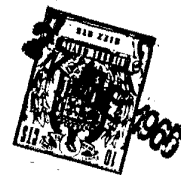


PATENTE DE INVENCION

SC. 2618/2797.

322291

Memoria Descriptiva
sobre



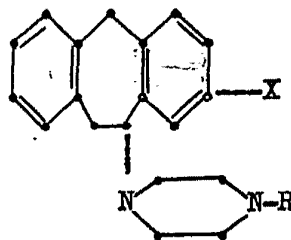
"Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzo [a,d] cicloheptadieno".

=.=.=.=.=

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

=.=.=.=.=

Este invento se refiere a nuevos derivados del dibenzo [a,d] cicloheptadieno, de fórmula general,



(I)

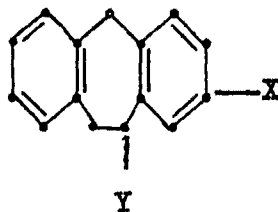


así como a sus sales de adición con los ácidos, a sus sales de amonio cuaternario y a las composiciones farmacéuticas que las contienen, en estado de base y/o de sales.

5. En la fórmula (I)
- R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxi- alcoholo, alquenilo, alquinilo, fenilo, fenilalcoholo o fenilalquenilo, en los que el núcleo fenilo está
10. eventualmente substituído por uno o varios substituyentes elegidos en el grupo constituídos por los átomos de halógeno y los radicales alcoholo, alcoholoxilo, nitro, amino y trifluormetilo,
- X representa un átomo de halógeno o un
15. radical ciano, trifluormetilo, alcoholo, alcoholoxilo, alcoholitio, alcanosulfinilo o alcanosulfonilo,
- y el núcleo piperacina está eventualmente substituído por uno o más radicales metilo.
- En lo anterior y lo que sigue, los radica-
20. les alcoholos y las partes alcoholos de los demás distintos radicales, contienen de 1 a 5 átomos de carbono; los radicales alquenilo o alquinilo, así como las partes alquenilos de los radicales fenilalquenilos, contienen de 2 a 5 átomos de carbono.
25. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse,
- Por acción de un éster reactivo de fórmula general,

322291

- 3 -



(II)

5. en la que -X está definido como anteriormente y -Y representa un residuo de éster reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de éster sulfúrico (por ejemplo un residuo metanosulfoniloxilo o p.tolueno-sulfoniloxilo), sobre una piperacina de fórmula general,

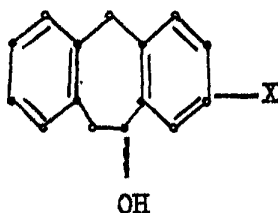


(III)

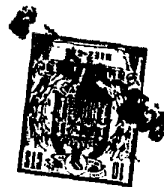
en la que R se define como anteriormente y el núcleo piperacina está eventualmente substituído por uno o varios radicales metilo.

10. Es ventajoso trabajar en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático con preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente, y utilizar como agente de condensación, un exceso de la piperacina de fórmula general (III).

15. Los productos de fórmula general (II), que son productos nuevos, pueden prepararse partiendo de los alcoholes correspondientes, de fórmula general,

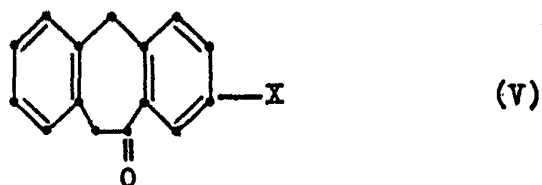


(IV)



en la que -X se define como antes, de acuerdo con los métodos clásicos de preparación de los ésteres reactivos, partiendo de los alcoholes correspondientes.

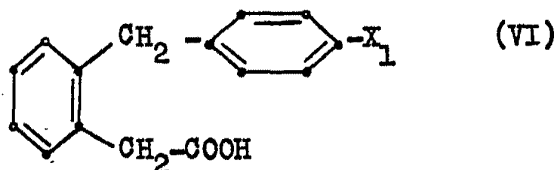
5. Los alcoholes de fórmula general (IV), que son productos nuevos, pueden prepararse por reducción de las cetonas correspondientes de fórmula general,



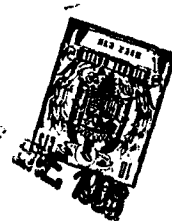
10. en la que -X se define como antes. Esta reducción puede realizarse de acuerdo con los métodos clásicos de reducción de las cetonas a alcoholes, en especial por hidrogenación catalítica en presencia de platino Adams o de níquel Raney, o por acción de un borohidruro alcalino.

