

20 JUL. 1978

(19) ES	(21) NUMERO	(20) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION	466552	
	1-2-78	



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PROPIEDAD DEL REGISTRO	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	642,863	22-12-75	Estados Unidos.

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(60) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	nº454.468 de 21-12-76

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE DIBENZOCICLOHEPTENO.

(71) SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)
David Carroll Remy; George Gal y Seemon Hayden Pines.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

**POOR
QUALITY**

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Los derivados de ciproheptadina sustituidos con un gru
po trifluormetiltio o trifluormetilsulfonilo en uno de los
anillos benzo y con un grupo hidroxialquilo o cicloalquilal-
5 quilo en el nitrógeno piperidínico, son potentes agentes an-
tipsicóticos, con poca propensión a inducir los efectos se-
cundarios extrapiramidales que se experimentan con la mayo-
ría de los tranquilizantes mayores. La actividad tranquili-
zante se encuentra predominantemente en los enantiómeros le-
10 vógiros, mientras que los enantiómeros dextrógiros presentan
la actividad anticolinérgica. Cada enantiómero es útil como
fuente del otro por racemización. Los nuevos compuestos se
preparan por tratamiento del correspondiente compuesto yoda-
do o bromado con bis(trifluormetiltio)mercurio y cobre en
15 polvo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Tradicionalmente, en la serie de compuestos de dibenzo-
ciclohepteno, los que contienen un grupo piperidinilideno
en la posición 5 se han considerado sin notable acción an-
20 tipsicótica. Recientemente, sin embargo, se ha encontrado
que la 3-cianociproheptadina y especialmente su enantiómero
levógiro, posee actividad antipsicótica.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los de-
rivados trifluormetiltio y trifluormetilsulfonilo de la ci-
25 cloheptadina que contienen un grupo hidroxialquilo o ciclo-

1. alquilalquilo en el nitrógeno piperidínico también son potentes agentes antipsicóticos, con baja propensión a inducir efectos secundarios extrapiramidales.

5 La actividad antipsicótica reside predominantemente en los enantiómeros levógiros mientras que los enantiómeros dextrógiros, aunque carecen de actividad antipsicótica, son agentes anticolinérgicos. Cada enantiómero es además útil como fuente del otro mediante proceso de racemización.

10 Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar nuevos compuestos que son potentes agentes antipsicóticos, con muy poca propensión a inducir los efectos secundarios extrapiramidales experimentados con la mayoría de los tranquilizantes mayores y proporcionar nuevos compuestos con la actividad anticolinérgica.

15 Otro objeto de esta invención es proporcionar nuevos procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos.

20 Otro objeto de la invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos como ingrediente activo.

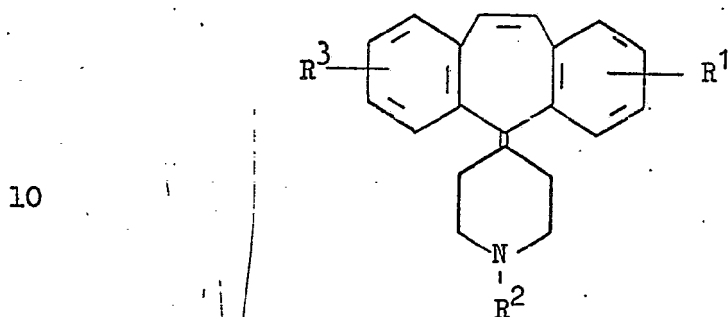
25 Otro objeto de la invención es proporcionar un nuevo método de tratamiento de la psicosis por administración de los nuevos compuestos antipsicóticos o composiciones farmacéuticas de los mismos a un paciente.

Otro objeto de esta invención es proporcionar nuevos

1 compuestos intermedios a partir de los cuales se preparan
compuestos farmacológicamente activos.


DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

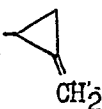
5 Los nuevos compuestos de esta invención presentan la
siguiente fórmula estructural:




o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

15 R¹ representa -SCF₃ o -SO₂CF₃;

R² representa (1) -CH₂-

(2) -CH₂-

20 (3) -CH₂-

(4) -CH₂CH₂OH; y

R³ representa hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 3 átomos
de carbono o flúor.

25 Una realización preferida de los nuevos compuestos
es aquella donde R³ es hidrógeno.

1 Una realización todavía más preferida de los nuevos compuestos es aquella donde R³ es hidrógeno y R¹ es -SCF₃.

Una realización todavía más preferida es aquella donde R³ es hidrógeno; R¹ es -SCF₃ en la posición 3 y R² es

5 $-\text{CH}_2-\triangle$.

Los nuevos compuestos de esta invención y sus realizaciones preferidas existen en forma de enantiómeros (-), o levógiros, y enantiómeros (+), o dextrógiros, y mezclas de los mismos. Dentro de esta invención están incluidos los enantiómeros levógiros y dextrógiros y cualquier mezcla de los mismos, incluidas las mezclas racémicas.

10

Un aspecto más preferido de los nuevos compuestos y de sus realizaciones preferidas es el enantiómero (-) o levógiro.

15

Las sales farmacéuticamente aceptables de los nuevos compuestos de esta invención son sales de adición de ácidos formadas a partir de un nuevo compuesto y un ácido orgánico o inorgánico conocido en la técnica por proporcionar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, dihidrógenofosfato, sulfato, citrato, pamoato, piruvato, napsilato, isetionato, maleato, fumarato o similares.

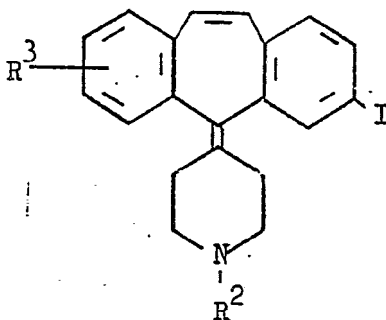
20

Estas sales se preparan fácilmente mezclando soluciones de cantidades equimoleculares del compuesto en forma de base libre y el ácido deseado, en disolventes adecuados co-

25

1 mo agua, alcoholes, éter o cloroformo, seguido de la re-
cuperación del producto recogiendo la sal precipitada o
evaporando el disolvente.

5 Otra realización de nuestro invento es un compuesto
de fórmula estructural:



15 donde R^2 y R^3 son los definidos anteriormente. Son aspectos preferidos de estas realizaciones los enantiómeros levógiros y dextrógiros. Estos compuestos son útiles como materiales de partida de los nuevos compuestos farmacológicamente activos de esta invención.

20 La introducción de sustituyentes nucleares en los anillos aromáticos de los derivados de ciproheptadina y análogos da lugar no solamente a cambios importantes de los espectros biológicos de estos compuestos sino también a la introducción de isomerismo óptico. El isomerismo óptico debido a una rotación restringida es conocido por atropisomerismo. Los enantiómeros resultantes o isómeros ópticos son también conocidos como atropisómeros. (Ebnother y colaboradores, Helv. Chim. Acta, 48, 1237-1249 (1965)). En

25

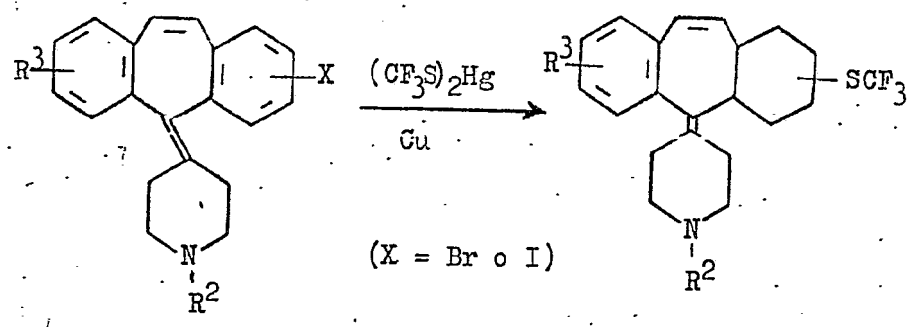
1 el caso de los derivados de ciproheptadina y análogos que es-
tán asimétricamente sustituidos, tales como los análogos 3-
sustituidos y sus derivados, el atropisomerismo es el resul-
tado de las interacciones no ligadas entre los protones arc-
5 máticos de las posiciones 4 y 6 y los protones alílicos del
anillo de piperidina. Estas interacciones no ligadas restrin-
gen la inversión del anillo de siete miembros en los deriva-
dos de ciproheptadina y sus análogos, conduciendo así al atropisomerismo. En el caso de estos análogos de ciproheptadina
10 y sus derivados, las barreras de energía libre a la inver-
sión son suficientemente altas para permitir el aislamiento y
la caracterización de los atropisómeros.

Un importante nuevo procedimiento para la preparación
de algunos de los compuestos nuevos de esta invención consis-
15 te en introducir el grupo trifluormetiltilio por tratamiento
del correspondiente compuesto yodado o bromado con un exceso
de bis(trifluormetiltilio)mercurio y cobre en polvo, en un disol-
vente orgánico inerte como dimetilformamida, hexametilfosfo-
ramida o similares, a 50-200°C aproximadamente, durante unas
20 2 a unas 24 horas.

25

1

5



10

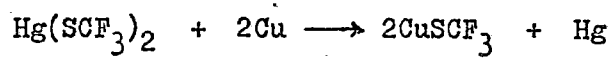
15

Sin embargo, no son aconsejables temperaturas superiores a unos 100°C y unos tiempos de reacción superiores a unas 12 horas si el material de partida está enriquecido en uno o en el otro isómero óptico, ya que las temperaturas elevadas pueden producir racemización, reduciendo así la pureza isomérica del producto. Si la pureza óptica del producto no es importante, son razonables unas temperaturas tan altas como 200°C y unos tiempos tan largos como unas 24 horas. En la ecuación química anterior, donde X es Br, se recomiendan temperaturas superiores a 150°C.

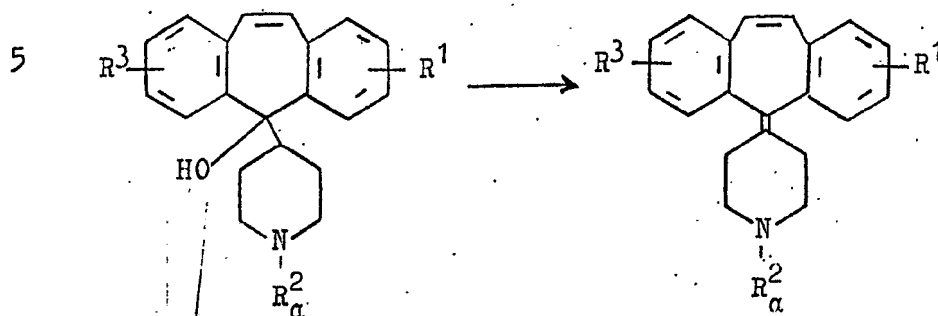
20



En la descripción anterior, se ha indicado que los reactivos son el bis(trifluorometiltio)mercurio y el cobre. Sin embargo, el reactivo responsable de la introducción del grupo trifluorometiltio mediante el nuevo procedimiento es de hecho el trifluorometiltiocobre formado in situ a partir de los reactivos antes citados.

25



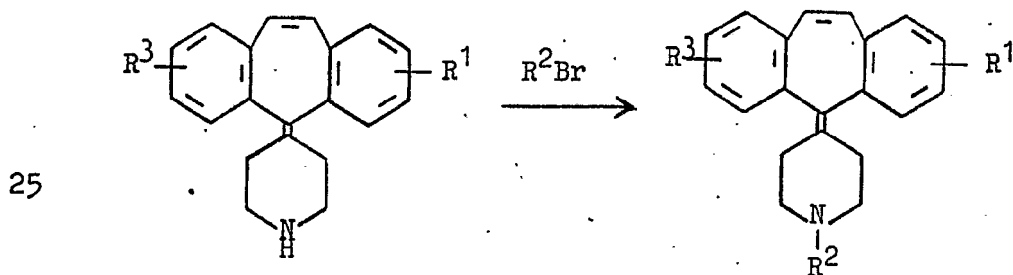
1 Otro procedimiento útil para la obtención de algunos de los nuevos compuestos de esta invención es el descrito esquemáticamente a continuación:



donde R_{α}^2 es $-\text{CH}_2$ - o $-\text{CH}_2$ - .

