

- 2 OCT. 1975

439080

P.-- 60.655
1647 E

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa .

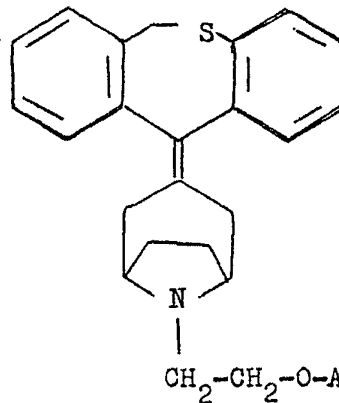
establecida en 35, boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE LA
6,11-DIHIDRODIBENZO- α , ϵ -TIEPINA, RACÉMICOS U OPTI
CAMENTE ACTIVOS"

Prioridad reivindicada: Francia, 4 de Julio de 1974, n^o
74-23280.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de la 6,11-dihidrodibenzo-*b,e*-tiepina, racémicos u ópticamente activos, de fórmula I:

5



10

15

en la que A representa un átomo de hidrógeno o un radical $-CO-R_1$, donde R_1 representa un radical alcohilo que contiene como máximo 18 átomos de carbono y de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos.

20

En la fórmula I y en lo sucesivo, la expresión radical alcohilo que contiene como máximo 18 átomos de carbono designa, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentino, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, pentadecilo o heptadecilo.

25

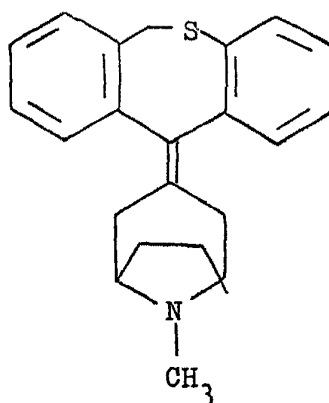
Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos pueden ser, por ejemplo, sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, furámico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos y arilsulfónicos.

Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención se pueden citar principalmente los derivados que responden a la fórmula I, racémicos u ópticamente activos y sus sales de adición con ácidos, caracterizados porque en dicha fórmula I, R_1 representa un radical alcohilo que contiene de 2 a 15 átomos de carbono.

Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, se mencionan más en particular la N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina, racémica u ópticamente activa y sus sales de adición con ácidos y sobre todo el clorhidrato, el propionato de la N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina, racémico u ópticamente activo y sus sales de adición con ácidos, el enantato de la N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina, racémico u ópticamente activo y sus sales de adición con ácidos, el decanoato de la N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropili-

den/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina, racémico u ópti-
camente activo y sus sales de adición con ácidos y
el palmitato de la N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropili-
den/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina, racémico u ópti-
camente activo, y sus sales de adición con ácidos.

El procedimiento para preparar los deri-
vados definidos por la anterior fórmula I, así como sus
sales, objeto de la invención, se caracteriza porque se
hace reaccionar el derivado de fórmula II:



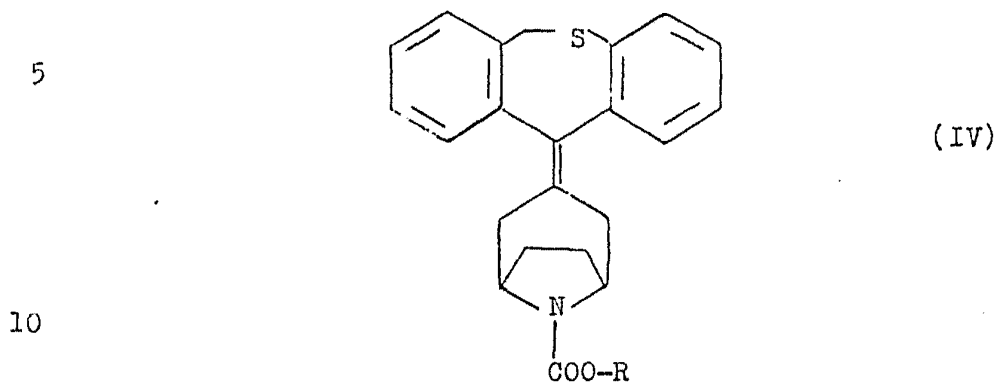
(II)

