



PATENTE DE INVENCION

SC. 2679/2875/2901

327148 327148

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzocicloheptatrieno".

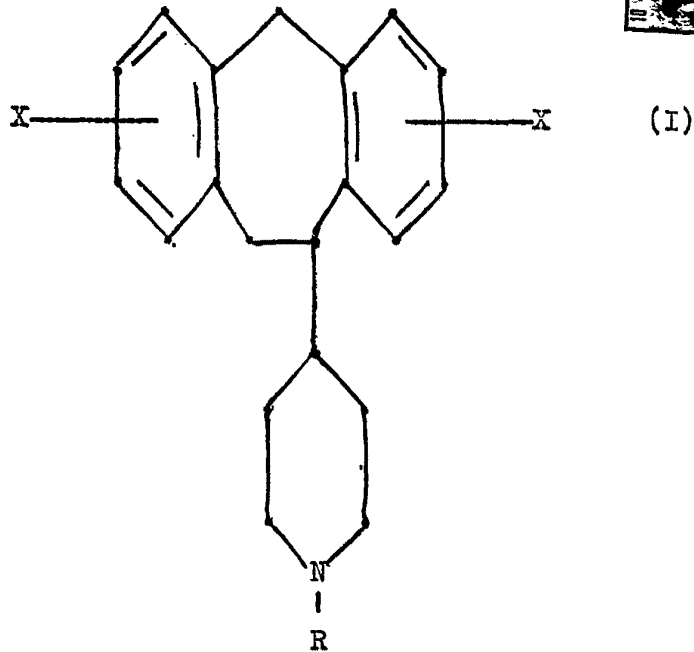
- - - - -

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

- - - - -

Este invento tiene por objeto nue
vos derivados de dibenzo(a,d)cicloheptatrieno de fór
mula general

327148



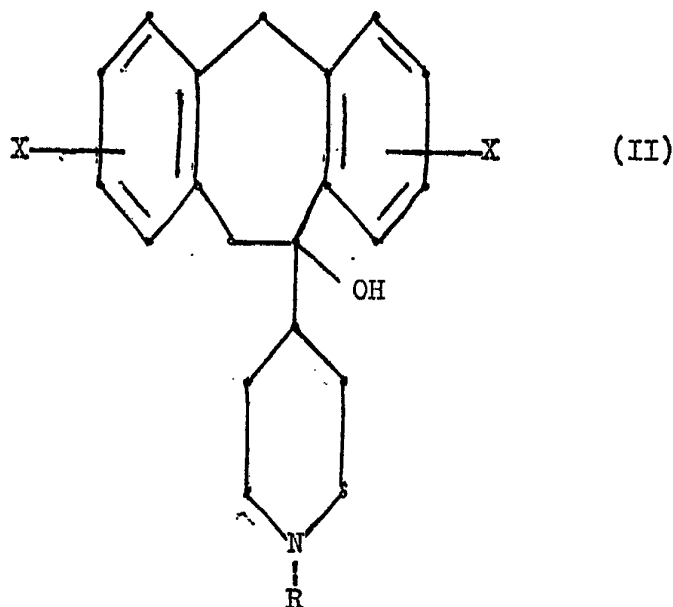
así como sus sales de adición con los ácidos, sus sa-
les de amonio cuaternario y las composiciones farma-
céuticas que los contienen, en estado de base y/o de
sales.

5. En la fórmula (I), uno de los sím-
bolos X representa un átomo de hidrógeno, y el otro
representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un
radical alcoholo, alcoholoxilo, alcoholitio, alcan-
sulfinilo o alcanosulfonylo, y R representa un átomo
10. de hidrógeno o un radical alcoholo, alqueni-
lo, hidroxi-alcoholo, hidroxialcoholoxialcoholo, -
fenilalcoholo o fenilalqueni-
15. lo, en los que el núcleo
fenilo está eventualmente substituído por uno o va-
rios substituyentes elegidos en el grupo constituído
por los átomos de halógeno y los radicales alcoholos,
alcoholoxilos, amino y trifluorometilo, debiendo en-
tenderse que los radicales alcoholos y las partes al



cohilos de otros distintos radicales de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales alquenilos y alquinilos y las partes alquenilos de los radicales fenialquenilos, contienen de 2 a 5 átomos de carbono.

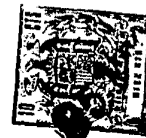
5. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por deshidratación de un derivado del dibenzo(a,d)cicloheptadieno, de fórmula general,



en la que R y X se definen como anteriormente.

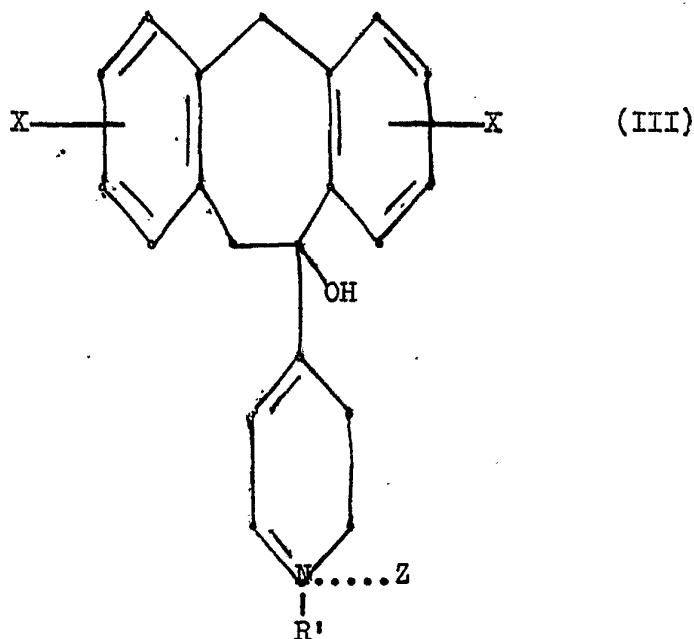
10. Esta deshidratación se realiza -
 ventajosamente calentando los productos de fórmula general (II), en medio acuoso o hidro-orgánico, en presencia de un ácido enérgico tal como el ácido metanosulfónico, a una temperatura comprendida entre
 15. 50°C y la temperatura del reflujo del medio de reacción.

Los productos de partida de fór-



mula (II) pueden prepararse del modo siguiente:

- a) Los derivados del dibenzo(a,d)cicloheptadieno - de fórmula general (II) en la que R tiene un significado distinto del átomo de hidrógeno, pueden obtenerse por reducción de los derivados del dibenzo(a,d)cicloheptadieno de fórmula general,

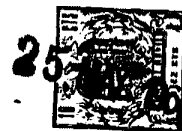


- en la que los símbolos X se definen como anteriormente, R' representa un radical alcoholo, alqueno, alquino, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoalcoholo, fenilalcoholo, o fenilalqueno, en los que el núcleo fenilo está eventualmente substituído como antes se indicó para R, y Z representa un anión.

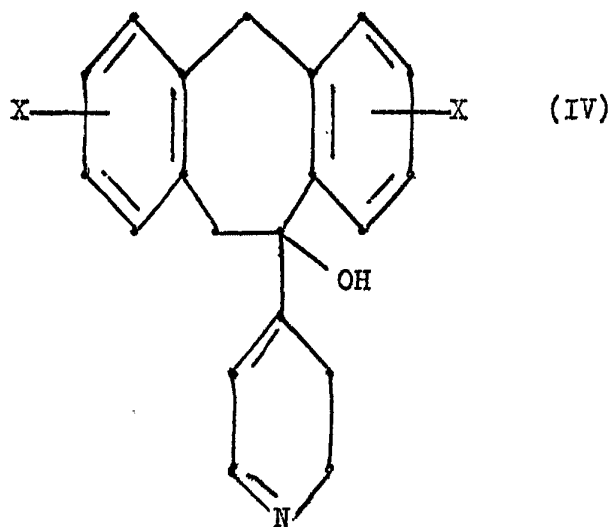
- Esta reducción se realiza de acuerdo con los métodos clásicos de reducción de las sales de piridinio. Se procede con preferencia por hidrogenación catalítica, en medio hidroalcohólico, a presión y temperatura ordinarias en presencia de platino como catalizador.

327148

- 5 -



Los derivados del dibenzo(a,d)cicloheptadieno de fórmula general (III) pueden obtenerse por cuaternización de un derivado del dibenzo(a,d)cicloheptadieno de fórmula general,



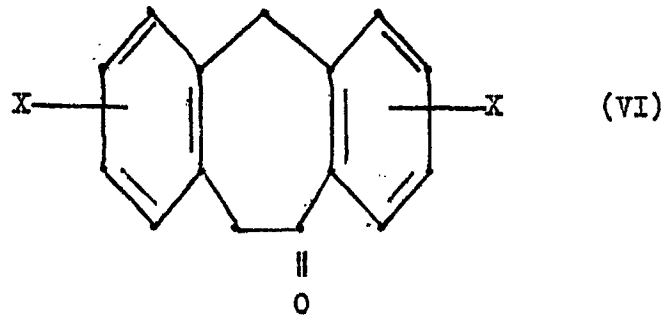
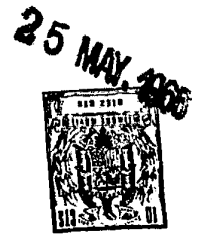
5. en la que los símbolos X se definen como anteriormente, por medio de un éster reactivo de fórmula general,



en la que R' y Z se definen como anteriormente.