Este procedimiento consiste en calentar el material de partida con un agente deshidratante tal como ácido clorhídrico o una mezcla de ácido trifluoracético y anhídrido trifluoracético, preferiblemente este último, a una temperatura comprendida aproximadamente entre 50°C y la temperatura de reflujo, durante 10 a 100 horas.

Un tercer procedimiento para la obtención de los racematos de los nuevos compuestos de esta invención es la alquilación del nitrógeno piperidínico, indicada a continuación:



1 El procedimiento consiste en tratar la amina secundaria
de partida con un exceso del reactivo R^2Br en un disolvente
orgánico inerte tal como un alcohol inferior, preferiblemen-
te etanol, en presencia de un aceptor de ácido tal como una
5 resina básica, piridina, quinoleína o un bicarbonato metálico
alcalino sólido tal como bicarbonato sódico y calentar la mez-
cla entre $50^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo, durante 12 a 48
horas aproximadamente.

10 Cuando R^2 es $-CH_2CH_2OH$, el reactivo preferido a emplear
es el óxido de etileno. El procedimiento se lleva a cabo tra-
tando la amina secundaria de partida con un exceso de óxido
de etileno en un alcohol inferior tal como metanol o etanol,
a unos $-80^{\circ}C$ y permitiendo que la mezcla de reacción se ca-
liente espontáneamente a la temperatura ambiente y mantenién-
15 dola a dicha temperatura durante unas 10 a 24 horas.

Un cuarto procedimiento de esta invención es útil para
la obtención de los enantiómeros de los nuevos intermedia-
rios yodados de la misma y comprende la resolución de los
productos yodados racémicos de partida. Este procedimiento
20 implica la formación de sales diastereoméricas de una mez-
cla de los enantiómeros deseados con un enantiómero de un
ácido ópticamente activo tal como ácido di(p-toluoil)tartá-
rico a ácido málico o similares, en un disolvente adecuado
tal como un alcohol inferior como metanol, etanol o propa-
25 nol, benceno, acetonitrilo, nitrometano, acetona o simila-

1 res y aislar por cristalización la sal diastereomérica me-
nos soluble. La sal diastereomérica aislada, si se desea,
puede ser recristalizada después hasta que una nueva re-
cristalización ya no modifica el grado de rotación óptica.
5 Entonces se obtiene el producto ópticamente activo deseado
en forma de base libre tratando la sal diastereomérica del
mismo con una base.

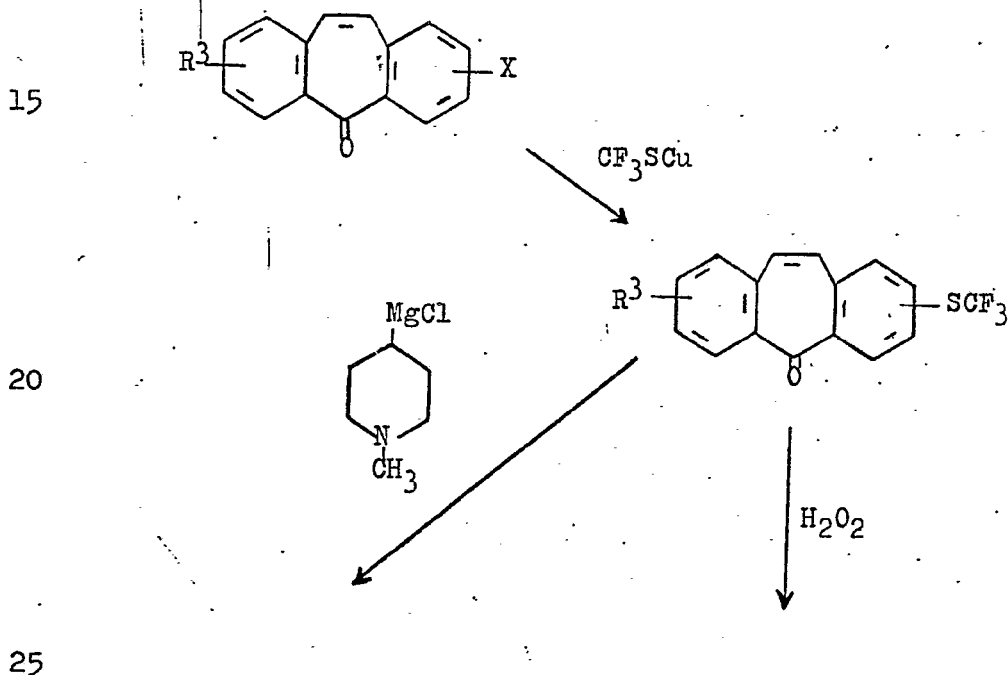
El otro enantiómero se obtiene a partir de las aguas ^{rotación óptic} madres obtenidas en la cristalización de la sal diastereo-
10 mérica y, si se desea, mediante recristalización repetida
hasta rotación óptica constante, seguido de moderación de
la base libre ópticamente activa.

Alternativamente, el contenido de las aguas madres an-
tes descritas se concentra a sequedad, y el residuo se
15 trata con una base para liberar la base libre ópticamente
impura. Después ésta se trata con el antípoda óptico del
ácido ópticamente activo anteriormente empleado para for-
mar la sal diastereomérica. Si se desea, esta sal puede
ser purificada después mediante recristalizaciones repeti-
20 das hasta rotación óptica constante. La base libre del com-
puesto deseado se libera después de la sal diastereomé-
rica por tratamiento con una base.

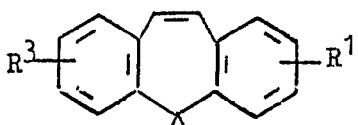
Cualquiera de los productos básicos libres ópticamen-
te enriquecidos obtenidos como se ha descrito antes pue-
25 de ser racemizado calentando una solución del producto en

1 un disolvente inerte hasta que una muestra deja de presen
tar actividad óptica. Es conveniente calentar a reflujo
una solución toluénica durante unas 10-30 horas. De esta
manera, pueden obtenerse cantidades adicionales de los ra
5 cematos.

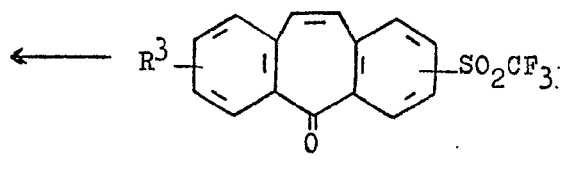
Los materiales de partida requeridos para poner en
práctica el nuevo procedimiento de esta invención o bien
son conocidos en la técnica anterior o son fácilmente ob-
tenidos por uno o más de los procedimientos indicados a
10 continuación. Los detalles de las transformaciones químicas
ilustradas se encuentran en los ejemplos.



1

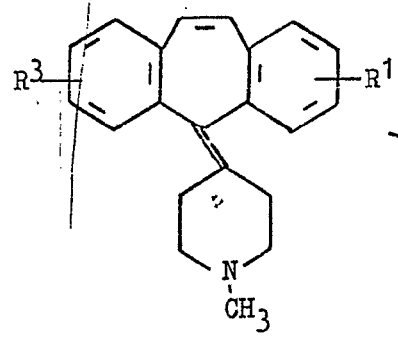


5

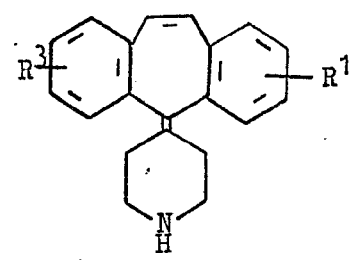


deshidratación

10

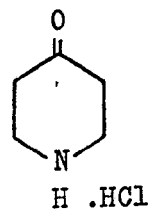


1) CNBr
2) HCl

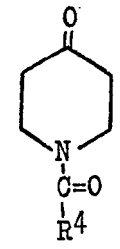


15

20



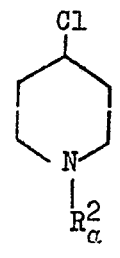
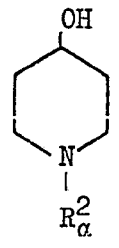
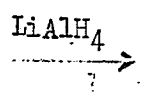
R^4COCl



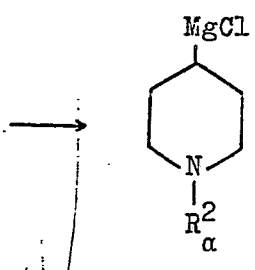
($R^4 = \triangle \text{ or } \square$)

25

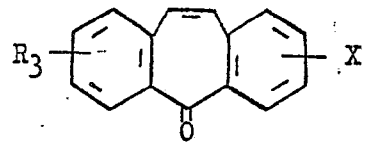
1



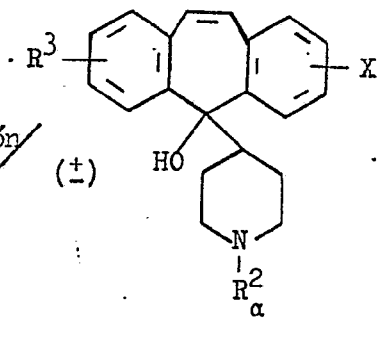
5



10



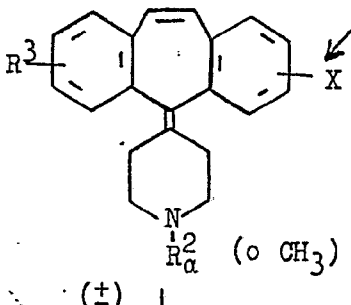
15



deshidratación

(±)

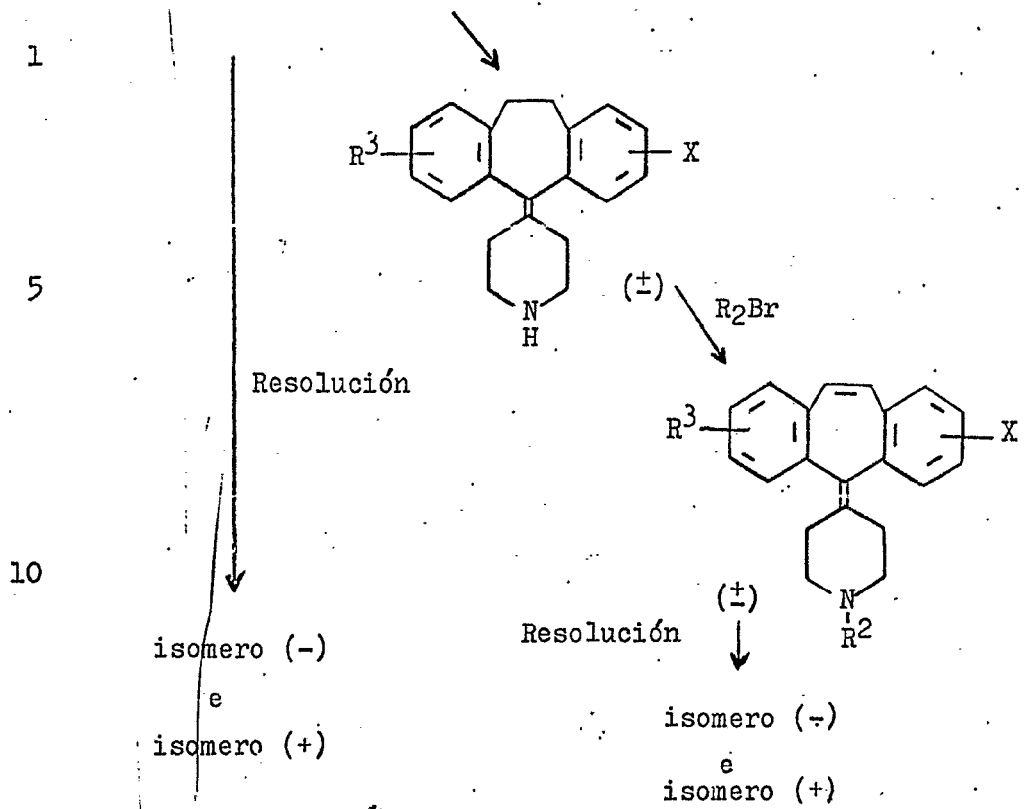
20



(±)

1) CNBr
2) HCl

25



El nuevo método de tratamiento de esta invención comprende la administración de uno de los nuevos compuestos a un paciente psicótico. La vía de administración puede ser oral, rectal, intravenosa, intramuscular o subcutánea. Generalmente son adecuados unas dosis de 0,1 a 20 mg/kg/día y preferiblemente de 0,5 a 10 mg/kg/día de ingrediente activo y se prefiere administrarla en dosis fraccionadas dadas 2 a 4 veces al día.