15. Las cetonas de fórmula general (V) que son productos nuevos, pueden prepararse del modo siguiente: a)

- a) - cuando -X representa un átomo de halógeno o un radical alcohilo, alcohiloxilo, alcohiltio o $-CF_3$, por ciclización de los productos de fórmula general,



32229 ↑



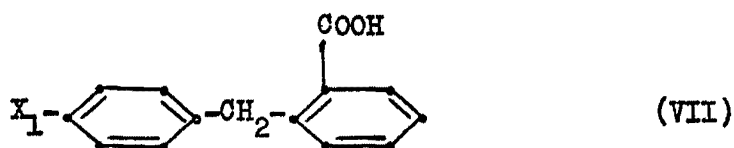
- 5 -

en la que $-X_1$ representa un átomo de halógeno o un radical alcohilo, alcohiloxilo, alcohiltio o $-CF_3$.

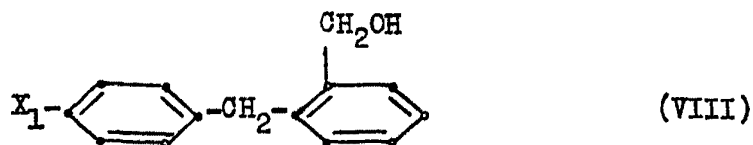
5. Esta ciclización se lleva a cabo ventajosamente calentando los productos de fórmula general (VI) en presencia de ácido polifosfórico o de sus ésteres, con preferencia a una temperatura comprendida entre 60 y 180°C.

10. Pueden también transformarse, de acuerdo con los métodos clásicos, los productos de fórmula general (VI) en los cloruros de ácidos correspondientes, realizando luego la ciclización de estos últimos mediante una reacción de Friedel-Crafts, con ayuda, por ejemplo, del cloruro de aluminio en un disolvente tal como el sulfuro de carbono.

15. Los ácidos de fórmula general (VI) pueden a su vez prepararse por esterificación de un ácido de fórmula general,



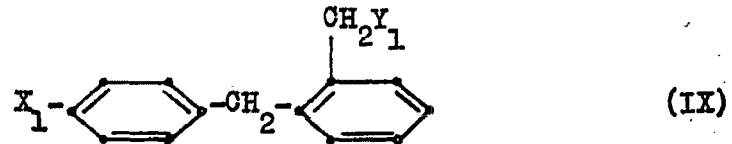
por medio de metanol y reduciendo luego el éster obtenido en el derivado de fórmula general,



20. que se trata por un agente de halogenación para formar

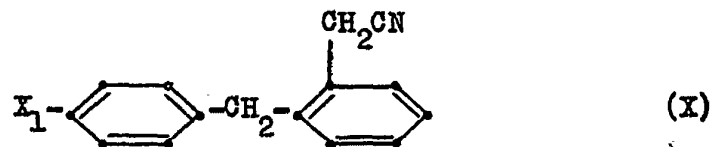


el compuesto de fórmula general,



en la que X_1 se define como antes y $-\text{Y}_1$ representa un átomo de halógeno, con preferencia cloro, y finalmente por acción de un cianuro alcalino sobre el compuesto de fórmula (IX) y luego hidrólisis del compuesto de fórmula general,

5.



así obtenido.

- b)-Cuando $-\text{X}$ es un radical ciano, se aplican a un halógeno-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno los métodos de transformación de los derivados halógeno en derivados ciano.
- 10.
- c)-Cuando $-\text{X}$ es un radical alcanosulfinilo o alcanosulfonilo, basta oxidar el compuesto (V) correspondiente en el que $-\text{X}$ representa un radical alcohólico.
- 15.

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de las sales, cristalización de éstas y luego descomposición en

20.

322291

- 7 -



medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza de anión de la sal es indiferente; la única condición es que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizabile.

5. Los nuevos productos preparados de acuerdo con este invento, pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en sales de amonio cuaternario.

10. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes adecuados; 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.

15. Las sales de amonio cuaternario 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.

20. Los nuevos productos de acuerdo con este invento, así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternario, ofrecen propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activas en especial sobre el sistema nervioso central, como neurolépticos, sedantes y antidepresores; tienen también una buena actividad antihistamínica, antiserotonina, analgésica, espasmolítica y antiemética.

25. Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo indican de que modo este invento puede
- 30.



aplicarse en la práctica.

EJEMPLO 1 -

5. En el tiempo de 3 horas se vierte una solución de 14,7 cc de cloruro de tionilo en 100 cc de cloroformo, en una solución agitada y mantenida a unos 2°, de 16,4 g de metoxi-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno en 130 cc de cloroformo. Se agita todavía la mezcla reaccional durante 1 hora dejando que la temperatura ascienda a 20° y luego se expulsa el cloroformo bajo 20 mm de mercurio, manteniendo el baño María por debajo de 40°.

10. Se trata el residuo obtenido, por 100 cc de benceno anhidro y se concentra de nuevo bajo 20 mm de mercurio, por debajo de 40°. El metoxi-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno así obtenido se disuelve en 200 cc de benceno.

15. Se vierte poco a poco, en 20 minutos, esta solución en una mezcla agitada y calentada a reflujo, de 27,3 g de metil-1 piperacina en 130 cc de benceno.

20. Durante 15 horas se somete a caldeo. Se enfría y se añaden 230 cc de agua y 230 cc de éter. Se decanta y se lava la capa acuosa con 100 cc de éter. Se lavan las soluciones etéreas reunidas, con 400 cc de agua.

25. A continuación se extrae la solución etérea con 200 cc de ácido metanosulfónico normal, se decanta y se lava la capa ácida con 50 cc de éter.

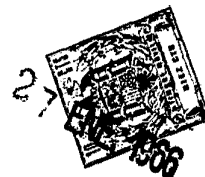
30. La solución acuosa de metanosulfonato, se alcaliniza con 50 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y la base se extrae con 500 cc de éter. La solución obte-

322291



- 9 -

- nida se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo 20 mm de mercurio; se obtienen 10,9 g de resina amarilla que se disuelve en 40 cc de etanol y se añaden 43,9 cc de una solución 0,7 N de ácido clorhídrico en etanol. Se obtiene una solución que cristaliza y se deja reposar una noche en la nevera. Se filtran los cristales y se obtienen 6,5 g de producto. Se concentran las aguas madres a la cuarta parte bajo 20 mm de mercurio, y se añaden 75 cc de éter, se obtiene una segunda porción de 3,3 g análoga a la primera. Se reúnen estas dos porciones y se obtienen 9,8 g de monoclóhidrato de metoxi-2 (metil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a 203-205°C.
- 5:
- 10:
- 15: El metoxi-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida, se ha preparado del modo siguiente:
- En una mezcla agitada, elevada a 80°C, de 900cc de ácido ortofosfórico (d = 1,71) y de 1.500 g de anhídrido fosfórico, se añaden, en 30 minutos, 154 g de ácido (metoxi-4 bencil)-2 fenilacético (punto de fusión = 70°C). La mezcla de reacción se mantiene todavía durante 90 minutos a 80°C y luego se la deja enfriar y se la vierte en una mezcla de 3 kg de hielo y 3 litros de éter, agitando. A continuación se decanta y luego se lava la capa acuosa con 2 litros de éter.
- 20:
- 25:
- 30: Se reúnen las soluciones etéreas que se lavan con 1 litro de agua, a continuación con 600 cc de sosa 0,5 N y finalmente con 1 litro de agua. Se seca la solución obtenida, sobre sulfato de sodio anhidro,



- en presencia de negro decolorante y luego se filtra y se concentra bajo 20 mm de mercurio. Se obtienen 119,3 g de un aceite rojo que se destila. Así se obtienen 87 g de un producto que hierve a unos 200° bajo 0,7 mm de mercurio que, después de recristalización en 170 cc de etanol, proporciona 80 g de metoxi-2-oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a 82-84°.

