



4 1 1 2 6 2

P.- 53.220

Nº 1514 E

| |
|----------------------------------|
| Int. Cl.º: <u>C07D 5/19 6/14</u> |
|----------------------------------|

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
DIBENZOCICLOHEPTENO"
(Clase Internacional C07d)

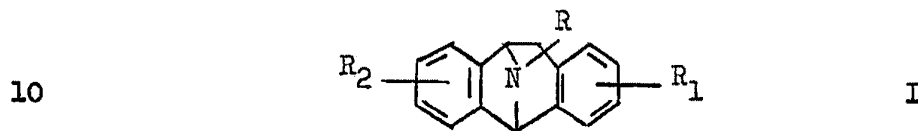
411262

14



La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevos derivados de dibenzociclohepteno.

Más particularmente, la invención tiene por objeto la preparación de nuevos derivados iminados, derivados del dibenzociclohepteno, racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general I:



en la que R representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior, eventualmente sustituido por un hidroxilo o un halógeno, un radical alquenilo inferior, un radical alquinilo inferior, un grupo $-(CH_2)_n, -CO-CH_3$ (siendo n' 0 ó 1), un grupo $-C-OX$, en el que X es

un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical fenilo eventualmente sustituido, ó R es también un radical aralcoholo que tiene 7 u 8 átomos de carbono, un grupo acilo eventualmente sustituido por un grupo aminado de la fórmula:

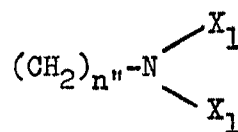


411262



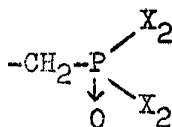
en la que n representa un número entero que puede variar de 0 a 6, y X_1 representa hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, ó R es incluso un grupo

5



10 en la que n'' representa un número entero que puede variar de 1 a 6, y X_1 está definido como anteriormente, ó bien R es también un grupo

15



en el que X_2 representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

20 R_1 y R_2 idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcohiloxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un grupo dialcoholamino cuyos radicales alcohilo
25 tienen de 1 a 6 átomos de carbono, así como sus sales



de adición con un ácido, o sales de amonio cuaternarias derivadas de los mismos.

La expresión "alcohilo inferior" significa, tanto en lo que antecede como en lo que sigue, un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1
5 a 6 átomos de carbono. Las expresiones "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" significan radicales etilénicos o acetilénicos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden estar sustituidas por un átomo de
10 halógeno. La expresión "acilo" significa el resto de un ácido orgánico carboxílico, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Las sales de adición pueden ser, por ejemplo, las obtenidas con ácidos minerales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos carboxílicos de bajo peso molecular, como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido fumárico, el ácido tartárico y el ácido bencílico.
15

Las sales de amonio cuaternario son las obtenidas por alcohilación por medio de un éster o de un halogenuro de alcohilo inferior.
20

Entre los compuestos de la fórmula I se pueden citar más particularmente aquellos en los cuales R representa hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo o un radical hidroxietilo,
25

411262



y particularmente los compuestos que se describen en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I poseen interesantes propiedades farmacológicas. Están dotados de un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, teniendo al mismo tiempo propiedades anticonvulsivas.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales terapéuticamente activas tienen efectos psicotónicos; pueden ser empleados en el tratamiento de estados depresivos, de la ansiedad, de las psicosis emotivas. Pueden ser empleados además en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Son administrados por vía oral, parenteral o rectal.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales terapéuticamente activas pueden ponerse, en asociación con un excipiente inerte, en forma de composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos citados.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables acondicionadas en ampollas, en frascos de tomas múltiples, de comprimidos, de comprimidos recubiertos, de sellos, de jarabes o emulsiones, o de supositorios.

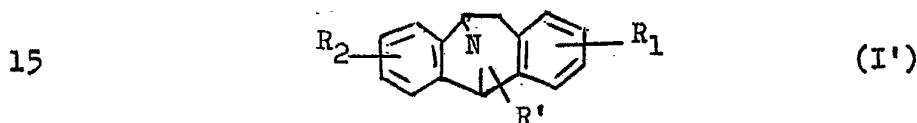
La posología útil de estos compuestos se es-



calona entre 5 y 100 mg. por día para el adulto, en función de la vía de administración, y de la indicación terapéutica.

5 Sus formas de utilización farmacéutica, tales como las disoluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes y supositorios, son preparadas según los procedimientos usuales en farmacotecnia.

10 Según la invención, la preparación de los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, comprende un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general I':



20 en la que R' representa hidrógeno o R'', R'' representa un radical alcohilo inferior, eventualmente sustituido por un hidroxilo, un radical alqueno inferior o un radical alquino inferior, o un grupo $-(CH_2)_n-CO-CH_3$ (siendo n' 0 ó 1), un grupo $\begin{matrix} -C-OX \\ | \\ O \end{matrix}$ en el que X es un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono

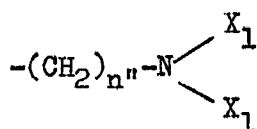
25 o un radical fenilo eventualmente sustituido, ó R''

411262



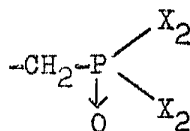
representa un radical aralcohilo que tiene 7 u 8 átomos de carbono, un grupo acilo derivado de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, ó R" representa un grupo

5



10 en el que n" representa un número entero que puede variar de 1 a 6 y X₁ representa hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, ó R" representa un grupo:

15



20 en el que X₂ representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

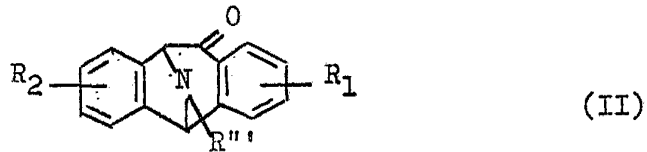
R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcohiloxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un grupo dialcohilamino cuyos radicales alcohilo

25



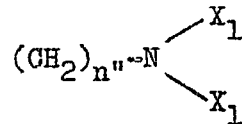
tienen de 1 a 6 átomos de carbono, así como sus sales, caracterizado por hacer reaccionar una 10,11-dihidro-
-R₁-R₂-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -ciclohepten-
-11-ona de la fórmula general II:

5.



10

en la que R₁ y R₂ están definidos como anteriormente, R''' representan hidrógeno ó R^{IV}, y R^{IV} representa un radical alcohilo inferior eventualmente sustituido por un hidroxilo, un radical aralcohilo que tiene 7 u 8
15 átomos de carbono, o un grupo aminoalcohilo de la fórmula:



20

en la que X₁ y n'' están definidos como anteriormente, con un agente reductor, para obtener un compuesto de la fórmula I', en la que R' representa R''', que, llegado el caso, se puede

- bien salificar por acción de un ácido mineral u orgá-
25 nico, o desdoblar por un reactivo de desdoblamiento,

411262



o transformar, cuando R''' representa R^{IV}, en una sal de amonio cuaternario por acción de un éster o de un halogenuro de alcohol inferior,

5 - o bien, cuando R''' representa hidrógeno, someter a la acción de un anhídrido de ácido orgánico carboxílico, o a la acción de un derivado halogenado de la fórmula Hal-R'', en la que Hal representa un átomo de halógeno, y R'' tiene el significado antedicho, para obtener un compuesto de la fórmula I', en la que R' representa

10 R'', que, llegado el caso, se puede salificar por acción de un ácido mineral u orgánico, o desdoblar por un reactivo de desdoblamiento, o transformar en sal de amonio cuaternario por acción de un éster o de un halogenuro de alcohol inferior.

