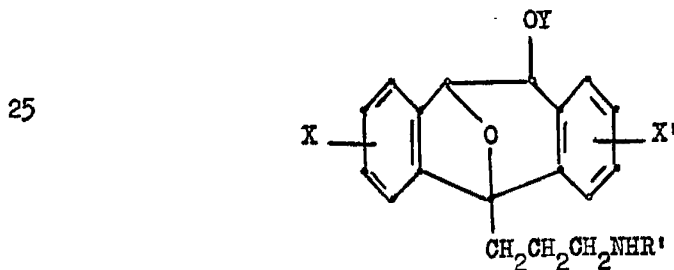
en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó levialcoxi, y n es un dígito de 0 a 3; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende acilar un compuesto de fórmula :

10



20 donde R', R'', X y X' son como se ha definido.

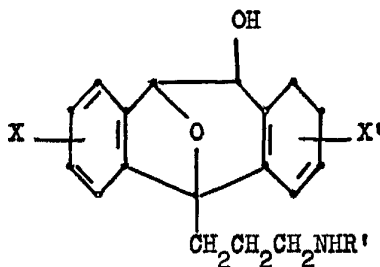
18. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula :



30 donde R' es levialquilo; Y es un alcanoilo que puede contener insaturación ó el radical :

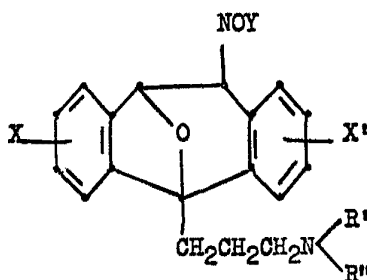


en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó le-
 5 vialcoxilo, y n es un dígito de 0 a 3; y X, X' son cada uno hidróge-
 no, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, le-
 vialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoi-
 lo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende aci-
 10 lar una sal ácida de adición de un compuesto de fórmula :

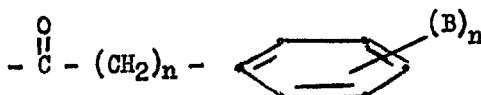


15 donde R', X, X' e Y son como queda definido.

19. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzoci-
 cloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula :



20 donde R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman junto con el átomo de
 25 nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo
 ó 1-levialquil-4-piperacinilo; Y es un alcenoilo que puede contener in-
 saturación ó el radical

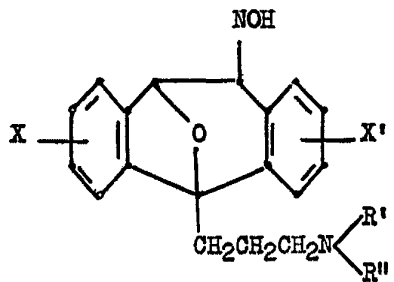




22

en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó levialcoxilo, y n es un dígito de 0 a 3; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende acilar un compuesto de fórmula

10

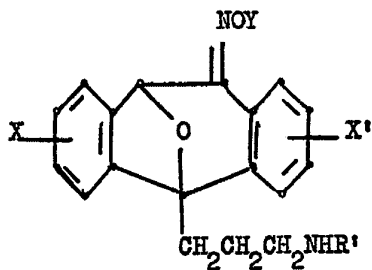


donde R', R'', X y X' son como queda definido.

15

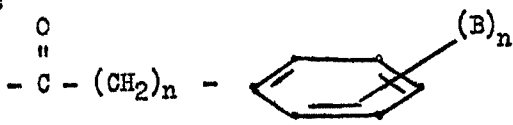
20. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula

20



donde R' es levialquilo; Y es un alcanilo que puede contener insaturación ó el radical :

25



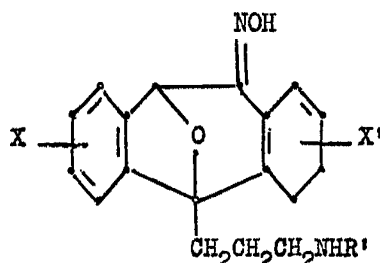
en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó levialcoxilo, y n es un dígito de 0 a 3; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo,

30



sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende acilar una sal ácida de adición de un compuesto de fórmula :

5

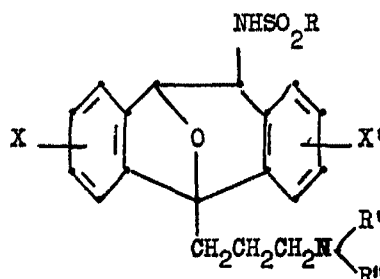


donde R', X y X' tienen los significados antedichos.

