



PATENTE DE INVENCION

SC. 2701/2915

328 100

328100

Memoria Descriptiva

sobre:

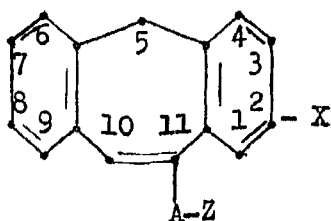
"Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzo[*a,d*]cicloheptatrieno"

!-!-!-!-!

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

!-!-!-!-!

El presente invento tiene por objeto, la preparación de nuevos derivados del dibenzo[*a,d*]cicloheptatrieno de fórmula general:



(I)



así como sus sales de adición con los ácidos, su a
les de amonio cuaternario.

En la fórmula I,

5. - X representa un átomo de halógeno o un radical alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alcanosulfinilo o alcanosulfonilo,
10. - A representa un radical hidrocarbonado alifático saturado divalente, recto o ramificado, que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, de tal manera que 2 átomos de carbono al menos separan -Z del núcleo dibenzocicloheptatrieno, y
- Z representa un radical amino, monoalquilamino o dialquilamino o un radical heterocíclico de fórmulas generales:



15. representando R un átomo de hidrógeno o un radical hidróxilo o hidroxialquilo, y R' un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquiloxi-alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, fenilalquilo o fenilalquenilo, en los cuales el núcleo fenilo
20. está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes designados del grupo constituido por los átomos de halógeno y los radicales alquilo, alquiloxilo, nitro, amino y trifluormetilo.

En lo que antecede y lo que sigue,

25. los radicales alquilos y las porciones alquilos de los diversos otros radicales contienen de 1 a 5 átomos de carbono; los radicales alquenilos o alquinilos,

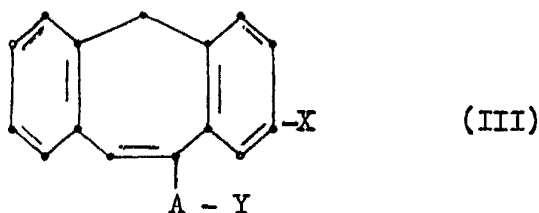


así como las porciones alquenilos de los radicales fenilalquenilos, contienen de 2 a 5 átomos de carbono.

- Los nuevos derivados de dibenzo[a,d]cicloheptatrieno de fórmula general (I) pueden prepararse por acción de una amina de fórmula general:



en la cual -Z se define como anteriormente, sobre un derivado del dibenzo[a,d]cicloheptatrieno de fórmula general,



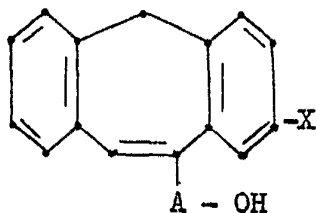
- en la cual -A- y -X se definen como anteriormente e -Y representa un resto de éster reactivo como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico, por ejemplo un radical metanosulfoniloxilo o p. toluenosulfoniloxilo.

- Esta reacción se efectúa con preferencia en un disolvente orgánico inerte como un hidrocarburo aromático (benceno o xileno) o un alcohol (etanol). Conviene en particular operar a la temperatura de ebullición del disolvente, en presencia de un exceso de amina de fórmula general (II) que sirve de agente de condensación.

Los derivados del dibenzo[a,d]cicloheptatrieno de partida de fórmula general (III) pueden obtenerse a partir de los alcoholes correspon



dientes de fórmula general:



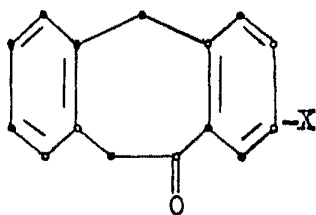
(IV)

en la cual $-A-$ y $-X$ se definen como anteriormente, según los métodos clásicos de preparación de los ésteres reactivos a partir de los alcoholes correspondientes.

5.

Los derivados del dibenzo[a,d]cicloheptatrieno de fórmula general (IV) pueden prepararse de diferentes formas según la estructura de la cadena $-A-$:

10. a) Por ejemplo los productos (IV) cuya cadena $-A-$ posee al menos 3 átomos de carbono entre el núcleo dibenzocicloheptatrieno y el grupo $-OH$ pueden prepararse por acción de un derivado del dibenzo[a,d]cicloheptadieno de fórmula general:



(V)

15. en la cual $-X$ se define como anteriormente, sobre un órgano-magnésico de fórmula general:



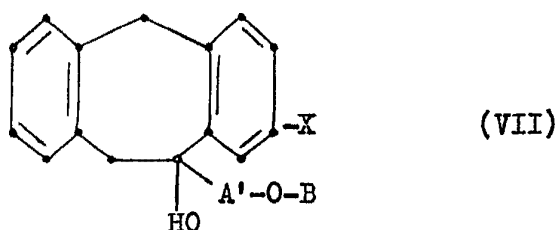
en la cual Hal representa un átomo de halógeno, $-A'$ representa un radical hidrocarbonado divalente, de cadena recta o ramificada, que tiene de 3 a 5 átomos

328100

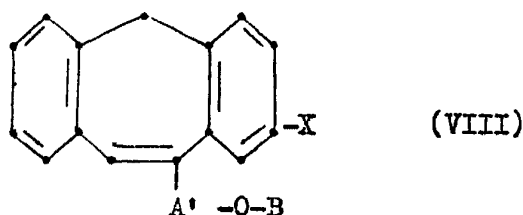
- 5 -



de carbono, 3 de los cuales al menos entre Mg y el resto -OB, y -B representa un grupo protector fácilmente eliminable después, lo que conduce a un producto de fórmula general:



5. del cual puede hacerse simultáneamente la hidrólisis del Grupo -OB y la deshidratación o que puede transformarse intermediariamente en un producto de fórmula general:



10. del cual se transforma después el grupo -OB en grupo -OH por aplicación de métodos conocidos.

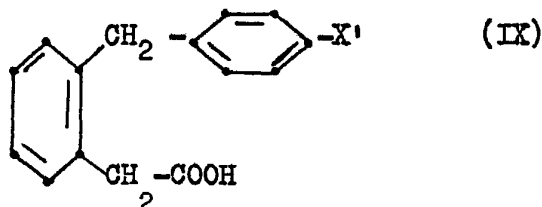
- La reacción del compuesto (V) con el órgano-magnésico (VI) se efectúa con preferencia en un disolvente orgánico inerte del grupo de los hidrocarburos aromáticos (benceno) o de los éteres (diétiléter o tetrahidrofurano) a la temperatura ordinaria o bajo un caldeo ligero. La deshidratación se efectúa con los agentes clásicos de deshidratación, por ejemplo por medio del ácido clorhídrico alcohólico o del ácido sulfúrico. -B representa con preferencia un radical bencilo.
- 15.
- 20.