Hay que observar que la forma de dosis unitaria precisa y el grado de dosificación depende de los requisitos del paciente individual tratado y, por consiguiente, se

1 dejan a discreción del médico.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un nuevo compuesto como ingrediente activo puede encontrarse en cualquier forma admitida en la técnica adecuada para uso oral, como tabletas, píldoras, trochas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables, gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Para uso intravenoso, intramuscular y subcutáneo, las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en cualquier forma admitida en la técnica de preparado inyectable estéril tal como una solución o suspensión acuosa u oleaginosa estéril. La cantidad de ingrediente activo incorporada a una dosis unitaria de las composiciones farmacéuticas antes descritas puede ser de 1 a 400 mg y preferiblemente de 5 a 250 mg.

15 Para fines anticolinérgicos, el compuesto, preferiblemente una forma dextrógira, se administra en cápsulas, tabletas, suspensiones líquidas o soluciones, en una proporción de 0,5 a 1000mg por dosis tomada 2 a 4 veces al día.

EJEMPLO 1

20 (-)-1-Ciclopropilmetil-4-(3-trifluorometiltio-5H-dibenzo [a,d]-ciclohepten-5-iliden) piperidina

Etapa A: Preparación de cloruro de 1-ciclopropilmetil-4-piperidilmagnesio

25 A una solución enfriada con hielo de 21,97 g (0,143 moles) de hidrato de hidrocioruro de 4-piperidona en 80 ml

1 de agua se añaden gota a gota 15,0 g (0,143 moles) de cloruro
de ácido ciclopropanocarboxílico. Simultáneamente con la
adición del cloruro de ácido anterior, se añaden poco a poco
5 37,53 g (0,206 moles) de carbonato potásico sólido, a tal
velocidad que la mezcla permanece básica. Una vez completa-
das las adiciones, la solución se agita durante 1 hora más
mientras se satura de carbonato potásico sólido. La mezcla
se extrae cinco veces con 100 ml cada vez de benceno. Las
fases bencénicas combinadas se secan sobre sulfato magnési-
10 co, se filtran y se separa el benceno en un evaporador rota-
torio. El producto cristaliza para dar 20,78 g (87 %) de
1-(ciclopropanocarbonil)-4-piperidina, p.f. 69-72°C.

Se añade gota a gota, a lo largo de 1 hora, una so-
lución de 20,10 g (0,120 moles) de 1-(ciclopropanocarbonil)-
15 4-piperidona en 75 ml de tetrahidrofurano seco a una sus-
pensión de 9,12 g (0,240 moles) de hidruro de litio y alu-
minio en 100 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reac-
ción se deja calentar espontáneamente y después se agita du-
rante la noche a la temperatura ambiente. Después de enfriar
20 la mezcla de reacción en un baño de agua, se añade gota a
gota una solución acuosa de hidróxido sódico al 40 % hasta
que se obtiene una fase orgánica incolora y transparente
sobre una fase acuosa con un sólido semigranulado. La fa-
se orgánica se decanta y el residuo se lava con tetrahidro-
25 furano caliente. Por evaporación de las fracciones combina-

1 das de tetrahidrofurano se obtienen 17,81 g de 1-ciclopropil-
metil-4-piperidinol.

5 Se enfría en un baño de hielo una solución de 16,78 g
(0,141 moles) de cloruro de tionilo en 160 ml de benceno y,
con agitación, se añade gota a gota, a lo largo de 30 minu-
tos, una solución de 17,55 g de 1-ciclopropilmetil-4-piperi-
dinol en 100 ml de benceno. La mezcla se agita durante 1 ho-
ra en el baño de hielo, 3 horas a la temperatura ambiente,
2,5 horas a reflujo y durante la noche a la temperatura am-
10 biente. El precipitado cristalino se separa por filtración
y se lava bien con éter. Después de secar a 65°, se obtienen
19,61 g (83 %) de hidrocioruro de 1-ciclopropilmetil-4-clo-
ropiperidina.

15 Se enfría en un baño de hielo una solución de 39,71 g
de hidrocioruro de 1-ciclopropilmetil-4-cloropiperidina en
100 ml de agua y se trata con carbonato potásico sólido has-
ta que la solución se satura. Esta mezcla se extrae tres ve-
ces con 300 ml cada vez de éter. Los extractos etéreos com-
binados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se
20 separa el éter en un evaporador rotatorio. El residuo se
destila fraccionadamente a vacío para dar 28,64 g de 1-ciclo-
propilmetil-4-cloropiperidina, p.e. 93-109°/17-18 mm.

25 En un matraz lleno de nitrógeno, secado a la llama,
provisto de agitador, refrigerante y embudo de decantación,
se introducen 4,01 g (0,165 moles) de torneaduras de magne-

1 sio y 20 ml de tetrahidrofurano. El matraz se calienta a 50-
60° y, con agitación, se agrega gota a gota una solución de
28,64 g (0,165 moles) de 1-ciclopropilmetil-4-cloropiperidi-
5 na en 60 ml de tetrahidrofurano, a una velocidad tal que
cuando se retira la calefacción externa, se produce un sua-
ve reflujo. Después de haberse formado el reactivo de Grignard,
la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora más. Por va-
loración de la solución resultante se determina que es una
solución 1,20 M de cloruro de 1-ciclopropilmetil-4-piperi-
10 dilmagnesio en tetrahidrofurano.

Etapa B: Preparación de 3-amino-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-
5-ona

Se agita a 195°, en una bomba de acero, durante 24 ho-
ras, una mezcla de 25 g (0,088 moles) de 3-bromo-5H-diben-
15 zo{a,d}ciclohepten-5-ona, 1,14 g (0,018 moles) de torneadu-
ras de cobre, 0,94 g (0,009 moles) de cloruro cuproso y
50 ml de solución acuosa concentrada de amoniacó.

La mezcla enfriada se saca de la vasija y la gran masa
sólida se desmenuza mecánicamente y se disuelve en unos
20 150 ml de cloroformo caliente. El residuo acuoso de la reac-
ción se extrae una vez con cloroformo y las fracciones clo-
rofórmicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sul-
fato sódico, se filtran y se evaporan a vacío para dar
18,9 g de un sólido amarillo crudo.

25 El producto crudo se muele en un mortero y se recrís-

1 taliza en unos 200 ml de etanol. El sólido obtenido se disuelve en cloroformo caliente, se trata con unos 8 g de gel de sílice, se filtra y se evapora a vacío para dar 16 g de 3-amino-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona.

5 Siguiendo el procedimiento de la Etapa B, pero empleando en lugar del 3-bromo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona utilizado allí una cantidad equimolecular de 3-bromo-7-fluor-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona y de 3-bromo-7-metil-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona, se obtienen respectivamente
10 3-amino-7-fluor-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona y 3-amino-7-metil-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona.

Etapa C: Preparación de 3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona

15 Se suspenden 50 g (0,226 moles) de 3-amino-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona en 150 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden 150 ml de hielo y la mezcla agitada se enfría en un baño de hielo y se diazota mediante la adición gota a gota de una solución de 17 g (0,248 moles) de nitrato sódico en 80 ml de agua, a lo largo de 45 minutos. La
20 temperatura se mantiene por debajo de 5° durante toda la adición. La mezcla se agita durante 15 minutos más y se vierte lentamente en una solución agitada de 160 g (1 mol) de yoduro potásico en 100 ml de agua. La mezcla se agita a la
25 temperatura ambiente durante 1 hora y después se mantiene durante la noche en un frigorífico.

1 Se filtra la suspensión resultante y el filtrado se extrae una vez con cloroformo. El sólido se extrae varias veces con cloroformo caliente y las fracciones clorofórmicas combinadas se lavan con solución diluida de bisulfito sódico
5 y con agua y se secan sobre sulfato sódico. Se desprecia el sólido residual de la extracción con cloroformo.

La solución clorofórmica se combina con 100 g de gel de sílice, se evapora a vacío, después se agita con cloroformo/hexano 1:1 y se introduce en una columna de 1 kg de gel de sílice. La columna se rellena y eluye con cloroformo/hexano 1:1. La fracción de producto, que se eluye después de un frente de unos 3,5 litros, se evapora a vacío para dar 39,7 g (53 %) de 3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona en forma de sólido blanco, p.f. 97,5-99°.

15 Siguiendo el procedimiento de la Etapa C pero empleando en lugar de la 3-amino-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona allí utilizada una cantidad equimolecular de 3-amino-7-fluor-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona y de 3-amino-7-metil-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona, se obtienen respectivamente
20 3-yodo-7-fluor-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona y 3-yodo-7-metil-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona.

Etapa D: Preparación de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

25 A una solución enfriada con hielo de 10,00 g (0,030 moles) de 3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona en 60 ml de

1 tetrahidrofurano seco se añaden gota a gota 30 ml de cloru-
ro de 1-ciclopropilmetil-4-piperidilmagnesio 1,20 M en te-
trahidrofurano. La solución se agita durante 2 horas y des-
pués el tetrahidrofurano se separa en un evaporador rotato-
5 rio. El residuo oleoso rojo que queda se disuelve en bence-
no y se añade agua gota a gota hasta que se obtiene una fase
sobrenadante bencénica transparente y una fase acuosa gelati-
nosa. Se decanta la fase bencénica y la fase acuosa gelati-
nosa se extrae dos veces con 100 ml cada vez de benceno ca-
10 liente. Los extractos bencénicos combinados se lavan cinco
veces con 200 ml de agua cada vez, se secan sobre sulfato
magnésico, se filtran y se separa el benceno en un evapora-
dor rotatorio. El residuo se introduce en una columna de gel
de sílice rellena en cloroformo. La columna se diluye con
15 cloroformo que produce la elución del subproducto de la
reacción 3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ol. (Este sub-
producto puede ser oxidado para obtener el material de par-
tida, 3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona). Cuando se
ha eluido todo el subproducto, la columna se eluye con meta-
20 nol al 1 % en cloroformo. Se concentra el eluato para dar
6,03 g de un aceite que es principalmente 1-ciclopropilmetil-
4-(3-yodo-5-hidroxi-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-il)piperi-
dina.

25 Se calienta a reflujo durante 20 horas una solución
de 4,67 g del aceite anterior en 45 ml de ácido trifluor-

1 acético y 35 ml de anhídrido trifluoroacético. La solución
se concentra en un evaporador rotatorio y el residuo se al-
caliniza con hidróxido sódico al 20 %. El aceite que preci-
pita se extrae con benceno y esta fase bencénica se lava
5 con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se
separa el benceno en un evaporador rotatorio. El residuo,
que cristaliza rápidamente, se tritura con acetonitrilo y se
recoge por filtración. Se obtienen 2,58 g de producto que,
cuando se recristaliza en acetonitrilo, da 2,54 g de (+)-1-
10 ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-
iliden)piperidina, p.f. 139-141°.

