



313645

PATENTE DE INVENCION

SC. 2517/2579/2668/I.-

Memoria Descriptiva
sobre

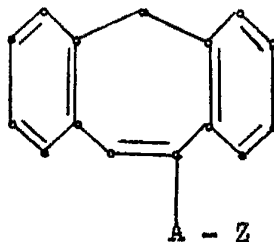
"Procedimiento de preparación de deriva-
dos del dibenzo (a,d) cicloheptatrieno!"

==.==.==.==.==.==

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en:
22 Avenue Montaigne, Paris-8e, Francia.

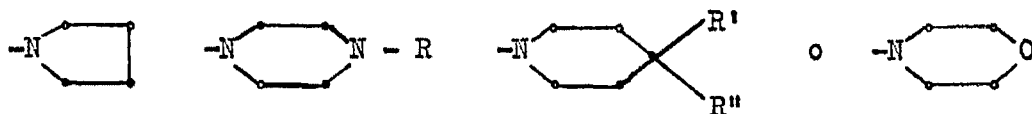
==.==.==.==.==.==

Este invento tiene por objeto nuevos de-
rivados del dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, de fórmu-
la general:



(I)

- En la fórmula (I), -A- representa un radical hidrocarburado alifático, saturado, divalente, lineal o ramificado, que contenga de 1 a 5 átomos de carbono y Z representa un radical amino, monoalcoholamino o dialcoholamino, o un radical heterocíclico de fórmulas generales



en las que:

- a) -R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, alqueno, alquino, hidroxialcoholo, fenilo, fenilalcoholo, fenilalqueno, carbamoilalcoholo o carbamoilalcoholo sustituido, en el átomo de hidrógeno por uno o dos radicales tomados del grupo constituido por radicales alcoholos y fenilo.
- b) -R' y -R'' representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, hidroxilo, alcoholoxilo, alcoholoxicarbonilo, amino, monoalcoholamino, dialcoholamino, alcanohilamino, N-alcoholalcanolamino, N-fenilalcanolamino, fenilo, no siendo sin embargo -R'' hidroxilo ni alcoholoxilo cuando -R' es un radical hidroxilo

313645



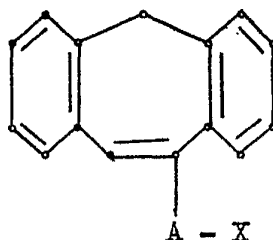
lo, amino, monoalcoholamino, dialcoholamino, alcanohilamino, N-alcoholalcanoilamino o N-fenilalcanoilamino.

5. En lo anterior y en lo que sigue, debe tenerse presente que los radicales alcoholos y las partes alcoholos de los demás radicales, contienen de 1 a 5 átomos de carbono, y que los radicales alquenos y alquinos, así como la parte alqueno del radical fenilalqueno, contienen de 2 a 5 átomos de carbono. Debe también tenerse presente que, cuando -Z representa un radical que contiene un núcleo fenilo, este núcleo fenilo puede llevar uno o varios substituyentes elegidos del grupo constituido por los átomos de halógeno y los radicales alcoholos, alcoholoxilo, nitro, ciano, amino y trifluorometilo; los radicales alcoholo y alcoholoxilos pueden tener de 1 a 5 átomos de carbono.
- 10.
- 15.

De acuerdo con este invento, los productos de fórmula general (I) pueden prepararse por acción de una amina de fórmula general:



20. en la que Z se define como anteriormente, sobre un derivado del dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, de fórmula general:



(III)



en la que -A- se define como anteriormente y -X representa un residuo de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico, por ejemplo un radical metiloxisulfoniloxilo, metanosulfoniloxilo o p.toluenosulfoniloxilo.

5.

Esta reacción se realiza con preferencia en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático (benceno o xileno) o un alcohol (etanol). Resulta especialmente ventajoso trabajar a la temperatura de ebullición del disolvente, en presencia de un exceso de amina de fórmula general (II) que sirve de agente de condensación.

10.

Los compuestos de acuerdo con este invento, así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternarias, tienen propiedades farmacodinámicas interesantes. Son muy activas por el sistema nervioso central, (acción antidepresiva, sedante, neuroléptica, analgésica, antiemética); tienen también una buena actividad antihistamínica y propiedades espasmolíticas coronario dilatadores y anti-convulsivas.

15.

20.

En la serie de los nuevos productos, pueden citarse como especialmente interesantes los siguientes:

25.

- (dimetilamino-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno,
- (dimetilamino-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno,
- (dimetilamino-3 metil-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno,

30.