con un halogenoformiato de alcoholo de fórmula III



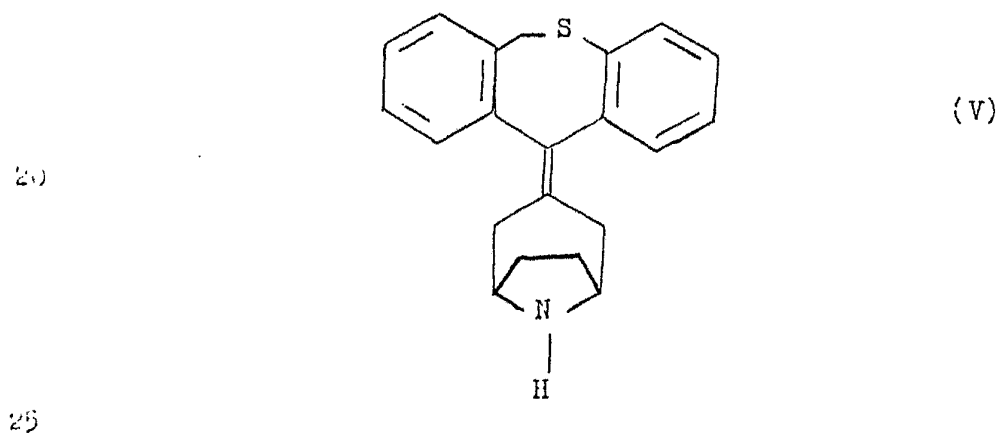
en la que X representa un átomo de halógeno y R un radi-

cal alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, para obtener un derivado de fórmula IV:



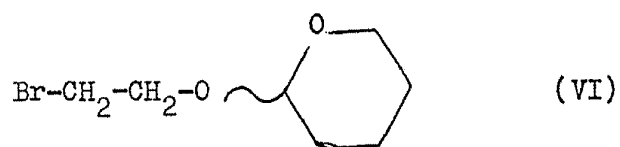
en la que R tiene el significado ya indicado, se saponifica el derivado de fórmula IV para obtener el derivado de fórmula V:

15



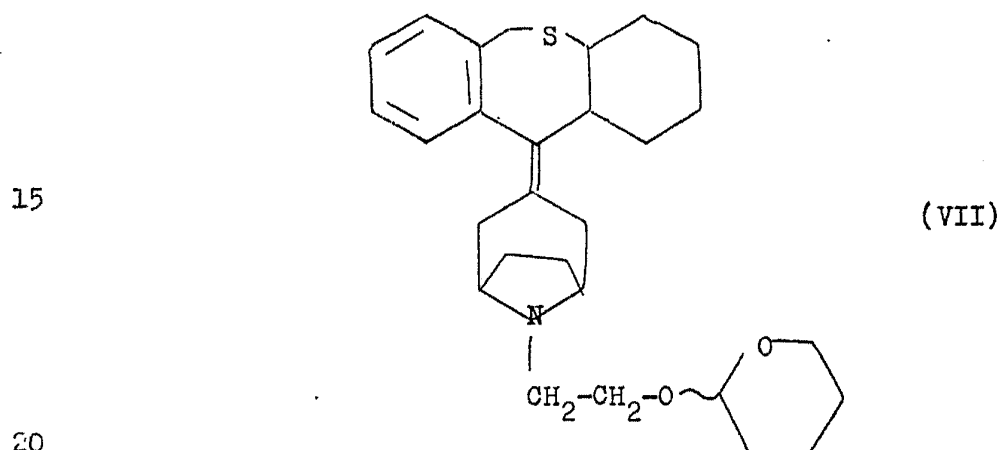
se hace reaccionar el derivado de fórmula V obtenido con el derivado de fórmula VI:

5



para obtener el derivado de fórmula VII:

10

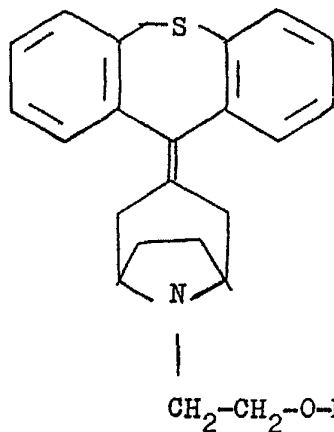


15

20

se hidroliza el derivado de fórmula VII, para obtener el derivado de fórmula I':

25



(I')

5

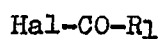
10

correspondiente a un derivado de fórmula I en la que A representa un átomo de hidrógeno, derivado que se puede:

- aislar y, si se desea, desdoblar por los reactivos usuales y/o formar sal por adición de un ácido mineral u orgánico,

15

- o bien hacer reaccionar con un haluro de ácido de fórmula VIII:



(VIII)

20

en la que Hal representa un átomo de halógeno y R₁ tiene el significado ya indicado, para obtener el derivado de fórmula I en la que A representa un radical -CO-R₁, teniendo R₁ el significado ya indicado, derivado que se puede aislar y, si se desea, desdoblar por los reactivos usuales y/o

25

formar sal por adición de un ácido mineral u orgánico.