Análisis para $C_{24}H_{24}IN$:

Calculado : C, 63,58; H, 5,34; N, 3,09; I, 27,99

Encontrado: C, 63,78; H, 5,57; N, 3,02; I, 28,08

15 De forma similar se prepara la (+)-1-ciclobutilmetil-
4-(3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina
empleando una cantidad equimolecular de cloruro de 1-ciclo-
butilmetil-4-piperidilmagnesio en lugar del cloruro de 1-ci-
clopropilmetil-4-piperidilmagnesio.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, pe-
ro empleando en lugar de la 3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclo-
hepten-5-ona allí utilizada una cantidad equimolecular de
3-yodo-7-metil-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona o de 3-yodo-
7-fluor-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-ona, se obtienen res-
25 pectivamente (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-7-metil-5H-

1 dibenzo {a, d}ciclohepten-5-iliden)piperidina o (+)-1-ciclo-
propilmetil-4-(3-yodo-7-fluor-5H-dibenzo {a, d}ciclohepten-
5-iliden)piperidina.

5 Etapas E: Resolución de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-
dibenzo {a, d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

1) Isómero levógiro: A una solución de 11,57 g (0,0255
moles) de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo {a, d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina en 245 ml de etanol absolu-
to caliente se añaden 9,86 g (0,0255 moles) de ácido di-p-
10 toluoil-d-tartárico disueltos en 60 ml de etanol absoluto
caliente. La solución se agita y concentra por ebullición
hasta 150 ml. El precipitado cristalino que se forma al en-
friar se separa por filtración, se lava con etanol absoluto
frío y se seca a 100°C a vacío para dar 8,41 g de un mate-
15 rial denominado A. El filtrado etanólico transparente y las
aguas de lavado se denominan B.

Los 8,41 g de A se recristalizan en etanol absoluto
cuatro veces para dar un producto de rotación constante,
p.f. 147-149°; $\{\alpha\}_{589}^{25} = -128^\circ$; $\{\alpha\}_{578}^{25} = -136^\circ$; $\{\alpha\}_{546}^{25} = -161^\circ$;
20 $\{\alpha\}_{436}^{25} = -369^\circ$ (c = 0,00314 g/ml de piperidina). Se suspenden
3,70 g de este material en una pequeña cantidad de agua y
se tratan con solución de hidróxido sódico al 5 %. La base
libre que precipita se extrae con éter, se lava con agua y
se seca sobre sulfato magnésico. Después de filtrar, se se-
25 para el éter en un evaporador rotatorio. El sólido blanco

1 que queda se seca a 100° para dar 1,89 g de (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 135-136,5°; $[\alpha]_{589}^{25} = -141^{\circ}$; $[\alpha]_{578}^{25} = -150^{\circ}$; $[\alpha]_{546}^{25} = -160^{\circ}$; $[\alpha]_{436}^{25} = -431^{\circ}$ (c = 0,0041 g/10 ml de CHCl₃).

5 2) Isómero dextrógiro. El filtrado y las aguas de lavado etanólicos, denominados B, se concentran en un evaporador rotatorio. El residuo se trata con solución de hidróxido sódico al 5 %. La base libre que precipita se extrae con
10 cloroformo. Por evaporación del cloroformo se obtienen 10,09 g de 1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina que es rica en el isómero dextrógiro. El material se disuelve en 240 ml de etanol absoluto caliente y se trata con 9,02 g de monohidrato de ácido
15 di-p-toluoil-1-tartárico disueltos en 60 ml de etanol absoluto caliente. La solución se agita y concentra por ebullición hasta 125 ml. El precipitado cristalino que se forma al enfriar se separa por filtración, se lava con etanol absoluto frío y se seca a 100° a vacío para dar 9,86 g de material.
20 Este material se recristaliza en etanol absoluto tres veces para dar el producto que tiene una rotación constante, p.f. 146-147°; $[\alpha]_{589}^{25} = +128^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{25} = +135^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{25} = +161^{\circ}$, $[\alpha]_{536}^{25} = +365^{\circ}$ (c = 0,00309 g/ml de piperidina). Se suspenden 5,29 g de este material en una pequeña
25 cantidad de agua y se tratan con solución de hidróxido só-

1 dico al 5 %. La base libre que precipita se extrae con éter,
se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después
de filtrar, se separa el éter en un evaporador rotatorio. El
sólido blanco que queda se seca a 100° para dar 2,65 g de
5 (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-
5-iliden)piperidina, p.f. 135-136,5°; $\{\alpha\}_{589}^{25} = +138^\circ$,
 $\{\alpha\}_{578}^{25} = +147^\circ$, $\{\alpha\}_{546}^{25} = +176^\circ$, $\{\alpha\}_{436}^{25} = +422^\circ$ (c = 0,00433
g/ml de CHCl₃).

10 De forma similar se producen los isómeros (-) y (+) de
cada uno de los compuestos 1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-7-
metil-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina,
1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-7-fluor-5H-dibenzo {a,d}ciclo-
hepten-5-iliden)piperidina y 1-ciclobutilmetil-4-(3-yodo-5H-
dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina a partir de sus
15 respectivas mezclas racémicas.

Etapa F: Preparación de (-)-ciclopropilmetil-4-(3-trifluor-
metiltio-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)pipe-
ridina

20 Se agita y se calienta en un baño de vapor, durante 6
horas, una mezcla de 2,88 g (0,0454 moles) de cobre en pol-
vo, 4,32 g (0,0107 moles) de bis(trifluormetiltio)mercurio,
1,89 g (0,00417 moles) de (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yo-
do-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y 20 ml .
de dimetilformamida. La mezcla se enfría en hielo y se aña-
25 den 40 ml de cloroformo y 25 ml de hidróxido amónico concen

1 trado. La mezcla se agita durante la noche a la temperatu-
ra ambiente y después se filtra a través de una capa de
Filter-Gel. El filtrado y las aguas de lavado clorofórmi-
cas se combinan y se separan de la fase acuosa de color
5 azul intenso. La fase clorofórmica se lava con agua, se se-
ca sobre sulfato magnésico, se filtra y se separa el cloro-
formo en un evaporador rotatorio. El residuo cristaliza rá-
pidamente. Se tritura con acetonitrilo frío y se recoge por
filtración. Este material se recristaliza en acetonitrilo
10 para dar 1,20 g (67 %) de (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-tri-
fluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidi-
na, p.f. 143-144°; $[\alpha]_{589}^{25} = -64,1^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{25} = -68,0^{\circ}$,
 $[\alpha]_{546}^{25} = -72,8^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{25} = -212^{\circ}$, (c = 0,00513 g/ml de CHCl₃).

 Análisis para C₂₅H₂₄F₃NS:

15 Calculado : C, 70,23; H, 5,66; N, 3,28; F, 13,33

 Encontrado: C, 70,40; H, 5,81; N, 3,29; F, 13,04

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa F, pe-
ro sustituyendo el material de partida allí utilizado por
una cantidad equimolecular de (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-
20 yodo-7-metil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina,
(-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-7-fluor-5H-dibenzo{a,d}-
ciclohepten-5-iliden-piperidina o (-)-1-ciclobutilmetil-4-
(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, se
obtienen respectivamente (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-tri-
25 fluormetiltio-7-metil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)-

1 piperidina, (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio)-
7-fluor-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y
(-)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetiltio)-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

5

EJEMPLO 2

(+)-1-Ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina

Se agita y se calienta en un baño de vapor, durante
6 horas, una mezcla de 4,05 g (0,0637 moles) de cobre en
10 polvo, 6,05 g (0,0150 moles) de bis(trifluormetiltio)mercu-
rio, 2,65 g (0,00584 moles) de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-
yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y 30 ml
de dimetilformamida. La mezcla se enfría en hielo y se añaden
15 40 ml de cloroformo y 25 ml de hidróxido amónico concen-
trado. La mezcla se agita durante la noche a la temperatura
ambiente y después se filtra a través de una capa de Filter-
Cel. Se combinan el filtrado y las aguas de lavado clorofór-
micas y se separan de la fase acuosa azul intensa. La fase
clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnési-
20 co, se filtra y se separa el cloroformo en un evaporador ro-
tatorio. El residuo cristaliza rápidamente. Se tritura con
acetonitrilo frío y se recoge por filtración. Este material
se recrystaliza en acetonitrilo para dar 1,37 g (55 %) de
25 (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo-
{a,d}-ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 143-144°;

1 $[\alpha]_{589}^{25} = +64,2^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{25} = +68,9^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{25} = +83,5^{\circ}$,
 $[\alpha]_{436}^{25} = +213^{\circ}$ (c = 0,00515 g/ml de CHCl_3).

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NS}$:

Calculado : C, 70,23; H, 5,66; N, 3,28; F, 13,33

5 Encontrado: C, 70,85; H, 5,78; N, 3,33; F, 13,55

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 pero sustituyendo el material de partida allí utilizado por una cantidad equimolecular de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-7-metil-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina,
10 (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-7-fluor-5H-dibenzo {a,d}-ciclohepten-5-iliden)piperidina o (+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, se obtienen respectivamente (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-7-metil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)-
15 piperidina, (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-7-fluor-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y (+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 3

20 (+)-1-Ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-ciclohepten-5-iliden)piperidina

Etapa A: Preparación de 3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-ciclohepten-5-ona

25 Se agita y se calienta desde 100 a 195°C, una mezcla de 42,56 g de bis(trifluormetiltio)mercurio, 17,27 g de 3-bromo-

1 5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona, 28 g de cobre electrolí-
tico en polvo, 98 ml de quinoleína y 84 ml de piridina y
se mantiene a 195°C durante 18 horas. La mezcla se sacude
con 400 ml de ácido clorhídrico 6 N y 400 ml de benceno.
5 La fase orgánica se lava cinco veces con 300 ml cada vez de
ácido clorhídrico 3 N y 5 veces con 300 ml cada vez de agua,
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra
a sequedad. El residuo cristalino se recrystaliza en 100 ml
de metanol para dar 14,83 g (78 %) de 3-trifluormetiltio-
10 5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona, p.f. 87-88°C.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa A, pe-
ro sustituyendo el material de partida allí utilizado por
una cantidad equimolecular de 3-bromo-7-metil-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-ona y 3-bromo-7-fluor-5H-dibenzo{a,d}-
15 ciclohepten-5-ona, se obtienen respectivamente 3-trifluor-
metiltio-7-metil(y 7-fluor)-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-
ona.

Etapa B: Preparación de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-tri-
fluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-ciclohepten-5-ili-
20 den)piperidina

A una solución enfriada con hielo de 10,0 g (0,0326
moles) de 3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-
ona en 60 ml de tetrahidrofurano seco se añaden gota a go-
ta 29 ml de una solución 1,14 M de cloruro de 1-ciclopro-
25 pilmetil-4-piperidilmagnesio en tetrahidrofurano. La solu-

1 ción se agita durante 2 horas mientras se deja calentar a
la temperatura ambiente y después se separa el tetrahidro-
furano en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso rojo
se disuelve en benceno y se agrega agua, gota a gota hasta
5 que se obtiene un líquido sobrenadante bencénico transpa-
rente y una fase acuosa gelatinosa. Se decanta la fase ben-
cénica y la fase acuosa gelatinosa se extrae dos veces con
100 ml cada vez de benceno caliente. Los extractos bencénicos
combinados se lavan cuatro veces con 150 ml cada vez de
10 agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se se-
para el benceno en un evaporador rotatorio. El residuo se
coloca en una columna de gel de sílice rellena en cloro-
formo. La columna se eluye con cloroformo produciéndose la
elución de un subproducto de la reacción, 3-trifluormetil-
15 tio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ol. (Este subproducto pue-
de ser oxidado para dar el material de partida, 3-trifluor-
metiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona). Cuando ha eluí-
do todo el subproducto, la columna se eluye con metanol al
2 % en cloroformo. Se concentra el eluato para dar 7,0 g de
20 un aceite que es principalmente 1-ciclopropilmetil-4-(3-
trifluormetiltio-5-hidroxi-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-il)-
piperidina.