5. Se disuelven templando a unos 50°, 21 g de metoxi-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno en 200 cc de metanol y se hidrogena la solución obtenida agitándose a unos 30-40°, a presión atmosférica, en presencia de 1,75 g de platino de Adams. Se absorbe el hidrógeno teórico en 90 minutos. Se filtra, se lava con metanol y se concentra bajo 20 mm de mercurio. Se cristalizan los 20,6 g de resina así obtenidos, en 100 cc de óxido de isopropilo en presencia de negro decolorante. Se obtienen 18,9 g de metoxi-2 hidroxí-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a 82°.

EJEMPLO 2 -

- Durante 30 minutos se vierte una solución de 13 cc de cloruro de tionilo en 80 cc de cloroformo en una solución agitada, mantenida a unos 2°, de 14,6 g de cloro-2-hidroxí-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno en 120 cc de cloroformo. Se deja ascender, en 30 minutos, a 18° y luego se concentra bajo 7 mm de mercurio, con un baño de agua a 25°.

- Se trata con 20 cc de cloroformo y se concentra de nuevo. Se disuelve el residuo obtenido, en

322291



27

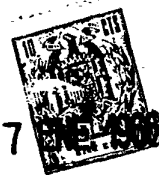
- 11 -

- 20 cc de benceno anhidro. Se vierte poco a poco, en 30 minutos, esta solución en una mezcla agitada y calentada a reflujo, de 24 g de metil-1 piperacina en 5 cc de dimetilformamida y 30 cc de benceno. Se calienta a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento, se añaden 150 cc de agua y 150 cc de éter. Se agita y se decanta. Se lava la capa acuosa con 100 cc de éter y las soluciones etéreas reunidas, con 200 cc de agua hasta la neutralización. Se extrae a continuación la solución etérea con 100 cc de ácido metanosulfónico normal. Se decanta y se lava la solución acuosa ácida, en 100 cc de éter.

- La solución ácida de metanosulfonato, se alcaliniza con 15 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$). La base se extrae con 75 cc de éter y se lava con 250 cc de agua hasta la neutralidad. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra bajo 20 mm de mercurio. Se obtienen 5,2 g de resina que se cristaliza en 20 cc de óxido de isopropilo. Se obtienen 5 g de cloro-2 (metil-4 piperacino)-11 dibenzo-[a,d] cicloheptadieno que funde a 115° .

El cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida, se ha preparado del modo siguiente:

25. A una mezcla agitada, a temperatura de 100° , de 300 cc de ácido ortofosfórico ($d = 1,71$) y de 500 g de anhídrido fosfórico, se añaden, en 30 minutos, 52 g de ácido (cloro-4 bencil)-2 fenilacético (punto de fusión 140°).
30. Se calienta, con agitación, durante $4\frac{1}{2}$ ho-



- ras, elevando la temperatura interna a 135°. Se deja enfriar la mezcla de reacción hacia 80° y luego se la vierte, agitando, sobre 1 kg. de hielo y 0,8 litros de cloruro de metileno. Se decanta, se lava la
5. capa acuosa con 0,8 litro de cloruro de metileno y luego las capas orgánicas con 0,5 litro de agua y después 50 cc de sosa normal, y finalmente con 200 cc de agua. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico anhidro, en presencia de
10. negro decolorante y se filtra y concentra bajo 20 mm de mercurio. Se obtienen 47,6 g de resinas que se cristalizan en 175 cc de ciclohexano. Se obtienen 30 g de cristales y, por concentración de las aguas madres, 8 g, o sea un total de 38 g de cloro-2 oxo-11
15. dibenzo [a,d] cicloheptadieno, que funde a 104°. Se disuelven 41,7 g de cloro-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, en 1400 cc de metanol. Se enfría a 5° y se vierte, en 30 minutos, una solución de 8,7 g de borohidruro de potasio en 48 cc de
20. agua y 8 gotas de sosa 0,1 N. Se agita todavía durante 1 hora y se deja reposar una noche. Se vierten progresivamente 100 cc de agua en 10 minutos. Se destila bajo 2 mm de mercurio calentando, al baño María, a 45°, una parte del metanol, y luego se añaden 300
25. cc de éter, 65 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y 115 cc de agua. Se agita y luego se decanta. Se lava la capa acuosa con 100 cc de éter, se lavan las soluciones etéreas reunidas, con 175 cc de agua, hasta la neutralización. Se seca sobre sulfato sódico an-
30. hidro, y se filtra y concentra bajo 20 mm de mercurio.