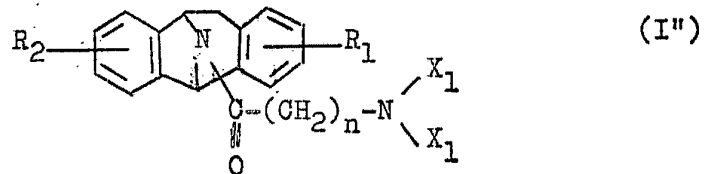
15 Según un modo de realización preferido, el agente reductor enérgico es el hidrato de hidrazina en presencia de un hidróxido de metal alcalino, según el método de Wolff-Kishner. Se puede emplear igualmente un hidruro mixto de metal alcalino en presencia de un halogenuro de aluminio, e incluso transformar inicialmente

20 la cetona en etilen-tiocetal, y reducir este derivado por medio de níquel Raney e hidrógeno.

La invención tiene también por objeto una variante del procedimiento anterior para la preparación de

25 los compuestos de la fórmula I":

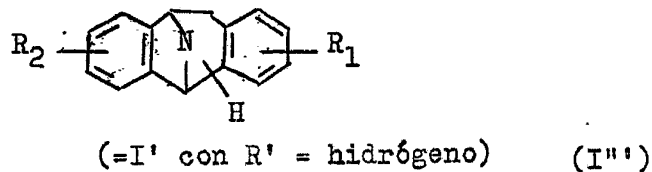
411262



5

en la que n representa un número entero que puede variar de 0 a 6, X_1 representa hidrógeno o un radical alcohol que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcohol que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un grupo dialcoholamino cuyos radicales alcohol tienen de 1 a 6 átomos de carbono, así como sales de adición con un ácido mineral u orgánico, caracterizado por hacer reaccionar, con un dl-10,11-dihidro- R_1 - R_2 -5,10-imino- [5H] -dibenzo- [a,d] -ciclohepteno, obtenido según el procedimiento anterior, de la fórmula general I''':

20



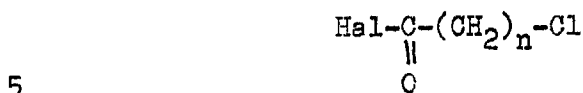
25

5-2-73

41 1262

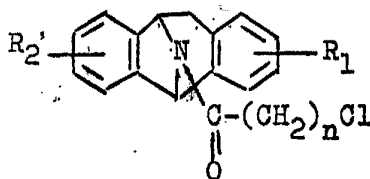


en la que R_1 y R_2 tienen el significado antedicho, un halogenuro de la fórmula general:



en la que n conserva el significado antedicho y Hal representa cloro o bromo, para obtener un compuesto de la fórmula general

10



15 en la que R_1 , R_2 y n tienen el significado antedicho, después someter este compuesto a la acción del amoníaco o de una amina primaria o secundaria, de fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{X}_1 \\ \diagdown \text{X}_1 \end{matrix}$,

20 en la que X_1 tiene el significado antedicho, para obtener el compuesto buscado de fórmula I", que, llegado el caso, se puede desdoblar por medio de un reactivo de desdoblamiento, o salificar por adición de un ácido mineral u orgánico.

25 Según un modo particular de realización del procedimiento, el halogenuro es, preferiblemente, un clo-

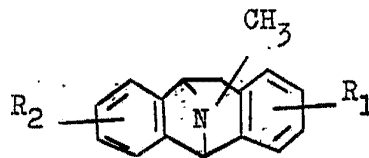
411262



ruro de ácido, y la amina es preferiblemente la dimetilamina, la dipropilamina o la di-isopropilamina.

También se pueden transformar los dl-12-R-
-10,11-dihidro-R₁-R₂-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -
5 -cicloheptenos, I', en los que R' representa un radical metilo, en dl-10,11-dihidro-R₁-R₂-5,10-imino-
 $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -cicloheptenos, I', (con R' = H),
según un procedimiento, igualmente objeto de la invención, caracterizado por hacer reaccionar un cloroformiato de alcoholo o un halogenuro de cianógeno, o el
10 azodicarboxilato de etilo, con un dl-12-metil-10,11-dihidro-R₁-R₂-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -ciclohepteno,
obtenido según el procedimiento descrito más arriba, de la fórmula general I^{IV}:

15

(I^{IV})

(= I' con R' = CH₃)

20

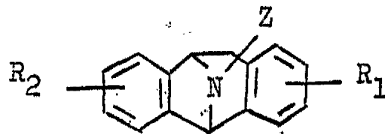
en la que los sustituyentes R₁ y R₂ conservan los significados anteriores, para obtener un dl 12-Z-10,11-dihidro-R₁-R₂-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -ciclohepteno, de la fórmula general III:

25

411262

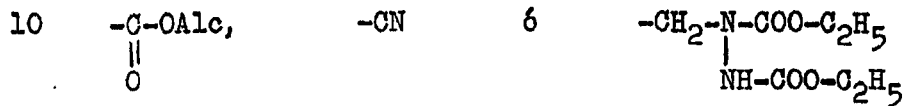


1973



(III)

en la que R_1 y R_2 conservan los significados anteriores, y Z representa el radical:



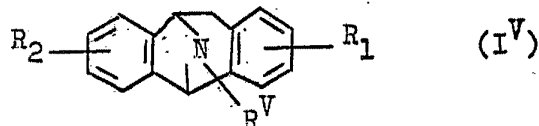
que se hidroliza en medio alcalino o ácido para obtener el compuesto de la fórmula I' buscado (con $R' = H$).

15 Cuando se emplea un cloroformiato de alcohol se utiliza preferiblemente el cloroformiato de etilo, y la hidrólisis del sustituyente Z es efectuada en medio básico, como por ejemplo en presencia de un hidróxido de metal alcalino.