10

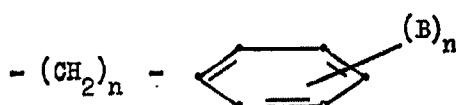
21. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula :

15



donde R es levialquilo ó el radical

20

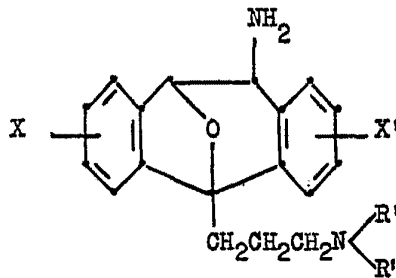


25

en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó levialcoxilo, y n es un dígito de 0 a 3; R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo de nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó 1-levialquil-4-piperacinilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula :



5

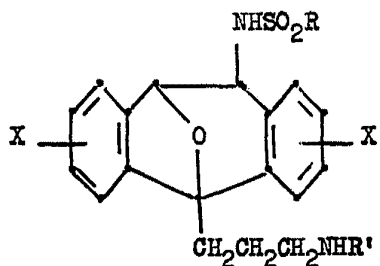


10

donde R', R'', X y X' son como ya se ha definido, con un haluro de sulfonilo ó un anhídrido sulfónico de fórmula RSO_2Hal ó $(RSO_2)_2O$, respectivamente, donde R tiene el significado antedicho, y Hal representa un halógeno.

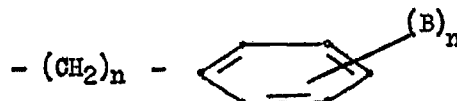
22. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula :

15



20

donde R es levialquilo ó el radical

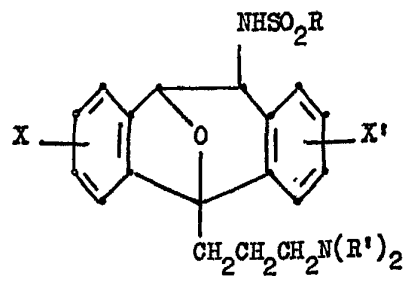


25

en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó levialcoxilo, y n es un dígito de 0 a 3; R' es levialquilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamilo, levialquilsulfamilo ó dilevialquilsulfamilo; el cual comprende desalquilar un compuesto de fórmula



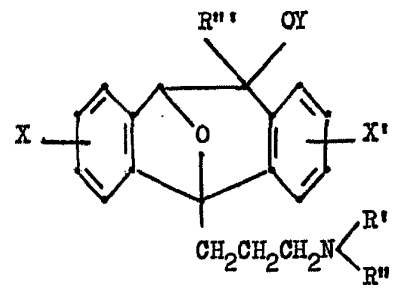
5



donde R, R', X y X' son como se ha definido.

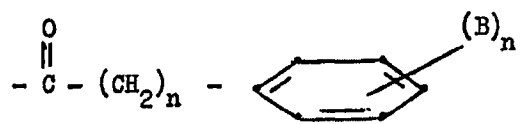
23. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula

10



15

donde Y es un alcancilo que puede contener insaturación ó el radical



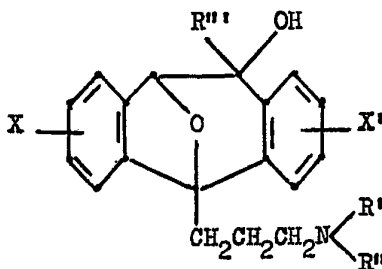
20

en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó levialcoxi, y n es un dígito de 0 a 3; R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo de nitrógeno anexo el radical 1-piperidilo, 1-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó 1-levialquil-4-piperacinilo; R'' es levialquilo, y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende acilar un compuesto de fórmula:

25



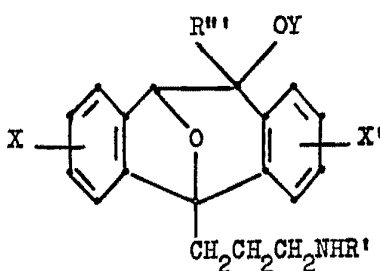
22



donde R', R'', R''', X y X' tienen los significados antedichos.

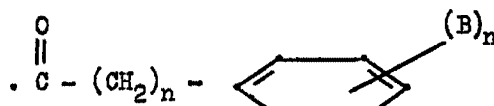
24. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula

10



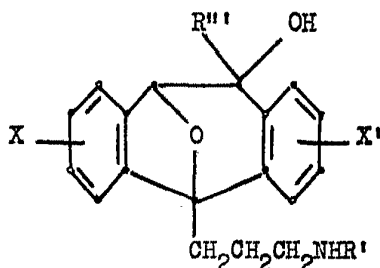
15

donde R' es levialquilo; R''' es levialquilo; Y es un alcanóilo que puede contener insaturación ó el radical



25

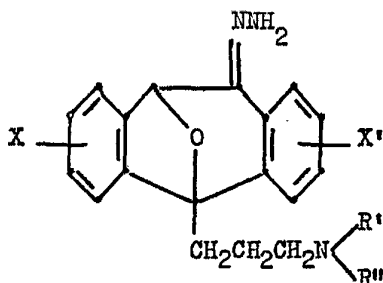
en el que B es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo ó levialcoxilo, y n es un dígito de 0 a 3; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende acilar una sal ácida de adición de un compuesto de fórmula



donde R', R'', X y X' tienen los significados antedichos.

25. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula :

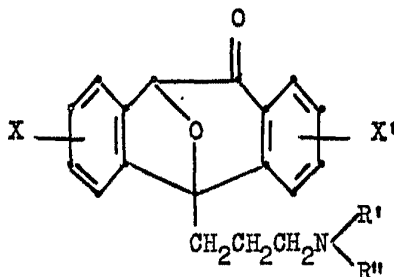
10



15

donde R' y R'' son cada uno levialquilo, ó forman juntos con el átomo de nitrógeno anexo el radical l-piperidilo, l-pirrolidilo, 4-morfolinilo ó l-levialquil-4-piperacínilo; y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialqueno, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo; el cual comprende la reacción con hidracina de un compuesto de fórmula :

25



donde R', R'', X y X' tienen el significado ya sabido.

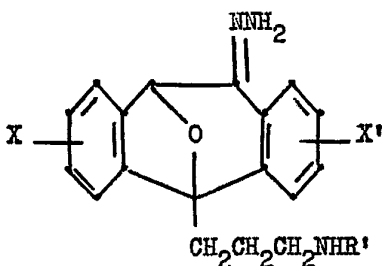
30

26. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzociclo-



cloheptenos, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula

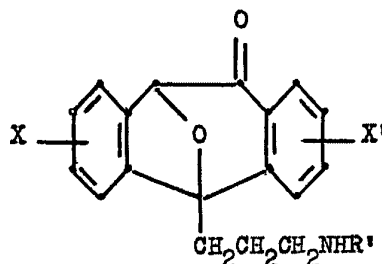
5



10

donde R' es levialquilo, y X, X' son cada uno hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, levialcoxi, mercapto, levialquilmercapto, levialquilsulfonilo, sulfamoilo, levialquilsulfamoilo ó dilevialquilsulfamoilo, el cual comprende la reacción con hidracina de un compuesto de fórmula :

15



donde R', X y X' tienen los significados antedichos.

27. - Procedimiento para la obtención de derivados de dibenzocicloheptenos.

Esta memoria consta de ochenta y ocho páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A.

22 AGO. 1968