Se calienta a reflujo durante la noche una solución de
7,0 g del aceite anterior en 40 ml de ácido trifluoracético
25 y 50 ml de anhídrido trifluoracético. La solución se con-

1 centra en un evaporador rotatorio y el residuo se basifi-
ca con solución de hidróxido sódico. El aceite que preci-
pita se extrae con éter y esta fase etérea se lava con agua,
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se separa el
5 éter en un evaporador rotatorio. El residuo, que crista-
liza rápidamente, se tritura con acetonitrilo y se recoge
por filtración. El material se recrystaliza en acetonitri-
lo, se recoge y se seca a 100° para dar 4,26 g de (+)-1-
ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio)5H-dibenzo{a,d}-
10 ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 122-123°.

Análisis para C₂₅H₂₄F₃NS:

Calculado : C, 70,23; H, 5,66; N, 3,28; S, 7,50

Encontrado: C, 70,07; H, 5,31; N, 3,04; S, 7,38

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B, pe-
ro sustituyendo la 3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-
ciclohepten-5-ona allí utilizada por una cantidad equimole-
cular de 7-fluor(y 7-metil)-3-trifluormetiltio-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-ona respectivamente, se obtiene (+)-1-
ciclopropilmetil-4-(7-fluor-3-trifluormetil-5H-dibenzo-
20 {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y (+)-1-ciclopropil-
metil-4-(7-metil-3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclo-
hepten-5-iliden)piperidina.

25 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 3, Etapa B, pero sustituyendo el cloruro de
1-ciclopropilmetil-4-piperidilmagnesio allí utilizado por

1 una cantidad equimolecular de cloruro de 1-metil-4-piperi-
dilmagnesio, se obtiene (+)-1-metil-4-(3-trifluormetiltio-
5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 115-
116,5°C.

5

EJEMPLO 4

(+)-1-Ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetilsulfonyl)5H-diben-
zo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

Etapa A: Preparación de 3-trifluormetilsulfonyl-5H-diben-
zo{a,d}ciclohepten-5-ona

10

Una solución de 6,00 g de 3-trifluormetiltio-5H-diben-
zo{a,d}ciclohepten-5-ona en 240 ml de ácido acético a 17-
18°C se trata gota a gota con 54 ml de peróxido de hidró-
geno al 30 %, con agitación. La mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente durante 192 horas. Se vierte la mezcla
15 en 1,5 litros de agua y se extrae cinco veces con 125 ml
cada vez de cloroformo. Los extractos cloroformicos combina-
dos se lavan cuatro veces con 200 ml cada vez de agua y
200 ml de carbonato sódico saturado y tres veces con 200 ml
de agua. El cloroformo se seca sobre sulfato magnésico, se
20 filtra y se evapora a sequedad. El residuo se tritura en
etanol. El sólido se recoge en un filtro y se seca para dar
3,90 g de producto crudo. Este material se cromatografía
sobre una columna de 300 g de gel de sílice mediante elu-
ción con benceno. Se combinan las fracciones apropiadas y
25 se concentran a sequedad para dar 2,5 g de 3-trifluormetil-

1 sulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona, p.f. 145-149°C.

Etapa B: Preparación de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluor-
metilsulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)-
piperidina

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 3, Etapa B, pero sustituyendo la 3-trifluormetil-
tio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona allí utilizada por una
cantidad equimolecular de 3-trifluormetilsulfonil-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-ona, se obtiene (+)-1-ciclopropilmetil-4-
10 (3-trifluormetilsulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ili-
den)piperidina, p.f. 125-127°C.

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 4, Etapa B, pero sustituyendo el cloruro de 1-ci-
clopropilmetil-4-piperidilmagnesio allí utilizado por una can-
15 tidad equimolecular de cloruro de 1-ciclobutilmetil-4-pipe-
ridilmagnesio, se obtiene (+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluor
metilsulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidi-
na, p.f. 101-106°C.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 pero sustitu-
yendo la 3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona
utilizada en la Etapa A por una cantidad equimolecular de
3-trifluormetiltio-7-metil(y 7-fluor)-dibenzo{a,d}ciclohep-
ten-5-ona, seguido de tratamiento de los productos con clo-
ruro de 1-ciclopropilmetil-4-piperidilmagnesio, se obtienen
25 respectivamente (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetil-

1 sulfonil-7-metil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetilsulfonil-7-fluor-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 5

5 (+)-1-Ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-ciclohepten-5-iliden)piperidina

Etapa A: Preparación de cloruro de 1-ciclobutilmetil-4-piperidilmagnesio

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, pero sustituyendo el cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular de cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico, se obtiene una solución en tetrahidrofurano de cloruro de 1-ciclobutilmetil-4-piperidilmagnesio.

15 Etapa B: Preparación de (+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B, pero sustituyendo el cloruro de 1-ciclopropilmetil-4-piperidilmagnesio allí utilizado por una cantidad equivalente de cloruro de 1-ciclobutilmetil-4-piperidilmagnesio, se obtiene (+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 114,5-116°C después de
25 recristalizar en acetonitrilo.

1

EJEMPLO 6

(+)-1-Ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-diben-
zo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

5

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa B, pero sustituyendo el cloruro de 1-ciclopropilmetil-4-piperidilmagnesio por una cantidad equimolecular de cloruro de 1-ciclobutilmetil-4-piperidilmagnesio, se obtiene (+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 126-128°C.

10

EJEMPLO 7

(+)-1-Metilenciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-di-
benzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

15

Etapa A: Preparación de 4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

20

Una solución de 3,78 g de 1-metil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, en 35 ml de benceno se agrega gota a gota a lo largo de 45 minutos sobre una solución agitada de 1,3 g de bromuro de cianógeno en 35 ml de benceno. Después de agitar a la temperatura ambiente durante la noche, se evapora la solución a sequedad y se co-evapora con acetonitrilo.

25

Al residuo oleoso se agregan 100 ml de ácido acético, 12 ml de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml de agua. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla

1 se concentra a sequedad a vacío. El residuo se disuelve
en cloroformo y se basifica por adición de solución de bi
carbonato sódico. La fase acuosa se extrae bien con cloro
5 formo y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua,
se secan y filtran. El filtrado se concentra a sequedad a
vacío para dar 3,73 g de 4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo-

Etapa B: Preparación de (+)-1-metilenciclopropilmetil-(+)-
4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-
10 5-iliden)piperidina

Se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de
2 g del producto de la Etapa A, 0,5 g de bicarbonato sódico
y 0,778 g de bromuro de (+)-metilenciclopropilmetilo en
60 ml de etanol absoluto. Se añaden 0,132 g del bromuro y
15 se continúa refluendo durante 6 horas más, al cabo de las
cuales se añaden otros 0,132 g del bromuro y se calienta a
reflujo durante la noche. Se filtra la mezcla enfriada y
el filtrado se concentra a sequedad a vacío. El residuo se
reparte entre agua y cloroformo. La fase acuosa separada se
20 extrae de nuevo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos
combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magné-
sico y se concentran a sequedad. Por recristalización del
residuo en acetonitrilo se obtiene (+)-1-metilenciclopro-
pilmetil-(+)-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}ciclohep-
25 ten-5-iliden)piperidina, p.f. 86-89°C.

1 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 7, Etapa B, pero sustituyendo el bromuro de
(+)-metilenciclopropilmetilo allí utilizado por una canti-
dad equimolecular de bromuro de (-)-metilenciclopropilme-
5 tilo, se obtiene (-)-1-metilenciclopropilmetil-(+)-4-(3-
trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperi-
dina, p.f. 91-93°C.

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 7, Etapa B, pero sustituyendo el bromuro de meti-
lenciclopropilo allí utilizado por una cantidad equimolecu-
lar de bromuro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclobutil-
metilo y etilenbromohidrina, se obtienen respectivamente:
(+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina
15 (+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y
(+)-1-hidroxietil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 8

20 (+)-1-Metilenciclopropilmetil-4-(3-trifluormetilsulfonyl-
5H-dibenzo{a,d}-ciclohepten-5-iliden)piperidina

25 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 7, pero sustituyendo el compuesto 3-trifluorme-
tiltio utilizado en la Etapa A por una cantidad equimolecu-
lar del correspondiente compuesto de 3-trifluormetilsulfo-

1 nilo, se obtiene (+)-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-diben-
zo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 189,5-192,5°
que, por tratamiento con bromuro de (-)-metilenciclopropil-
metilo, bromuro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclobutil-
5 metilo o etilenbromohidrina de acuerdo con el Ejemplo 7,
Etapa B, produce respectivamente:
(-)-1-metilenciclopropilmetil-(+)-4-(3-trifluormetilsulfo-
nil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina,
p.f. 132-141°C
10 (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-diben-
zo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina
(+)-1-ciclobutilmetil-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-diben-
zo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina o
(+)-1-hidroxietil-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-dibenzo-
15 {a,d}ciclohepten-5-iliden-piperidina..

EJEMPLO 9

(+)-1-Hidroxietil-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

20 Una solución de 0,244 g de óxido de etileno en 30 ml de
metanol a la temperatura del hielo seco se agrega a una so-
lución enfriada con hielo de 2,25 g de 4-(3-trifluormetil-
sulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina en
15 ml de cloroformo y 75 ml de metanol. La solución se agi-
ta a la temperatura ambiente durante la noche. Se añade
25 una segunda cantidad (0,25 g) de óxido de etileno como an-

1 tes y la mezcla se agita de nuevo durante la noche. Se con-
centra la mezcla a sequedad y el residuo se co-evapora a
vacío varias veces con acetonitrilo. El producto se recris-
taliza varias veces en acetonitrilo para dar (+)-1-hidro-
5 xietil-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohep-
ten-5-iliden)piperidina, p.f. 141-144°C.

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 9 pero sustituyendo el compuesto de trifluorme-
tilsulfonilo allí utilizado por una cantidad equimolecular
10 del correspondiente compuesto trifluormetiltio, se obtiene
(+)-1-hidroxiethyl-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina, p.f. 116-118°C, que se
aclara a 127°C.

EJEMPLO 10

15 (+) y (-)-1-Hidroxiethyl-4-(3-trifluormetiltio)-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

Etapa A: Preparación de (±)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclo-
hepten-5-iliden)piperidina

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa A, pe-
ro sustituyendo la (+)-1-metil-4-(3-trifluormetiltio)5H-di-
benzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina allí utilizada por
una cantidad equimolecular de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-
yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, se ob-
tienen (+)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)-
25 piperidina.

1 Etapa B: Preparación de (+)-1-hidroxietil-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 pero sustituyendo la (+)-4-(3-trifluormetilsulfonil-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina por una cantidad equimolecular de (+)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina, se obtiene (+)-1-hidroxietil-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

10 Etapa C: Preparación de (+) y (-)-1-hidroxietil-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa E, para la resolución de los isómeros ópticos pero sustituyendo la mezcla racémica utilizada allí por una cantidad equimolecular del racemato de la Etapa B de este ejemplo, se obtiene (+) y (-)-1-hidroxietil-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

20 Etapa D: Preparación de (+) y (-)-1-hidroxietil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

25 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa F, pero sustituyendo la (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina allí utilizada por una cantidad equimolecular de la (+) y (-)-1-hidroxietil-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}c-

1 ciclohepten-5-iliden)piperidina respectivamente, se obtie-
ne (+)-1-hidroxiethyl-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina y (-)-1-hidroxiethyl-4-(3-
trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-4-iliden)pipe-
5 ridina.