20 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general I^V:

25

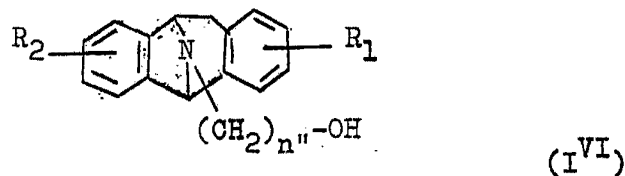
411262



5

en la que R_1 y R_2 tienen el significado anterior, y R^V representa un radical alcohilo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido por un halógeno o por un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} X_1 \\ X_1 \end{matrix}$, en la que X_1 tiene el significado antedicho, así como sus sales, caracterizado por someter un dibenzo- α, δ -ciclohepteno, obtenido según el procedimiento descrito más arriba, de la fórmula general I^{VI}:

15



(=I' con $R' = -(CH_2)_{n''}OH$)

20 en la que R_1 , R_2 y n'' tienen el significado antedicho, a la acción de un agente de halogenación, para obtener el compuesto de la fórmula I^V (con $R^V = -(CH_2)_{n''}$ -halógeno) buscado, que, llegado el caso, se puede

25 - o bien salificar por acción de un ácido mineral u orgánico, o desdoblar por medio de un reactivo de desdo-

411262



1973

blamiento, o transformar en sal de amonio cuaternaria por acción de un éster o de un halogenuro de alcohol inferior,

5 - o bien hacer reaccionar con una amina de la fórmula $\text{H-N} \begin{matrix} \text{X}_1 \\ \text{X}_1 \end{matrix}$, en la que X_1 está definido como anteriormente,

para obtener el compuesto de la fórmula I^{V} buscado (con $\text{R}^{\text{V}} = -(\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{matrix} \text{X}_1 \\ \text{X}_1 \end{matrix}$, que, llegado el caso, se pue-

10 de salificar por acción de un ácido mineral u orgánico, o desdoblar por un reactivo de desdoblamiento, o transformar en una sal de amonio cuaternario por acción de un éster o de un halogenuro de alcohol inferior,

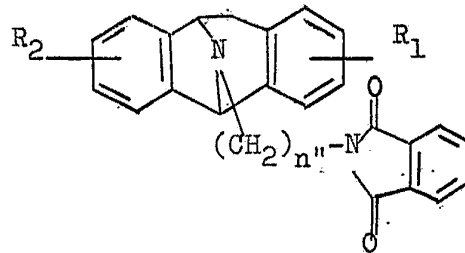
15 En un modo de realización de este procedimiento, el agente de halogenación es preferiblemente el cloruro de tionilo, el cloruro de sulfurilo, el cloruro de oxalilo, el pentacloruro de fósforo, el tricloruro de fósforo, el oxiclорuro de fósforo o el cloruro de metanosulfonilo.

20 La invención tiene por objeto además una variante del procedimiento anterior para la preparación de compuestos de la fórmula general I^{V} , en la que R^{V} representa el grupo $-(\text{CH}_2)_n - \text{NH}_2$, teniendo n el significado antedicho, caracterizado por hacer reaccionar
25 un compuesto de la fórmula I^{V} , en el que R^{V} representa



el grupo $-(CH_2)_{n''}$ -halógeno, obtenido según el procedimiento precedente, con el derivado potásico de la ftalimida, para obtener un compuesto de la fórmula:

5

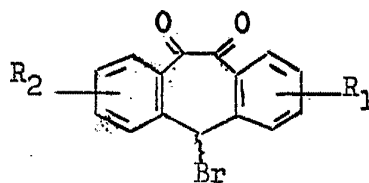


10 en la que R_1 , R_2 y n'' están definidos como anteriormente, que se hace reaccionar con hidrazina para obtener el compuesto buscado.

Las dl-10,11-dihidro- R_1 - R_2 -5,10-imino-
 15 $\llbracket 5H \rrbracket$ -dibenzo- $\llbracket a,d \rrbracket$ -ciclohepten-11-onas de la fórmula II (con $R''' = H$) pueden ser obtenidas por uno de los procedimientos descritos en la solicitud de patente presentada en Francia el 4 de febrero de 1972 con el nº 72-03779.

20 El procedimiento citado consiste en someter una 5-bromo-10,11-dihidro- R_1 - R_2 - $\llbracket 5H \rrbracket$ -dibenzo- $\llbracket a,d \rrbracket$ -ciclohepten-10,11-diona, de la fórmula general IV:

25



(IV)

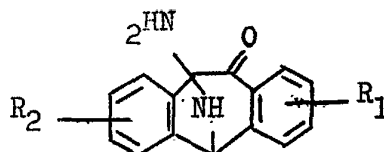
5-2-73

411262



a la acción del amoníaco, para obtener una 10-amino-10,11-dihidro- R_1 - R_2 -5,10-imino- α , δ -ciclohepten-11-ona-dl, de la fórmula general V:

5

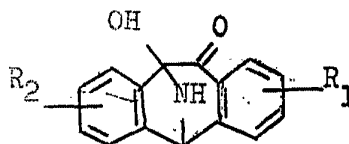


(V)

10

que se somete a la acción de un ácido fuerte en medio acuoso, y después a la acción del amoníaco, para obtener la 10-hidroxi-10,11-dihidro- R_1 - R_2 -5,10-imino- α , δ -ciclohepten-11-ona-dl de la fórmula general VI:

15

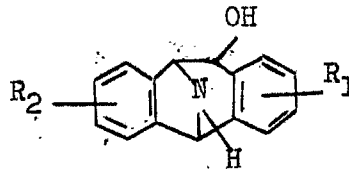


(VI)

20

y después someter este compuesto a la acción de un hidruro mixto de metal alcalino, hacer reaccionar un agente de oxidación sobre el dl cis 11-hidroxi-10,11-dihidro- R_1 - R_2 -5,10-imino- α , δ -ciclohepteno resultante, de la fórmula general VII:

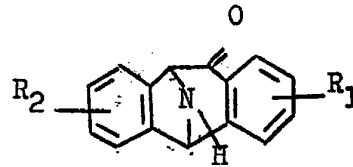
25



(VII)

5

para obtener la 10,11-dihidro- R_1 - R_2 -5,10-imino- $\langle 5H \rangle$ -
dibenzo- $\langle a,d \rangle$ -ciclohepten-11-ona-dl de la fórmula
general II:



10

(II)

(con $R'''=H$)

15

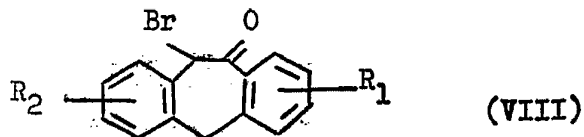
Las 10-hidroxi- R_1 - R_2 -10,11-dihidro-5,10-imino-
 $\langle 5H \rangle$ -dibenzo- $\langle a,d \rangle$ -ciclohepten-11-onas VI, pueden ser
obtenidas igualmente, según esta solicitud de patente,
directamente por acción del amoníaco a baja temperatura
sobre una 5-bromo-10,11-dihidro- R_1 - R_2 - $\langle 5H \rangle$ -dibenzo-
 $\langle a,d \rangle$ -ciclohepten-10,11-diona.