313645

- 5 -



- (metilamino-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno,
- (metilamino-3 metil-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno,
- 5. - (cinamil-4 piperacino)-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno,
- ((cinamil-4 piperacino) metil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno,
- (dimetil-2,6 anilino) carbonilmetil-4 (dibenzo (a,d) cicloheptatrienil-10) metil-1 piperacina.

10.

Para el empleo terapéutico se utilizan los nuevos compuestos bien al estado de bases o bien al estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables, o sea, átoxicas a las dosis de administración.

15.

Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, manestatos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftaleinatos, metileno bis- β -oxinaftoatos) o derivados de substitución de estos ácidos.

20.

Como ejemplos de sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ácidos minerales u orgánicos tales como los cloro, bromo o iodometilatos, -etilatos, -alilatos o -bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de substitución de estos compuestos.

25.

30.



Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados ; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

Las sales de amonio cuaternarias pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria, o más rápidamente, por ligero caldeo.

Los Ejemplos siguientes facilitados a título no limitativo, indican de que modo puede ponerse este invento en la práctica.

EJEMPLO 1 -

Se disuelve (metanosulfoniloxi-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (cantidad obtenida como se describe al final de este Ejemplo) en 500 cc de una solución bencénica de dimetilamina (que contenga 5,4 moles de dimetilamina por litro de solución). Se calienta todo ello en autoclave a 100° durante 17 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se trata por 500 cc de agua destilada.

La solución orgánica decantada se lava con 500 cc de agua destilada y luego se extrae dos veces por 800 cc en total, de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se alcalinizan por 160 cc de sosa 10N y se extraen dos veces con 800 cc en total de éter. Las soluciones eté-

313645

- 7 -



1 JUN 1954

reas reunidas se lavan cinco veces con 2500 cc en total de agua destilada se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan.

5. El residuo oleaginoso (15,8 g) se destila bajo presión reducida (0,01 mm de mercurio). Se obtienen 13,4 g de una fracción "central" de punto de ebullición 155-160° bajo 0,01 mm de mercurio. Esta fracción oleaginososa se disuelve en 120 cc de acetona anhidra y se trata por 13,2 cc de una solución de
10. ácido clorhídrico anhidro en el éter anhidro (que contenga 3,8 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de enfriamiento a 0° durante dos horas, los cristales aparecidos se escurren, se lavan sucesivamente con 30 cc de acetona anhidra, con
15. 40 cc de una mezcla a volúmenes iguales de acetona y de éter anhidro y luego con 40 cc de éter anhidro y finalmente se secan bajo presión reducida. Se obtienen 13,1 g de clorhidrato de (dimetilamino-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, se funde a 215-216°.
20. El (metanosulfonilo-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno de partida, se prepara del modo siguiente:
25. A una suspensión de 7,3 g de magnesio en torneaduras, en 150 cc de éter anhidro, en presencia de una traza de iodo, se añade en 45 minutos una solución de 68,5 g de bromo-1 benciloxi-3 propano en 150 cc de éter anhidro. Existe decoloración. La reacción sostiene el reflujo del éter. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta 30 minutos
30. sometida a reflujo. Después de enfriamiento, se añade



- en 5 minutos en la solución magnésica así preparada, una solución de 20,8 g de oxo-10 dibenzo (a,d) cicloheptadieno en 300 cc de éter anhidro. La solución obtenida se calienta a continuación sometida a reflujo durante 6 horas. Después de enfriamiento a 25°, se añaden con precaución 100 cc de agua destilada y luego una solución de 145 g de cloruro amónico en 375 cc de agua destilada, y finalmente 250 cc de éter. La solución acuosa se decanta y luego se lava con 300 cc de éter. Las soluciones etéreas unidas se lavan hasta la neutralidad 6 veces con 4200 cc en total de agua destilada y luego se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. Los productos poco volátiles se eliminan por caldeo a 170° bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio) durante 3 horas.
- 5.
- 10.
- 15.

- El residuo oleaginoso obtenido (42,5 g) se disuelve en 670 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en el etanol anhidro (conteniendo alrededor de 5 moles de ácido clorhídrico por litro de solución) y se calienta en autoclave a 100° durante 17 horas. Después de enfriamiento y evaporación de los disolventes, el residuo se trata por 300 cc de agua destilada y 300 cc de éter. La solución acuosa decantada se extrae de nuevo por 200 cc de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta la neutralidad, dos veces con 1000 cc en total de agua destilada y luego se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. Los productos poco volátiles se eliminan por caldeo a 120-130° a presión reducida, (0,1 mm de mercurio) durante 30 minutos.
- 20.
- 25.
- 30.