Las cetonas derivadas del dibenzo



[a,d]cicloheptadieno de fórmula general (V) en la cual -X representa un átomo de halógeno o un radical alquilo, alquilo xilo o alquiltio, pueden prepararse por -

5. ciclización de los ácidos fenilacéticos sustituidos de fórmula general:

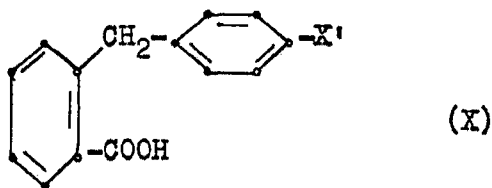


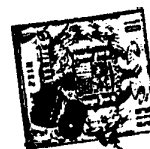
en la cual -X' representa un átomo de halógeno o un radical alquilo, alquilo xilo o alquiltio.

10. Esta ciclización se efectúa con - preferencia calentando los productos de fórmula general (IX) en presencia de ácido polifosfórico o de - sus ésteres, preferentemente a una temperatura comprendida entre 60 y 180°C.

15. Pueden transformarse así, según - los métodos clásicos, los productos de fórmula general (IX) en los cloruros de ácido correspondientes, y efectuar después la ciclización de estos últimos - con ayuda de una reacción de Friedel - Crafts, por medio por ejemplo del cloruro de aluminio en un disolvente como el sulfuro de carbono.

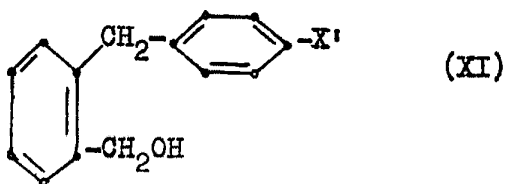
20. Los ácidos fenilacéticos sustituidos de fórmula general (IX) pueden prepararse a partir de los ácidos ortobencilbenzoicos de fórmula general:



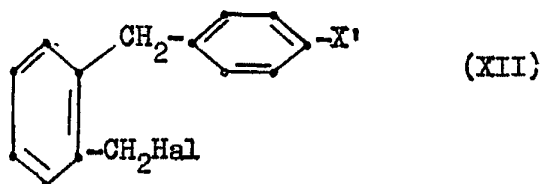


según los métodos conocidos de paso de un ácido a su homólogo superior.

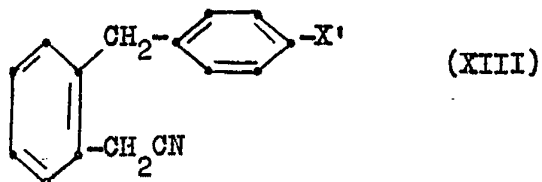
- Los ácidos de fórmula general (X) son desde luego esterificados por reacción con alcohol metílico y los ésteres obtenidos se reducen para proporcionar los alcoholes de fórmula general:
- 5.



- Estos alcoholes, tratados por un agente de halogenación conveniente, en particular por un agente de cloruración como por ejemplo el cloruro de tionilo, proporcionan los derivados halogenados de fórmula general:
- 10.



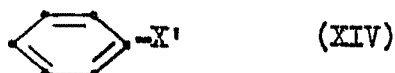
- en la cual Hal representa un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro. Bajo la acción de un cianuro alcalino, los derivados halogenados de fórmula general (XII) proporcionan los nitrilos de fórmula general:
- 15.



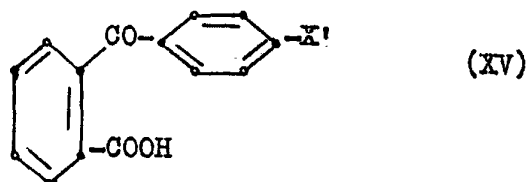
cuya hidrólisis conduce a los ácidos de fórmula general (IX).



- Los ácidos de partida de fórmula general (X) pueden prepararse según métodos conocidos en sí. Un método preferencial consiste en hacer reaccionar, en las condiciones de la reacción de -
5. FRIEDEL y CRAFTS, el anhídrido ftálico con un compuesto de fórmula general:



en la cual -X' se define como anteriormente, para formar un ácido orto-arilbenzoico de fórmula general:



- y reducir después este último para obtener un ácido ortobencilbenzoico de fórmula general (X).
- 10.

Esta última fase puede efectuarse por procedimientos conocidos en sí, por ejemplo por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación como el paladio o bien por acción de -

15. un agente reductor como el cinc en medio amoniacal.

Las cetonas de fórmula general (V) en las cuales -X representa un radical alcanosulfinilo o alcanosulfonilo pueden prepararse por oxidación de los compuestos correspondientes de fórmula (V) en la cual -X representa un radical alquiltio, pudiendo efectuarse esta oxidación por acción de agua oxigenada en medio ácido acético.

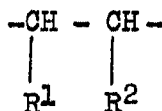
20.

Para preparar los productos de fórmula (IV) cuya cadena -A- posee al menos 3 átomos de carbono entre el núcleo dibenzocicloheptatrieno y

25.

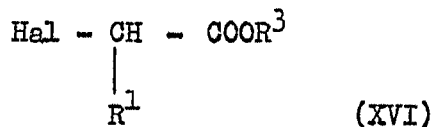


- el grupo -OH y el símbolo -X representa un radical -
alcanosulfinilo o alcanosulfonilo, pueden también -
prepararse ante todo los productos de fórmula general
(VIII) en la cual -X representa un radical alquiltio,
5. oxidar el grupo alquiltio de este compuesto para -
transformarlo en grupo alcanosulfinilo o alcanosulfo
nilo, y transformar después el grupo -OB en grupo -
-OH por aplicación de los métodos conocidos.
- b) Para los productos (IV) cuya cadena -A- es del -
10. tipo:

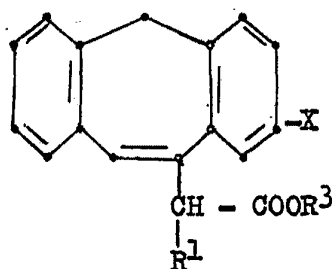


representando -R^1 un átomo de hidrógeno o un radical
alquilo que posee de 1 a 3 átomos de carbono y -R^2 -
un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de car-
bono, puede operarse de la forma siguiente:

15. En primer lugar se hacen reaccio-
nar, según la reacción de Reformatsky, los derivados
del dibenzo[a,d]cicloheptadieno de fórmula general -
(V) sobre los derivados halogenados de fórmula gene-
ral:

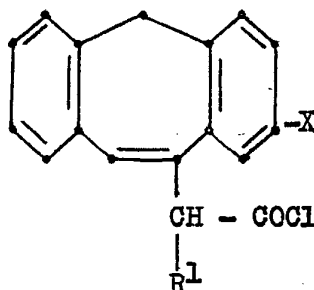


20. en la cual -Hal representa un átomo de halógeno, -R^1
se define como anteriormente y -R^3 representa un ra-
dical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbo-
no para obtener los ésteres derivados del dibenzo[a,d]
cicloheptatrieno de fórmula general:



(XVII)

en la cual $-X$, $-R^1$ y $-R^3$ se definen como anteriormente, que se transforman después en los cloruros de ácido correspondientes de fórmula general:



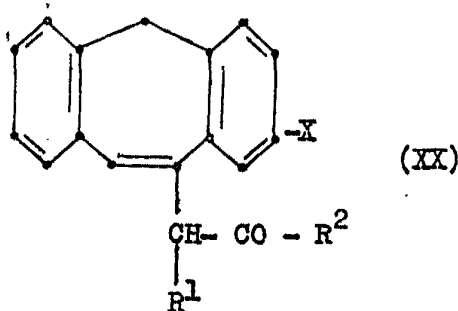
(XVIII)

5. en la cual $-X$ y $-R^1$ se definen como anteriormente, según los métodos clásicos (hidrólisis de los ésteres en ácidos y después acción por ejemplo de cloruro de tionilo sobre estos últimos).