10. Esta cuaternización se realiza en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria, o, más rápidamente, por un ligero caldeo.

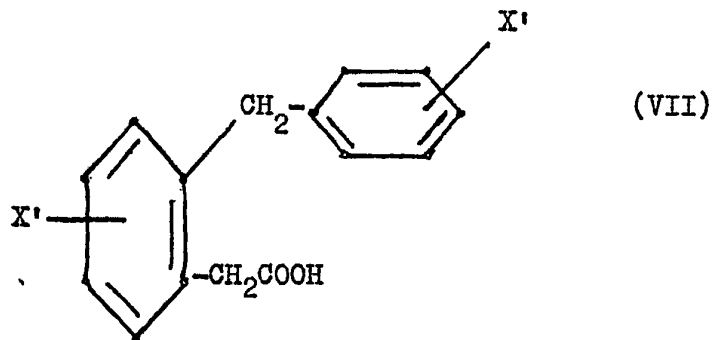
15. Los derivados del dibenzo(a,d)cicloheptadieno de fórmula general (IV) pueden obtenerse por acción del piridil-litio sobre un derivado del dibenzo(a,d)cicloheptadieno, de fórmula general,



en la que los símbolos X se definen como anteriormente.

Esta reacción se realiza ventajosamente en el éter, a una temperatura próxima a -70°C .

5. Las cetonas de fórmula general (VI) en la que uno de los símbolos X representa un átomo de hidrógeno y el otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcoholo, alcoholoxilo o alcoholitio, pueden obtenerse por ciclización de los
10. ácidos fenilacéticos sustituidos, de fórmula general,



- en la que uno de los símbolos X' representa un átomo de hidrógeno y el otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcoholo, alcoholoxilo o alcoholitio.
- 15.

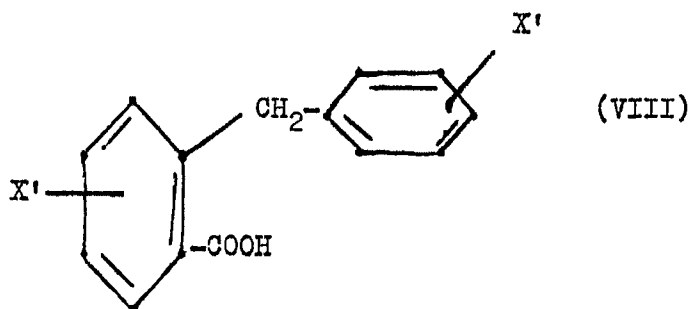
Esta ciclización se realiza ventajosamente calentando los productos de fórmula gene



ral (VII) en presencia de ácido polifosfórico o de sus ésteres, con preferencia a una temperatura comprendida entre 60 y 180°C.

5. Pueden también transformarse, de acuerdo con los métodos corrientes, los productos de fórmula general (VII) en los cloruros de ácido correspondientes y luego llevar a cabo la ciclización de estos últimos mediante una reacción de Friedel-Crafts, por medio, por ejemplo, del cloruro de aluminio en un disolvente tal como el sulfuro de carbono.
- 10.

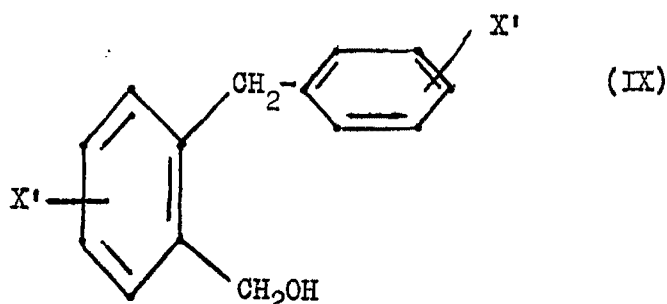
Los ácidos fenilacéticos sustituidos de fórmula general (VII) pueden prepararse - partiendo de los ácidos ortobencilbenzoicos, de fórmula general,



15. de acuerdo con los métodos conocidos de paso de un ácido a su homólogo superior.

Los ácidos de fórmula general (VIII) se esterifican primero por reacción con el alcohol metílico, y los ésteres obtenidos se reducen para dar los alcoholes de fórmula general,

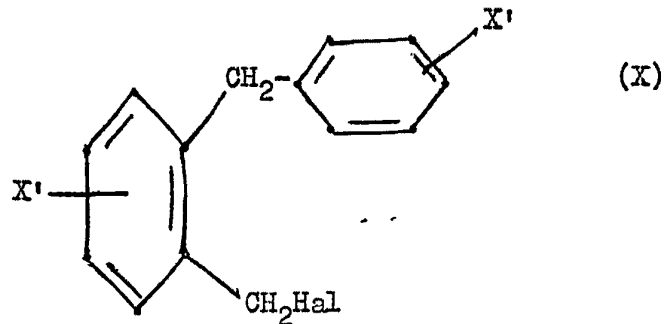
20.



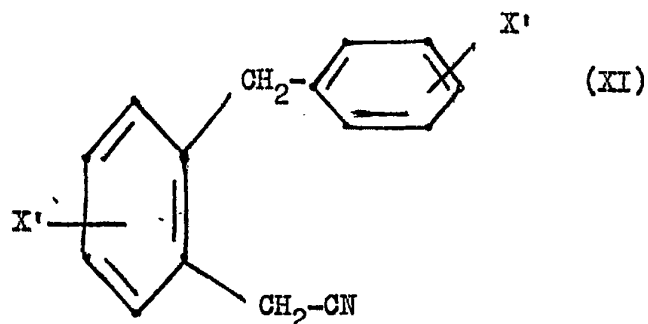


en la que los símbolos X' se definen como anteriormente.

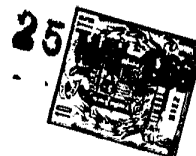
5. Estos alcoholes, tratados por un agente de halogenación conveniente, en especial por un agente de cloración como por ejemplo el cloruro de tionilo, dan los derivados halogenados de fórmula general,



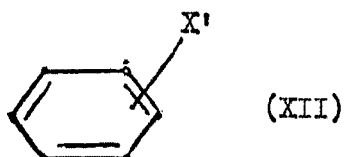
10. en la que -Hal representa un átomo de halógeno, en especial un átomo de cloro o de bromo. Bajo la acción de un cianuro alcalino, los derivados halogenados de fórmula general (X) dan los nitrilos de fórmula general,



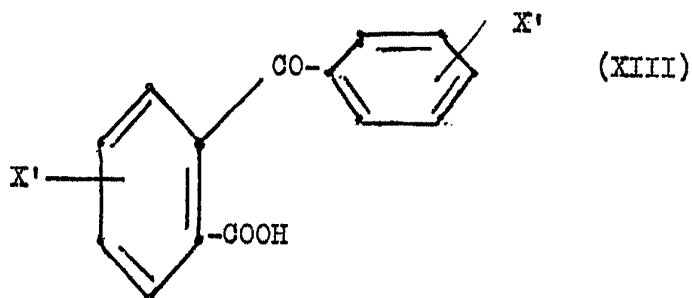
15. cuya hidrólisis conduce a los ácidos de fórmula general (VII).
- Los ácidos de partida de fórmula general (VIII) pueden prepararse de acuerdo con métodos en esencia conocidos. Un método preferente -



consiste en hacer reaccionar, en las condiciones de la reacción de Friedel y Crafts, el anhídrido ftálico o un anhídrido ftálico sustituido, con un compuesto de fórmula general,



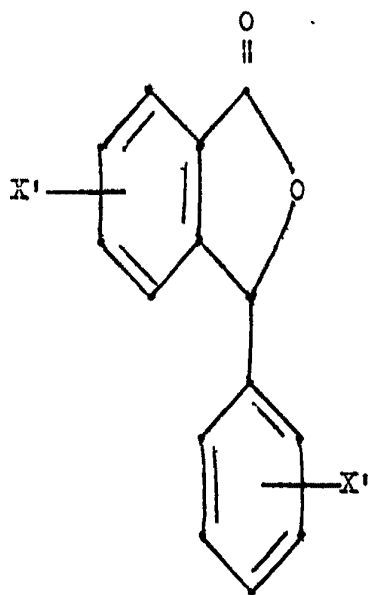
5. en la que X' se define como anteriormente, para formar un ácido orto-aroilbenzoico de fórmula general,



y luego, en reducir este último para obtener el ácido (VIII) deseado.

10. Este último estudio puede llevarse a cabo por procedimientos en esencia conocidos, - por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como el paladio, o bien por acción de un agente reductor tal como el cinc o medio amoniacal.