313645

- 9 -



El residuo oleaginoso obtenido (27,7 g) se disuelve en 300 cc de piridina anhidra y se trata a -10° por 25,4 g de cloruro de metano sulfonilo. La temperatura se mantiene a continuación a -10° durante dos horas. Los productos de la reacción se vierten en 1000 cc de agua helada y se extraen dos veces con 800 cc en total, de benceno. Las soluciones bencénicas reunidas se lavan con 1000 cc de agua helada y luego dos veces con 2000 cc en total de ácido clorhídrico N y finalmente, dos veces con 2000 cc en total de agua helada. La solución orgánica residual se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a presión reducida (20 mm de mercurio aproximadamente).

Se obtiene así (metanosulfonilo-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto en forma oleaginoso.

El oxo-10 dibenzo (a,d) cicloheptadieno de partida, se ha preparado de acuerdo con N.J. Leonard y colegas, J.Am. Chem. Soc. 77, 5.081 (1.955).

EJEMPLO 2 -

A 9,3 g de (hidroxi-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno en solución en 140 cc de piridina anhidra, enfriados a -10° , se agregan en 5 minutos 8,55 g de cloruro de metanosulfonilo. La temperatura de reacción se mantiene todavía 1 hora a -10° y luego 2 horas a 0° . Se trata a continuación manteniendo la temperatura interna a 5° , por 600 cc de agua destilada. El aceite que aparece se extrae dos veces por 600 cc de benceno en total. Las soluciones bencénicas reunidas se extraen dos veces por 1.600 cc de

313645

- 10 -



- ácido clorhídrico acuoso N helado y luego se lavan hasta la neutralidad con agua destilada helada (900 cc en total, en dos veces). Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, la solución bencénica obtenida se concentra bajo presión reducida, a un volumen de 100 cc y se trata en autoclave a 100°, durante 15 horas, por 120 cc de una solución bencénica de dimetilamina (que contenga 6,4 moles de dimetilamina por litro de solución). Después de enfriamiento, el residuo de reacción se trata por 250 cc de éter y 250 cc de agua destilada. La solución orgánica decantada se lava con 250 cc de agua destilada y luego se extrae dos veces por 500 cc en total de ácido metanosulfónico acuoso 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 150 cc de éter y se alcalinizan por 120 cc de sosa 10N. El aceite que aparece se extrae dos veces por 500 cc de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta la neutralidad con agua destilada (900 cc en total, en tres veces), se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (7,3 g) se disuelve en 20 cc de isopropanol y se trata por 8,5 cc de una solución etérea de ácido clorhídrico anhidro (que contenga 3,4 moles de ácido clorhídrico por litro de solución), luego por 12 cc de éter anhidro. Después de dos días de enfriamiento a 3°, los cristales obtenidos se escurren, se lavan con 20 cc de una mezcla a volúmenes iguales de isopropanol y de éter anhidro y luego con 10 cc de éter anhidro. Después de secado, a presión reducida, se obtienen 7,1 g de clorhidrato de (dimetilamino-2 propil)-10 dibenzo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

313645



- 11 -

(a,d) cicloheptatrieno, que funde a 190-192 con descomposición.

5. El (hidroxi-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 88-90°, se obtiene por hidrogenación, a presión y temperatura ordinarias, del acetoni-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, en el metanol, en presencia de platino Adams.

10. El acetoni-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 110°, se obtiene por acción del cadmio dimetilo sobre el clorocarbonilmetil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno en el benceno, a reflujo.

15. El clorocarbonilmetil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 113-115° se obtiene por acción del cloruro de tionilo sobre el carboximetil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, en el benceno.

EJEMPLO 3 -

20. En 600 cc de una solución bencénica de monometilamina (que contenga 3 moles de metilamina por litro de solución) se disuelve (metanosulfoniloxi-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (cantidad obtenida partiendo de 20,8 g de oxo-10 dibenzo (a,d) cicloheptadieno, procediendo como se indica en el Ejemplo 1. Se calienta todo ello en autoclave a 100° durante 17 horas. Después del enfriamiento, la

25. mezcla de reacción se lava dos veces con 1.000 cc en total de agua destilada, y luego se extrae dos veces por 800 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 200 cc de éter y luego se alcalinizan

30. por 200 cc de sosa 10N y se extraen dos veces por 800



cc en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas, se lavan tres veces con 1.500 cc en total de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan.