20

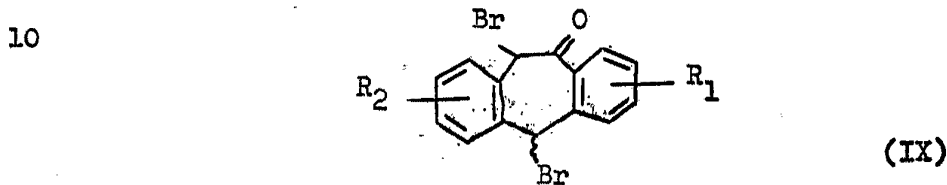
En la misma solicitud de patente se describe
igualmente un procedimiento de preparación de los com-
puestos de la fórmula II (con $R'''=R I^V$). Este procedi-
miento consiste en bromar, en posición 5, una 10-bromo-
-10,11-dihidro- R_1 - R_2 - $\langle 5H \rangle$ -dibenzo- $\langle a,d \rangle$ -ciclohepten-
11-ona de la fórmula general VIII:

25

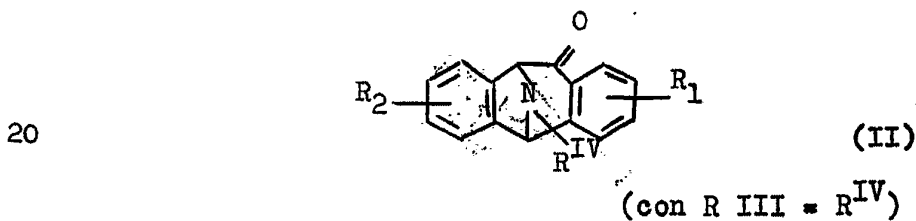
411262



para obtener una 5,10-dibromo-10,11-dihidro-R₁-R₂-
 [5H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-11-ona de la fórmula
 general IX:



que se somete a la acción de una amina de la fórmula
 15 general R^{IV}NH₂ para obtener la 12-R^{IV}-10,11-dihidro-
 R₁-R₂-5,10-imino-[5H]-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-
 11-ona buscada, de la fórmula general II:



Los ejemplos siguientes ilustran la invención
 sin limitarla en modo alguno.

25

411262



Preparación de los compuestos de partida:

A) 10-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-imino- α , β -dibenzociclohepten-11-ona-dl. y 10-amino-10,11-dihidro-5,10-imino- α , β -dibenzociclohepten-11-ona-dl:

5 = por condensación de la 5-bromo-10,11-dihidro- α , β -dibenzociclohepten-10,11-diona con el amoníaco:

A 200 cm³ de amoníaco a -40°C se añaden 8 g. de 5-bromo-10,11-dihidro- α , β -ciclohepten-10,11-diona (obtenida según el procedimiento descrito por RIGAUDY y NEDELEC, Actas de la Acad. de Cienc. 246,619 1958) y se agita durante una hora a -40°C; se destila el amoníaco, se toma de nuevo el residuo en 150 cm³ de cloruro de metileno, se filtra y se destila hasta sequedad bajo vacío; el residuo oleoso se cromatografía sobre sílice, eluyendo con mezcla acetato de etilo-metanol (9-1); se obtiene así el derivado 10-hidroxiado, con un rendimiento del 60%, y el derivado 10-aminado con un rendimiento de 40%.

20 Por cristalización del derivado 10-hidroxiado en acetato de etilo se obtiene el producto puro, que funde a 214°C.

Análisis: C₁₅H₁₁NO₂ = 237,25

Calculado: C 75,93; H 4,67; N 5,90 %

25 Encontrado: 75,6 4,6 6,2 %

411262



Por cristalización del derivado 10-aminado en éter se obtiene el producto puro, que funde a 171°C.

Análisis: $C_{15}H_{12}N_2O = 236,26$

Calculado: C 76,25; H 5,12; N 11,86 %

5 Encontrado: 76,3 4,9 11,7 %

= por condensación de la 5-bromo-10,11-dihidro- α -dibenzociclohepten-10,11-diona con el amoníaco en tetrahidrofurano:

10 a) Se disuelven 100 mg. de 5-bromo-10,11-dihidro- α -dibenzociclohepten-10,11-diona en 60 cm³ de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y se hace burbujear una corriente de amoníaco durante siete horas; se destila hasta sequedad bajo vacío, se toma de nuevo el
15 residuo en 5 cm³ de cloruro de metileno, se filtra y se destila hasta sequedad bajo vacío; el residuo se tritura en éter, se filtra con succión y se seca; se obtienen 78 mg. del derivado 10-aminado, idéntico al anterior.

b) Hidrólisis del derivado 10-aminado:

20 100 mg del derivado 10-aminado se disuelven en 1,5 cm³ de ácido clorhídrico N, y se agita durante treinta minutos a temperatura ambiente; se alcaliniza por adición de amoníaco, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sul-
25 fato de magnesio y se destila hasta sequedad bajo vacío;



el residuo se tritura en éter, se filtra con succión y se seca; se obtienen 90 mg. del derivado 10-hidroilado, que funde a 212°C;

5 - por condensación de la 5-bromo-10,11-dihidro- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepten-10,11-diona con amoníaco, e hidrólisis:

10 A 250 cm³ de amoníaco a -40°C se añaden 10 g de 5-bromo-10,11-dihidro- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepten-10,11-diona y se agita durante una hora a -40°C; se destila el amoníaco, se añaden 100 cm³ de ácido clorhídrico 5N y se calienta durante treinta minutos a 60°C-65°C; se enfría, se alcaliniza por adición de 110 cm³ de amoníaco, y se somete a extracción con cloruro de metileno; la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad bajo vacío; el residuo se cristaliza en éter, se filtra con succión y se seca; se obtienen 7,4 g del derivado 10-hidroilado, que funde a 214°C.

15
20 B) 11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno-dl cis.

25 En 400 cm³ de dioxano se introducen 16 g de hidruro de litio y aluminio, y después, a 10°C, 8 g de 10-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepten-11-ona-dl, se lleva a reflujo la mezcla

411262



de reacción, se mantiene en este estado durante tres horas, se añaden 8 g de hidruro de litio y aluminio, se prolonga el reflujo durante cuarenta y ocho horas, se enfría, se añaden 700 cm³ de tetrahidrofurano, 150 cm³ de isopropanol, 50 cm³ de agua y finalmente 250 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Se eliminan el tetrahidrofurano y el dioxano por destilación, se añade un litro de cloruro de metileno con 20% de metanol, y se alcaliniza por adición de lejía de sosa, se somete a extracción con cloruro de metileno en mezcla con 20% de metanol, se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad. El aceite obtenido se disuelve en cloruro de metileno, se lava con una disolución de ácido clorhídrico 2N, se reúnen los líquidos de lavado ácidos, se alcalinizan por adición de lejía de sosa, se somete a extracción dos veces con éter, se lava con agua la disolución etérea, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo y metanol (92,5-7,5), se cristaliza en cloruro de metileno, y se obtiene el dl-cis-11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno. P. de f. 200 y después 210°C.

25

5-2-73

-23-

411262



Análisis: $C_{15}H_{13}NO = 223,26$

Calculado: C 80,69; H 5,87; N 6,27 %

Encontrado: 80,3 5,7 6,6 %

5 C) dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -
ciclohepten-11-ona

10 Se ponen en suspensión 5,4 g de 11-hidroxi-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, dl-cis, en 80 cm³ de cloroformo, a los que se añaden 2,7 g de bióxido de manganeso activo. Se deja en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de siete horas de contacto, y después otra vez al cabo de quince horas de contacto, se añade cada vez 2,7 g de bióxido de manganeso. Se deja en total en agitación noventa y seis

15 horas en agitación. Se filtra después el precipitado, que se lava con tres porciones de ácido clorhídrico 2N, y después con agua. Las fases ácidas son alcalinizadas por medio de lejía de sosa, y agotadas con éter. Las fases etéreas lavadas con agua son secadas a continuación

20 y evaporadas hasta sequedad. El residuo es cromatografiado después sobre sílice, con elución con mezcla de cloroformo-metanol (9-1), y el producto obtenido, cristalizado en éter, funde a 100°C.