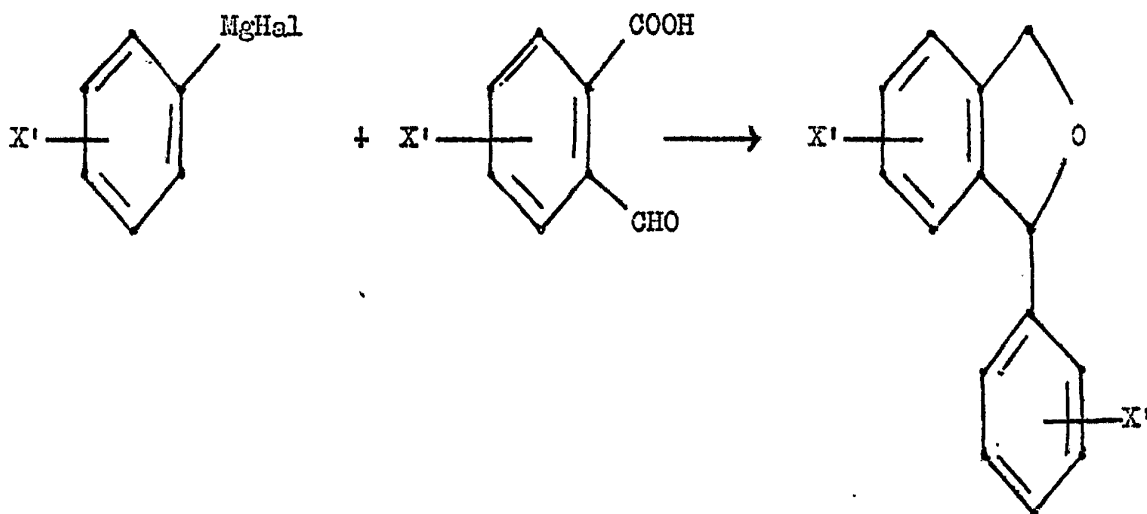
15. Los ácidos de fórmula (VIII) pueden prepararse también por reducción de "ftalidos" de fórmula general,



(XIV)

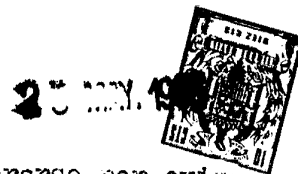
en la que los símbolos X' se definen como anteriormente; esta reducción puede llevarse a cabo por ejemplo mediante cinc en medio amoniacal; los ftaluros (14) - pueden a su vez prepararse como se esquematiza a con-

5. tinuación.



definiéndose como anteriormente los símbolos X'.

Las cetonas de fórmula general - (VI) en la que uno de los símbolos X representa un - átomo de hidrógeno y el otro un radical alcanosulfi-

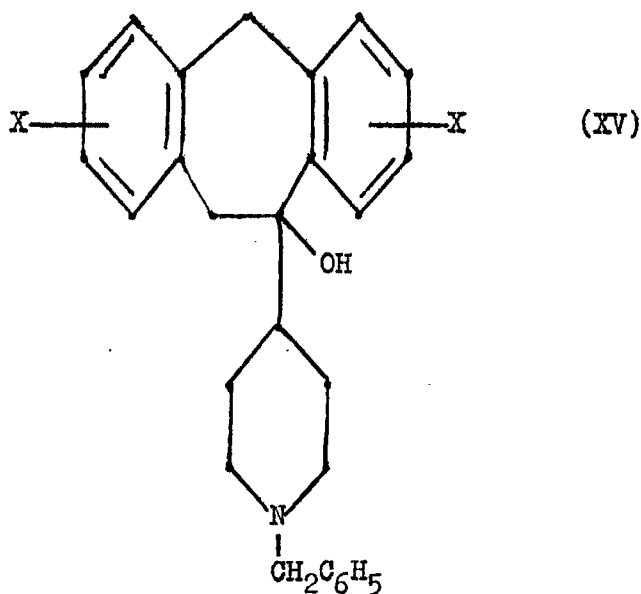


nilo o alcanosulfonilo, pueden prepararse por oxidación de los compuestos correspondientes de fórmula (VI) en la que uno de los símbolos X es un radical alcohilito. Esta oxidación puede realizarse por la acción de agua oxigenada en medio acético.

5.

b) Los derivados del dibenzo(a,d)cicloheptadieno de fórmula general (II) en la que R representa un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse, por ejemplo, por desbencilación de los derivados del dibenzo(a,d)cicloheptadieno, de fórmula general,

10.



en la que los símbolos X se definen como anteriormente.

15. Se procede en las condiciones corrientes de desbencilación, o sea, por hidrogenación catalítica en presencia de paladio sobre negro animal, en un alcohol como disolvente, bajo una presión de 50 a 100 bares, y a una temperatura comprendida entre 50 y 100°.



25

- Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como la destilación, la cristalización la cromatografía) o químicos (por ejemplo -
5. formación de sales, cristalización de éstas después de descomposición en medio alcalino). En estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente; la única condición es que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizable.
10. Los nuevos productos preparados de acuerdo con este invento, pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en sales de amonio cuaternarias.
- 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,
15. y se separa por filtración o decantación.
20. 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
25. ligero caldeo.
- Los nuevos productos de acuerdo con este invento, así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternario, tienen propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activos en especial
30. sobre el sistema nervioso central, como neurolépticos,



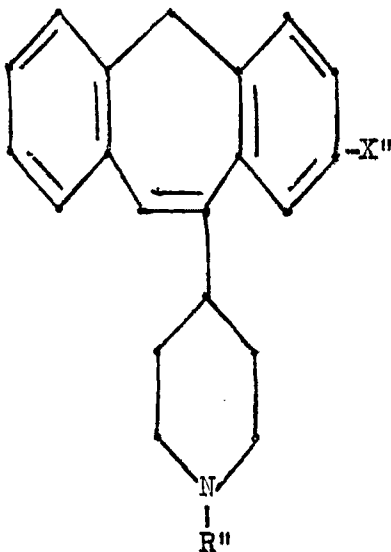
sedantes, tranquilizadores y antidepresores; tienen - también una buena actividad antihistamínica, antiserotonina, analgésica, espasmolítica y antiemética.

5. Para el empleo medicinal, pueden utilizarse los nuevos compuestos, bien al estado de base o bien al estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptables, o sea, atóxicas a las dosis de empleo.

10. 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, maleatos, teofilinacetatos, salicilatos, fenoltalinos, metileno bis- α -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

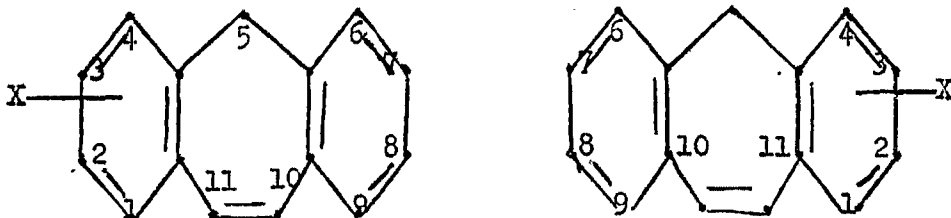
20. Como sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ésteres minerales u orgánicos, tales como los cloro-, bromo- o iodometilatos, -etilatos, -alilatos, o -bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

25. En el grupo de los compuestos de fórmula (I) deben mencionarse muy especialmente los de fórmula general,



- en la que X'' representa un átomo de hidrógeno o de cloro, o el radical metiltio, y R'' representa un radical alcohilo que tenga de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente metilo, un radical fenilalcohilo cuya
5. porción alcohilo contenga de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente bencilo, pudiendo hallarse eventualmente substituído el núcleo fenilo.

- Los Ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, indican de que modo puede ponerse en práctica este invento. La nomenclatura de
10. los productos utilizados en estos ejemplos, se funda en las representaciones siguientes:





25

X representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente. X representa un sustituyente.

EJEMPLO 1 -

5. Se calienta a reflujo, durante 75 minutos una solución de 12,3 g de hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en la mezcla constituida por 40 cc de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N y 120 cc de agua destilada.
10. Después del enfriamiento, la solución se alcaliniza con 30 cc de lejía de sosa 10N y el aceite que aparece se extrae tres veces con 420 cc en total de éter, y luego con 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporan. El residuo cristalizado obtenido (11,2 g) se disuelve en 80 cc de acetonitrilo hirviendo. Después de 16 horas de enfriamiento a 3°, los cristales formados se escurren, se lavan 2 veces con 20 cc en total de acetonitrilo helado, y se secan a presión reducida (2 cm de mercurio). Se obtienen 9,7 g de (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno que funde a 119-120°C.
15. El hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (que funde a 198°C), utilizado como materia prima, puede prepararse como sigue:
25. - Preparación de oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, según N.J. Leonard u otros, J. Am. Chem. Soc. 77, - 5081 (1,955).
30. - Preparación de 34,5 g de hidroxil-10 (piridil-4)-10 dibenzo (a,d)cicloheptadieno (P.F. = 218°), por -



- acción del piridil-4 litio, preparado partiendo de -
 126 g de bromo-4 piridina, sobre 83,2 g de oxo-10 di-
 benzo(a,d)cicloheptadieno, realizando la operación -
 en éter a -70°.
5. - Preparación de 41,8 g de bromuro de (hidroxi-10 -
 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridi-
 nio (P.F. = 236-238°), por acción de 145 g de bro-
 muro de metilo sobre 34,2 g de hidroxi-10(piridil-
 4)-10 dibenzo (a,d)cicloheptadieno, realizando la
 10. operación en acetonitrilo a 80°.
- Preparación de 24,6 g de hidroxi-10 (metil-1 pipe-
 ridil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F.= -
 198°), por hidrogenación a presión y temperatura
 ordinarias, en solución hidroetanólica, en presen-
 15. cia de platino Adams, de 41 g de bromuro de (hidro-
 xi-10 dibenzo(a,d)-cicloheptadienil-10)-4-metil-1
 piridinio.