5. El residuo oleaginoso obtenido (12,1 g) se disuelve en 60 cc de acetona anhidra, se trata por 14,1 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en el éter anhidro (que contenga 3,6 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 17 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se
10. escurren, se lavan sucesivamente con 35 cc de acetona anhidra con 25 cc de una mezcla de volúmenes iguales de acetona y de éter anhidros puros, con 30 cc de éter anhidro y, finalmente, se secan a presión reducida
15. (20 mm de mercurio). Se obtienen 8,8 g de clorhidrato de (metilamino-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 160-162°.

EJEMPLO 4 -

20. Se calienta a 100°, durante 15 horas, en presencia de 20 g de metil-1 piperacina (metanosulfoniloxi-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (cantidad obtenida a partir de 10,4 g de oxo-10 dibenzo (a,d) cicloheptadieno) disuelto en 180 cc de tolueno anhidro. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se trata por 150 cc de agua destilada y 10 cc de
25. sosa 2N. La solución acuosa se decanta y se lava con 150 cc de éter. Las fases orgánicas reunidas se extraen dos veces por 200 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones
30. ácidas reunidas se lavan con 150 cc de éter y luego

313645



- 13 -

- se alcalinizan mediante 150 cc de sosa 10N. El aceite que aparece se extrae dos veces por 400 cc de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan cinco veces con 2.500 cc de agua destilada en total, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan;
5. el residuo oleaginoso obtenido (9 g) se destila a presión reducida (0,15 mm de mercurio). La fracción central (6,7 g) que pasa entre 197 y 201°, disuelta en 25 cc de etanol anhidro, se trata por 8,8 cc de una
10. solución de ácido clorhídrico anhidro en el etanol anhidro (que contenga 4,6 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 17 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan tres veces con 30 cc de etanol anhidro helado
15. en total, y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 7,7 g de diclorhidrato de (metil-4 piperacino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 245-250° aproximadamente.

EJEMPLO 5 -

20. Durante 10 horas se calienta a 100° en presencia de 26 g de hidroxietil-1 piperacina, (metanosulfoniloxi-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (cantidad obtenida partiendo de 10,4 g de oxo-10 dibenzo (a,d) cicloheptadieno) disuelto en 190
25. cc de tolueno anhidro. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trata por 150 cc de agua destilada y 10 cc de sosa 2N. La solución acuosa se decanta y se lava con 150 cc de éter. Las fases orgánicas reunidas se extraen dos veces por 200 cc en total de
30. una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las



- soluciones ácidas reunidas se lavan con 150 cc de éter, y luego se alcalinizan mediante 50 cc de sosa 10N. El aceite que aparece se extrae dos veces por 400 cc de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan cuatro veces con 200 cc de agua destilada en total, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso obtenido (6,7 g), disuelto en 30 cc de etanol anhidro, se trata por 7,7 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en el etanol anhidro (que contenga 4,6 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 3 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan dos veces con 20 cc en total de etanol anhidro helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Después del secado, el producto se hidrata en el aire húmedo. Después de estabilización del hidrato, se obtienen 7,9 g de diclorhidrato de ((hidroxi-etil-4 piperacino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno solvatado por dos moléculas de agua, que funde a unos 190°.

20. EJEMPLO 6 -

- En 400 cc de una solución bencénica de dimetilamina (que contenga 3,4 moléculas de dimetilamina por litro de solución, se disuelve (metanosulfoniloxi-3 metil-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (preparado partiendo de 14 g de oxo-10 dibenzo (a,d) cicloheptadieno, del mismo modo que el (metanosulfoniloxi-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, substituyendo el bromuro de (benciloxi-3) propilomagnesio por el bromuro de (benciloxi-3 metil-2)

313645

- 15 -



- propilo-magnesio). Se calienta todo ello en autoclave a 100° durante 15 horas. Después del enfriamiento, a la mezcla de reacción se añaden 500 cc de agua y 150 cc de éter. La fase orgánica se decanta, se lava dos veces con 100 cc en total de agua destilada y se extrae tres veces con 400 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 100 cc de éter y se alcalinizan mediante 100 cc de sosa 10N. El aceite que
5. aparece se extrae dos veces por 500 cc de éter en total. Las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces con 1.500 cc en total de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso obtenido (9,6 g) se destila a
10. presión reducida (0,02 mm de mercurio). La fracción central (6,8 g) que pasa entre 155 y 165°, disuelta en 25 cc de acetona anhidra, se trata por 7 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en el éter anhidro (que contenga 3,4 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 17 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan dos veces con 25 cc en total de acetona anhidra helada y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 6 g de clorhidrato de (dimetil-
15. 3 metil-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 214-216°.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 7 -

- En 600 cc de una solución bencénica de monometilamina (que contenga 2,7 moles de metilamina por litro de solución), se disuelve (metanosulfoniloxi-3
- 30.