En las condiciones de preferencia de realización de la invención, el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula I antes descritos se caracteriza porque:

- 5
- a) el halógenoformiato de alcohol de fórmula III es un cloroformiato de alcohol inferior, tal como el cloroformiato de metilo o de etilo
 - 10 b) la saponificación del derivado de fórmula IV se efectúa a la temperatura de ebullición, mediante un hidróxido alcalino tal como el hidróxido potásico, en el seno de un disolvente orgánico tal como etilenglicol
 - c) la reacción del derivado de fórmula V con el derivado de fórmula VI se efectúa en el seno de un disolvente orgánico anhidro tal como tetrahidrofurano, en presencia de hidruro 15 sódico.
 - d) la hidrólisis del derivado de fórmula VII se efectúa en medio ácido, en el seno de una solución acuosa de un alcohol de bajo peso molecular
 - 20 e) el haluro de ácido de fórmula VIII es un cloruro de ácido.

Los productos de fórmula I y sus sales pueden existir en formas racémicas u ópticamente activas. Los isómeros ópticamente activos se pueden separar por los 25 métodos usuales; se puede citar, por ejemplo, el desdo-

blamiento de los productos de fórmula I con ayuda de sales formadas con ácidos ópticamente activos.

5 Los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención poseen propiedades farmacológicas muy interesantes; están dotados, principalmente de notables propiedades anticolinérgicas.

10 Según la naturaleza de A, y según la forma de administración, estas propiedades se manifiestan de manera más o menos prolongada. Así, el producto de fórmula I en la que A representa un átomo de hidrógeno, cuando es administrado por vía oral, presenta actividad durante algunas horas. Por el contrario, los productos de fórmula I en la que A representa un radical $-CO-R_1$, cuando son administrados en forma de solución aceitosa por vía inyectable,
15 presentan actividad durante varias semanas.

Debido a esas propiedades, los derivados de 6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tíepina, racémicos u ópticamente activos, según están definidos por la fórmula I, así como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables,
20 pueden ser empleados como medicamentos.

Estos medicamentos hallan empleo, por ejemplo, en el tratamiento de síndromes extrapiramidales provocados por administración de neurolepticos, y en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

25 La dosis usual, variable según el producto

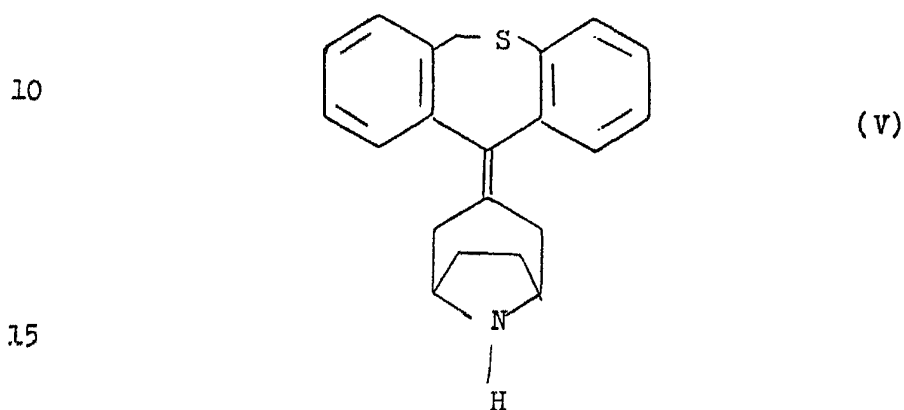
utilizado, el sujeto tratado y la afección causante, puede ser, por ejemplo, de 2 mg a 50 mg de producto de fórmula I en la que A representa un átomo de hidrógeno, a razón de una toma por vía oral y por día, en el hombre. Para los productos de fórmula I en la que A representa un radical $-CO-R_1$, la dosis usual puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 200 mg a razón de una inyección intramuscular todas las semanas a todos los meses, en el hombre.