EJEMPLO 2 -

- A una solución de 9,2 g de hidro-
 20. xi-10-(bencil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)ciclohep-
 tadieno, en 50 cc de ácido acético puro, se le aña-
 den 100 cc de agua destilada y luego 50 cc de una so-
 lución acuosa de ácido metanosulfónico 2N: La mez-
 25. cla de reacción homogénea, se calienta a reflujo du-
 rante 4 horas. Después del enfriamiento, la solución
 obtenida se diluye con 150 cc de agua destilada, y se
 alcaliniza con 80 cc de lejía de sosa 10N, el aceite
 que aparece se extrae 3 veces con 600 cc en total, -
 de éter. Los extractos orgánicos reunidos se secan
 30. sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El



- residuo obtenido (8,8 g) se disuelve en 37 cc de acetonitrilo hirviente. Después de 6 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan 2 veces con 15 cc en total de acetonitrilo helado y se secan a presión reducida (2 cm de mercurio). Se obtienen 7,4 g de (bencil-1 piperidil-4)-10-dibenzo (a,d)cicloheptatrieno que funde a 117-118°.

- El hidróxi-10 (bencil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede obtenerse del modo siguiente:
10. - Preparación de 30,8 g de bromuro de (hidróxi-10 - dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 bencil-1 piridinio, que funde a unos 270°, por acción de 17,2 g de bromuro de bencilo sobre 20 g de hidróxi-10 (piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, realizando la operación en acetonitrilo a reflujo.
15. - Preparación de 18,7 g de hidróxi-10 (bencil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 115-117°), por hidrogenación a presión y temperatura ordinarias, en solución hidrometanólica, en presencia de platino Adams, de 27 g de bromuro de (hidróxi-10 dibenzo(a,d)-cicloheptadienil-10)-4 - bencil-1 piridinio.

EJEMPLO 3 -

25. Se calienta a reflujo, durante 4 - horas, una solución de 8,7 g de hidróxi-10 (piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 120 cc de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N. Después de enfriamiento a 45°, la solución obtenida se alcaliniza con 100 cc de lejía de sosa 5N y luego se enfría has-
- 30.



- ta 25°. El aceite que se forma se extrae con 200 cc de cloruro de metileno. Después de lavado 2 veces con 200 cc en total de agua destilada, la solución clorometilénica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se
5. evapora. El residuo obtenido (7,7 g) se disuelve en 35 cc de acetonitrilo hirviente. Después de 24 horas de enfriamiento a 3°, los cristales aparecidos se escurren, se lavan 2 veces con 15 cc en total de acetonitrilo helado, y se secan a presión reducida (2 cm, de mercurio).
10. Se obtienen 6,05 g de (piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 138-139°.

- Se obtienen 16,8 g de hidroxil-10 - (piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, que funde a 250°C, por hidrogenación en autoclave, bajo una
15. presión de 100 bares, a 85°, en medio etanólico en presencia de paladio sobre negro animal, de 26,8 g - de hidroxil-10 (bencil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d) cicloheptadieno.

EJEMPLO 4 -

20. A una solución de 11,3 g de hidroxil-10 Δ (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 50 cc de ácido acético puro, se le añaden 100 cc de agua destilada y luego 50 cc de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. La mezcla
25. de reacción homogénea, se calienta a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento a 60°, la solución obtenida se vierte sobre la mezcla constituida por 150 g de hielo machacado y 80 cc de lejía de sosa 10N. El aceite formado, se extrae con 200 cc de cloruro de me
30. tileno. Después de lavarse 2 veces con 280 cc en to-



- tal de agua destilada, la solución clorometilénica - se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo obtenido (10 g) se disuelve en 65 cc de - óxido de isopropilo hirviente. Después de 20 horas -
5. de enfriamiento a 3°, los cristales formados se escurren, se lavan 2 veces con 20 cc en total de óxido de isopropilo helado, y se secan a presión reducida, (2 cm de mercurio). Se obtienen 9,1 g de Δ (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-47-10 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 127°.
10. El hidroxil-10 Δ (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-47-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno utilizado como materia prima, puede prepararse del modo siguiente:
15. - Preparación de 14,1 g de cloruro de (hidroxil-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 (metoxi-4 bencil)-1 piridinio que funde a unos 181-189°, por acción de 7 g de cloruro de metoxi-4 bencilo, sobre 10 g de hidroxil-10 (piridil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, realizando la operación en el acetonitrilo a reflujo.
20. - Preparación de 9,3 g de hidroxil-10 Δ (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-47-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 121-126°), por hidrogenación a temperatura ordinaria, a una presión de 50 bares, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 13,9 g de cloruro de (hidroxil-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 (metoxi-4 bencil)-1 piridinio.

EJEMPLO 5 -

30. Se calienta a reflujo, durante 75 -



- minutos, una solución de 1,27 g de metoxi-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 20 cc de una solución acuosa de ácido metanosulfónico N. La solución obtenida se alcaliniza después del enfriamiento, con 5 cc de lejía de sosa 10N. El aceite que se forma se extrae 2 veces con 60 cc en total de éter anestésico. Los extractos orgánicos reunidos, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo obtenido (1,2 g) se disuelve en 8 cc de óxido de isopropilo en ebullición. Al cabo de 17 horas de enfriamiento a 3°, los cristales formados se escurren, se lavan con 2 cc de óxido de isopropilo helado y se secan a presión reducida (2 cm de mercurio). Se obtienen 0,84 g de metoxi-2 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 131-132°.

El metoxi-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede obtenerse del modo siguiente:

- 20. - Preparación de ácido (metoxi-4 benzil)-2 benzoico, según LIN-CHE-KIN; A.Ch. 13, 317 (1.940).
- Preparación de 324 g de ácido (metoxi-4 benzil)-2 benzoico (P.F. = 111-112°), por hidrogenación de 350 g de ácido (metoxi-4 benzil)-2 benzoico bajo 40 kg de hidrógeno a 70° en el metanol, en presencia de paladio sobre negro animal.
- 25. - Preparación de 324 g de (metoxi-4 benzil)-2 benzoato de metilo (P.E._{0,3} = 150-160°), por esterificación de 324 g de ácido (metoxi-4 benzil)-2 benzoico con metanol en presencia de ácido sulfúrico.
- 30. - Preparación de 278,7 g de alcohol (metoxi-4 benzil)-2



- bencílico (P.E._{0,2} = 170-180°), por reducción de -
324 g de (metoxi-4 bencil)-2 benzoato de metilo por
el hidruro de aluminio y litio en el tetrahidrofuro-
ano anhidro.
5. - Preparación de 298 g de cloruro de (metoxi-4 ben-
cil)-2 bencilo (P.E._{0,7} = 150-158°), por acción -
de 165,5 g de cloruro de tionilo sobre 278,7 g de
alcohol (metoxi-4 bencil)-2 bencílico.
- 101 - Preparación de 266,7 g de (metoxi-4 bencil)-2 feni-
lacetonitrilo (P.F. = 65°), por acción de 94 g de
cianuro potásico sobre 298 g de cloruro de (metoxi-4
bencil)-2 bencilo en el etanol a reflujo.
- Preparación de 196 g de ácido (metoxi-4 bencil)-2
fenilacético (P.F. = 70°) por acción de la potasa
15. en solución hidroetanólica sobre 266,7 g de (meto-
xi-4 bencil)-2 fenilacetoneitrilo.
- Preparación de 80 g de metoxi-2 oxo-11 dibenzo(a,d)
cicloheptadieno, (P.F. = 82-84°) por acción de una
mezcla de ácido ortofosfórico y de anhídrido fosfó-
rico sobre 154 g de ácido (metoxi-4 bencil)-2 feni-
20. lacético.
- Preparación de 16,3 g de metoxi-2 hidróxi-11 (piri-
dil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 226°)
por acción del piridil-4 litio preparado partiendo
de 39,5 g de bromo-4 piridina, sobre 29,8 g de me-
25. toxi-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, que fun-
de a 82-84° realizándose la operación en el éter a
-70°C.
- Preparación de 3,15 g de bromuro de (metoxi-2 hidro-
30. xi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 -



- piridinio (P.F. = 238-241°) (solvatado por 1 mol de acetoni-
trilo, funde a 190-195°), por acción de 26 g de bromuro de metilo sobre 3 g de metoxi-2 hidroxil-
(piridil-4)-il dibenzo(a,d)cicloheptadieno, realizándose la operación en el acetoni-
trilo a 80°C.
5. Preparación de 1,20 g de metoxi-2 hidroxil-(metil-
piperidil-4)-il dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. =
170°) por hidrogenación a presión y temperatura or-
dinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de
10. platino Adams, de 2,26 g de bromuro de (metoxi-2 -
hidroxil-il dibenzo(a,d)cicloheptadienil-il)-4 metil-
piridinio.