313645



- 1 JUN. 1965

- 16 -

- metil-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (obtenido partiendo de 20,8 g de oxo-10 dibenzo (a,d) cicloheptadieno). Se calienta todo ello en autoclave a 100°C, durante 11 horas. Después del enfriamiento, el medio de reacción se trata por 500 cc de agua. La solución orgánica se decanta, se lava con 500 cc de agua destilada y se extrae tres veces por 800 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las fases ácidas reunidas se lavan con 250 cc de éter y se alcalinizan mediante 200 cc de sosa 10N. El aceite que aparece se extrae tres veces por 750 cc en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan cuatro veces con 2.000 cc de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo oleaginoso (15,5 g) se destila a presión reducida (0,1 mm de mercurio). La fracción central (11 g) que pasa entre 154 y 174°, disuelta en 35 cc de acetona anhidra, se trata por 10,6 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en el éter anhidro (que contenga 4,15 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 4 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan dos veces con 50 cc en total de acetona anhidra helada, y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 11,2 g de clorhidrato de (metilamino-3 metil-2 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 194-196°.

EJEMPLO 8 -

30. A 150 cc de una solución bencénica de dimetilamina

313645



- 17 -

- (que contenga 5,4 moles de dimetilamina por litro de solución), se agrega (metasulfoniloxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (preparado partiendo de 4,7 g de (hidroxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno) disuelto en 150 cc de benceno. Todo ello se calienta en autoclave a 100° durante 17 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se trata por 100 cc de agua destilada. La solución acuosa decantada se lava con 50 cc de éter. Las fases orgánicas reunidas se extraen dos veces por 150 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 50 cc de éter y se alcalinizan mediante 20 cc de sosa 10N. El aceite que aparece se extrae tres veces por 150 cc en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. Se obtienen 5 g de (dimetilamino-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto, que funde a 68°. Recristalizado en el óxido de isopropilo, funde a 70°. El clorhidrato funde a 232°.

- El (metanosulfoniloxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno se prepara por acción del cloruro de metanosulfonilo sobre el (hidroxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno en la piridina anhidra a -10°. Se utiliza el producto bruto sin purificación.

- El (hidroxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 126 - 127°, se prepara por reducción del metoxicarbonilmetil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, mediante hidruro de aluminio líquido en el éter anhidro.



El metoxicarbonilmetil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 71^o, se obtiene por acción del metanol sobre el carboximetil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno en presencia del ácido sulfúrico.

5. EJEMPLO 9 -

- A una suspensión de 7,1 g de hidroxil-4 fenil-4 piperidina, en 50 cc de benceno, se agrega (metanosulfoniloxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno bruto (preparado partiendo de 4,7 g de (hidroxil-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno) disuelto en 150 cc de benceno. Todo ello se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento a 20^o, los cristales aparecidos se escurren y lavan cuatro veces con 100 cc en total de éter. Los filtrados reunidos se lavan siete veces con 700 cc de agua destilada en total, y se tratan por 50 cc de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N. Los cristales que aparecen se escurren, se lavan cuatro veces con 80 cc en total de agua destilada y luego cuatro veces con 80 cc en total de éter. Estos cristales se vierten inmediatamente en 100 cc de sosa 2N en presencia de 50 cc de cloruro de metileno. Por agitación, se obtienen dos fases líquidas homogéneas, La solución acuosa decantada se lava tres veces con 100 cc en total de cloruro de metileno. Las soluciones clorometilénicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan. El residuo sólido (5,5 g) que funde a 148^o, se recrystaliza en 60 cc de isopropanol en ebullición. Después de 17 horas de enfriamiento a 3^o, los cristales se escurren, se lavan con 10 cc de iso-

313645



- 19 -

propanol helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 4,45 g de ((hidroxi-4 fenil-4 piperidino)-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 150°.