10. A continuación se hacen reaccionar los cloruros de ácido de fórmula general (XVIII) sobre un derivado órgano-cadmico de fórmula general:



15. en la cual R^2 se define como anteriormente, preparado con preferencia "in situ" por acción del cloruro de cadmio sobre el órgano-magnésico de fórmula general $R^2 - Mg Hal$ correspondiente, para obtener las cetonas de fórmula general:



5. en la cual $-X$, $-R^1$ y $-R^2$ se definen como anteriormente, que se transforman por último en los alcoholes de fórmula general (IV) por los procedimientos conocidos de reducción de las cetonas en alcoholes que no reducen los enlaces etilénicos, en particular por acción de un hidruro metálico como el borohidruro potásico.

10. La reacción con el órgano-cádmico se efectúa con preferencia en un disolvente orgánico inerte del grupo de los hidrocarburos aromáticos (benzeno) o de los éteres (dietiléter o tetrahidrofurano), calentando la mezcla reaccional al reflujo del disolvente.

15. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden eventualmente ser purificados por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y después descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea bien definida y fácilmente cristalizable.

20.

25. Los nuevos productos preparados según el invento pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en sales de amonio cuater-

328100



nario.

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

10. 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 un ligero caldeo.

15. Los nuevos productos según el invento, así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternario, presentan propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activos en particular sobre el sistema nervioso central como neurolépticos, sedativos y tranquilizantes, poseen igualmente una -
20. buena actividad antihistamínica, antiemética y analgésica.

25. Para el empleo medicinal puede hacerse uso de los nuevos compuestos, ya sea en estado de base, ya en estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente compatibles, es decir, no tóxicos en las dosis de utilización.

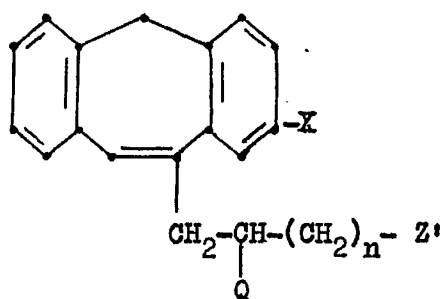
30. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente compatibles, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, - sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales co



mo los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenolftalinas, metileno bis-(β -oxinaftoatos)) o de derivados de sustitución de estos ácidos.

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

En el grupo de los productos de fórmula (I) se debe mencionar muy especialmente los de fórmula general:



15. en la cual Q representa un átomo de hidrógeno y n es igual a 1 o Q representa un radical metilo y n es nulo, -Z' representa un grupo dimetilamino, metil-4 piperacino, hidroxietil-4 piperacino, hidroxietoxietil-4 piperacino o hidroxietil-4 piperidino y -X se define como en el caso general.

20. Más particularmente todavía deban mencionarse los productos siguientes:

- Metoxi-2 (dimetilamino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cloheptatrieno.



- Metoxi-2 (dimetilamino-2 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno
- Cloro-2 [(hidroxietoxietil-4 piperazino)-3 propil]-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno
- 5. - Bromo-2 (dimetilamino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno.

Los ejemplos siguientes, dados a titulo no limitativo, muestran la forma en que el invento puede ponerse en práctica.

10. Ejemplo 1

- A 100 cm³ de solución bencénica - de metoxi-2 (metanosulfoniloxi-3 propil)-11 dibenzo [a,d]cicloheptatrieno obtenido como se indica abajo, se añaden 430 cm³ de una solución bencénica de dimetilamina (que contiene 5 moles de dimetilamina por -
15. litro de solución). Se calienta todo ello en autoclave a 100°C durante 17 horas. Después de enfriada, la mezcla reaccional se trata por 500 cm³ de agua -
20. destilada y 50 cm³ de lejía de sosa 10 N. La solución acuosa decantada se lava con 300 cm³ de éter. - Los extractos orgánicos reunidos se lavan hasta neutralización diez veces por 3000 cm³ al total de agua destilada, y se extraen después dos veces por 600 cm³ al total de ácido metanosulfónico 2N. Los extractos
25. ácidos reunidos son alcalinizados por 150 cm³ de sosa 10N. El aceite que se forma es extraído dos veces - por 600 cm³ al total de éter. Los extractos étereos reunidos se lavan dos veces con 600 cm³ al total de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico an
30. hidro y se evaporan.



- Se destila el residuo oleoso (11,5 g) a presión reducida (0,03 mm de mercurio). Se obtienen 8,9 g de una fracción mediana de punto de ebullición 170-190°C bajo 0,03 mm de mercurio. Esta -
5. fracción oleosa se disuelve en 35 cm³ de acetato etílico. La solución obtenida se vierte en una solución hirviente de 3,35 g de ácido maléico en 270 cm³ de acetato de etilo. Después de 4 horas de enfriamiento a 3°C, se escurren los cristales formados, se lavan dos veces por 36 cm³ al total de acetato de etilo
10. helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtiene 10 g de maleato de metoxi-2 (dimetilamino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funden a 132°C.
15. El metoxi-2 (metanosulfoniloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno bruto de partida se prepara de la forma siguiente:
- a) Preparación del ácido (metoxi-4 bencil)-2 benzoico
20. Se hidrogenan, bajo 40 kg de hidrógeno y a una temperatura de 70°C, 350 g de ácido (metoxi-4 benzoil)-2 benzoico en 2.300 cm³ de metanol en presencia de 66 g de catalizador al paladio sobre negro animal (con 2,8% de paladio).
25. Después de enfriamiento se separa el catalizador por filtración y se lava con 800 cm³ de metanol. Por evaporación de la solución metanólica a presión reducida, se obtiene 324 g de ácido (metoxi-4 bencil)-2 benzoico que funde a 111-112°C.
30. El ácido (metoxi-4 benzoil)-2 benzoico (P.F. - 144-145°C) que sirve de materia prima



se prepara según LIN-CHE-KIN, Ann. CH. 13, 317 (1940), por condensación del anhídrido ftálico sobre el anisol en nitrobenzeno en presencia de cloruro de aluminio.