EJEMPLO 6 -

- Se calienta a reflujo, durante 3 ho-
ras, una solución de 10,2 g de metoxi-2 hidroxil-
15. [(metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4]-il dibenzo(a,d)ciclo-
heptadieno con la mezcla constituida por 50 cc de áci-
do acético, 100 cc de agua destilada y 50 cc de ácido
metanosulfónico acuoso 2N.
20. Después del enfriamiento, la mezcla
de reacción se trata con 100 cc de agua destilada, -
400 g de hielo, 250 cc de éter y 150 cc de lejía de -
sosa 10N. La solución acuosa decantada se lava con -
250 cc de éter. Los extractos etéreos reunidos se se-
can sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. -
25. El residuo oleoso (9,8 g), disuelto en 70 cc de etanol,
se trata con una solución de 2,6 g de ácido fumárico
en 50 cc de etanol. Se añaden a continuación 120 cc
de éter. Después de 17 horas de enfriamiento a 3°C,
30. los cristales formados se escurren, se lavan dos veces



- con 40 cc en total de una mezcla éter-etanol (1/1 en volúmen) y luego con 30 cc de éter y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 11,6 g de fumarato de metoxi-2 Δ (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4 γ -11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 178-181°C.

El metoxi-2 hidroxil-11 Δ (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4 γ -11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:

10. - Preparación de metoxi-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 226°C) como se describe en el ejemplo 5.
- Preparación de 19,7 g de cloruro de (hidroxil-11 metoxi-2 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 (metoxi-4 bencil)-1 piridinio (P.F. = 170-190°C) por acción de 9,1 g de cloruro de metoxi-4 bencilo sobre 13,3 g de metoxi-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en acetonitrilo a reflujo.
- 15.
- Preparación de 11,4 g de metoxi-2 hidroxil-11 Δ (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4 γ -11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 151-152°C) por hidrogenación bajo una presión de 50 bares, a temperatura ordinaria, en medio hidroetanólico, en presencia de platino - Adams, de 19 g de cloruro de (hidroxil-11 metoxi-2 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 (metoxi-4 bencil)-1
- 20.
25. piridinio.

EJEMPLO 7 -

- Se calienta a reflujo durante 4 horas, una solución de 12,9 g de metiltio-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno,
- 30.



en 300 cc de ácido metanosulfónico acuoso N. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trata con 80 cc de lejía de sosa 10N y 250 cc de éter. La solución acuosa decantada, se lava con 250 cc de éter. -

5. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo obtenido (12,2 g) se disuelve en 35 cc de acetonitrilo - hirviendo. Después de 5 horas de enfriamiento a 3°C, los cristales formados se escurren, se lavan dos veces con 14 cc en total de acetonitrilo helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 10,95 g de metiltio-2 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno que funde a 106-107°C.

El metiltio-2 hidroxil-11 (metil-1

15. piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse como sigue:
- Preparación de 28 g de metiltio-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 244-245°C) por acción del piridil-4 litio, preparado -
20. partiendo de 63,2 g de bromo-4 piridina, sobre 50,8 g de metiltio-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno realizándose la operación en éter a -70°C.
- Preparación de 23,2 g de bromuro de (metiltio-2 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1
25. piridinio (P.F. = 208-212°C) por acción de 130 g - de bromuro de metilo sobre 20 g de metiltio-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, - en el acetonitrilo a 80°C.
- Preparación de 13,9 g de metiltio-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno
- 30.



- (P.F. = 131-132°C) por hidrogenación a una presión - de 60 bares, a temperatura corriente, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 20 g de bromuro de (metiltio-2 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio.
- 5.

El metiltio-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, que funde a 104°C utilizado en esta preparación, puede a su vez prepararse procediendo como para el metoxi-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, pero partiendo de ácido (metiltio-4 benzil)-2 benzoico o pasando por la sucesión de productos siguientes:

10.

- Acido (metiltio-4 benzil)-2 benzoico, que funde a 129°C
- 15. - (Metiltio-4 benzil)-2 benzoato de metilo
- Alcohol (metiltio-4 benzil)-2 benzílico que funde a 70°C.
- Cloruro de (metiltio-4 benzil)-2 benzilo
- (Metiltio-4 benzil)-2 fenilacetnitrilo que funde a 75-76°C.
- 20. - Acido (metiltio-4 benzil)-2 fenilacético, que funde a 138°C.

que se cicliza en metiltio-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno por caldeo en presencia de una mezcla de ácido ortofosfórico y de anhídrido fosfórico.

25.

EJEMPLO 8 -

Se calienta a reflujo durante 4 horas, una solución de 5,5 g de metiltio-2 hidroxil-11 (etil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno - en 120 cc de ácido metanosulfónico acuoso N. Después

30.



- de tratarse como en el ejemplo anterior, se obtienen 5,2 g de producto, que se tratan con 1,8 g de ácido - fumárico disuelto en 40 cc de etanol. Después del en friamiento y aislamiento habitual, se obtienen 5,3 g
5. de fumarato de metiltio-2 (etil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno que funde a 178-181°C.

El metiltio-2 hidróxi-11 (etil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:

10. - Preparación de 9,5 g de bromuro de (metiltio-2 hidróxi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 etil-1 piridinio (P.F. = 190-195°C) por acción de 8,4 g de bromuro de etilo sobre 7,8 g de metiltio-2 hidróxi-11 (piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (preparado como se indicó en el ejemplo anterior) operando en el - acetónitrilo a 80°C.

- Preparación de 4,89 g de metiltio-2 hidróxi-11 (etil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 108-109°C), por hidrogenación de 7
20. g de bromuro de (metiltio-2 hidróxi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 etil-1 piridinio, bajo una presión de 60 bares, a la temperatura ordinaria, en medio hidroetanólico en presencia de platino Adams.

EJEMPLO 9 -

25. En 70 cc de ácido metanosulfónico, acuoso 2N, diluidos con 200 cc de agua destilada, se calientan a reflujo, durante 2 horas, 15 g de cloro-2 hidróxi-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno. Después del tratamiento habitual, se obtienen 13,8 g de un producto bruto que se disuelven -
- 30.



en 40 cc de óxido de isopropilo hirviendo. Después del enfriamiento y aislamiento habitual de los cristales formados, se obtienen 10,5 g de cloro-2 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 96-97°C.

5. El cloro-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:
- 10. - Preparación de 40 g de cloro-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 238°C), por acción del piridil-4 litio, preparado partiendo de 92,5 g de bromo-4 piridina, sobre 70 g de cloro-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en éter a -70°C.
 - 15. - Preparación de 24,6 g de bromuro de (cloro-2 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 214-220°C), por acción de 86 g de bromuro de metilo sobre 20 g de cloro-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en acetonitrilo a 80°C.
 - 20. - Preparación de 16,9 g de cloro-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 23-240°C), por hidrogenación a presión y a temperatura ordinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, del bromuro de (cloro-2 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio anterior.

30. El cloro-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, que funde a 104°C, utilizado en esta preparación, puede prepararse procediendo como para el metoxi-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, pero



partiendo de ácido (cloro-4 bencil)-2 benzoico, (P.F. = 130°C) y pasando sucesivamente por los productos siguientes:

- 5. - (Cloro-4 bencil)-2 benzoato de metilo que destila a 170-175°C a una presión reducida a 0,3 mm de mercurio
- Alcohol (cloro-4 bencil)-2 bencilico, que destila a 180-184°C, a una presión reducida a 0,35 mm de mercurio
- 10. - Bromuro de (cloro-4 bencil)-2 bencilo, que funde a 58°C
- (Cloro-4 bencil)-2 fenilacetnitrilo, que destila a 168-170°C a una presión reducida a 0,3 mm de mercurio
- 15. - Acido (cloro-4 bencil)-2 fenilacético que funde a 140°C, que se cicliza, a cloro-2 oxo-11 dibenzo(a,d) cicloheptadieno, por caldeo en presencia de una mezcla de ácido ortofosfórico y de anhídrido fosfórico.

EJEMPLO 10 -

- 20. Se calienta a reflujo durante 4 horas, una solución de 9,6 g de cloro-2 hidroxil-11 (bencil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 45 cc de ácido acético, 30 cc de agua destilada y 40 cc de ácido metanosulfónico acuoso 2N. Después del
- 25. tratamiento habitual, el producto bruto obtenido se -
recristaliza en acetonitrilo. Después del aislamiento habitual, se obtienen 6,37 g de cloro-2 (bencil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 152-153°C.
- 30. El cloro-2 hidroxil-11 (bencil-1 pi



peridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:

5. - Preparación de 18,4 g de bromuro de (cloro-2 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 bencil-1 piridinio (P.F. = 195-205°C), por acción de 8,55 g de bromuro de bencilo sobre 12,9 g de cloro-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en acetonitrilo a reflujo.
10. - Preparación de 9,8 g de cloro-2 hidroxil-11 (bencil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 230-235°C), por hidrogenación, a presión y temperatura ordinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 17,3 g de bromuro de (cloro-2 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 bencil-1 piridinio.
- 15.