Se puede igualmente operar como sigue:

25 Se calienta a reflujo, durante cuarenta y cinco

41 1262



minutos, con agitación, una mezcla de 1,5 g. de 11-hi-
droxi-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -
ciclohepteno-dl-cis, 60 cm³ de benceno y 3 g. de silica-
to de plata; se añaden a continuación 1,5 g. de silicato
5 de plata y se calienta durante una hora más a reflujo;
se filtra en caliente, se lava el filtro con cloruro
de metileno, y se lavan los filtrados reunidos con áci-
do clorhídrico 2N. Las fases ácidas se alcalinizan por
adición de lejía de sosa, se someten a extracción con
10 cloruro de metileno, se secan las fases orgánicas sobre
sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad bajo
vacío. Tras cromatografía del residuo sobre gel de síli-
ce, eluyendo con mezcla de cloroformo-metanol (95-5), se
obtienen 780 mg de 10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -diben-
15 zo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -ciclohepten-11-ona, dl, que funde a 100°C,
idéntico al producto anterior.

D) dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo-
 $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -ciclohepten-11-ona:

Etapa A: 10-bromo-10,11-dihidro- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -
20 ciclohepten-11-ona:

Se disuelven 5 g de 10,11-dihidro- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -
dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a,d} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -ciclohepten-11-ona en 60 cm³ de tetra-
cloruro de carbono, se enfría hacia 0°C, se añaden 1,34 cm³
25 de bromo en disolución en 10 cm³ de tetracloruro de carbono,



y se agita durante treinta minutos a temperatura ambiente; se filtra el material insoluble, se destila hasta sequedad bajo vacío y se obtienen 6,6 g de producto bruto, que se purifica por recristalización en metanol;

5 se obtiene la 10-bromo-10,11-dihidro- α , β -dibenzociclohepten-11-ona, que funde a 82-84°C, idéntica al producto obtenido por J. RIGAUDY y L. NEDELEC, Bull. Soc. Chim. 1959, 638.

10 Etapa B. 5,10-dibromo-10,11-dihidro- α , β -dibenzociclohepten-11-ona:

Se disuelven 900 mg del derivado monobromado obtenido en la etapa A en 9 cm³ de tetracloruro de carbono, se enfría la disolución a +5°C, se añaden bajo irradiación (h γ) 0,22 cm³ de bromo en disolución en 4 cm³ de tetracloruro de carbono, y se agita durante siete horas, dejando que la temperatura interior se eleve hasta 50°C, se elimina el exceso de reactivo con una corriente de nitrógeno, y se obtiene una disolución de 5,10-dibromo-10,11-dihidro- α , β -dibenzociclohepten-11-ona, que se emplea tal como se obtiene en la etapa siguiente.

15

20

25 Etapa C. 11-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- α , β -dibenzociclohepten-11-ona:

411262



A la disolución del derivado bromado obtenida anteriormente se añade 1 cm³ de metilamina en disolución en cloruro de metileno (concentración: 31 g/litro) y se agita durante treinta minutos; se añaden 25
5 cm³ de agua, se somete a extracción con cloruro de metileno, se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad bajo vacío; el residuo se cromatografía sobre sílice con elución con mezcla de benceno-acetato de etilo (7-3).
10 El residuo se tritura en éter isopropílico y se obtienen 220 mg de dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepten-11-ona. p. de f. 90°C.

Ejemplo 1. dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno:
15

Se calienta a 100°C durante una hora una mezcla de 1,55 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepten-11-ona (descrita en la preparación C), 15 cm³ de etilenglicol y 0,7 cm³ de hidrato de hidrazina; se añaden a continuación 1,25 g de
20 potasa en pastillas, y se calienta durante dos horas y treinta minutos a 160-165°C; se enfría, se vierte en agua, se extrae con éter, se lavan con agua las fases etéreas, se secan sobre sulfato de magnesio y se destilan hasta sequedad bajo vacío; se añaden 5 cm³ de éter
25

411262



al residuo, se filtra con succión y se lava con éter isopropílico; 4 g del producto obtenido se disuelven en 120 cm³ de éter en caliente, se filtra, se concentra hasta 20 cm³, se deja cristalizar durante una noche a

5 temperatura ambiente, se filtra con succión, se lava el precipitado con éter y se seca; se obtienen 3 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{d} \end{array} \right]$ -ciclohepteno, que funde a 120°C.

Análisis: C₁₅H₁₃N = 207,26

10 Calculado: C 86,92; H 6,32; N 6,76 %
Encontrado: 87,1 6,3 6,9 %

Es posible también obtener el dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{d} \end{array} \right]$ -ciclohepteno operando como sigue:

15 Se trabaja como se ha indicado en la preparación B, pero, en lugar de cromatografiar directamente el residuo final, se le recristaliza primero en éter. Se obtienen 1,2 g de un producto bruto que funde entre 155°C y 180°C, y está constituido por una mezcla de 10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{d} \end{array} \right]$ -ciclohepteno-dl y del

20 derivado cis-11-hidroxilado correspondiente. Esta mezcla se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla de cloroformo-metanol (92,5-7,5). Después de la recristalización del residuo en éter, se obtiene el dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{d} \end{array} \right]$ -ciclohepteno, que funde

25

411262

14



a 120°C, idéntico al producto descrito anteriormente.

Ejemplo 2. DL-12-(2'-hidroxietil)-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno.

5 Se llevan a reflujo, bajo nitrógeno, 2,5 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, 25 cm³ de etanol, 2,5 g de carbonato de potasio y 2 cm³ de monoclorhidrina del glicol; se añaden 0,5 cm³ de monoclorhidrina del glicol después de una hora de reflujo, y después 0,5 cm³ al cabo de dos horas de reflujo, siendo el tiempo total de reflujo de cuatro horas; se enfría, se vierte en agua la mezcla de reacción, se somete a extracción con cloruro de metileno y se lavan las fases orgánicas con ácido clorhídrico 2N; se alcalinizan las 15 fases ácidas por adición de lejía de sosa, se someten a extracción con éter, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se destilan hasta sequedad; el residuo se lava con éter, se seca y se obtienen 2 g. de dl 12-(2'-hidroxietil)-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, que se purifica por recristalización en éter isopropílico. 20

El compuesto se presenta en forma de un producto sólido incoloro, que funde a 105°C, y después a 116°C.

25

411262



Análisis: $C_{17}H_{17}NO = 251,31$

Calculado: C 81,24; H 6,82; N 5,57 %

Encontrado: 81,3 6,9 5,4 %

5 Ejemplo 3. dl-12-acetonil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno:

Se ponen a reflujo, bajo nitrógeno, 2 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, 20 cm³ de etanol, 2,5 g de carbonato de potasio y 1,5 cm³ de cloroacetona; se añaden 0,5 cm³ de cloroacetona al cabo de dos horas de reflujo, y después al cabo de cuatro horas de reflujo; el tiempo total de reflujo es de seis horas. Se enfría, se vierte en agua la mezcla de reacción, se somete a extracción con éter y se lavan las fases etéreas con ácido clorhídrico 2N; las fases ácidas se alcalinizan por adición de lejía de sosa, se extraen con éter, se lavan con agua las fases etéreas se tratan con carbón activo y se secan sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad; el residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla cloroformo-metanol (9-1). Después de la cristalización del producto obtenido en éter isopropílico y recristalización en éter, se obtienen 1,52 g de dl-12-acetonil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, que 25 funde a 128-130°C.