EJEMPLO 11

(+)-1-Metilenciclopropilmetil-(+) y (-)-4-(3-trifluormetil-
tio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

10 Etapa A: Preparación de (+)-1-metilenciclopropilmetil-(+)-
4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)pi-
peridina

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa B, pe-
ro sustituyendo la 4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina allí utilizada por una can-
tidad equimolecular de (+)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohep-
ten-5-iliden)piperidina, se obtiene (+)-1-metilenciclopro-
pilmetil-(+)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)-
piperidina.

20 Etapa B: Preparación de (+)-1-metilenciclopropilmetil-(+)-
y (-)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ili-
den)piperidina

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa E, pa-
ra la resolución de los isómeros ópticos pero sustituyendo
la mezcla racémica allí utilizada por una cantidad equimo-
lecular del racemato de la Etapa A de este ejemplo, se ob-

1 tienen (+)-1-metilenciclopropilmetil-(+) y (-)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

Etapa C: Preparación de (+)-1-metilenciclopropilmetil-(+) y (-)-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa F, pero sustituyendo la (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)-piperidina allí utilizada por una cantidad equimolecular de (+)-1-metilenciclopropilmetil-(+) y (-)-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina respectivamente, se obtienen:

10 (+)-1-metilenciclopropilmetil-(+)-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y
15 (+)-1-metilenciclopropilmetil-(-)-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 12

Composiciones farmacéuticas

20 Se prepara una tableta típica conteniendo 100 mg de (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina por tableta mezclando con el ingrediente activo fosfato cálcico, lactosa y almidón, en las cantidades indicadas en la tabla siguiente.
25 Después de haber mezclado bien estos ingredientes, se agrega la cantidad apropiada de estearato magnésico y la mez-

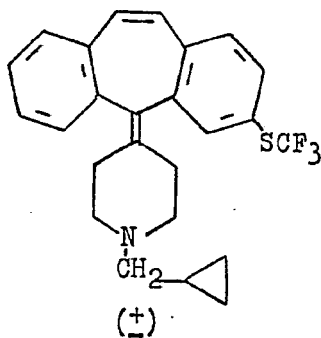
1 cla seca se combina durante 3 minutos más. Esta mezcla se
comprime después en tabletas.

Fórmula para tabletas

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>
5	(-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluor- metiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten- 5-iliden)piperidina	100 mg
	Fosfato cálcico	52 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón	10 mg
10	Estearato magnésico	1 mg

De forma similar se preparan tabletas que contienen como ingrediente activo cualquiera de los compuestos antipsicóticos aquí descritos.

15 A continuación describimos otros procedimientos para
la preparación del compuesto racémico de estructura:

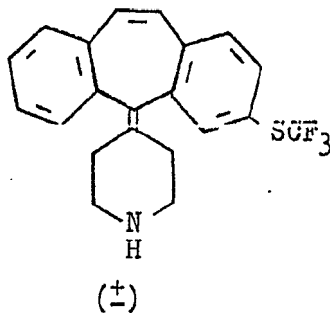


20

(a) Uno de estos procedimientos comprende la N-alquilación de un compuesto de estructura:

25

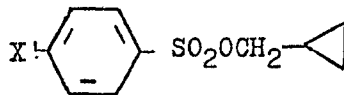
1



5

Esto puede realizarse por tratamiento con un compuesto de fórmula:

10



15

donde X' es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₃, especialmente bromo, en un disolvente orgánico polar como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o similares, preferiblemente en presencia de una base débil tal como un carbonato de metal alcalino, especialmente carbonato potásico, a 40-100°C, durante 1-6 horas.

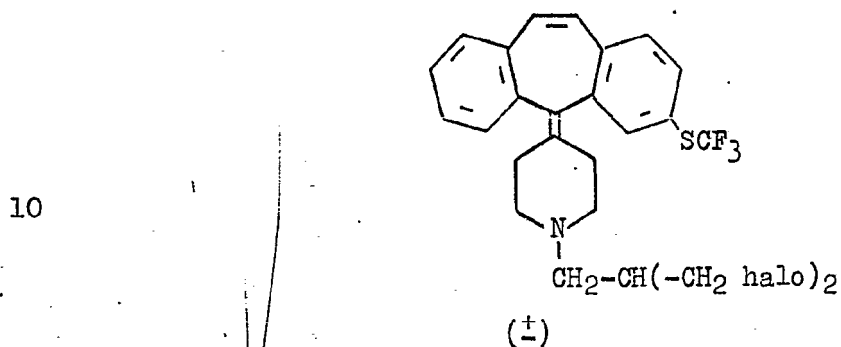
20

Alternativamente, el agente alquilante puede ser un haluro de ciclopropilmetilo tal como el cloruro, en un disolvente orgánico inerte como un hidrocarburo clorado, especialmente cloruro de metileno, en presencia de una solución acuosa de una base fuerte tal como una sal de amonio cuaternario, especialmente cloruro de tetrabutilamonio, en hidróxido sódico

25

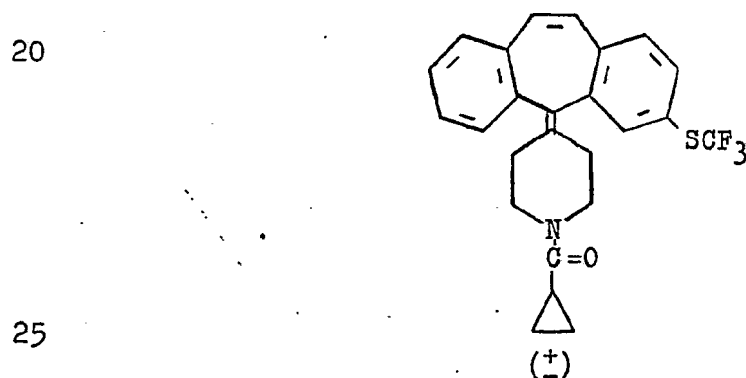
1 o potásico acuoso. La reacción se lleva a cabo agitando el sistema bifásico a 30-60°C durante unas 2-6 horas.

(b) Otro procedimiento comprende la formación del anillo ciclopropílico del grupo ciclopropilmetilo por tratamiento
5 de un compuesto de estructura:



15 donde halo puede ser cloro, bromo o yodo, con cinc en polvo, preferiblemente con una cantidad catalítica yoduro potásico en formamida a 20-60°C, durante 6-24 horas.

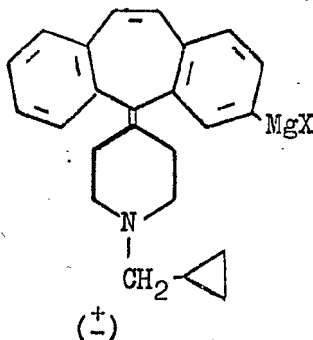
(c) Otro procedimiento comprende la reducción al grupo carbonilo de un compuesto de fórmula:



1 La reducción se lleva a cabo generalmente con un hidru-
ro metálico complejo tal como hidruro de litio y tri-*t*-buto
xialuminio o acetoxiborohidruro sódico. En este último caso,
la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte co-
5 mo dioxano, 1,2-dimetoxietano o similares, por lenta adición
de ácido acético a los otros reactivos a 5-15°C, seguido de
reflujo durante 1-4 horas.

(d) Otro procedimiento comprende el tratamiento de un com-
puesto de fórmula:

10

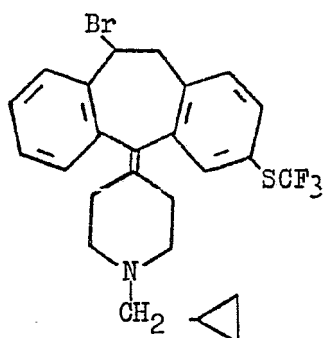


con cloruro de trifluormetilsulfenilo, en un disolvente co-
mo tetrahidrofurano, dioxano o similares, entre -15 y +10°C,
20 seguido de calentamiento a la temperatura ambiente durante
1 a 4 horas, seguido de descomposición de los complejos
magnésicos.

(e) Un quinto procedimiento comprende la deshidrobroma-
ción de un compuesto de estructura:

25

1



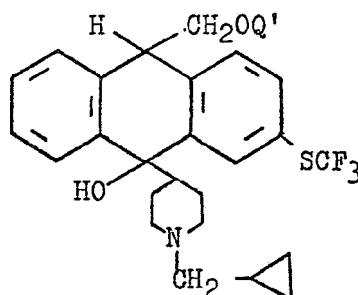
5

por tratamiento del mismo con una base tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, a 40-80°C, durante 1-3 horas.

10

(f) Un sexto procedimiento adicional comprende la acidólisis y deshidratación de un compuesto de fórmula:

15



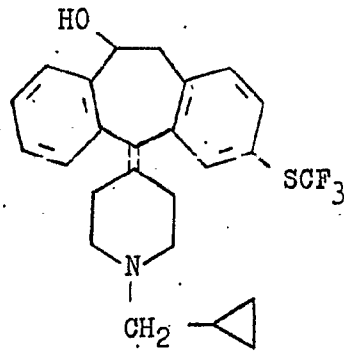
20

donde Q' es bencenosulfonilo o toluensulfonilo, por calentamiento a reflujo en ácido fórmico durante 12-24 horas.

(g) Un séptimo procedimiento adicional comprende la deshidratación de un compuesto de fórmula:

25

1



5

10

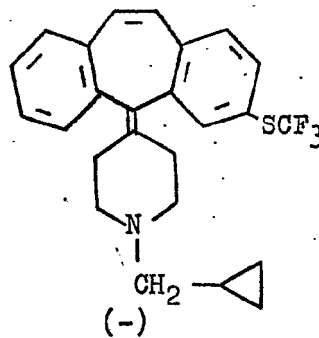
con un ácido tal como metanosulfónico, bencenosulfónico, toluensulfónico, trifluoroacético o similares, en ácido acético, entre 60° y la temperatura de reflujo, durante 2-6 horas.

15

(h) Un último procedimiento adicional consiste en calentar una solución del isómero (+) o (-) en un disolvente orgánico inerte, entre unos 80 y unos 110°C, durante 10-30 horas.

Más adelante se describen otros procedimientos para la preparación del isómero levógiro o (-) del compuesto de estructura:

20



25

1 (a)-(d) Los procedimientos (a) a (d) antes descritos para la preparación del compuesto racémico son útiles exactamente en la forma descrita para la preparación del correspondiente enantiómero levógiro o (-) si se emplea como material de partida el respectivo compuesto levógiro.

5 (e) Un quinto procedimiento adicional para la preparación del compuesto levógiro consiste en resolver la mezcla racémica o sus sales por cristalización fraccionada o preferencial conocido también como resolución cinética. El
10 procedimiento consiste en formar una solución sobresaturada de la mezcla racémica en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, con la base libre, sembrar esta solución con algo del enantiómero levógiro y recoger el producto levógiro que cristaliza.

15 A las aguas madres se agrega compuesto racémico suficiente para formar una solución saturada a temperatura elevada, seguido de enfriamiento, siembra con algo de isómero dextrógiro y recogida del isómero dextrógiro que precipita. Repitiendo este procedimiento se obtiene los isómeros (-) y (+) a partir de la mezcla racémica inicial.

20 Alternativamente, la resolución puede realizarse por cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas, seguido de liberación de la base libre ópticamente activa de la sal. El racemato se trata con una cantidad estequiométrica del isómero D de un ácido ópticamente activo,
25

1 tal como ácido di(p-tolil) tartárico, ácido málico o áci-
do tartárico, en un disolvente como un alcand inferior,
benceno, acetonitrilo, nitrometano o similares y el diaste
reómero que cristaliza se aísla, se recrystaliza hasta ro-
5 tación constante y finalmente se genera el isómero (-) de
la base libre por tratamiento con una base.