5. EJEMPLO 10 -

- A una solución de 9,3 g de fenil-4 etoxi-carbonil-4 piperidina en 100 cc de benceno se añade (metanosulfoniloxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno (preparado partiendo de 4,7 g de (hidroxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno) disuelto en 150 cc de benceno. Todo ello se calienta en reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento, los productos de la reacción se tratan por 100 cc de éter y 100 cc de agua destilada. La fase orgánica se decanta, se lava nueve veces con 900 cc en total de agua destilada y se extrae dos veces por 60 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N. La solución orgánica se seca inmediatamente sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo (10 g) se disuelve en caliente en 300 cc de acetato de etilo. Después de 17 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan con 30 cc de acetato de etilo y se secan a presión reducida. Se obtienen 5,5 g de metanosulfonato de ((fenil-4 etoxicarbonil-4 piperidino)-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 173-174°. Concentrando el filtrado se recuperan 1,6 g del mismo producto. El conjunto de los dos "chorros" cristalino se trata por 250 cc de cloroformo y 300 cc de sosa 2N. Por agitación se obtienen dos fases líquidas homogéneas. La solución cloro-



- fórmica se lava con 100 cc de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo (5,8 g) se disuelve en 155 cc de óxido de isopropilo en ebullición. Después de 17 horas de enfriamiento a
5. 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan con 30 cc de óxido de isopropilo y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 4,3 g de ((fenil-4 etoxicarbonil-4 piperidino)-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 130-131°. En
10. igual forma se prepara: el ((fenil-4 etoxicarbonil-4 piperidino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 121°C. De la misma forma se prepara el ((fenil-4 etoxicarbonil-4 piperidino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, cuyo punto de fusión
15. se alcanza a 121°C.

EJEMPLO 11 -

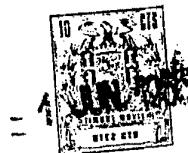
- Se calienta a reflujo en 65 cc de dimetilformamida, durante 5 horas, 4 g de clorometil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, 2,95 g de hidroxil-4
20. fenil-4 piperidina y 2,2 g de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en 650 cc de agua destilada y se trata por 7,5 cc de sosa 10N y 375 cc de éter. La solución etérea decantada se lava 5 veces con 500 cc en total de agua destilada, se
25. seca sobre carbonato potásico anhidro y se evapora. El residuo oleaginoso (6,2 g) se disuelve en 15 cc de etanol anhidro y se trata por 8,2 cc de una solución de ácido metanosulfónico anhidro en el etanol anhidro (que contenga 2 moles de ácido metanosulfónico por
30. litro de solución). Después de 30 minutos de enfria-

313645

- 21 -



- miento a 5º, los cristales aparecidos se escurren, se lavan 2 veces con 8 cc en total de etanol helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 7 g de metanosulfonato de (hidroxi-4
5. fenil-4 piperidino) metil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 258-262º.
- El clorometil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno de partida, que funde a 74º, se prepara por acción del cloruro de tionilo sobre el hidroximetil-10
10. dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, en solución en el cloroformo.
- El hidroximetil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 93º, se prepara por reducción del metoxicarbonil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno
15. por el hidruro de aluminio litio, en el éter anhidro.
- El metoxicarbonil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 86º, se prepara por acción del metanol sobre el carboxi-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, en presencia de ácido sulfúrico. En igual
20. forma se obtiene el ((hidroxi-4 fenil-4 piperidino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 144ºC. De la misma forma se prepara el ((hidroxi-4 fenil-4 piperidino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, cuyo punto de fusión se alcanza a 144ºC.
25. EJEMPLO 12 -
- Durante 6 horas se calientan con reflujo en 40 cc de dimetilformamida 2,4 g de clorometil-10
30. dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, 2,7 g de clorhidrato de fenil-4 etoxicarbonil-4 piperidina y 2,5 g de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción enfriada, se



- vierte en 350 cc de agua y se trata por 25 cc de una solución acuosa de sosa 2N, y 250 cc de éter. La fase acuosa decantada se extrae de nuevo por 100 cc de cloruro de metileno y luego por 100 cc de éter. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan 8 veces con 600 cc en total de agua destilada y luego se extraen 3 veces por 200 en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 50 cc de éter. Las soluciones orgánicas se lavan a continuación 2 veces con 200 cc en total de solución acuosa de sosa N, y luego 5 veces con 250 cc en total de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. Los residuos oleaginosos (3,95 g) se disuelven en 10 cc de acetonitrilo hirviendo. Después de 6 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan 3 veces con 4,5 cc en total de acetonitrilo helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 3,5 g de (fenil-4 etoxicarbonil-4 piperidino) metil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 133-135°.