11 1262

14



Análisis: $C_{18}H_{17}NO = 263,32$

Calculado: C 82,10; H 6,5; N 5,2 %

Encontrado: 81,7 6,5 5,2 %

5 Ejemplo 4. dl-12-(o-nitrofenoxicarbonil)-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno:

Se mezclan, bajo nitrógeno, 2,25 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, 5 cm³ de hexametilfosforotriamida y 5 cm³ de benceno; se añade a temperatura ambiente una disolución de 2,46 g de cloroformiato de o-nitrofenilo, en 5 cm³ de benceno, se calienta a reflujo durante dos horas y se destila hasta sequedad bajo vacío; se añaden al residuo 25 cm³ de agua, se somete a extracción con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con ácido clorhídrico 2N, se lavan con agua, con una disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio, y finalmente con agua; se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad. El residuo se cristaliza en éter y se obtienen 3,2 g de dl 12-(o-nitrofenoxicarbonil)-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, que funde a 140°C.

20 Análisis: $C_{22}H_{16}N_2O_4 = 372,37$

Calculado: C 70,95; H 4,33; N 7,52 %

Encontrado: 71,1 4,5 7,2 %

25



Ejemplo 5. dl-12-dimetilfosforosometil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno:

Se lleva a reflujo, bajo nitrógeno, una mezcla de 2,25 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, 30 cm³ de tolueno y 5,4 g de óxido de dimetilclorometilfosfina (obtenida según el procedimiento descrito por J. P. KING y Colab. Inorg. Chem. 4 198, 1965), se destilan 15 cm³ de tolueno, se mantiene después el reflujo durante cuatro horas; se evapora el tolueno bajo vacío, se añaden 50 cm³ de agua y algunas gotas de lejía de sosa; se somete a extracción con cloruro de metileno, se lavan con agua las fases orgánicas, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad; el residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezcla de cloroformo-metanol (9-1), y se obtienen 2,2 g de dl-12-dimetilfosforosometil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, que funde a 150°C.

Análisis: C₁₈H₂₀NOP = 297,37

Calculado: C 72,69; H 6,78; N 4,71 %

Encontrado: 72,4 6,9 5,1 %

Ejemplo 6. dl-12-acetil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno:

Se enfría a 0°C y bajo nitrógeno una mezcla

411262



de 2 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ -dibenzo
 $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ -ciclohepteno y 6 cm³ de piridina, se añaden
 4 cm³ de anhídrido acético y se agita durante una ho-
 5 se agita durante treinta minutos, se somete a extrac-
 ción con cloruro de metileno, se lavan las fases orgá-
 nicas con ácido clorhídrico 2N, después con agua, se se-
 ca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad;
 el residuo se disuelve en una mezcla de 40 cm³ de éter y
 10 20 cm³ de cloruro de metileno a reflujo, se concentra
 hasta que comienza la cristalización y se deja en reposo
 durante una noche; se escurre, se lava el precipitado con
 éter y se seca bajo vacío; se obtienen 1,8 g de dl-12-ace-
 til-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ -ciclo-
 15 hepteno, que funde a 188°C.

Análisis: C₁₇H₁₅NO = 249,30.

Calculado: C 81,90; H 6,06; N 5,62 %

Encontrado: 81,7 6,4 5,3 %

20 Ejemplo 7. dl-12-(2'-dimetilaminoetil)-10,11-dihidro-
5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ ciclohepteno:

Se calienta, durante cuatro horas a 120°C con
 agitación y bajo nitrógeno, una mezcla de 500 mg. de dl-
 10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{a,d} \end{array} \right]$ -ciclohepte-
 25 no, 1 cm³ de hexametilfosforotriamida y 0,35 cm³ de clo-

411262



ruro de 2-dimetilaminoetilo; se enfría, se añaden 30 cm³
 de cloruro de metileno, se somete a extracción con ácido
 clorhídrico N y la fase ácida se alcaliniza por adición
 de lejía de sosa, se somete a extracción con éter, se
 5 lavan con agua las fases etéreas, se secan sobre sulfato
 de magnesio y se destilan hasta sequedad bajo vacío; el
 residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndolo
 con una mezcla de cloroformo-metanol (1-1) y se obtienen
 270 mg de dl 12-(2'-dimetilaminoetil)-10,11-dihidro-5,10-
 10 imino- $\left[\begin{array}{c} \text{5H} \end{array} \right]$ -dibenzo- $\left[\begin{array}{c} \text{a, d} \end{array} \right]$ -ciclohepteno, en forma de un
 producto amorfo.

Análisis: C₁₉H₂₂N₂ = 278,39

Calculado: C 81,97; H 7,97; N 10,06 %

Encontrado: 82,0 8,2 9,9 %

15 Espectro U.V. Etanol:

Infl. hacia 227 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 320$

Infl. hacia 257 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 27$

20 Infl. hacia 262 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 37$

Máx. a 269 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 51$ o sea epsilon = 1420

Máx. a 276 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 59$ o sea epsilon = 1640

25

5-2-73

-34-

411262

14



Espectro infrarrojo-Cloroformo:

Presencia de - N <

5 Ejemplo 8. dl-12-(3'-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-
5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno:

Se calienta a 105°C, durante una hora, una mezcla de 500 mg de dl 10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, 5 cm³ de hexametilfosfortriamida, 500 mg de carbonato de potasio y 2 cm³ de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, se añaden 0,5 cm³ de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, y se continúa el calentamiento durante treinta minutos; se enfría, se vierte en agua, se somete a extracción con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con ácido clorhídrico 2N, y después con agua. Las fases ácidas se alcalinizan por adición de lejía de sosa, se someten a extracción con éter, se lavan con agua las fases etéreas, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad; se obtienen 440 mg de dl- 12-(3'-dimetilaminopropil)-10,11-
10
15
20 -dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, que se recristaliza en pentano. El compuesto funde a 74°C.

Análisis: C₂₀H₂₄N₂ = 292,41

Calculado: C 82,14; H 8,27; N 9,58 %

25 Encontrado: 81,9 8,1 9,3 %

41 1262

10 AB
1974

Ejemplo 9. dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -
dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno:

Se calientan a 100-105°C, durante una hora y treinta minutos, 5 g de dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepten-11-ona (obtenida en la preparación D), 50 cm³ de etilenglicol y 2 cm³ de hidrato de hidrazina, se añaden 3,75 g de potasa en pastillas y se calienta a 165-170°C durante tres horas; se enfría, se añaden 100 cm³ de agua, se somete a extracción con éter, se lavan con agua las fases etéreas, se secan sobre sulfato de magnesio y se destilan hasta sequedad; el residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla de cloroformo-metanol (95-5), se disuelve en 40 cm³ de pentano en caliente, se filtra, se concentra hasta 10 cm³ y se deja cristalizar durante una noche a temperatura ambiente; se filtra con succión, se lavan los cristales con pentano helado y se seca; después de una nueva recristalización en pentano, se obtienen 2,5 g de dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, que funde a 78°C.