322291

27 EN



- 13 -

- rio. Se obtienen 38,5 g de resinas que se disuelven a ebullición en 120 cc de ciclohexano. Se añade negro decolorante, se filtra y se introduce en la neoladora. Se obtienen 28,7 g de cristales y, por concentración de las aguas madres, 1,3 g, o sea, en total, 30 g de cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, que funde a 80-84°.
- 5.

EJEMPLO 3 -

- Una solución de dicloro-2,11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno en 100 cc de benceno, preparada como se indica en el Ejemplo 2, partiendo de 24,6 g de cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, se vierte poco a poco (en 40 minutos) en una mezcla agitada y calentada a reflujo, de 52,8 g de bencil-1 piperacina en 160 cc de benceno. Se calienta a reflujo durante 15 horas. Después del enfriamiento, se añaden 50 cc de agua, 10 cc de sosa N y 50 cc de éter. Se decanta y luego se lava la capa acuosa con 100 cc de éter. Se reúnen las capas etéreas y se lavan con 3 litros de agua, hasta neutralización. Se extrae luego la capa etérea con 300 cc de ácido metanosulfónico normal. La solución ácida del metanosulfonato se alcaliza con 40 cc de lejía de sosa (d = 1,33). La base se extrae con 400 cc de benceno. La solución bencénica se lava con 1 litro de agua hasta neutralización, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 9,4 g de base que se cristalizan en 60 cc de óxido de isopropilo. Se obtienen 7,1 g de cloro-2 (bencil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d]
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

cicloheptadieno que funde a 138°C.



EJEMPLO 4 -

5. Procediendo como en el Ejemplo 3, pero partiendo de 172 g de piperacina anhidra y de una solución bencénica de dicloro-2,11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno procedente de 122,4 g de cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno se obtienen 23 g de cloro-2 piperacino-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que después de recristalización en el acetonitrilo, funde a 114°C.

EJEMPLO 5 -

15. Procediendo como en el Ejemplo 3, pero empleando, por una parte, una solución bencénica de dicloro-2, 11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 24,6 g de cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, y de otra parte, 45,2 g de etil-1 piperacina, se obtienen 7 g de cloro-2 (etil-4-piperacino) - 11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en el acetonitrilo, funde a 96°C.

EJEMPLO 6 -

25. Procediendo como en el Ejemplo 3, pero utilizando, por una parte, una solución bencénica de dicloro-2,11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 24,6 g de cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno y, por otra parte, 37,8 g de alil-1 piperacina, se obtienen 13,2 g de cloro-2 (alil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, cuyo diclorhidrato, preparado en el éter, funde a 210-212°C.

30. EJEMPLO 7 -

322291

- 15 -

27 ENE



- Procediendo como en el Ejemplo 3, pero utilizando, por una parte, una solución bencénica de dicloro-2,11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 24,6 g de cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, y por otra parte, 37,2 g de (propil-2-il) - 1 piperacina, se obtienen 6 g de cloro-2 [(propil-2-il) - 4 piperacino]-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en el acetonitrilo, funde a 100°C.
10. EJEMPLO 8 -
Procediendo como en el Ejemplo 3, pero utilizando, por una parte, una solución bencénica de dicloro-2,11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 24,6 g de cloro-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, y por otra parte 39 g de (hidroxil-2 etil)-1 piperacina, se obtienen 9,5 g de cloro-2 [(hidroxil-2 etil)-4 piperacino]-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en el acetonitrilo, funde a 128°C.
20. EJEMPLO 9 -
Procediendo como en el ejemplo 3, pero utilizando, por una parte, una solución bencénica de bromo-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 19,2 g de bromo-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno y por otra parte 20 g de metil-1 piperacina, se obtienen 8,5 g de bromo-2 (metil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en el óxido de isopropilo, funde a 126°C.
30. La solución bencénica de bromo-2 cloro-11



dibenzo [a,d] cicloheptadieno utilizada antes, se ha preparado del modo siguiente:

- Preparación de 43,8 g de bromo-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a 106°C,
5. por ciclización de 68 g de ácido (bromo-4 bencil)-2 fenilacético (punto de fusión = 166°C) en presencia de 165 cc de ácido ortofosfórico (d = 1,71) y de 280 g de anhídrido fosfórico, procediendo como se indica en el ejemplo 2 para el cloro-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno.
10. - Reducción de 28,7 g de bromo-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno por 5,4 g de boro-hidruro de potasio, produciendo 28,5 g de bromo-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a 106°C, y luego acción del cloruro de tionilo sobre 19,2 g de este derivado; estas operaciones se realizan también como las correspondientes descritas en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 10 -

20. Procediendo como en el Ejemplo 3, pero utilizando, de una parte, una solución bencénica de ciano-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 3 g de ciano-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, y de otra parte, 5,1 g de metil-1
25. piperacina, se obtienen 1,8 g de ciano-2 (metil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de cristalización en etanol, funde a 175°C.
30. El ciano-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida, se ha preparado del modo siguiente:

322291

- 17 -



5. Se calientan a reflujo, agitando durante 1 hora, 7 g de bromo-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno con 98 cc de N-metilpirrolidona y 11 g de cianuro cuproso. Se enfría la mezcla de reacción a unos 50°C y luego se vierte en una solución de 32 g de cianuro potásico en 1000 cc de agua. Se extrae por 1400 cc de éter; se lava la capa etérea con 200 cc de agua, 400 cc de ácido clorhídrico normal y 1200 cc de agua y luego se la seca sobre sulfato magnésico anhidro; se la filtra y se la concentra bajo 20 mm de mercurio. Se recrystaliza en acetonitrilo y se obtienen 3,2 g de ciano-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, que funde a 145°C.

10. Tratando los 3,2 g de producto anterior con borohidruro potásico, procediendo como se indicó en los ejemplos 1 y 2, se obtienen 3,2 g de ciano-2 hidroxí-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno en forma oleaginosa. Este producto se utiliza sin purificación.

EJEMPLO 11 -

15. Procediendo como en el ejemplo 3, pero utilizando, por una parte, una solución bencénica de metil-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 44,8 g de metil-2 hidroxí-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno y por otra parte 80 g de metil-1 piperacina, se obtienen 28,1 g de metil-2 (metil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recrystalización en el óxido de isopropilo, funde a 95°C.

20. El metil-2 hidroxí-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida, se ha preparado del modo

322291



- 18 -

27 ENE 1968

siguiente:

5. Se calienta a 100°C, durante 3 horas, una mezcla de ácido polifosfórico con 303 g de ácido (metil-4 bencil)-2 fenilacético (punto de fusión = 124°C) y se obtienen 207 g de metil-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a 65°C.

10. Tratando 55,5 g de metil-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno con 27 g de borohidruro potásico, como se indica en los ejemplos anteriores, se obtienen 55,3 g de metil-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en óxido de isopropilo, funde a 85°C.

EJEMPLO 12 -

15. Procediendo como en el Ejemplo 3 pero utilizando, por una parte, una solución bencénica de metiltio-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 7,7 g de metiltio-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, y por otra parte 12,4 g de (metoxi-4 bencil)-1 piperacina, se obtienen 2,4 g de metiltio-2 [(metoxi-4 bencil)-4 piperacino]-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno cuyo monohidrato preparado en medio éter-etanol funde a 203-205°C.

20. El metiltio-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida, se ha preparado como sigue:

25. Se calienta a 91-92°C, durante 6 horas, una mezcla de ácido polifosfórico con 136 g de ácido (metiltio-4 bencil)-2 fenilacético (punto de fusión = 138°C) y se obtienen 97,5 g de metiltio-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a 104°C después de recristalización en etanol.

30.

322291



- 19 -

- Tratando 39,8 g de metiltio-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno con 8,4 g de borohidruro de potasio, se obtienen 40 g de metiltio-2 hidroxio-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en óxido de isopropilo, funde a 95°C.
- 5.