EJEMPLO 11 -

20. Se calienta a reflujo, durante 5 - horas, una solución de 17,9 g de cloro-2 hidroxil-11 - [(metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4]-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 90 cc de ácido acético y 200 cc de ácido metanosulfónico acuoso N. Después del tratamiento habitual, se obtienen 15 g de producto bruto que se - tratan con una solución de 4,1 g de ácido fumárico en 150 cc de etanol. Después del aislamiento habitual de
25. los cristales formados se obtienen 12,4 g de fumarato de cloro-2 [(metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4]-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 220-222°C.

30. El cloro-2 hidroxil-11 [(metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4]-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:



5. - Preparación de 21,6 g de bromuro de (cloro-2 hidroxi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 (metoxi-4 bencil)-1 piridinio (P.F. = 250-255°C), por acción de 11,7 g de bromuro de metoxi-4 bencilo sobre 14,45 g de cloro-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en acetonitrilo, a reflujo.
10. - Preparación de 18,1 g de cloro-2 hidroxil-11 (metoxi-4 bencil)-1 piperidil-4-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (aceite bruto), por hidrogenación a presión y temperaturas ordinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 20,5 g de bromuro de (cloro-2 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 (metoxi-4 bencil)-1 piridinio.
15. EJEMPLO 12 -
20. Se calienta a reflujo, durante 3 horas, una solución de 29,3 g de bromo-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 300 cc de ácido metanosulfónico acuoso N. Después del tratamiento habitual, se obtienen 28,2 g de producto bruto que se recrystalizan en la mezcla formada por 100 cc de etanol y 40 cc de agua destilada. Después del aislamiento habitual, se obtienen 25,7 g de bromo-2 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 108-109°C.
25. El bromo-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:
30. - Preparación de 40,7 g de bromo-2 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 263°C),



- por acción del piridil-4 litio preparado partiendo -
de 79 g de bromo-4 piridina sobre 71,8 g de bromo-2
oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en éter a -70°C.
5. - Preparación de 48,1 g de bromuro de (bromo-2 hi-
droxi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1
piridinio (P.F. = 231-234°C) por acción de 70 g -
de bromuro de metilo sobre 40 g de bromo-2 hidro-
xi-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno,
en el acetonitrilo a 80°C.
10. - Preparación de 24,7 g de bromo-2 hidroxil-11 (me-
til-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno
(P.F. = 234°C), por hidrogenación a una presión -
de 50 bares, a la temperatura ordinaria, en medio
hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de
15. 34,2 g de bromuro de (bromo-2 hidroxil-11 dibenzo
(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio.
- El bromo-2 oxo-11 dibenzo(a,d)ci-
cloheptadieno que funde a 106°C, utilizado en esta -
preparación, puede a su vez prepararse como el cloro-2
20. oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, pero partiendo -
de ácido (bromo-4 bencil)-2 benzoico y pasando por la
sucesión de los productos siguientes:
- (Bromo-4 bencil)-2 benzoato de metilo, que funde a
56°C
25. - Alcohol (bromo-4 bencil)-2 bencílico (P.E._{0,2} = 165-
167°C
- Bromuro de (bromo-4 bencil)-2 bencilo que funde a
72°C
- (Bromo-4 bencil)-2 fenilacetónitrilo (P.E._{0,5} = 175-
30. 178°C)



- Acido (bromo-4 bencil)-2 fenilacético que funde a 166°C, que se cicliza por caldeo en presencia de ácido ortofosfórico y de anhídrido fosfórico.

EJEMPLO 13 -

5. Se calienta a reflujo durante 150 minutos, una solución de 10 g de metil-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 200 cc de ácido metanosulfónico acuoso 0,5 N. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trata con 20 cc de lejía de sosa 10N y 150 cc de éter.
10. La solución acuosa decantada se extrae tres veces con 450 cc de éter en total. Los extractos etéreos reunidos se lavan dos veces con 200 cc en total de agua destilada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan. El residuo (9,6 g) se disuelve en 30 cc de hexano hirviente. Después de 30 minutos de enfriamiento a 5°C, los cristales formados se escurren, se lavan con 5 cc de hexano helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 8,54 g de
20. metil-2 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 100-101°C.
- El metil-2 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:
25. - Preparación de 12,4 g de metil-2 hidroxil-11 (piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 240-241°C), por acción del piridil-4 litio, preparado partiendo de 23,7 g de bromo-4 piridina, sobre 16,65 g de metil-2 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, trabajando en el
30. éter a -70°C.

327148

- 33 -



5. - Preparación de 14,25 g de bromuro de (metil-2 hidroxi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 220-222°C), por la acción de 30 g - de bromuro de metilo sobre 12,2 g de metil-2 hidroxi-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en acetoni-trilo a 80°C.
10. - Preparación de 10,1 g de metil-2 hidroxi-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 217-219°C), por hidrogenación a presión y temperatura ordinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 14 g de bromuro de (metil-2 hidroxi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio.
15. El metil-2 oxo-11 dibenzo(a,d)ciclo heptadieno que funde a 65°C, utilizado en esta preparación, puede a su vez prepararse procediendo como pa-ra los demás productos del mismo tipo anteriormente - descritos, pero partiendo de alcohol (metil-4 bencil)-2 bencílico y pasando por los productos intermedios si-guientes:
20. - bromuro de (metil-4 bencil)-2 bencilo que funde a 64°C
- (metil-4 bencil)-2 fenilacetnitrilo que funde a - 40°C
- ácido (metil-4 bencil)-2 fenilacético que funde a 124°C que se cicliza al estado de metil-2 oxo-11 -
25. dibenzo(a,d)cicloheptadieno, por caldeo en presen-cia de ácido polifosfórico.

EJEMPLO 14 -

30. Se calienta a reflujo durante 150 minutos, una solución de 0,8 g de cloro-3 hidroxi-11



327148

- (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 20 cc de ácido metanosulfónico acuoso 0,5 N. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trata con 15 cc de agua destilada, 7 cc de lejía de sosa 10N y 50 cc de éter. La solución acuosa decantada se extrae 2 veces con 100 cc de éter en total. Los extractos etéreos reunidos se lavan 2 veces con 30 cc de agua destilada, en total, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo cristalizado (0,75 g) se recrystaliza en 5 cc de acetonitrilo. Se obtienen 0,61 g de cloro-3 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, que funde a 147°C.

- El cloro-3 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:
15. - Preparación de 8,7 g de cloro-3 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 255°C), por acción del piridil-4 litio, preparado partiendo de 11,9 g de bromo-4 piridina, sobre 9,1 de cloro-3 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, operando en éter a -70°C.
20. - Preparación de 2,25 g de bromuro de (cloro-3 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 220-230°C), por acción de 3 g. de bromuro de metilo sobre 2 g de cloro-3 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en acetonitrilo a 80°C.
25. - Preparación de 1,1 g de cloro-3 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 153°C), por hidrogenación a presión y temperatura ordinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de -
- 30.

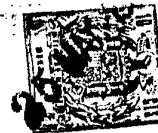


platino Adams, de 1,83 g de bromuro de (cloro-3 hidroxi-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piperidino.

- El cloro-3 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno que funde a 130°C, utilizado en esta -
5. preparación, puede a su vez obtenerse, procediendo - como para los demás productos del mismo tipo, antes descritos, pero partiendo del bromuro de fenilmagnesio y de anhídrido ftálico, y pasando por los productos intermedios.
10. - ácido (cloro-3 benzoyl)-2 benzoico, que funde a - 160°C.
- ácido (cloro-3 bencil)-2 benzoico, que funde a - 105°C.
15. - (Cloro-3 bencil)-2 benzoato de metilo (P.F._{0,25} = 149-150°C).
- alcohol (cloro-3 bencil)-2 bencílico (P.E._{0,3} = 162-164°C)
- bromuro de (cloro-3 bencil)-2 bencilo
20. - (cloro-3 bencil)-2 fenilacetónitrilo, que funde a 56-57°C.
- ácido (cloro-3 bencil)-2 fenilacético, que funde a 87-88°C.
- que se cicliza al estado de cloro-3 oxo-11 dibenzo
25. (a,d)cicloheptadieno, por caldeo en presencia de ácido polifosfórico.

EJEMPLO 15 -

- 0,8 g de cloro-4 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, -
30. tratados como en el ejemplo 21, dan 0,75 g de un pro



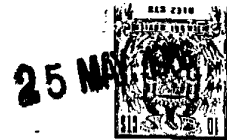
ducto bruto que, después de recristalización en 2 cc de acetonitrilo, proporciona 0,51 g de cloro-4 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno que funde a 127°C.

5. El cloro-4 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:
- Preparación de 1,75 g de cloro-4 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 218°C), por acción del piridil-4 litio, preparado partiendo de 7,9 g de bromo-4 piridina, sobre 6,1 g de cloro-4 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, operando en éter a -70°C.
 - Preparación de 1,35 g de bromuro de (cloro-4 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 250-252°C), por acción de 2,5 g de bromuro de metilo sobre 1,5 g de cloro-4 hidroxil-11 (piridil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en acetonitrilo a 80°C.
- 10.
- 15.
20. - Preparación de 0,77 g de cloro-4 hidroxil-11 (metil-1 piperidil-4)-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 212°C), por hidrogenación a temperatura y presión ordinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 1,07 g de bromuro de (cloro-4 hidroxil-11 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-11)-4 metil piridinio.
- 25.