Análisis: C₁₆H₁₅N = 221,29

Calculado: C 86,84; H 6,83; N 6,33%

Encontrado: 87,1 6,7 6,6 %

411262

10 A2



Ejemplo 10. Yodometilo de dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno:

5 Se disuelven 2,2 g de dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno en 30 cm³ de éter, bajo nitrógeno, se añade 1 cm³ de yoduro de metilo en 5 cm³ de éter, y se agita durante dos horas a temperatura ambiente; se añaden de nuevo 0,5 cm³ de yoduro de metilo y se agita durante una noche a tempe-
 10 ratura ambiente; se filtra con succión y se lava con éter el precipitado. El producto se recrystaliza en metanol, se seca y se obtienen 2,05 g de yodometilato de dl-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno. Por concentración de las aguas
 15 madres se recoge una segunda cosecha de 0,26 g de pro- ducto.

El compuesto funde a 305-306°C.

Análisis: C₁₇H₁₈NI = 363,23

20 Calculado: C 56,21; H 4,99; N 3,85; I 34,94 %
 Encontrado: 56,0 4,9 3,9 34,7 %

Ejemplo 11. dl-12-alil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno:

25 En 25 cm³ de cloroformo se introducen 2,5 g de

411262



5 dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclo
 hepteno, después 1,25 g de óxido de plata; se enfría
 a 0°C y se añaden 1,5 cm³ de bromuro de alilo, se agi
 ta durante dos horas a 0°C, se filtra, se concentra
 hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo se
 10 cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndolo con una
 mezcla de cloroformo-metanol (9-1). El producto obte
 nido se recrystaliza en pentano y se obtienen 1,8 g de
 dl 12-alil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -
 -ciclohepteno. Una nueva recrystalización en pentano
 da un producto que funde a 110°C, y después a 114°C.

Análisis: C₁₈H₁₇N=247,32

Calculado: C 87,41; H 6,93; N 5,66%

Encontrado: 87,1 6,7 5,5 %

15

Ejemplo 12. dl-12-propargil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno:

20 Se calienta a reflujo, durante una hora y treinta
 minutos, bajo nitrógeno, una mezcla de 5 g de dl-10,11-
 -dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno,
 50 cm³ de benceno, 2,5 g de bicarbonato de sodio, y 2,5
 cm³ de bromuro de propargilo; se enfría, se filtra y
 25 se evapora hasta sequedad; el residuo se toma de nuevo

411262



5 en 200 cm³ de cloruro de metileno, y la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 2N. La disolución ácida se alcaliniza por medio de lejía de sosa en frío, se extrae con éter, se lavan con agua las fases etéreas, se secan sobre sulfato de magnesio y se destilan hasta sequedad; el residuo se recristaliza en éter isopropílico, se seca y se obtienen 2,4 g de dl 12-propargil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, que funde a 120-121°C.

10 Análisis: C₁₈H₁₅N = 245,31

Calculado: C 88,13; H 6,16; N 5,71%

Encontrado: 88,4 6,1 5,9 %

15 Ejemplo 13. dl-12-etil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno:

20 Se agita durante tres horas a temperatura ambiente una mezcla de 4 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, 25 cm³ de cloroformo, 2 g de óxido de plata y 1,7 cm³ de yoduro de etilo; se añaden 0,35 cm³ de yoduro de etilo y se agita durante tres horas; se añaden de nuevo 0,35 cm³ de yoduro de etilo y 0,5 g de óxido de plata, y se agita durante 25 una noche a la temperatura ambiente, se filtra, se con

41 1262



5 centra, se toma de nuevo el residuo en 100 cm³ de cloro de metileno y se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico 2N; el filtrado ácido se alcaliniza en frío con lejía de sosa, se somete a extracción con éter, se lavan con agua las fases etéreas, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad; el residuo se recristaliza en pentano y se obtienen 2,8 g de dl-12-etil-10,11-dihidro-5,10-imido- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, que funde aproximadamente a 84°C.

10

Análisis: C₁₇H₁₇N = 235,31

Calculado: C 86,77; H 7,28; N 5,95%

Encontrado: 86,6 7,2 6,0%

15

Ejemplo 14. dl-12-n-butil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, y su clorhidrato.

20 Se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 3,5 g de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, y 3,5 g de carbonato de potasio, en 35 cm³ de acetona, y se añaden a temperatura ambiente 2,3 cm³ de yoduro de n-butilo. Se agita a temperatura ambiente durante siete horas, añadiendo tres veces 0,3 cm³ de yoduro de butilo. Se filtra y se destila hasta se

25

411262



5. quedad bajo vacío. El residuo se extrae con ácido clorhídrico N, se lava con éter, se alcaliniza por medio de lejía de sosa, se somete a extracción con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad. Se obtienen 3,6 g de producto bruto, que se cromatogra-
 10 fía sobre gel de sílice. Se recuperan 3,5 g. de dl-12-n-butyl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, en forma de un aceite, que se di-
 15 suelve en 20 cm³ de acetato de etilo. A esta disolu- ción se añade una disolución de acetato de etilo sa-
 turada de ácido clorhídrico. Tras recristalización en cloruro de metileno se obtienen 2,4 g de clorhi-
 drato de dl-12-n-butyl-10,11-dihidro-5,10-imino-
 20 $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, que funde hacia 260°C.

Análisis: C₁₉H₂₂ClN = 299,84

Calculado: C 76,10; H 7,40; N 4,67; Cl 11,83%

Encontrado: 76,1 7,3 4,8 12,1 %

Ejemplo 15. dl-12-bencil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno:

25 Bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 3 g

41 1262

10



de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -
-ciclohepteno y 3 g de carbonato de potasio en 30 cm³
de etanol y 2,1 cm³ de bromuro de bencilo. Se agita
durante una hora y media a temperatura ambiente, se
5 destila el alcohol bajo vacío y se toma de nuevo el
residuo por medio de éter. Se somete a extracción
con ácido clorhídrico 2N, se alcaliniza por medio de
lejía de sosa. Se somete a extracción con éter, se
lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y
10 se destila hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen
4 g de un aceite que es cristalizado en pentano.

Se obtienen 3,8 g de dl-12-bencil-10,11-dihidro-
-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, que se
recristaliza en éter isopropílico. El producto ob-
tenido funde a 90-92°C.

15 Análisis: C₂₂H₁₉N = 297,38

Calculado: C 88,85; H 6,44; N 4,71%

Encontrado: 88,9 6,5 4,8 %

20

Ejemplo 16. dl-12-n-propil-10,11-dihidro-5,10-imino-
 $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno:

Se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 4 g
25 de dl-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -

411262



-ciclohepteno en 40 cm³ de acetona, 4 g de carbonato de potasio y 2 cm³ de yoduro de n-propilo. Se deja una hora a temperatura ambiente, y después se añaden 4 veces, en cuatro horas, 0,5 cm³ de yoduro de propi
 5 lo. Se filtra, se destila la acetona bajo vacío, y el producto crudo se toma de nuevo en 200 cm³ de cloro de metileno. Se somete a extracción con ácido clorhídrico 2N y se alcaliniza con lejía de sosa. Se somete a extracción con éter, se lava con agua, se
 10 seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad. Se recogen 4,1 g de producto crudo, que se recristaliza en pentano. Se obtienen 3 g de dl-12-n-propil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno, que funde a 80°C.