EJEMPLO 13 -

- Procediendo como en el Ejemplo 3 pero utilizando por una parte una solución bencénica de metiltio-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno procedente de 14,3 g de metiltio-2 hidroxio-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno y por otra parte 19,3 g de piperacina anhidra, se obtienen 3,7 g de base que, por adición de etanol cargado de gas clorhídrico, proporciona 4,3 g de diclorhidrato de metiltio-2 piperacino-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que funde a unos 198-200°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 14 -

- Procediendo como en el Ejemplo 3, pero utilizando por una parte una solución bencénica de metiltio-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, procedente de 24,8 g de metiltio-2 hidroxio-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, y por otra parte 38,8 g de metil-1 piperacina, se obtienen 14,8 g de metiltio-2 (metil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en acetonitrilo, funde a 102°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 15 -

- Procediendo como en el Ejemplo 3, pero utilizando por una parte una solución bencénica de metanosulfonil-2 cloro-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno,
- 30.

322291

- 20 -



5. procedente de 8,6 g de metanosulfonil-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, y por otra parte 12 g de metil-1 piperacina, se obtienen 5,6 g de metanosulfonil-2 (metil-4 piperacino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, cuyo dimaleato ácido preparado en etanol, funde a unos 100°C.

El metanosulfonil-2 hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida, se ha preparado como sigue:

10. Durante 20 minutos se agrega una solución de 25,4 g de metiltio-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno en 250 cc de cloroformo, a una suspensión agitada y enfriada a unos 20°C, de 44 g de ácido p. nitroperbenzoico en 1000 cc de cloroformo. Se prosigue la agitación a temperatura ordinaria, durante 14

15. horas separándose por filtración el ácido p. nitrobenzoico formado que se lava con 300 cc de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas reunidas, se lavan con 750 cc de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y luego con 500 cc de agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se cristaliza el residuo en 100 cc de acetonitrilo. Se obtienen así 22,7 g de metanosulfonil-2

20. oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, que funde a 175°C.

25. Tratando 18,6 g de metanosulfonil-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno con 3,5 g de borohidruro de potasio, como se indicó en los ejemplos anteriores, se obtienen 18 g de metanosulfonil-2

30. hidroxil-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno que, después de recristalización en 90 cc de etanol, funde a

322291

- 21 -

134-1352G.

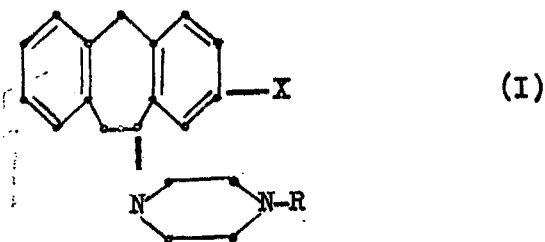


27 ENE 1966

N O T A.

- 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 modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con fecha y número siguientes: 27 de enero de 1965, número 3.483 y 30 de noviembre de 1965, número 40.313, acogándose, 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 sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL DIBENZO [a,d] CICLOHEPTADIENO"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzo [a,d] cicloheptadieno de fórmula general



en la que los símbolos tienen los significados siguientes:



27 ENE 1966

- R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, alqueniolo, alquiniolo, fenilo, fenilalcoholo o fenilalqueniolo, en los que el núcleo fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o radicales alcoholo, alcoholoxilo, nitro, amino o trifluormetilo,
- 5.

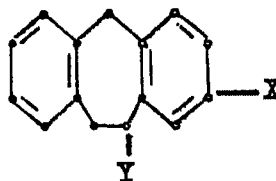
- X representa un átomo de halógeno o un radical ciano, trifluormetilo, alcoholo, alcoholoxilo, alcoholitio, alcanosulfinilo o alcanosulfonilo,
- 10.

el núcleo piperacina está eventualmente sustituido por uno o varios radicales metilo,

- los radicales alcoholos y las partes alcoholos de los demás radicales contienen de 1 a 5 átomos de carbono, y los radicales alqueniolos o alquiniolos, así como las partes alqueniolos de los radicales fenilalqueniolos, contienen de 2 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una piperacina de fórmula general,
- 15.



20. en la que -R se define como anteriormente y el núcleo piperacina está eventualmente sustituido por uno o varios radicales metilo, con un éster reactivo de la fórmula general,



322291



- 23 -

en la que -X se define como anteriormente y -Y representa un residuo de éster reactivo.

5. 2ª.-"Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzo [a,d] cicloheptadieno"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veintitres hojas, critas a máquina por una sola cara. 27 ENE. 1966

MADRID,

RHONE-POULENC, S.A.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. Firmado: F. Hernández Ruiz