30. El cloro-4 oxo-11 dibenzo(a,d)cicloheptadieno que funde a 112°C, utilizado en esta preparación, puede a su vez obtenerse del modo siguiente:



- Preparación de 59,1 g de (cloro-2 fenil)-3 ftalida (P.F. = 111-112°C), por acción del bromuro de (cloro-2 fenil) magnesio en el tetrahidrofurano sobre 82,5 g - de ácido formil-2 benzoico.
- 5. - Preparación de 82,6 g de ácido (cloro-2 bencil)-2 benzoico (P.F. = 133°C), por reducción de 87 g de (cloro-2 fenil)-3 ftalida por cincen polvo, en medio amoniacal.
- Preparación de 88,7 g de (cloro-2 bencil)-2 benzoato de metilo (P.E._{0,1} = 140-145°C) por acción del metanol a reflujo en presencia de ácido sulfúrico, sobre 94 g de ácido (cloro-2 bencil)-2 benzoico.
- 10. - Preparación de 29,9 g de alcohol (cloro-2 bencil)-2 bencílico (P.F. = 75-76°C), por reducción por el hidruro de aluminio y litio en éter anhidro, de 34,6 g de (cloro-2 bencil)-2 benzoato de metilo.
- Preparación de 85,7 g de bromuro de (cloro-2 bencil)-2 bencilo (P.E._{0,05} = 138-140°C), por acción del ácido bromhídrico acuoso al 48%, a reflujo, sobre 78 g de alcohol (cloro-2 bencil)-2 bencílico.
- 15. - Preparación de 21 g de [(cloro-2 bencil)-2 fenil] acetonitrilo (P.F. = 64°C), por acción de cianuro potásico, en medio hidroetanólico a reflujo, sobre 30,5 g de bromuro de (cloro-2 bencil)-2 bencilo.
- 20. - Preparación de 40,9 g de ácido [(cloro-2 bencil)-2 fenil] acético (P.F. = 102°C) por hidrólisis, en medio hidroetanólico a reflujo en presencia de potasa, de 41 g de [(cloro-2 bencil)-2 fenil] acetonitrilo.
- Preparación de 14 g de cloruro de [(cloro-2 bencil)-2 fenil] acetilo, bruto, por acción de 6,3 g de
- 25. - Preparación de 40,9 g de ácido [(cloro-2 bencil)-2 fenil] acético (P.F. = 102°C) por hidrólisis, en medio hidroetanólico a reflujo en presencia de potasa, de 41 g de [(cloro-2 bencil)-2 fenil] acetonitrilo.
- 30. - Preparación de 14 g de cloruro de [(cloro-2 bencil)-2 fenil] acetilo, bruto, por acción de 6,3 g de



cloruro de tionilo sobre 13 g de ácido Δ (cloro-2 bencil)-2 fenil] acético en solución bencénica.

5. - Preparación de 8,8 g de cloro-4 oxo-11 dibenzo(a,d) cicloheptadieno (P.F. = 112°C), por acción del cloruro de aluminio sobre 13,6 g de cloruro de Δ (cloro-2 bencil)-2 fenil] acetilo en solución en sulfuro de carbono.

EJEMPLO 16 -

10. Durante 3 horas se calienta a reflujo una solución de 1,4 g de cloro-2 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno bruto en 40 cc de ácido metanosulfónico acuoso 0,5 N. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con 50 cc de agua destilada y se extrae 3 veces con 150 -
15. cc de éter en total. La solución acuosa ácida obtenida se trata con 15 cc de lejía de sosa 10N y se extrae 5 veces con 250 cc de éter en total. Los extractos -
20. etéreos reunidos se lavan 4 veces con 160 cc de agua destilada en total, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo (1,05 g) se recristaliza en 10 cc de acetonitrilo. Se obtienen 0,9 g -
25. de cloro-2 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno (P.F. = 134-136°C). Después de una nueva cristalización en acetato de etilo, se obtienen 0,7 g

El cloro-2 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno bruto, puede prepararse del modo siguiente:

30. - Preparación de 3,3 g de cloro-2 hidroxil-10 (piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 250°C),

327148⁻³⁹⁻

25 MAY



por acción de piridil-4 litio, preparado a partir de 7,9 g de bromo-4 piridina, sobre 6 g de cloro-2 oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, trabajando en éter a -70°C.

5. - Preparación de 3,6 g de bromuro de (cloro-2 hidroxil-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 247-149°C), por acción de 5,6 g de bromuro de metilo sobre 3,75 g de cloro-2 hidroxil-10 (piridil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en acetonitrilo a 80°C.
10. - Preparación de 1,55 g de cloro-2 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno bruto (P.F.= 154-155°C), por hidrogenación a presión y temperatura ordinarias, en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 2,6 g de bromuro de (cloro-2 hidroxil-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio.
20. El cloro-2 oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno que funde a 146-147°C utilizado en esta preparación, puede a su vez prepararse como los demás productos del mismo tipo antes descritos, pero partiendo de bromuro de fenilmagnesio y de ácido formil-2 - cloro-5 benzoico y pasando antes por los productos intermedios siguientes:
 25. - fenil-3 cloro-6 ftalida que funde a 94°C.
 - ácido bencil-2 cloro-5 benzoico, que funde a 128-129°C.
 - bencil-2 cloro-5 benzoato de metilo (P.E._{0,2} = 155-157,5°C).
30. - alcohol bencil-2 cloro-5 bencílico (P.E._{0,15} = 146-

327148

- 40 -

25



148°C.

- bromuro de bencil-2 cloro-5 bencilo que funde a 52°C.

- (bencil-2 cloro-5 fenil) acetonitrilo que funde a 35°C

5.

- ácido (bencil-2 cloro-5 fenil) acético que funde a 114,5-116°C.

que se cicliza al estado de cloro-2 oxo-10 dibenzo(a, d)cicloheptadieno, por caldeo en presencia de ácido polifosfórico.

10.

EJEMPLO 17

- Durante 4 horas se calienta a reflujo una solución de 1,03 g de cloro-3 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en 28 cc de ácido metanosulfónico acuoso 0,5N. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trata con 50 cc de agua destilada, 30 cc de cloruro de metileno y 15 cc de lejía de sosa 10N. La solución acuosa decantada se extrae seis veces por 180 cc en total de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se lavan 4 veces con 120 cc en total de agua destilada, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo cristalizado (0,95 g) se recristaliza en 5 cc de etanol. Se obtiene 0,6 g de cloro-3 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno, que funde a 139-140°C.

20.

25.

El cloro-3 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, puede prepararse del modo siguiente:

30.

- Preparación de 3,3 g de cloro-3 hidroxil-10 (piridil-4):



- 10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 250°C), por acción del piridil-4 litio, preparado partiendo de 11,8 g de bromo-4 piridina, sobre 9 g de cloro-3 oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, operando en éter a -70°C.
5. - Preparación de 4,7 g de bromuro de (cloro-3 hidroxil-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 206°C), por acción de 6 g de bromuro de metilo sobre 4 g de cloro-3 hidroxil-10 (piridil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en el acetonitrilo a 80°C.
10. - Preparación de 1,25 g de cloro-3 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 169-170°C), por hidrogenación, a presión y temperatura ordinarias, en medio hidroetánico, en presencia de platino Adams, de 2,53 g de bromuro de (cloro-3 hidroxil-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio.

El cloro-3 oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno que funde a 96-97°C, utilizado en esta preparación, puede a su vez prepararse, como los demás productos del mismo tipo antes descrito, pero partiendo de ácido bencil-2 cloro-4 benzoico y pasando por los productos intermedios siguientes:

20. - bencil-2 cloro-4 benzoato de metilo (P.E._{0,3} = 147-152°C)
25. - alcohol bencil-2 cloro-4 bencílico (P.E._{0,15} = 153-155°C)
- bromuro de bencil-2 cloro-4 bencilo (P.E._{0,15} = 148,5-150°C).
30. - (bencil-2 cloro-4 fenil) acetonitrilo que funde a 74-76°C.



- Acido (bencil-2 cloro-4 fenil) acético que funde a 157-158°C.

que se ciclizan al estado de cloro-3 oxo-10 dibenzo(a, d)cicloheptadieno, por caldeo en presencia de ácido -
5. polifosfórico.

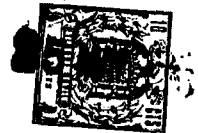
EJEMPLO 18 -

- Durante 150 minutos se calienta a reflujo una solución de 2,1 g de cloro-1 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno
10. bruto en 50 cc de ácido metanosulfónico acuoso 0,5N. Después del enfriamiento la mezcla de reacción se trata con 100 cc de éter y 20 cc de lejía de sosa 2N. - La solución acuosa decantada se extrae 3 veces con - 150 cc de éter en total. Los extractos etéreos reunidos se lavan 4 veces con 100 cc en total de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo (2 g) se recrystaliza en 30 cc de acetonitrilo. Se obtienen 1,7 g de cloro-1 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno (P.F. =
15. 149°C) que, después de recrystalización en etanol y
20. luego en acetato de etilo, funde a 156°C.