5. b) Preparación del (metoxi-4 bencil)-2 benzoato de metilo

10. Se añaden en 45 minutos 135 cm³ de ácido sulfúrico (d = 1,83) a una mezcla agitada y enfriada a 8°C compuesta de 324 g de ácido (metoxi-4 - bencil)-2-benzoico y 2.900 cm³ de metanol.

15. Se calienta a continuación al reflujo durante 4 horas. Se destila a presión ordinaria 1.700 cm³ de metanol y después, una vez enfriado, se vierte el residuo sobre la mezcla agitada con 3 kg de hielo, 900 cm³ de agua y 1.800 cm³ de cloruro de metileno. Se decanta la solución orgánica y se lava la capa acuosa con dos veces 500 cm³ de cloruro de metileno. Se reúnen los extractos clorometilénicos y se lavan sucesivamente con 1.000 cm³ de agua, 300 cm³ de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y 500 cm³ de agua. Después de secado sobre sulfato de sodio, se evapora el disolvente y se destila después el residuo a presión reducida. Se obtiene 324 g de (metoxi-4 bencil)-2 benzoato de metilo (P.E. _{0,3} = 150-160°C).

25. c) Preparación del alcohol (metoxi-4 bencil)-2 bencilico

30. A una solución de 48,1 g de hidruro de litio y aluminio en 750 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añaden, en 1 hora y con agitación, 324



- g del éster anterior. Se calienta a continuación durante 1 hora en baño de aceite a 80 °C. Se trata sucesivamente la mezcla reaccional enfriada en un baño de hielo por 58 cm³ de agua, 48 cm³ de solución acuosa de sosa al 20% y 20 cm³ de agua. Se agita durante 1 hora, se filtra y lava el insoluble por 150 cm³ de tetrahidrofurano, y después con 3 veces 200 cm³ de éter anestésico. Se concentra el filtrado bajo 20 mm de mercurio y se destila el aceite residual bajo 0,2 mm de mercurio. Se obtienen 278,7 g de alcohol (metoxi-4 bencil)-2 bencílico (P.E._{0,2} = 170-180°C; P.S. = 30°C aproximadamente).

d) Preparación de cloruro de (metoxi-4 bencil)-2 bencilo

15. Se añaden en 90 minutos 165,5 g de cloruro de tionilo a una solución agitada y enfriada hacia 20°C compuesta de 278,7 g de alcohol (metoxi-4 bencil)-2 bencílico y 700 cm³ de cloroformo. Se calienta a continuación a reflujo hasta el fin del desprendimiento gaseoso (todo ello en 4 horas). Se deja enfriar, se añaden 600 cm³ de agua, se decanta y lava la capa orgánica con 200 cm³ de una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y después con 200 cm³ de agua. Después de secado sobre sulfato de sodio y concentración a presión reducida, se obtienen 298 g de cloruro de (metoxi-4 bencil)-2 bencilo (P.E._{0,7} = 150-158°C; P.S. = 36°C aproximadamente).

e) Preparación del (metoxi-4 bencil)-2 fenilacetoni-trilo.

30. Se calienta a reflujo durante 7 -



- horas una mezcla constituida por 94 g de cianuro potásico, 400 cm³ de agua, 1.500 cm³ de etanol y 298 g de cloruro de (metoxi-4 bencil)-2 bencilo. Se destila bajo 30 mm de mercurio 1.300 cm³ de etanol acuoso,
5. y después, una vez enfriado, se añaden al residuo - 1.850 cm³ de agua destilada y 850 cm³ de cloruro de metileno. Se decanta la capa orgánica y se extrae - la capa acuosa con 500 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos clorometilénicos son reunidos y lavados con 1.000 cm³ de agua. Después de secada sobre sulfato sódico, se evapora la solución orgánica a - presión reducida. Se obtienen 266,7 g de (metoxi-4 bencil)-2 fenilacetnitrilo que funde aproximadamente a 65°C.
- 10.
15. f) Preparación del ácido (metoxi-4 bencil)-2 fenilacético
- Se calienta a reflujo durante 24 horas una solución de 266,7 g del nitrilo anterior - en 760 cm³ de etanol con 190 g de potasa en pastillas
20. en 190 cm³ de agua. Después de evaporación del etanol a presión ordinaria, se añaden al residuo 380 cm³ de agua y 500 cm³ de cloruro de metileno. Se enfría en baño de hielo y se vierten, agitando y en 1 hora, 310 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1,19). Se añaden
25. 150 cm³ de agua para disolver las sales minerales y 300 cm³ de cloruro de metileno. Se decanta la capa orgánica y se lava la capa acuosa con 400 cm³ de cloruro de metileno. Se lava la solución clorometilénica total con 400 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra después a presión reducida.
- 30



Después de cristalizado el residuo oleoso en ciclohexano, se obtienen 196 g de ácido (metoxi-4 bencil)-2 fenilacético que funde a 70°C.

g) Preparación del metoxi-2 oxo-11 dibenzo/a,d/cicloheptadieno.

5. heptadieno.
- En una mezcla agitada, llevada a 80°C, de 900 cm³ 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 (P.F. = 70°C). Se mantiene todavía la mezcla reaccional durante 90 minutos a 80°C y se la deja después enfriar y se vierte en una mezcla de 3 kg de hielo y 3 litros de éter, con agitación. Se decanta y a continuación se lava la capa acuosa con 2 litros de éter. Se reúnen los extractos étereos y se lavan con 1 litro de agua destilada, después 600 cm³ de sosa 0,5 N y por último 1 litro de agua destilada. Se seca la solución obtenida sobre sulfato sódico anhidro en presencia de negro decolorante y después se filtra y se concentra. Se obtiene 119,3 g de un aceite rojo que se destila. Se obtienen así 87 g de un producto que hierve aproximadamente a 200°C bajo 0,7 mm de mercurio que, después de recristalización en 170 cm³ de etanol, proporciona 80 g de metoxi-2 oxo-11 dibenzo/a,d/cicloheptadieno que funde a 82-84°C.

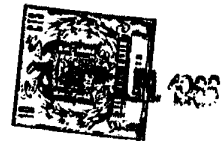
h) Preparación del metoxi-2 hidroxil-11 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptadieno

- A una suspensión de 6,75 g de magnesio en virutas en 150 cm³ de éter anhidro, en presencia de trazas de yodo, se añade en 45 minutos una



- solución de 63,5 g de bromo-1 benciloxi-3 propano en 150 cm³ de éter anhidro. Hay decoloración. La reacción conserva el reflujo del éter. Una vez terminada la adición, se calienta la mezcla reaccional 1 hora a reflujo. Después de enfriada, se añade en 5 minutos, en la solución magnésica así preparada, una solución de 22 g de metoxi-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno en 350 cm³ de éter. La solución obtenida se calienta a continuación a reflujo durante 6 horas.
5. Después de enfriada a 25°C, se añaden con precaución 100 cm³ de agua destilada y después una solución de 230 g de cloruro de amonio en 800 cm³ de agua destilada y por último 500 cm³ de éter. Se decanta la solución acuosa y se lava después con 500 cm³ de éter.
10. Se lavan las soluciones etéreas reunidas hasta la neutralidad tres veces con 1500 cm³ al total de agua destilada y se secan después sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. Los productos poco volátiles son eliminados por calentamiento a 150°C a presión reducida (0,1 mm de mercurio) durante 1 hora.
15. El residuo oleoso obtenido (46,4 g) se disuelve en 350 cm³ de óxido de isopropilo hirviendo. Después de 4 horas de enfriamiento a 3°C se escurren los cristales formados, se lavan con 50 cm³ de óxido de isopropilo helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 26,9 g de metoxi-2 hidroxil-11 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno que funde a 100-101°C.
20. 1) Preparación del metoxi-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno
25. benzo[a,d]cicloheptatrieno
- 30.

328100 - 21 -



- Se tratan en autoclave 27 g de metoxi-2 hidroxil-11 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzol[a,d]cicloheptadieno, a 100°C, durante 16 horas, con 225 cm³ de una solución de ácido clorhídrico en etanol anhidro (que contiene 6,2 moles de ácido clorhídrico por litro de solución). Después de enfriamiento y evaporación de los disolventes, se trata el residuo con 350 cm³ de éter. Se lava la solución orgánica obtenida tres veces con 900 cm³ al total de agua destilada, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se evapora. Los productos poco volátiles son eliminados por calentamiento a 150°C a presión reducida (0,1 mm de mercurio) durante 90 minutos. Se obtienen 21 g de metoxi-2 (hidroxil-3 propil)-11 dibenzol[a,d]cicloheptatrieno bruto.
15. j) Solución bencénica de metoxi-2 metanosulfoniloxi-3 propil)-11 dibenzol[a,d]cicloheptatrieno

- Una solución de 20,8 g de metoxi-2 (hidroxil-3 propil)-11 dibenzol[a,d]cicloheptatrieno bruto, en 300 cm³ de piridina anhidra, se trata a -10°C por 17 g de cloruro de metanosulfonilo. Se mantiene a continuación la temperatura 2 horas a -10°C, y después 1 hora 30 m. a 0°C. Se vierten los productos de la reacción en 1000 cm³ de agua helada y se extraen tres veces por 1050 cm³ al total de benceno. Se lavan los extractos bencénicos reunidos con 1000 cm³ al total de ácido clorhídrico 2N y después tres veces con 1500 cm³ al total de agua helada. La solución orgánica residual se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a presión reducida (20 mm
- 20.
- 25.
- 30.



de mercurio) hasta un volúmen de 100 cm³.

Ejemplo 2

- A 100 cm³ de solución bencénica -
de metoxi-2 (metanosulfoniloxi-2 propil)-11 dibenzo
5. $\overline{[a,d]}$ cicloheptatrieno obtenida según se indica abajo
se añaden 150 cm³ de una solución bencénica de dime-
tilamina (que contiene 5,3 moles de dimetilamina por
litro de solución). Se calienta todo ello en auto-
clave a 100°C durante 21 horas. Después de enfriada,
10. la mezcla reaccional se trata con 300 cm³ de agua des-
tilada y 150 cm³ de benceno. Se extrae dos veces la
solución bencénica decantada por 400 cm³ al total de
ácido metanosulfónico 2N. Se lavan los extractos á-
cidos reunidos con 200 cm³ de éter y se alcalinizan
15. después con 100 cm³ de lejía de sosa 10N. Se extrae
el aceite formado dos veces por 400 cm³ al total de
éter. Los extractos etereos reunidos se lavan 4 ve-
ces con 1000 cm³ al total de agua destilada, se secan
sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. Se
20. disuelve el residuo oleoso obtenido (3,4 g) en 9,0
cm³ de óxido de isopropilo hirviente. Después de -
15 horas de enfriamiento a 3°C, se escurren los cris-
tales formados, se lavan dos veces con 4 cm³ al total
de óxido de isopropilo helado y se secan a presión -
25. reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 2,6 g de
metoxi-2 (dimetilamino-2 propil)-11 dibenzo $\overline{[a,d]}$ ci-
cloheptatrieno que funde a 96°C.

- El metoxi-2 (metanosulfoniloxi-2
propil)-11 dibenzo $\overline{[a,d]}$ cicloheptatrieno de partida -
30. se prepara de la forma siguiente:



a) Preparación de ácido (metoxi-2 dibenzo[*a,d*]cicloheptatrienil-11) acético.

- Se calienta a reflujo, durante 5 horas, una mezcla de 20 g de cinc en polvo, 220 cm³ de benceno anhidro, 33,5 g de bromacetato de etilo y 23,8 g de metoxi-2 oxo-11 dibenzo[*a,d*]cicloheptadieno. Después de enfriada, la mezcla reaccional se trata por 250 cm³ de éter y 250 cm³ de ácido acético 2N. Se separa el cinc residual por filtración, se lava sucesivamente con 50 cm³ de ácido acético 2N y 50 cm³ de éter. Se decanta el filtrado. Se lava la solución orgánica con 300 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después tres veces con 600 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se trata el residuo oleoso (32,3 g) por 350 cm³ de dioxano y 250 cm³ de ácido clorhídrico 2N. La mezcla obtenida se calienta 7 horas a reflujo. Después de enfriado, se evapora el dioxano a presión reducida (20 mm de mercurio). Se extrae el residuo por 800 cm³ de éter. Se lava la solución etérea obtenida tres veces con 900 cm³ al total de agua destilada y se extrae dos veces por 500 cm³ al total de lejía de sosa 2N. Se lavan los extractos alcalinos reunidos con 200 cm³ de éter y se acidifican después por 120 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,19). Se extrae el aceite formado dos veces por 800 cm³ al total de éter. Se secan los extractos etéreos reunidos sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan. Se disuelve el residuo (22 g) en 110 cm³ de acetato de etilo hirviente. Después de



tres horas de enfriamiento a 3°C, se escurren los cristales formados, se lavan dos veces con 25 cm³ al total de acetato de etilo helado y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 12 g de -

5. ácido (metoxi-2 dibenzo/a,d/cicloheptatrienil-11) acético que funde a 174-175°C.

b) Preparación del metoxi-2 clorocarbonilmetil-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno

Se obtienen 12,0 g de metoxi-2 clorocarbonilmetil-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno (P.F. = 88°C haciendo reaccionar 10,2 g de cloruro de tionilo sobre 12,0 g de ácido (metoxi-2 dibenzo/a,d/cicloheptatrienil-11) acético, en 110 cm³ de benceno a reflujo durante 2 horas.

10.

15. c) Preparación del metoxi-2 (oxo-2 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno

Se trata una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (preparado a partir de 2,3 g de magnesio en virutas, 120 cm³ de éter anhidro y 18 g de bromuro de metilo) por 18,9 g de cloruro de cadmio anhidro. Después de 15 minutos de caldeo a reflujo se destila el éter y se reemplaza poco a poco por benceno anhidro. La mezcla reaccional, enfriada a 25°C, se trata por 14 g de metoxi-2 clorocarbonilmetil-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno en solución en 140 cm³ de benceno anhidro. Se calienta a continuación a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriados, los productos de la reacción se tratan por 450 cm³ de ácido clorhídrico N. Se lava la fase acuosa decantada con 150 cm³ de benceno. Se lavan -

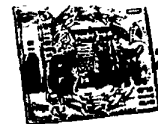
20.

25.

30.



- las soluciones bencénicas reunidas dos veces con 600 cm³ al total de agua destilada, y después con 100 - cm³ de lejía de sosa N y, por último, dos veces con 500 cm³ al total de agua destilada. Después de seca
5. do sobre sulfato de magnesio anhidro, se evapora el benceno. Se destila el residuo a presión reducida. Se obtienen 8,4 g de metoxi-2 (oxo-2 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno que hierve a 185-190°C a una presión de 0,05 mm de mercurio.
10. d) Preparación del metoxi-2 (metanosulfonilo-2 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno
- Se tratan 8,4 g de metoxi-2 (oxo-2 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno disueltos en 140 cm³ de metanol por 3,3 g de borohidruro de potasio en solución en 35 cm³ de agua destilada. Después
15. de 17 horas de reacción a 25°C, se diluye el medio - reaccional por 100 cm³ de agua destilada. Se evapora el metanol a presión reducida (20 mm de mercurio). Se toma de nuevo el residuo por 150 cm³ de agua desti
20. lada, 60 cm³ de lejía de sosa 5N y 150 cm³ de éter. Se decanta la solución acuosa y se lava con 150 cm³ de éter. Se lavan las soluciones etereadas reunidas dos veces con 400 cm³ al total de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evapo-
25. ran. Se obtienen 7,4 g de metoxi-2 (hidroxi-2 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno bruto, en forma aceitosa, que a continuación se ponen en solución en 100 cm³ de piridina anhidra y se tratan a -10°C por 6,1 g de cloruro de metanosulfonilo. Se mantiene a
30. continuación la temperatura una hora a -10°C y des-



- pués 2 horas a 0°C. Se vierten los productos de la reacción en 500 cm³ de agua helada y se extraen tres veces por 600 cm³ al total de benceno. Se lavan los extractos bencénicos reunidos con 800 cm³ al total -
5. de ácido clorhídrico N y después dos veces con 600 - cm³ al total de agua destilada helada. Se seca la - solución orgánica residual sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a presión reducida (20 mm de mercurio) hasta un volúmen de 100 cm³.
10. Ejemplo 3
- A 150 cm³ de solución bencénica - de cloro-2 (metanosulfonil-oxi-3 propil)-1,1 dibenzo [a,d]cicloheptatrieno obtenida como se indica abajo, se añaden 150 cm³ de una solución bencénica de dimetilamina (que contiene 6 moles de dimetilamina por -
15. litro de solución). Se calienta la mezcla en autoclave a 100°C durante 15 horas. Después de enfriada, se trata la mezcla reaccional por 300 cm³ de agua destilada, 30 cm³ de lejía de sosa 10N y 500 cm³ de éter.
20. Se lava la solución orgánica 3 veces con 1500 cm³ al total de agua destilada y se extrae después 3 veces por 550 cm³ al total de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 N. Se lavan los extractos ácidos reunidos con 200 cm³ de éter y se alcalinizan por 150
25. cm³ de lejía de sosa 10N. Se extrae el aceite formado 3 veces por 900 cm³ al total de éter. Se lavan los extractos reunidos 4 veces por 2000 cm³ de agua destilada, se secan sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporan. Se disuelve el residuo cristalizado (8,7 g) en 25 cm³ de acetona y se trata por 7,1
- 30.



- cm³ de una solución de ácido clorhídrico en éter anhidro (que contiene 4,25 moles de ácido por litro de solución). Después de 17 horas de enfriamiento a 3° C, se escurren los cristales formados, se lavan 2 veces con 45 cm³ al total de éter anhidro y se secan a peso constante, bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio), a 60°C. Se obtienen 7,85 g de clorhidrato de cloro-2 (dimetilamino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funde en principio a 190°C y después a 210°C.
10. El cloro-2 (metano-sulfoniloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno de partida se prepara de la forma siguiente:
15. - Preparación de 194 g de cloro-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno bruto, oleoso, por acción de una solución etérea de bromuro de benciloxi-3 propil-magnesio (preparado a partir de 21,6 g de magnesio, 206 g de bromo-1 benciloxi-3 propano y de 1000 cm³ de éter anhidro) sobre 145 g de cloro-2
20. oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno.
25. - Preparación de 145 g de cloro-2 (acetoxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno bruto, oleoso, por calentamiento a reflujo durante 3 horas de la mezcla constituida por 194 g de cloro-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, 2,3 litros de ácido acético y 420 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 5 N.
30. - Preparación de 72,5 g de cloro-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno (P.F. = 92-94°C) por acción de la sosa, en solución hidroetanólica a reflujo, sobre 144 g de cloro-2 (acetoxi-3 propil)-11

328100



dibenzo[a,d]cicloheptatrieno.

- Preparación de cloro-2 (metanosulfonilo-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno por acción de 6,9 g de cloruro de metanosulfonilo sobre 8,5 g de cloro-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, en piridina a -10°C. El producto obtenido se disuelve en benceno (volumen de la solución final: 150 cm³).

- 10. El cloro-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno (P.F. = 104°C) utilizado en esta preparación puede prepararse operando como para el metoxi-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno descrito en el ejemplo 1, pero con ácido (cloro-4 bencil)-2 benzoico (P.F. = 130°C) y pasando sucesivamente por los productos siguientes:

- 15. - (Cloro-4 bencil)-2 benzoato de metilo que destila a 170-175°C a presión reducida de 0,3 mm de mercurio
- Alcohol (cloro-4 bencil)-2 bencilico que destila a 180-184°C a presión reducida de 0,35 mm de mercurio
- Bromuro de (cloro-4 bencil)-2 bencilo que funde a 58°C

- 20. - (Cloro-4 bencil)-2 fenilacetnitrilo que destila a 168-170°C a presión reducida de 0,3 mm de mercurio
- Acido (cloro-4 bencil)-2 fenilacético que funde a 140°C y que se cicliza en cloro-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno por caldeo en presencia de una mezcla de ácido ortofosfórico y de anhídrido fosfórico.

Ejemplo 4

- 30. A 100 cm³ de una solución bencénica de cloro-2 (metanosulfonilo-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, obtenido como en el ejemplo



3, pero a partir de 5,7 g de cloro-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, se añaden 240 cm³ de una solución bencénica de monómetilamina (que contiene 2,5 moles de metilamina por litro de solución).

5. La operación se lleva a cabo como en el ejemplo 3. Se obtienen 5,25 g de clorhidrato de cloro-2 (metilamino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, que funde a 186-188°C.