Los derivados de fórmula I, así como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de dichos productos. Esas composiciones están destinadas a la vía digestiva o parenteral.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidos o líquidos, y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, tal como por ejemplo, comprimidos simples o como grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos se pueden incorporar a los excipientes habitualmente empleados en esas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato, de

magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, y conservadores.

5 El procedimiento de la invención permite obtener el nuevo producto de fórmula V:



20 El producto de fórmula II se puede preparar como se ha indicado en la patente francesa nº 1.600.891.

A continuación se darán, a título no limitativo, ejemplos de realización de la invención.

25 Ejemplo 1: clorhidrato de la N-(β-hidroxi-etil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Etapa A: 11-(3'-nortropiliden)-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-
-tiepina dl:

5 Se introducen 17 g de 11-/3'-tropiliden/-
-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl en 53 cm³ de bence-
no anhidro, se calienta la suspensión a reflujo, y se añaden lentamente 34 cm³ de cloroformiato de etilo.

10 Se agita la suspensión durante aproximada-
mente diecisiete horas y luego, bajo vacío, se lleva la
mezcla de reacción a sequedad. El residuo se recubre con
170 cm³ de etilenglicol.

15 Se añaden entonces 17 g de hidróxido potási-
co en pastillas y se calienta en baño metálico a aproxi-
madamente 175-185°C. Se mantiene el calentamiento durante
una hora treinta minutos, se vierte la mezcla de reacción
en 1000 cm³ de agua, se filtra con succión y se lava con
agua.

20 Se disuelve el producto obtenido en éter,
se seca la solución y se evapora bajo vacío. Se obtienen
16,2 g de un producto bruto que se hace cristalizar en
una mezcla de éter-éter isopropílico.

Se recogen 11,96 g de 11-(3'-nortropiliden)-
-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl, que se utiliza tal
cual en la etapa siguiente.

25 Para el análisis, se hace recrystalizar una
muestra del producto en metanol, en caliente y en frío.

El producto obtenido tiene un punto de fusión de 172°C.

Análisis: C₂₁H₂₁NS = 319,472

Calculado: C% 78,95 H% 6,62 N% 4,38 S% 10,04

5

Hallado: 79,1 6,7 4,2 9,9

Etapa B: N-β-(RS)-tetrahidropirani~~loxi~~etil/-11-/3'-
-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

10 Se mezclan bajo nitrógeno 30 cm³ de tetra
hidrofurano anhidro, 3 g de una dispersión de hidruro
sódico al 50% en aceite y 8,88 g de 11-(3'-nortropiliden)
-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl.

15 Se calienta la suspensión a reflujo bajo
nitrógeno, y tras diez minutos se añaden gota a gota
9 cm³ de 2-RS-/2'-bromoetoxi/-tetrahidropirano (J. Chem.
Soc. 70, 4187, (1948)). Se mantiene el reflujo durante
quince horas, se congela, y se añade lentamente una so-
lución de tetrahidrofurano con 10% de agua. Se diluye
con agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con
20 agua, se seca y se destila. Se obtienen 19 g de un
aceite amarillo que se purifica por cromatografía en una
columna de sílice. Se eluye con la mezcla hexano (P:
de eb. : 70°C) - éter sulfúrico (1-1) con 2% de trietila
mina, y se recogen 4 fracciones.

25

Tras cebar la cristalización de las dife-

rentes fracciones en solución etérea, se obtienen 9,93 g de N-(β -(RS)-tetrahidropirani-loxietil)-11-/3'-nortropiliden-6,11-dihidrodibenzo-/b,e-tiepina dl, homogénea por C.C.D. y del mismo Rf, que funde entre 125°C y 142°C. (C.C.D. = cromatografía en capa delgada).

5

Etapa C: N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden-6,11-dihidrodibenzo-/b,e-tiepina dl:

Se ponen en suspensión 8,41 g de N-(β -(RS)-
10 -tetrahidropirani-loxietil)-11-/3'-nortropiliden-6,11-
-dihidrodibenzo-/b,e-tiepina dl en 84 cm³ de metanol,
se añaden 8,4 cm³ de agua y luego, congelando, 8,4 cm³ de
ácido clorhídrico.

La solución obtenida se deja a temperatura
15 ambiente durante aproximadamente dos horas treinta minu-
tos, se enfría y luego se alcaliniza con una solución de
hidróxido sódico 2N. El precipitado formado se somete
a extracción con cloruro de metileno, se lava, se seca y
se destila a sequedad.