EJEMPLO 13 -

- Durante 6 horas se calientan a reflujo, en 35 cc de dimetilformamida, 2,05 g de clorometil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, 1 g de formil-1 piperacina y 1,1 g de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en 350 cc de agua destilada y se trata por 35 cc de una solución acuosa de sosa 2N y 200 cc de éter. La fase acuosa decantada se lava con 150 cc de éter. Las soluciones etéreas

313645

- 23 -



- reunidas se lavan 5 veces con 250 cc en total de agua destilada, y se extraen tres veces por 180 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. Las soluciones ácidas reunidas se lavan con 50 cc
5. de éter y luego se alcalinizan por 50 cc de sosa 10N. El aceite que aparece se extrae por 150 cc de éter, 100 cc de cloruro de metileno y luego 50 cc de éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan 4 veces con 100 cc en total de agua destilada, se secan sobre car-
10. bonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo obtenido (2,45 g) se trata por 40 cc de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N, con reflujo, durante 2 horas. Después del enfriamiento, el medio de reacción se diluye con 100 cc de agua destilada, se
15. filtra y luego se alcaliniza por 10 cc de sosa 10N. El aceite que aparece se extrae 3 veces por 200 cc en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan 3 veces con 75 cc en total de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan.
20. El residuo oleaginoso obtenido (1,8 g) disuelto en 6 cc de etanol anhidro, se trata por 2 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en etanol anhidro (que contenga 6 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 4 horas de enfriamiento a
25. 3^o, los cristales aparecidos se escurren, se lavan 2 veces con 3 cc en total de etanol helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 1,9 g de diclorhidratos de piperacino metil-10 di-
- benzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a unos 255^o.
30. EJEMPLO 14 -



- A una solución de 9,45 g de metil-1 fenil-2 etilamina en 150 cc de tolueno anhidro, se agregan 10,5 g de (metanosulfoniloxi-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno (que funde a 106-108°). Todo ello se
5. calienta a reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento, los productos de la reacción se tratan por 150 cc de agua y 20 cc de sosa 10N. La solución acuosa decantada se lava 2 veces con 150 cc en total de éter. Las soluciones orgánicas reunidas se extraen
10. por 125 cc en total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N, se lavan 2 veces con 150 cc en total de agua destilada y se secan sobre sulfato sodio anhidro. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se pone en suspensión en 150 cc de agua
15. destilada, se trata por 20 cc de sosa 10N y se extrae 4 veces por 140 cc de cloruro metileno. Las soluciones clorometilénicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo (11 g), disuelto en 30 cc de acetato de etilo hirviendo, se trata con 4
20. g de ácido maleico en solución en 30 cc de etanol hirviendo. Después del enfriamiento a 5° durante 2 horas, los cristales aparecidos se escurren, se lavan 3 veces con 30 cc en total de etanol y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio): Se obtienen 9 g de maleato de ((metil-1 fenil-2 etil) amino-2 etil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 208-210°.
- 25.

EJEMPLO 15 -

- En 120 cc de dimetilformamida se calientan durante 5 horas a reflujo, 7,25 g de clorometil-10
30. dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, 6,95 g de (N-propionil-

313645

- 25 -



5. anilino)-4 piperidina y 3,85 g de bicarbonato de sodio. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trata por 1.000 cc de agua destilada, 50 cc de so-
sa 5N y 500 cc de éter. La solución acuosa decantada se lava con 200 cc de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan 7 veces con 700 cc en total de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. EL residuo (12,5 g) disuelto en 55 cc
10. solución de ácido clorhídrico anhidro en el éter anhidro (que contenga 4,5 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de 4 horas de enfriamiento a 3^a, los cristales aparecidos se escurren, se lavan 2 veces con 10 cc en total de acetona anhidra helada,
15. y luego 2 veces con 30 cc en total de éter anhidro, y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 9,55 g de clorhidrato de ((N-propionil-anilino)-4 piperidino)-metil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a unos 190^a.
20. La (N-propionil-anilino)-4 piperidino que funde a 92^a, se obtiene por hidrogenación de la bencil-1 (N-propionil-anilino)-4 piperidina, en el metanol, a 70-80^a, bajo una presión de hidrógeno inicial de 80 bares, en presencia de paladio sobre negro.
25. La bencil-1 (N-propionil-anilino)-4 piperidino (clorhidrato que funde a 220-224^a) se prepara por acción del cloruro de propionilo sobre la bencil-1 anilino-4 piperidina, en la acetona.
30. La bencil-1 anilina-4 piperidina que funde a 88^a, se obtiene por hidrogenación, a presión y tem-



peratura ordinarias, de la bencil-1 fenilimino-4 piperidina, en el metanol, en presencia de platino Adams.

5. La bencil-1 fenilimino-4 piperidina que funde a 63° se obtiene por acción de la anilina sobre la bencil-1 piperidina-4 en el benceno, con reflujo, en presencia de ácido acético.