Ejemplo 5

10. A 100 cm³ de una solución bencénica de cloro-2 (metanosulfoniloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, obtenida como en el ejemplo 3, pero a partir de 7,1 g de cloro-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, se añaden 9,2 g de dietilamina. La operación se efectúa después como en el ejemplo 3. Se obtiene 5,1 g de clorhidrato de cloro-2 (dietilamino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funde a 145°C.

Ejemplo 6

20. A 75 cm³ de una solución bencénica de cloro-2 (metanosulfoniloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, obtenido como en el ejemplo 3 pero a partir de 5,1 g de cloro-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, se añaden 6,4 g de pirrolidina. La operación se conduce a continuación como en el Ejemplo 3. Se obtienen 4,5 g de clorhidrato de cloro-2 (pirrolidino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funde a 210-214°C.

Ejemplo 7

30. Operando como en el ejemplo 6, pe



- ro reemplazando la pirrolidina por 7,65 g de piperidina, se obtienen 5,8 g de base bruta. Por acción de ácido metanosulfónico anhidro sobre el producto bruto en solución en etanol anhidro, se obtienen 5,25 g
5. de metanosulfonato de cloro-2 (piperidino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funde a 170-172°C.

Ejemplo 8

- Se calienta durante 5 horas a reflujo la mezcla constituida por 7,55 g de cloro-2 (cloro-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, 2,52 g de hidroxí-4 piperidina, 100 cm³ de dimetilformamida y 4,2 g de bicarbonato de sodio. Después de enfriada, la mezcla reaccional es tratada por 1000 cm³ de agua destilada y extraída 3 veces con 900 cm³ al total de éter. Se lavan los extractos etéreos -
10. reunidos con 200 cm³ de agua destilada y se extraen 2 veces por 500 cm³ al total de ácido metanosulfónico acuoso 2 N. Se lavan los extractos ácidos reunidos con 150 cm³ de éter y se alcalinizan después con
15. 150 cm³ de lejía de sosa 10N. Se extrae el aceite - formado 3 veces por 750 cm³ al total de éter. Los - extractos etéreos reunidos son lavados 2 veces con -
20. 1000 cm³ al total de agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo (7,4 g) se transforma en clorhidrato en etanol.
25. Después de secado hasta un peso constante a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 80°C y después hidratación a temperatura ambiente, se obtienen 5,2 g de clorhidrato de cloro-2 [(hidroxí-4 piperidino)-3 -
30. propil]-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, solvatado



por 7% de agua que funde a 145°C.

5. Se obtienen 49,5 g de cloro-2 - (cloro-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno - (P.F. = 76-78°C) por acción de 42 g de cloruro de - tionilo sobre 50 g de cloro-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, en cloroformo, en presencia de 3 g de dimetilformamida.

Ejemplo 9

10. Operando como en el ejemplo 8, pero reemplazando el hidroxi-4 piperidina por 2,5 g de metil-1 piperacina, se obtiene 9,8 g de bis-metanosulfonato de cloro-2[(metil-4 piperacino)-3 propil]-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, solvatado por 4% de - agua, que funde a 198°C y después a 215-220°C.

15. Ejemplo 10

20. Operando como en el ejemplo 8, pero reemplazando el hidroxi-4 piperidina por 3,25 g - de hidroxietil-1 piperacina, se obtienen 9,1 g de di - clorhidrato de cloro-2 [(hidroxietil-4 piperacino)-3 propil]-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funde a 240-242°C.

Ejemplo 11

25. Operando como en el ejemplo 8, pero reemplazando la hidroxi-4 piperidina por 4,35 g - de hidroxietoxietil-1 piperacina, se obtienen 8,3 g de diclorhidrato de cloro-2 [(hidroxietoxietil-4 pi - peracino)-3 propil]-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funde a 230-232°C.

Ejemplo 12

30. Operando como en el ejemplo 8, pe



- ro reemplazando la hidroxil-4 piperidina por 4,4 g de bencil-1 piperacina, se obtienen 10,4 g de bis-metano-sulfonato de cloro-2 \angle (bencil-4 piperacino)-3 propil-11 dibenzo \angle a,d \angle cicloheptatrieno que funde a 230-231°C.

Ejemplo 13

- Operando como en el ejemplo 8, pero reemplazando la hidroxil-4 piperidina por 5,05 g de cinamil-1 piperacina, se obtienen, después de cristalización en acetonitrilo, 7,6 g de cloro-2 \angle (cinamil-4 piperacino)-3 propil-11 dibenzo \angle a,d \angle cicloheptatrieno, que funde a 106-107°C.

Ejemplo 14

- A 150 cm³ de una solución bencénica de bromo-2 (metanosulfonilo-3 propil)-11 dibenzo \angle a,d \angle cicloheptatrieno, obtenida a partir de 18 g de bromo-2 (hidroxil-3 propil)-11 dibenzo \angle a,d \angle cicloheptatrieno según se describe en el ejemplo 3 para el derivado cloro-2 correspondiente, se añaden 75 g de dimetilamina en solución en 100 cm³ de benceno. La operación se lleva a cabo como en el ejemplo 3. Se obtienen 21,1 g de maleato de bromo-2 (dimetilamino-3 propil)-11 dibenzo \angle a,d \angle cicloheptatrieno, que funde a 155-157°C. La base funde a 74-76°C.

- El bromo-2 (hidroxil-3 propil)-11 dibenzo \angle a,d \angle cicloheptatrieno de partida puede prepararse de la forma siguiente:

- El bromo-2 (hidroxil-3 propil)-11 dibenzo \angle a,d \angle cicloheptatrieno de partida puede prepararse de la forma siguiente:



5. - Preparación de 61 g de bromo-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno bruto, oleoso, por acción de una solución etérea de bromuro de benciloxi-3 propil-magnesio (preparada a partir de 6,5 g de magnesio, 62,1 g de bromo-1 benciloxi-3 propano y de 450 cm³ de éter anhidro) sobre 51,7 g de bromo-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno.
10. - Preparación de 50 g de bromo-2 (acetoxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno bruto, oleoso, por caldeo a reflujo durante 6 horas de la mezcla constituida por 61 g de bromo-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, 770 g de ácido acético y - 170 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 5 N.
15. - Preparación de 42,4 g de bromo-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno (P.F. = 96-98°C) por acción de sosa, en solución hidroetanólica a reflujo, sobre 50 g de bromo-2 (acetoxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno.
20. El bromo-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno que funde a 106°C, utilizado en esta preparación, puede a su vez prepararse como el cloro-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno, pero partiendo de ácido (bromo-4 bencil)-2 benzoico y pasando a continuación por los productos siguientes:
25. - (Bromo-4 bencil)-2 benzoato de metilo que funde a 56°C
- 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
30. - (Bromo-4 bencil)-2 fenilacetnitrilo (P.E._{0,5} = 175-178°C)