15 Análisis: C₁₈H₁₉N = 294,34

Calculado: C 86,70; H 7,68; N 5,62%

Encontrado: 86,5 7,6 5,6 %

20 Ejemplo 17. dl-8-cloro-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepteno y su fumarato:

Se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 3,35 g de dl-8-cloro-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino-
 25 $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepten-11-ona en 35 cm³ de



41 1262

etilen-glicol y 1,3 cm³ de hidrato de hidrazina. Se
 calienta una hora y quince minutos a 115°C, y se añaden
 2,55g de hidróxido de potasio en pastillas. Se
 calienta dos horas a 175°C, se enfría y se añaden
 5 100 cm³ de agua. Se somete a extracción con cloruro
 de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato
 de magnesio y se concentra hasta sequedad bajo vacío.
 Se obtienen 3,5 g de producto crudo, que se purifica
 por cromatografía sobre gel de sílice. Se eluye con
 10 mezcla de cloroformo-metanol (9-1) y se obtienen 2,35
 g de dl-8-cloro-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino-
 $\left[5H\right]$ -dibenzo- $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, que se disuelve en
 20 cm³ de acetato de etilo; se añade una disolución
 de 1 g de ácido fumárico en 20 cm³ de metanol. Se
 15 concentra bajo un ligero vacío y se deja cristalizar.
 Se filtra con succión, se lava con acetato de etilo
 y se seca bajo vacío. Se recogen 3,1 g de fumarato
 de 8-cloro-12-metil-10,11-dihidro-5,10-imino- $\left[5H\right]$ -
 $\left[a,d\right]$ -ciclohepteno, que se recrystaliza en
 20 acetato de etilo. Se obtienen 2,55 g de fumarato,
 que funde a 148-150°C.

Análisis: C₂₀H₁₈ClNO₄ = 371,80

Calculado: C 64,60; H 4,88; Cl 9,54; N 3,77%

Encontrado: 64,3 4,9 9,5 3,8 %

25 El producto de partida, la dl-8-cloro-12-metil-

411262

10



5 -10,11-dihidro-5,10-imino- $\langle 5H \rangle$ -dibenzo- $\langle a, d \rangle$ -ciclohepten-11-ona (P. de f. = 108°C) se obtiene según un procedimiento idéntico al descrito en la preparación D, pero a partir de 8-cloro-10,11-dihidro- $\langle 5H \rangle$ -dibenzo- $\langle a, d \rangle$ -ciclohepten-11-ona.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 4 de Febrero de 1972, bajo el nº 72-03778, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general I':

25

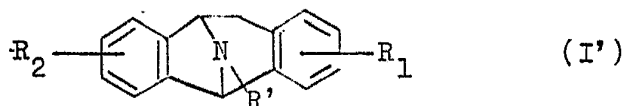
9.4.74

- 45 -

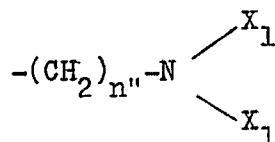


41 1262

23 NOV 1974



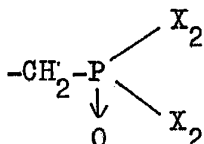
5 en la que R' representa hidrógeno ó R", y R" represen
 ta un radical alcohilo inferior eventualmente susti-
 tuído por un hidroxilo, un radical alqueniilo inferior
 o un radical alquinilo inferior, o un grupo $-(CH_2)_n-$,
 -CO-CH₃ (siendo n' 0 ó 1), un grupo $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-OX$, en el que X
 10 es un radical alcóhilo que tiene de 1 a 6 átomos de
 carbono o un radical fenilo eventualmente sustituido,
 ó R" representa un radical aralcohilo que tiene 7 u 8
 átomos de carbono, un grupo acilo derivado de un ácido
 orgánico carboxílico que tiene de 1 a 6 átomos de car
 15 bono, ó R" representa un grupo:



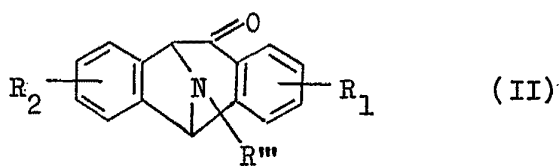
20 en la que n" representa un número entero que puede va
 riar de 1 a 6, y X₁ representa hidrógeno o un radical
 alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, ó
 R" representa un grupo:

25

411262



5 en la que X_2 representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un grupo dialcoholamino cuyos radicales alcoholo tienen de 1 a 6 átomos de carbono, así como sus sales, caracterizado por hacer reaccionar una 10,11-dihidro- R_1 - R_2 -5,10-imino- $\overline{[5H]}$ -dibenzo- $\overline{[a,d]}$ -ciclohepten-11-ona de la
 10
 15 fórmula general II



20

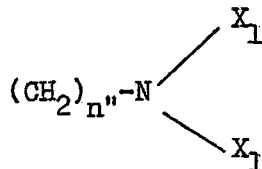
en la que R_1 y R_2 están definidos como anteriormente, R''' representa hidrógeno ó R^{IV} , y R^{IV} representa un radical alcoholo inferior eventualmente sustituido por un hidroxilo, un radical aralcoholo que tiene 7 u 8
 25

411262

16 JUL 1975



átomos de carbono, o un grupo aminoalcohilo de la fórmula



5
10
15
20
25

en la que X_1 y n'' están definidos como anteriormente, con un agente reductor, tal como un hidrato de hidrazina en presencia de un hidróxido de metal alcalino, o tal como un hidruro mixto de metal alcalino en presencia de un halogenuro de aluminio, para obtener un compuesto de la fórmula I', en la que R' representa R''', que, llegado el caso, se puede o bien salificar por acción de un ácido mineral u orgánico, o desdoblar por medio de un reactivo de desdoblamiento, o transformar, cuando R''' representa R^{IV}, en sal de amonio cuaternario por acción de un éster o de un halogenuro de alcoholo inferior, o bien, cuando R''' representa hidrógeno, someter a la acción de un anhídrido de ácido orgánico carboxílico, o a la acción de un derivado halogenado de la fórmula Hal-R'', en la que Hal representa un átomo de halógeno y R'' tien el significado antedicho, para obtener un compuesto de la fórmula I', en la que R' representa R'', que, llegado el caso, se puede salificar por acción de un ácido mineral u orgánico, o desdoblar por medio de un reactivo de desdoblamiento, o transformar en sal de amonio cuaternario por acción de un éster o de un halogenuro de alcoholo infe-

14.7.75

41 126 216 JUL



rior.

2^a.- Procedimiento de preparación de derivados de dibenzociclohepteno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

16 JUL. 1975

Alberto de Elizaburu
Por Poder

10

14.7.75

MTP/.