Los siguientes Ejemplos 13 a 21 ilustran los proce-
dimientos antes descritos para la preparación de (+)-1-
10 ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d} ci-
clohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 13

A una solución de 3,75 g de (+)-4-(3-trifluormetil-
tio-5H-dibenzo {a,d} ciclohepten-5-iliden)piperidina en
2,0 ml de dimetilformamida se añaden 3,0 g de brosilato
15 de ciclopropilmetilo y 2,6 g de carbonato potásico anhidro
pulverizado. La mezcla se calienta a 60°C durante 3 horas.
Después de enfriar a 10-15°C, se apaga sobre 100 g de una
mezcla de agua y hielo. El aceite que precipita se extrae
con éter y la fase etérea se lava con solución de bicarbo-
20 nato sódico y después con agua, se seca sobre sulfato mag-
nésico y se concentra. El residuo se recrystaliza en aceto-
nitrilo para dar (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetil-
tio-5H-dibenzo {a,d} ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 14

25 Se disuelven 37,3 g de (+)-4-(3-trifluormetiltio-

1 5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y 18,1 g
de cloruro de ciclopropilmetilo en 200 ml de cloruro de
metileno y a esta solución se añaden 1,5 g de cloruro de
tetrabutylamonio en 100 ml de hidróxido sódico al 10 %.
5 La mezcla bifásica se agita a 35-40°C durante 3 horas. Se
deja enfriar la mezcla y se separan las capas. La capa de
cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sul-
fato magnésico y se concentra a vacío. El aceite residual
se cristaliza en acetonitrilo para dar (+)-1-ciclopropil-
10 metil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-
iliden)piperidina.

EJEMPLO 15

A una solución de 3,73 g de (+)-4-(3-trifluorme-
tilitio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina en
15 30 ml de dimetilsulfóxido se añaden 1,8 g de carbonato po-
tásico anhidro y 2,2 g de 1,3-dicloro-2-(bromometil)propa-
no y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
48 horas. La mezcla de reacción se apaga sobre agua en-
friada con hielo y se extrae con éter. Los extractos eté-
20 reos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfa-
to magnésico y se concentran a vacío para dar 1-(3'-cloro-
2'-clorometilpropil)-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina.

El derivado de piperidina crudo se disuelve en
25 25 ml de formamida y se añaden 2,8 g de cinc en polvo y

1 0,2 g de yoduro potásico. La mezcla resultante se agita
a 40°C durante 10 horas. Después la materia inorgánica
se separa por filtración, se destila el disolvente a va-
cío y el residuo se cristaliza en acetonitrilo para dar
5 (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

Se obtienen los mismos resultados si el 1,3-dicloro-
2-(bromometil)propano utilizado en la preparación ante-
rior se sustituye por una cantidad equimolecular de 1,3-
10 diyodo-2-(yodometil)propano.

EJEMPLO 16

Etapa A

A una solución enfriada con hielo de 18,7 g de
(+)-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-
15 iliden)piperidina en 100 ml de piridina se añaden gota a
gota 10,5 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico.
Una vez completada la adición, la solución se deja en re-
poso a la temperatura ambiente durante la noche. La mez-
cla de reacción se apaga sobre hielo y se extrae con clo-
20 ruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se la-
van con ácido clorhídrico 1 N y después con agua, se se-
can sobre sulfato magnésico, se filtran y el cloruro de
metileno se separa a vacío para dar (+)-1-ciclopropano-
25 carbonil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohep-
ten-5-iliden)piperidina.

1

Etapa B

5

10

A una suspensión agitada de 3,78 g de borohidru-
sódico y 8,8 g del derivado de piperidina preparado en la
Etapa A en 50 ml de dioxano se añaden 6,0 g de ácido acé-
tico en 20 ml de dioxano, durante un periodo de 10 minutos,
a 10°C y la mezcla resultante se agita a reflujo durante
2 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a
vacío; el exceso de reactivo se descompone con agua y se
extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con
agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a va-
cío hasta dar un aceite que se cristaliza en acetonitrilo
para dar (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-
dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 17

15

20

25

A una solución de 45,3 g de (+)-1-ciclopropilme-
til-4-(3-yodo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidi-
na en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden 2,7 g
de torneaduras de magnesio y 500 mg de isopropóxido de alu-
minio. La mezcla agitada se calienta a reflujo bajo nitró-
geno hasta que ha reaccionado el magnesio. La solución se
enfía a -10°C y se hacen borbotear lentamente a través de
la solución 13,7 g de CF₃SCl, manteniendo la temperatura
entre -5 y +5°C. La solución se deja calentar a la tempe-
ratura ambiente durante un periodo de 2-2,5 horas y des-
pués de enfriarla a 0°, se añade lentamente una solución

1 de cloruro amónico al 10 % y el producto se extrae en éter,
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se con-
centra a vacío. El residuo se cristaliza en acetonitrilo
para dar (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-
5 dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

Se obtiene el mismo compuesto siguiendo este proce-
dimiento pero sustituyendo el compuesto yodado aquí utili-
zado por una cantidad equimolecular de (+)-1-ciclopropil-
metil-4-(3-bromo-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperi-
10 dina.

EJEMPLO 18

Etapas A

Se agita y se calienta a 180-190°C, durante 12 ho-
ras, una mezcla de 20 g de 3-bromo-10,11-dihidro-5H-diben-
15 zo {a,d}ciclohepten-5-ona, 32 g de cobre en polvo, 48,2 g de
bis(trifluormetiltio)mercurio, 110 ml de quinoleína y 10 ml
de piridina. La mezcla enfriada se diluye con 200 ml de áci-
do clorhídrico 6 N y 150 ml de benceno, se agita y se fil-
tra. La fase acuosa se extrae tres veces con 100 ml de ben-
20 ceno cada vez. Las fases bencénicas combinadas se lavan
tres veces con 100 ml de ácido clorhídrico 3 N y cuatro ve-
ces con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico,
se filtran y se evaporan a sequedad para dar 22 g de 3-tri-
fluormetiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-
25 ona que, después de destilar a 150-165°C a 0,2 mm de mercurio

1 rio, da 16,86 g de producto puro.

Etapa B

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa B, pero sustituyendo la 3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}-ciclohepten-5-ona allí utilizada por una cantidad equimolecular del derivado dihidro antes obtenido, se obtiene 1-ciclopropilmetil-4-(5-hidroxi-3-trifluorometiltio-10,11-dihidro-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-il)piperidina.

Etapa C

10 Se calienta durante 3 horas, a 60-65°C, una mezcla de 4,2 g del material anterior y 1,78 g de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo en 30 ml de tetracloruro de carbono anhidro. La mezcla se enfría a 25-30°, se separa por filtración la succinimida insoluble y el filtrado se concentra a vacío.

15 El residuo se disuelve en una mezcla de 35 ml de ácido trifluoracético y 30 ml de anhídrido trifluoracético y se calienta a reflujo durante 20 horas. La solución se concentra a vacío y el residuo se neutraliza con solución de bicarbonato sódico. El aceite que precipita se extrae con benceno, se lava, se seca y se concentra para dar 1-ciclopropilmetil-4-(10-bromo-10,11-dihidro-3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

20 Etapa D

25 Se añaden 5 g de 1-ciclopropilmetil-4-(10-bromo-

1 10,11-dihidro-3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d} ciclohep-
ten-5-iliden)piperidina a 25 ml de trietilamina y se ca-
lienta a 60°C durante 2 horas. El exceso de trietilamina
se separa a vacío. El residuo se disuelve en cloruro de
5 metileno y se lava con agua, se seca sobre sulfato magné-
sico y se concentra a vacío. El residuo oleoso se disuel-
ve en acetonitrilo y se deja cristalizar para dar (+)-1-
ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina.

10

EJEMPLO 19

Etapa A

Se calienta con agitación a 180°C, durante 2 ho-
ras, una mezcla de 45 g de 2-yodo-9-antrona, 97 g de bis-
(trifluormetiltio)mercurio, 64,8 g de cobre electrolítico
15 en polvo y 2,20 ml de hexametilfosforamida. Se enfría la
mezcla de reacción y se diluye con 400 ml de benceno, se
añaden gota a gota 250 ml de NaOH al 100 %, se filtra la
mezcla, se separa la fase bencénica y la capa acuosa se
extrae con benceno. Las fases bencénicas combinadas se
20 lavan con agua, se secan y concentran a vacío para dar
2-trifluormetiltio-9-antrona.

Etapa B

Una solución de 2,94 g de 2-trifluormetiltio-9-
antrona en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro se agrega
25 gota a gota a -78°C sobre otra solución de 1,25 g de

1 di-isopropilamida de litio en 10 ml de tetrahidrofurano
anhidro. Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se ca-
lienta hasta -20°C y se hace pasar por la misma formalde-
hído gaseoso en nitrógeno. Al cabo de 30 minutos de reac-
5 ción, la mezcla se apaga por adición de solución de HCl
al 10 %. La 10-hidroximetil-2-trifluormetiltio-9-antrona
precipitada se filtra, se lava con agua y se seca.

Etapa C

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descri-
to en el Ejemplo 3, Etapa B, pero sustituyendo el mate-
rial de partida allí utilizado por una cantidad equimo-
lecular de 10-hidroximetil-2-trifluormetiltio-9-antrona,
un equivalente adicional del reactivo de Grignard y omi-
tiendo el tratamiento con ácido trifluoracético-anhídrido
15 trifluoracético, se obtiene 1-ciclopropilmetil-4-(9,10-
dihidro-9-hidroxi-10-hidroximetil-2-trifluormetiltio-
antracén-9-il)piperidina.

Etapa D

20 Se enfría a 0°C una solución de 8,92 g de 1-ci-
clopropilmetil-4-(9,10-dihidro-9-hidroxi-10-hidroxime-
til-2-trifluormetiltioantracén-9-il)piperidina en 50 ml
de piridina anhidra y se añaden con agitación 4,1 g de
cloruro de tosilo. Una vez completada la disolución, se
25 introduce en el frigorífico durante 12 horas. Después la
mezcla se vierte con agitación sobre 300-350 g de agua de

1 hielo. El precipitado se recoge en éter. La solución etérea
se lava dos veces con ácido clorhídrico 2 N frío y después
con agua, se seca sobre carbonato potásico y sulfato sódico
y se evapora a vacío para dar 1-ciclopropilmetil-4-(9,10-
5 dihidro-9-hidroxi-10-tosiloximetil-2-trifluormetiltio-antra-
cen-9-il)piperidina.

Etapa E

Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución
de 6,17 g de 1-ciclopropilmetil-4-(9,10-dihidro-9-hidroxi-
10-tosiloximetil-2-trifluormetiltioantracén-9-il)piperidina
10 en 50 ml de ácido fórmico. La solución se concentra a va-
cío y el residuo se basifica con solución de NaOH al 10 %.
El aceite que precipita se extrae con cloroformo, se lava
con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Des-
15 pués de separar el disolvente, el residuo se cristaliza en
acetonitrilo para dar (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluor-
metiltio-5H-dibenzo(a,d)ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 20

Etapa A

20 Se calienta en un autoclave durante 4 horas, a 150°C,
una mezcla de 25,6 g de 2-bromoantraceno, 13,2 g de óxido
de etileno y 140 g de cloroformo en presencia de 500 mg de
cloruro de tetraetilamonio. Se enfría el reactor a la tem-
peratura ambiente y se despresuriza. La mezcla de reacción
25 se diluye con 100 ml de cloroformo y la solución se lava

1 con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a vacío para dar 10-cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-bromo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepteno.

Etapa B

5 A una solución de 43,1 g de 10-cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-bromo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepteno en 150 ml de ácido acético se añade gota a gota otra solución de 20 g de trióxido de cromo en 100 ml de ácido acético a 15-20°C. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas y después se apaga en 10 600 ml de agua. La 10-cloro-3-bromo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona precipitada se filtra, se lava con agua y se seca a vacío.