20 Se recogen 8,4 g de un producto bruto que
se hace cristalizar en éter. Tras secado, se obtienen
6,48 g de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden-6,11-
-dihidrodibenzo-/b,e-tiepina dl.

25 Recristalización:

Se disuelven 10,2 g de N-(β -hidroxietil)-
-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina
dl (procedente de dos preparaciones sucesivas) en 50 cm³
de acetato de etilo a reflujo. Se filtra la solución en
5 caliente, se lava con acetato de etilo y el filtrado se
concentra. Se ceba la cristalización, se congela duran-
te una hora, se filtra con succión y se lava con el míni-
mo de acetato de etilo helado, y luego se seca a 80°C ba-
jo vacío.

10 Se obtienen 7,5 g de N-(β -hidroxietil)-
-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina
dl, en forma de sólido incoloro que funde a 164°C.

Análisis: C₂₃H₂₅NOS

15 Calculado: C % 76,00 H % 6,93 N % 3,85 S % 8,82
Hallado: 75,9 7,1 3,6 8,7

Etapa D: clorhidrato de la N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nor-
tropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

20 A 6,5 g de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortro-
piliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl se añaden
20 cm³ de isopropanol, 30 cm³ de metanol, 2 cm³ de ácido
clorhídrico concentrado y 25 cm³ de agua. La solución
obtenida se descolora por filtración con 50 mg de carbono
25 activo. Se evapora el filtrado a una temperatura infe-

rior a 30°C, se añaden al residuo 50 cm³ de isopropanol, y se evapora de nuevo bajo vacío.

5 Se empasta el residuo cristalizado obtenido, en isopropanol, se filtra con succión, se lava con isopropanol, y luego con éter y se seca.

Se obtienen 6,92 g de clorhidrato de la N-(β-hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl, en forma de sólido incoloro que funde a 258°C-261°C.

10

Análisis: C₂₃H₂₆ClNOS = 399,98

Calculado: C % 69,06 H % 6,55 Cl % 8,863 N % 3,50 S% 8,02

Hallado: 68,9 6,5 8,8 3,3 8,0

15

Ejemplo 2: propianato de N-(β-hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Etapa A: clorhidrato del propianato de N-(β-hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

20

Se ponen en suspensión 6 g de clorhidrato de N-(β-hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl en 60 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, y luego se añaden 18 cm³ de cloruro de propionilo.

25

Se lleva la mezcla de reacción a reflujo, y luego, tras dos horas aproximadamente, se concentra ba-

jo ligero vacío y se destilan aproximadamente 45 cm³. Se congela, se filtran con succión los cristales, se lava con éter y se seca. Se obtiene un producto bruto que se disuelve en cloruro de metileno. Se filtra, y se diluye el filtrado en tetrahidrofurano. Se concentra, se congela, se filtra con succión y se lava con éter. Se obtienen 5,89 g de clorhidrato de propionato de N-(β-hidroxietil)-11-/3'--nortropiliden/-6,11-dihidro dibenzo-/b,e/-tiepina dl, en forma de sólido incoloro que funde a aproximadamente 210°C.

Análisis: C₂₆H₃₀ClNO₂S

Calculado: C % 68,47 H % 6,63 Cl % 7,77 N % 3,07 S % 7,03

Hallado : 68,2 6,7 7,7 3,0 7,0

Etapa B: propionato de N-(β-hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Se introducen 5,79 g de clorhidrato del propionato de N-(β-hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl en 100 cm³ de agua y 120 cm³ de metanol.

Se añade a la solución obtenida carbonato ácido de sodio hasta pH alcalino. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se destila.

Se obtienen 5,3 g de un producto bruto

que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla cloroformo-metanol (97,5-2,5). Se recogen 5,08 g de propionato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl, en forma de un aceite amarillo claro.

Ejemplo 3: enantato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Etapa A: clorhidrato del enantato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Trabajando como en la etapa A del ejemplo 2, pero partiendo de 2,875 g de clorhidrato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl en 28,7 cm³ de tetrahydrofurano anhidro y 6 cm³ de cloruro de heptanoílo se han preparado 2,52 g de clorhidrato del enantato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl, en forma de sólido incoloro que funde a 160°C.

Análisis: C₃₀H₃₈ClNO₂S

Calculado: C % 70,35 H % 7,47 Cl % 6,92 N % 2,73 S % 6,26

Hallado: 70,3 7,6 7,0 2,6 6,2

Etapa B: enantato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Trabajando como en la etapa B del ejemplo 2, pero partiendo de 2,46 g de clorhidrato del enantato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidro
5 dibenzo-/b,e/-tiepina dl, en 100 cm³ de agua y 60 cm³ de etanol, se han preparado 2,29 g de enantato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-
-tiepina dl, en forma de aceite amarillo claro.

10

Ejemplo 4: decanoato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Se introducen 6,37 g de clorhidrato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl en 64 cm³ de tetrahidrofurano, y
15 luego se añaden 18 cm³ de cloruro de decanoilo.

Se calienta la suspensión a reflujo durante tres horas treinta minutos, y luego se concentra bajo vacío. Se obtiene un aceite amarillo claro al que se añaden
20 300 cm³ de éter isopropílico. Se agita, y luego se decanta el éter isopropílico. La fracción insoluble se disuelve en 100 cm³ de etanol.

Se añaden 50 cm³ de agua y luego una solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se extrae con
25 cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapo-

ra bajo vacío. Se obtienen 8,45 g de producto bruto que se cromatografía sobre columna de sílice y se eluye con una mezcla de cloroformo-metanol (97,5-2,5). Tras evaporación de los eluatos, se recogen 6,55 g de decanoato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl, en forma de aceite amarillo claro.

Espectro U.V. (etanol):

máx. :	229,5 nm	ξ :	22 000
infl. :	259 nm	ξ :	9 250
máx. :	300 nm	ξ :	2 200

Ejemplo 5: palmitato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl:

Se introducen 5 g de clorhidrato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl en 50 cm³ de tetrahidrofurano, y luego se añaden 15 cm³ de cloruro de palmitilo. Se lleva la mezcla a reflujo durante ocho horas treinta minutos aproximadamente, se concentra bajo vacío y se diluye el aceite residual con agua helada. Se alcaliniza con trietilamina, se extrae con cloruro de metileno, se recoge la fase clorometilénica, se acidifica con ácido acético y se filtra.

Se lava el filtrado con agua, se seca y se
evapora bajo vacío. Se obtienen 13 g de mezcla de palmitato y de ácido palmítico, que se cromatografía sobre columna de sílice. Se eluye primero con la mezcla benceno-
5 -acetato de etilo (1-1) con 2% de ácido acético, hasta el final de la elución del ácido palmítico, y luego con la mezcla benceno-acetato de etilo con 2% de trietilamina. Tras evaporación de los eluatos se recoge el aceite residual con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca. Se reco-
10 gen 5,9 g de palmitato de N-(β -hidroxietil)-11-/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina dl, en forma de aceite amarillo claro.

Espectro U.V. (etanol):

15 máx. : 228 nm ϵ : 22 800
infl. : 260 nm :
máx. : 300-301 nm ξ : 2 200

Ejemplo 6:

20 Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

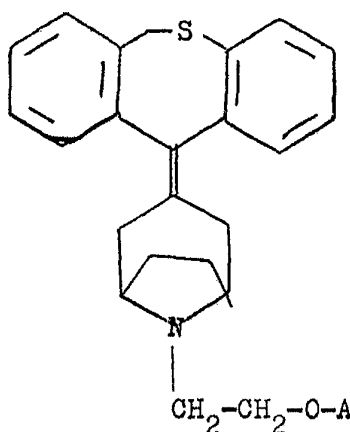
- Clorhidrato de N-(β -hidroxietil)-11-
/3'-nortropiliden/-6,11-dihidrodibenzo-
-/b,e/-tiepina dl. 5 mg
- Excipiente, c.s. para un comprimido terminado con 200 mg

25

REIVINDICACIONES

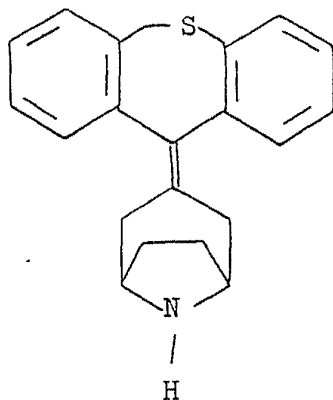
5 1ª.- Procedimiento para preparar nuevos
derivados de la 6,11-dihidrodibenzo-/b,e/-tiepina, racé-
micos u ópticamente activos, de fórmula I:

10

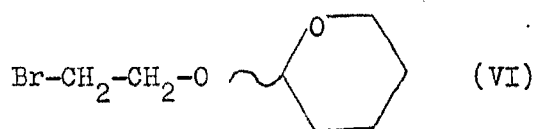


(I)

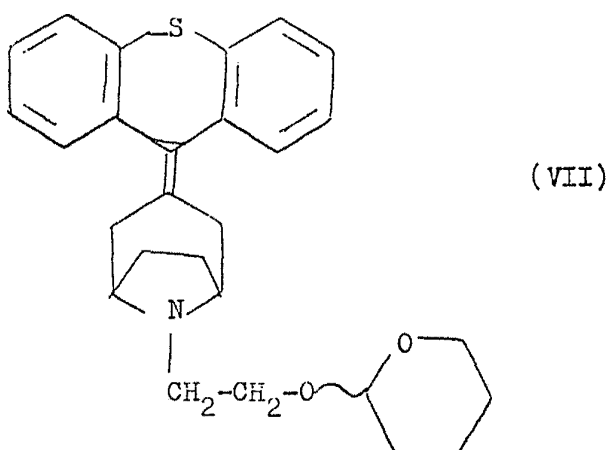
20 en la que A representa un átomo de hidrógeno o un radi-
cal $-CO-R_1$, donde R_1 representa un radical alcohilo que
contiene como máximo 18 átomos de carbono, así como sus
sales con ácidos minerales u orgánicos, caracterizado por
que se hace reaccionar la 11-(3'-nortropiliden)-6,11-di-
25 hidrodibenzo-/b,e/-tiepina de fórmula V:



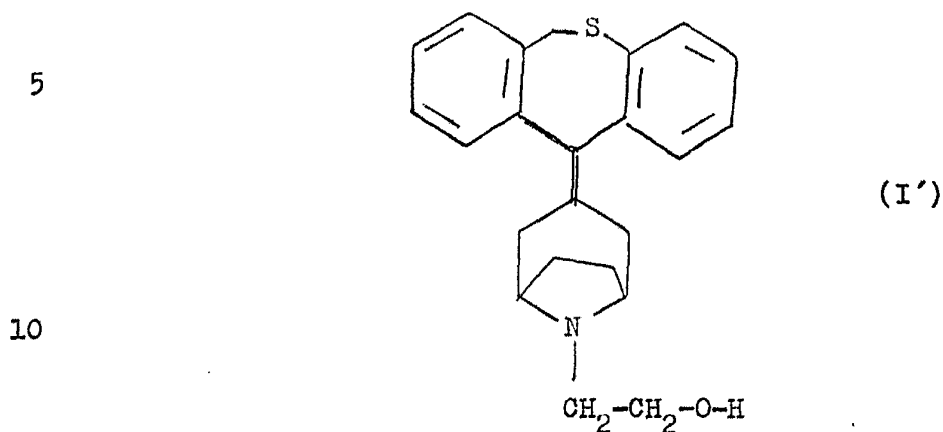
con un derivado de fórmula VI:



para obtener el derivado de fórmula VII:



se hidroliza el derivado de fórmula VII para obtener el derivado de fórmula I':



que corresponde a un derivado de fórmula I en la que A
15 representa un átomo de hidrógeno, derivado que se puede:
aislar y, si se desea, desdoblar, y luego en su caso,
formar sal con los productos formados, por adición de un
ácido mineral u orgánico; o bien hacerle reaccionar con
un haluro de ácido de fórmula VIII:



en la que Hal representa un átomo de halógeno, y R₁ tiene
el significado ya indicado, para obtener el derivado de
25 fórmula I en la que A representa un radical -CO-R₁, te-

niendo R_1 el significado ya indicado, derivado que se puede aislar y, si se desea, desdoblar, y luego formar una sal, en su caso, con los productos formados, por adición de un ácido mineral u orgánico.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción del derivado de fórmula V con el derivado de fórmula VI se efectúa en el seno de un disolvente orgánico anhidro.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidrólisis del derivado de fórmula VII se efectúa en medio ácido en el seno de una solución acuosa de un alcohol de bajo peso molecular.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el haluro de ácido de fórmula VIII es un cloruro de ácido.

5ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE LA 6,11-DIHIODIBENZO- $\left[\begin{smallmatrix} b, e \end{smallmatrix} \right]$ -TIEPINA, RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS.

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

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 JUN. 1976

P.A.

Alberto de Elizalde

Por Poder.