10. En igual forma se obtiene: ((N-propionil-anilino)-4 piperidino)-2 etil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno que funde a 130°C.

El fumarato del ((N-propionil-anilino)-4 piperidino)-3 propil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 156-158°C.

15. El bis-metanosulfonato del ((cinamil-4 piperacino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 211-213°C.

El ((N-propionil-anilino)-4 piperidino)-2 etil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 130°C.

20. El fumarato del ((N-propionil-anilino)-4 piperidino)-3 propil-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 156-158°C.

25. El metano sulfonato del ((cinamil-4 piperacino)-3 propil)-10 dibenzo (a,d) cicloheptatrieno, que funde a 211-213°C.

N O T A

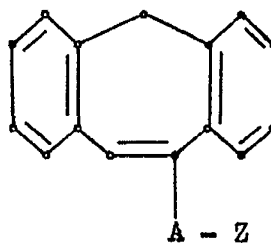
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modifica-

313645

- 27 -

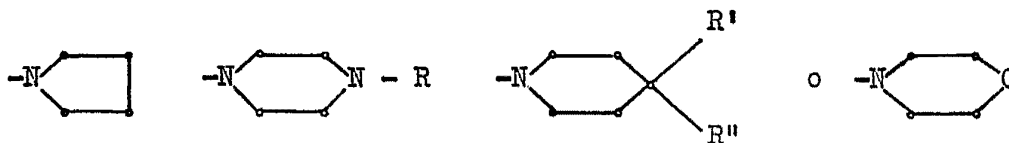


- ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de patentes presentadas en Francia con fechas 1 de junio de 1964, 29 de octubre de 1964 y 22 de abril de 1965, números: P.V. 976.650, P.V. 993.217 y P.V. 14.253, respectivamente, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL DIBENZO (a,d) CICLOHEPTATRIENO"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª.- Procedimiento de preparación de derivados del dibenzo (a,d) cicloheptatrieno de fórmula general:



(I)

- en la que -A- representa un radical hidrocarburado alifático saturado divalente, lineal o ramificado, que contenga de 1 a 5 átomos de carbono, y -Z- representa un radical amino, monoalcoilamino o dialcoilamino, o un radical heterocíclico de fórmulas generales:



en las que:

- R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, alqueno, alquino, hidroxialcoholo fenilo, fenilalcoholo, fenilalqueno, carbamoilalcoholo o carbamoilalcoholo substituído en el átomo de nitrógeno por 1 ó 2 radicales tomados del grupo constituído por los radicales alcoholos y fenilo.
- 5.
- R' y -R'' representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, hidroxilo, alcoholoxilo, alcoholoxicarbonilo, amino, monoalcoholamino, dialcoholamino, alcanoilamino, N-alcoholalcanoilamino, N-fenil-alcanoilamino, fenilo; -R'' no es sin embargo ni hidroxilo ni alcoholoxilo, cuando -R' es un radical hidroxilo, amino, monoalcoholamino, dialcoholamino, alcanoilamino, N-alcoholalcanoilamino, o N-fenilalcanoilamino, debiendo entenderse que en todo lo anterior los distintos radicales alcoholos y las partes alcoholos de los otros distintos radicales, contienen de 1 a 5 átomos de carbono; que los radicales alquenos y alquinos, así como la parte alqueno de los radicales fenilalquenos, contienen de 2 a 5 átomos de carbono, y que, cuando -Z representa un radical que contiene un núcleo fenilo, este núcleo puede llevar 1 o más substituyentes elegidos del grupo constituído por los átomos de halógeno y los radicales alcoholos,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

313645



- 29 -

alcoholoxilos, nitro, ciano, amino y trifluormetilo; los radicales alcoholos y alcoholoxilos, pueden tener de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque: se hace reaccionar una amina de fórmula general

H - Z

5. con derivado del dibenzo (a,d) cicloheptatrieno de fórmula general



en las que -A- y -Z, se definen como anteriormente y -X representa un átomo de halógeno un residuo sulfúrico o sulfónico, reactivo.

10. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático (benceno o xileno) o un alcohol (etanol).
15. 3ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo ventajosamente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado y empleando un exceso de amina de fórmula II para que actúe como agente de condensación.
- 20.



4ª.- "Procedimiento de preparación de derivados del dibenzo (a,d) cicloheptatrieno"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 JUN. 1955

RHONE-POULENC, S.A.-

A. GOMEZ ACEBO Y MORA
E. E.