Etapa C

15 Se agita y se calienta a 175-180°, durante 2 horas, una mezcla de 44,7 g de 10-cloro-3-bromo-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona, 97 g de bis(trifluormetiltio)mercurio, 64,8 g de cobre electrolítico en polvo y 200 ml de hexametilfosforamida. Se enfría la mezcla de reacción y después de añadir 400 ml de benceno, se agregan gota a gota 250 ml 20 de NaOH al 100 %. Se filtra la materia inorgánica, se separa la fase bencénica y la capa acuosa se extrae con benceno. Las fases bencénicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a vacío para 25 dar 10-cloro-3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona.

1 Etapa D

 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa B, pero sustituyendo el material de partida allí utilizado por una cantidad equimolecular de 10-cloro-3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ona, se obtiene 1-ciclopropilmetil-4-(10-cloro-3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

Etapa E

10 Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de 5 g de 1-ciclopropilmetil-4-(10-cloro-3-trifluorometiltio)-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina y 25 ml de piperidina anhidra en 80 ml de solución 0,4 M de t-butoxido potásico en t-butanol. Se enfría la mezcla de reacción y se reparte entre 500 ml de benceno y 100 ml de agua. La capa bencénica se lava cinco veces con 50 ml de agua cada vez, se
15 seca sobre sulfato magnésico y se evapora el benceno para dar 1-ciclopropilmetil-4-(10-(1-piperidil)-3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

Etapa F

20 Se calientan a reflujo durante 5 horas 10 g de 1-ciclopropilmetil-4-(10-(1-piperidil)-3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina en una mezcla de 150 ml de ácido clorhídrico al 10 % y 75 ml de metanol. Se
25 evapora el metanol y el pH del residuo acuoso se ajusta a 8 y después el producto se extrae con benceno. Los extractos

1 combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato mag-
nésico y se concentran para dar, después de recrystalizar
en hexano, 1-ciclopropilmetil-4-(10,11-dihidro-10-oxo-3-
trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}ciclohepten-5-iliden)piperi-
5 ridina.

Etapa G

A una solución agitada de 4,43 g de 1-ciclopropil-
metil-4-(10,11-dihidro-10-oxo-3-trifluormetiltio-5H-dibenzo-
{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina en 50 ml de etanol se
10 añaden 500 mg de borohidruro sódico en 5 ml de solución
acuosa al 2 % de NaOH, a 15-20°C, durante un periodo de
30 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla se agi-
ta durante 4 horas a 25°C. La mezcla de reacción se diluye
con 25 ml de agua y el etanol se separa a vacío. El produc-
15 to precipitado se filtra a 0-5°C, se lava con etanol frío
al 50 % y se seca a vacío para dar 1-ciclopropilmetil-4-
(10,11-dihidro-10-hidroxi-3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina.

Etapa H

20 A una solución de 4,45 g de 1-ciclopropilmetil-4-
(10,11-dihidro-10-hidroxi-3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina en 25 ml de ácido acético
se añaden 1,1 g de ácido metanosulfónico en 10 ml de ácido
acético. La mezcla de reacción se calienta a reflujo duran-
25 te 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se di-

1 luye con 200 ml de agua y se basifica (pH 9,5-10) con solu-
ción de hidróxido sódico. El aceite que se separa se extrae
con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua,
se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. El residuo
5 obtenido se recristaliza en acetonitrilo para dar (+)-1-ci-
clopropilmetil-4-(3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclo-
hepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLO 21

10 Se calienta a reflujo una solución de 10 g de (+)-1-
ciclopropilmetil-4-(3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}-
ciclohepten-5-iliden)piperidina en 50 ml de tolueno anhidro
hasta que una muestra ya no presenta actividad óptica (al-
rededor de 20 horas). Se separa el disolvente a vacío y el
residuo se recristaliza en acetonitrilo para dar (+)-1-ci-
15 ciclopropilmetil-4-(3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclo-
hepten-5-iliden)piperidina.

Los siguientes Ejemplos 22 a 28 ilustran los proce-
dimientos para la preparación del isómero levógiro o (-)-
1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluorometiltio-5H-dibenzo{a,d}-
20 ciclohepten-5-iliden)piperidina.

EJEMPLOS 22-26

25 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 13-17
respectivamente pero sustituyendo en cada caso la mezcla
racémica o (+) empleada como material de partida allí por
una cantidad equimolecular del correspondiente isómero le-

1 vógiro o (-)-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohep-
ten-5-iliden)piperidina, se obtiene (-)-1-ciclopropilmetil-
4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)-
piperidina.

5 El material de partida necesario se prepara como si-
gue: Se agrega gota a gota una solución de 7,6 g de (-)-1-
metil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-ili-
den)piperidina en 60 ml de benceno a una solución agitada de
2,7 g de bromuro de cianógeno en 50 ml de benceno. Después
10 de agitar a la temperatura ambiente, la solución se evapora
a sequedad a vacío.

El residuo oleoso se disuelve en una mezcla de 100 ml
de ácido acético y 50 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mez-
cla se calienta a 50°C durante varias horas. La mezcla se
15 concentra a sequedad a vacío. El residuo se disuelve en clo-
roformo y se basifica por adición de solución de bicarbona-
to sódico. Se separa la fase orgánica, se lava con agua,
se seca y concentra para dar (-)-4-(3-trifluormetiltio-5H-
dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

20

EJEMPLO 27

Se disuelven 100 g de (+)-1-ciclopropilmetil-4-(3-
trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden) piperi-
dina en 1000 ml de acetonitrilo a temperatura elevada. La
solución se enfría a 25°C, se siembra con 5,0 g del isóme-
25 ro (-) y se agita durante 30 minutos a la misma temperatura.

1 Los cristales precipitados se recogen por filtración, se
lavan con una pequeña cantidad de acetonitrilo frío y se
secan. Los cristales así obtenidos son de (-)-1-ciclopropil-
metil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-
5 iliden)piperidina ópticamente pura.

Después de la separación del isómero levógiro o (-),
se agrega racemato del derivado de piperidina a las aguas
madres. La cantidad agregada se ajusta de manera que se
obtiene casi la misma composición que en la resolución an-
10 terior, a excepción de que el enantiomorfo predominante es
el isómero (+). Esta solución sobresaturada se siembra con
5 g del isómero (+) a 25°C y se agita durante 30 minutos.
Secando los cristales precipitados se obtiene el isómero
dextrógiro.

15 Repitiendo este procedimiento, se obtienen sucesiva-
mente los isómeros (-) y (+).

La resolución cinética también puede realizarse con
sales (+), tales como hidrocloreuro o sulfonatos aromáticos
en un disolvente adecuadamente seleccionado.

20

EJEMPLO 28

A una solución de 42,7 g de (+)-1-ciclopropilmetil-
4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo {a,d} ciclohepten-5-iliden)-
piperidina en 250 ml de etanol se añaden 15,1 g de ácido
D-tartárico (no natural) en 80 ml de etanol. La solución
25 se concentra a vacío hasta 150 ml. La sal cristalina que

1 se forma al enfriar se filtra, se lava con etanol frío y
se seca. La sal se recristaliza en etanol hasta que el
producto tiene una rotación constante. Este material se sus-
pende en una pequeña cantidad de agua y se trata con solu-
5 ción de hidróxido sódico al 5 %. La base libre que preci-
pita se extrae en cloroformo, se lava y se seca sobre sul-
fato magnésico. Después de filtrar, se separa el disolvente
a vacío para dar (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetil-
tio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperidina.

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 28 pero sustituyendo el compuesto (+)-1-ciclopro-
pilmetílico allí utilizado por 38,7 g del correspondiente
compuesto (+)-1-metílico, se obtiene (-)-1-metil-4-(3-tri-
fluormetiltio-5H-dibenzo{a,d}ciclohepten-5-iliden)piperi-
15 dina.

EJEMPLO 29

V. Isetionato de (-)-1-ciclopropilmetil-4-(3-tri-
fluormetiltio-5H-dibenzo[a,d] ciclohepten-5-ilideno)peri-
dina.

20 Resolución:

A una solución de 3,00 g (0,00702 mol) de (+)-1-
ciclopropilmetil-4-(3-trifluormetiltio-5H-dibenzo [a,d]
ciclohepten-5-ilideno) piperidino en 30 ml de benceno se
25 agrega a una suspensión de 1,36 g (0,003509 mol) de ácido

1 di-p-toluóil-d -tartárico en 10 ml. de benceno. La mez-
cla se calienta y se agita hasta que se obtiene una solu-
ción homogénea. Se deja al aire libre durante dos días.
El precipitado formado se separa por filtración, se lava
5 con benceno, se recoge y se seca para dar 0,88 g de un
material cristalino blanco. Una porción (0,20g) de este
material se vuelve a convertir en una base libre emplean-
do bicarbonato de sodio y extracción de éter. El producto
obtenido por evaporación del éter se recristaliza a partir
10 de 5 ml. de acetonitrilo. Este procedimiento representado
por $[\alpha]_{589} = -59,4^{\circ}$, $[\alpha]_{578} = -64^{\circ}$, $[\alpha]_{546} = -77^{\circ}$, $[\alpha]_{438}$
- 199° (C, 0,50 CHCl_3)

La sal de isetionato se prepara calentando conjunta-
mente 25,45 g (0,0595 mol) de (-)-1-ciclopropilmetil-4-
15 (3-trifluorometiltio-5H-dibenzo $[\alpha, d]$ ciclohepteno-5-ilideno)
piperidino, 11,85 ml de ácido isetiónico acuoso 5,03M y 400 ml
de etanol. La solución se evapora hasta secarse y posterior-
mente se co-evapora con agua. El producto cristalino se re-
coge por filtración, se lava con agua y se seca a $100^{\circ}\text{C}/0,1\text{mm}$
20 P_2O_5 durante 20 horas para dar 31,00 g de sal de isetionato
deseada, p.f.: $182,5-184^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{589} = -58,4^{\circ}$, $[\alpha]_{578} = -61,8^{\circ}$, $[\alpha]_{546} = -74,5^{\circ}$, $[\alpha]_{436}$
- 186° (C-66,145 mg/10 ml CHCl_3)

25 Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NS}\cdot\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_4\text{S}$: C, 58,57; H, 5,46;

1 N, 2,53; F, 10,30; S 11,58.

Encontrado: C, 58,53; 58,83;58,66; H, 5,64, 5,63,
5,66; N, 2,35, 2,40, 2,34; F, 10,05; S, 11,27.

Peso molecular: 553,648

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

10

15

20

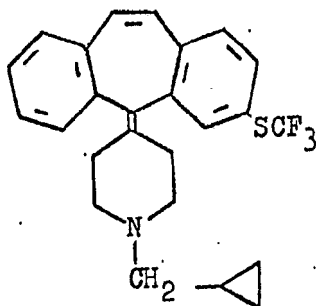
25

1

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de dibenzociclohepteno de fórmula:

5



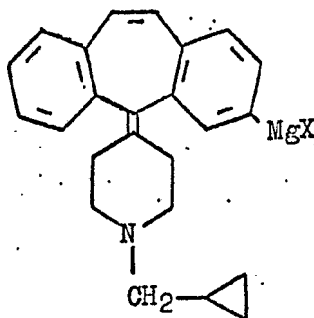
10

mezcla (+)

caracterizado porque consiste en:

15

a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20

mezcla (+)

donde X es bromo o yodo, con un compuesto de fórmula CF₃-SCl siendo X bromo o yodo;

25

b) Opcionalmente, en el caso de que los productos de la etapa a) sean racémicos, resolver dicho racémico en sus

1 enantiómeros levógiro y dextrogiro.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción se efectua sobre el enantiómero levógiro

3.- Se reivindica por último como objeto sobre
5 el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
DIBENZOCICLOHEPTENO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de setenta pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 1 febrero 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.D.

15

20

25