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

Ejemplo 15

5. A 100 cm³ de una solución bencénica de metiltio-2 (metanosulfonilo-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno a partir de 8,4 g de metiltio-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno como se describe en el ejemplo 3 para el derivado cloro-2 correspondiente, se añaden 130 cm³ de una solución bencénica de dimetilamina (con un contenido de 6,5 moles de dimetilamina por litro de solución). La operación se lleva a cabo como en el ejemplo 3. Se obtienen 9,0 g de maleato de metiltio-2 -
10. (dimetilamino-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno, que funde a 116°C
15. El metiltio-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno de partida puede prepararse de la forma siguiente:
20. - Preparación de 40,7 g de metiltio-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno bruto, oleoso, por acción de una solución etérea de bromuro de benciloxi-3 propil-magnesio (preparada a partir de 4,3 g de magnesio, 41 g de bromo-1 benciloxi-3 propil y 270 cm³ de éter anhidro) sobre 30,4 g de metiltio-2 oxo-11 dibenzo[a,d]cicloheptadieno.
25. - Preparación de 38 g de metiltio-2 (acetoxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno bruto, oleoso, por calentamiento a reflujo durante 3 horas de la mezcla constituida por 46 g de metiltio-2 (benciloxi-3 pro-
- 30.



- pil(-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno, 525 g de ácido acético y 130 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 5N.
- Preparación de 21,3 g de metiltio-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno (P.F. = 85-86°C)
5. por acción de sosa, en solución hidroetanólica a reflujo, sobre 24,5 g de metiltio-2 (acetoxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno.
- El metiltio-2 oxo-11 dibenzo/a,d/cicloheptadieno que funde a 104°C utilizado en esta
10. preparación puede a su vez prepararse operando como para el cloro-2 oxo-11 dibenzo/a,d/cicloheptadieno, pero partiendo de ácido (metiltio-4 benzoi)-2 benzoi co y pasando a continuación por los productos siguientes:
15. - Acido (metiltio-4 bencil)-2 benzoico que funde a -129°C
- (Metiltio-4 bencil)-2 benzoato de metilo
- Alcohol (metiltio-4 bencil)-2 bencílico que funde a 70°C
20. - Cloruro de (metiltio-4 bencil)-2 bencilo
- (Metiltio-4 bencil)-2 fenilacetnitrilo que funde a 75-76°C
- Acido (metiltio-4 bencil)-2 fenilacético que funde a 138°C y que se cicliza en metiltio-2 oxo-11 diben-
25. zo/a,d/cicloheptadieno por calentamiento en presencia de una mezcla de ácido ortofosfórico y de anhídrido fosfórico.

Ejemplo 16

- A 80 cm³ de una solución bencénica
30. ca de metanosulfonil-2 (metanosulfoniloxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno, obtenida a partir de -



- 12,2 g de metanosulfoniloxi-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno como se describe en el ejemplo 3 para el derivado cloro-2 correspondiente, se añaden 250 cm³ de una solución bencénica de dimetilamina (con un contenido de 4,3 moles de dimetilamina por litro de solución). La operación se lleva a cabo como en el ejemplo 3. Se obtienen 6 g de oxalato de metanosulfonil-2 (dimetilamino-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno que funde aproximadamente a 130°C.
10. El metanosulfonil-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno de partida puede prepararse de la forma siguiente:
- Preparación de 33,1 g de metanosulfonil-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno bruto, oleoso, por acción de 32,5 g de ácido paranitroperbenzoico sobre 30,5 g de metiltio-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno (preparado como en el ejemplo 15) en solución en 550 cm³ de cloroformo.
15. - Preparación de 16,3 g de metanosulfonil-2 (acetoxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno bruto, oleoso, por calentamiento a reflujo durante 3 horas, de la mezcla constituida por 33,1 g de metanosulfonil-2 (benciloxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno
20. 350 g de ácido acético y 88 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 5 N.
25. - Preparación de 12,2 g de metanosulfonil-2 (hidroxi-3 propil)-11 dibenzo/a,d/cicloheptatrieno bruto, oleoso, por acción de sosa, en solución hidroetanóli
- 30.

328 100



ca a reflujó, sobre 16 g de metanosulfonil-2(acetoxi-3 propil)-11 dibenzo[a,d]cicloheptatrieno.

N O T A

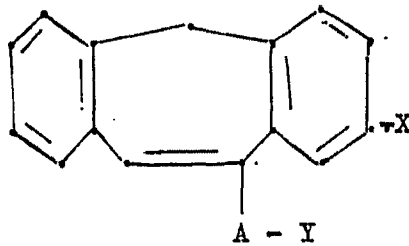
Descrita suficientemente la naturaleza del in-

- 5. v^{ento}, 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 Patentes presentadas en Francia con fechas 18 de junio de 1.965 y 4 de mayo de 1.966, bajo los números PV. 21.444 y PV 60266, acog^índose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido in-
- 10. v^{ento} 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]CICLOHEPTATRIENO"; caracterizándose por lo siguiente:

- 15. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzo [a,d]cicloheptatrieno, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula general:



- 20. en la que Z, representa un radical amino, monoalquilamino ó dialquilamino, con preferencia en un disolvente orgánico inerte tal como benceno, xileno o etanol operando a la temperatura de ebullición del disolvente, en presencia de un exceso de amina de fórmula general (I) que sirve de agente de condensación con un derivado del dibenzo [a,d]cicloheptatrieno de fórmula general:
- 25.



En la que X representa un átomo de halógeno ó un radical alquilo, alquiloilo, alquiltio, alcanósulfinilo, alcanosulfonylo; A representa un radical hidrocarbonado alifático saturado divalente, recto ó ramificado, que contiene 2 a 5

5. átomos de carbono y de tal manera que 2 átomos de carbono al menos separan a Z del núcleo dibenzocicloheptatrieno e Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halogeno ó un resto sulfato o sulfonato, por ejemplo un radical metanosulfonyloilo ó p-toluenosulfonyloilo.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo Z de la amina de fórmula general (I) es un radical heterocíclico de fórmulas generales:

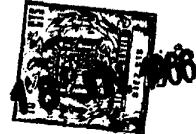


representando R un átomo de hidrógeno ó un radical hidróxilo ó hidroxialquilo y R' un átomo de hidrógeno o un radical al-

15. quilo, 'hidroxialquilo, hidroxialquiloilo, alquenoilo, alquinoilo, fenilo, fenilalquilo ó fenilalquenoilo, en los cuales el núcleo fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes escogidos del grupo constituido por halogeno y los radicales alquilo, alquiloilo, nitro, amino, y trifluor-metilo, entendiéndose que los radicales alquilos y las porciones alquilos de los distintos radicales contienen
- 20.

328100

-39-



de 1 a 5 átomos de carbono; los radicales alquénilos o alquínilos así como las porciones alquénilas de los radicales fenilalquénilos contienen de 2 a 5 átomos de carbono.

- 3.- Procedimiento para la preparación de derivados del dibenzo[a,d]cicloheptatrieno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 5.

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara,

Madrid,

RHONE-POULENC, S.A.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
p. a. Firmado: F. Hernández Ruiz

18 JUN 1950