El cloro-1 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:

25. - Preparación de 3,5 g de cloro-1 hidroxil-10 piridil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 258°C), por acción del piridil-4 litio, preparado partiendo de 11 g de bromo-4 piridina sobre 8,5 g de cloro-1 oxo-10 - dibenzo(a,d)cicloheptadieno, operando en éter a -70°C.
30. - Preparación de 3,65 g de bromuro de (cloro-1 hidro

327148⁻⁴³⁻



- xi-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 277°C) por acción de 5,9 g de bromuro de metilo sobre 3,4 g de cloro-1 hidroxil-10 (piridil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en el acetonitrilo a 80°C.
5. - Preparación de 1,8 g de cloro-1 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno bruto (P.F. = 188-190°C), por hidrogenación a presión y temperatura ordinarias en medio hidroetanólico, en presencia de platino Adams, de 3,5 g de bromuro de (cloro-1 hidroxil-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio.
10. El cloro-1 oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno que funde a 142°C, utilizado en esta preparación, puede a su vez prepararse como los demás productos del mismo tipo antes descrito, pero partiendo de cloro-7 ftalida y pasando por los productos intermedios siguientes:
15. - bromo-3 cloro-7 ftalida que funde a 93°C.
20. - ácido formil-2 cloro-6 benzoico que funde a 183-184°C.
- fenil-3 cloro-7 ftalida que funde a 88°C.
- ácido bencil-2 cloro-6 benzoico que funde a 133-134°C
25. - bencil-2 cloro-6 benzoato de metilo (P.E._{0,15} = 141-150°C
- alcohol bencil-2 cloro-6 bencílico que funde a 65-66°C.
- bromuro de bencil-2 cloro-6 bencilo (P.E._{0,1} = 135-144°C)
30. -(bencil-2 cloro-6 fenil) acetonitrilo (P.E._{0,1} = 145-162°C).



- ácido (bencil-2 cloro-6 fenil) acético que funde a 132°C.

que se cicliza al estado de cloro-1 oxo-10 dibenzo(a, d)cicloheptadieno, por caldeo en presencia de ácido -

5. polifosfórico.

EJEMPLO 19 -

- Durante 150 minutos se caldea a reflujo una solución de 0,8 g de cloro-4 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno en
10. 20 cc de ácido metanosulfónico acuoso 0,5N. La mezcla de reacción se diluye después del enfriamiento, con 10 cc de agua destilada, y luego se trata por 20 cc de éter y 3 cc de lejía de sosa 5N. La solución acuosa decantada se extrae 2 veces con 40 cc en total de
15. éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan 3 veces con 30 cc de agua destilada en total, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan. El residuo (0,75 g), disuelto en 3 cc de etanol, se trata con 0,27 g de ácido fumárico disueltos en 3 cc de etanol.
20. Después de 1 hora de enfriamiento a 3°C, los cristales formados se escurren, se lavan con 2 cc de etanol helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 0,86 g de fumarato de cloro-4 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptatrieno que funde
25. a 198°C.

El cloro-4 hidroxil-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente:

- Preparación de 2,8 g de cloro-4 hidroxil-10 (piridil-4)-
30. -10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 264°C), por ac-



- ción del piridil-4 litio, preparado partiendo de 6,3 g de bromo-4 piridina, sobre 4,85 g de cloro-4 oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, operando en éter a -70°C .
- Preparación de 1,85 g de bromuro de (cloro-4 hidroxi-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio (P.F. = 245°C), por acción de 2,5 g de bromuro de metilo sobre 1,63 g de cloro-4 hidroxi-10 (piridil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno, en el acetonitrilo a 80°C .
5. - Preparación de 1,02 g de cloro-4 hidroxi-10 (metil-1 piperidil-4)-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno (P.F. = 183°C) por hidrogenación a presión y temperatura ordinarias, en medio hidroetanólico en presencia de platino Adams, de 1,5 g de bromuro de (cloro-4 hidroxi-10 dibenzo(a,d)cicloheptadienil-10)-4 metil-1 piridinio.
10. El cloro-4 oxo-10 dibenzo(a,d)cicloheptadieno que funde a $139-140^{\circ}\text{C}$ utilizado en esta preparación, puede a su vez prepararse como los demás productos del mismo tipo antes descrito, pero partiendo de ácido bencil-2 cloro-3 benzoico y pasando por los productos intermedios siguientes:
20. - ácido bencil-2 cloro-3 benzoico que funde a 149°C
 - bencil-2 cloro-3 benzoato de metilo (P.E._{0,15} = $146-151^{\circ}\text{C}$).
25. - alcohol bencil-2 cloro-3 bencílico (P.E._{0,1} = $157-159^{\circ}\text{C}$)
 - bromuro de bencil-2 cloro-3 bencilo.
 - (bencil-2 cloro-3 fenil) acetonitrilo que funde a $56-59^{\circ}\text{C}$.
30. - ácido (bencil-2 cloro-3 fenil) acético que funde a 102°C .



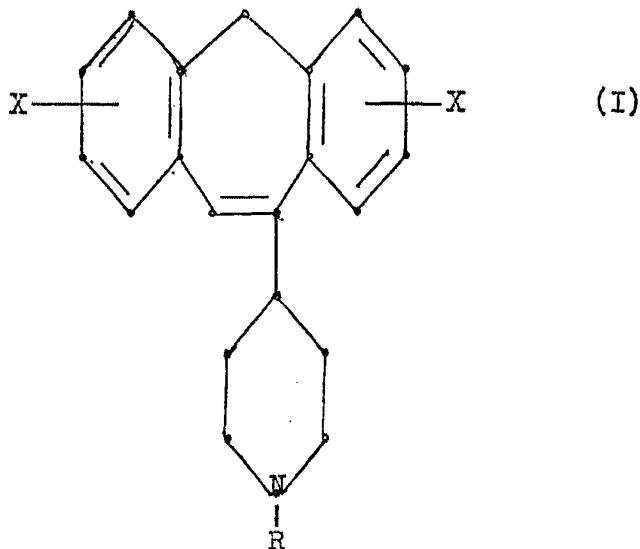
que se cicliza al estado de cloro-4 oxo-10 dibenzocicloheptadieno, por caldeo en presencia de ácido polifosfórico.

N O T A

5. 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 unas solicitudes de patentes presentadas en Francia con fechas 25 de mayo de 1.965, 2 de marzo de 1.966 y 14 de abril de 1.966, bajo los números PV. 18.349, PV. 51.697 y PV. 57.649, acogiéndose por 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 DIBENZOCICLOHEPTATRIENO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzocicloheptatrieno de fórmula general

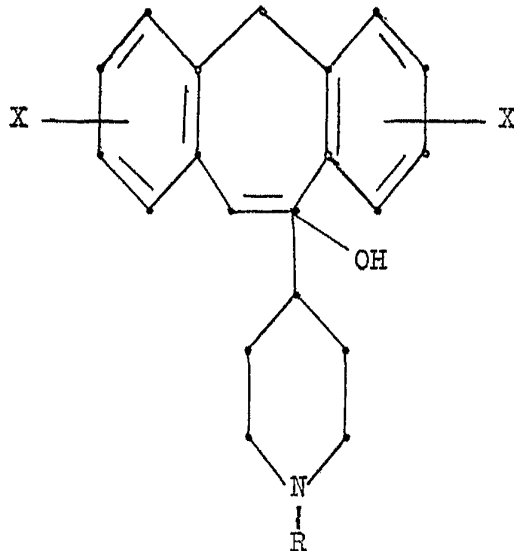
327148



- en la que los distintos símbolos tienen los significados siguientes: - uno de los símbolos X representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un átomo de halógeno o de hidrógeno o un radical alcoholo, alcoholoxilo, alcoholitio, alcanosulfinilo o alcanosulfo-
 5. nilo, y - R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, alqueni-
 10. lo, alqueni-
 15. lo, alqueni-
 lo, hidroxialcoholo, hidroxialcoholoxilo, fenilalcoholo o fenilalqueni-
 lo, en los que el núcleo fenilo está eventualmente substituído por uno o varios substituyentes elegidos del grupo constituído por los átomos de halógeno y los radicales alcoholos, alcoholoxilos, amino y trifluormetilo, debiendo tenerse presente que los radicales alcoholos y las partes alcoholos de los distintos radicales restantes contienen de 1 a 5 átomos de carbono, y los radicales alqueni-
 10. los y alqueni-
 15. los y las partes alqueni-
 los, contienen de 2 a 5 átomos de carbono, caracte



rizado porque se deshidrata un dibenzo(a,d)cicloheptadieno de fórmula general



5. en la que los símbolos se definen como antes, en un medio acuoso o hidro-orgánico en presencia de un ácido enérgico a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura del reflujo del medio de reacción.

10. 2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzocicloheptatrieno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

25 MAY. 1933

RHONE-POULENC S.A.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODÉT

p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO