

345286

PATENTE DE INVENCION

SC. 2991.



Memoria Descriptiva

sobre:

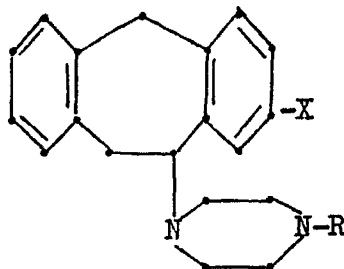
"Procedimiento para preparar derivados
del dibenzo [a,d] cicloheptadieno"

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

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

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

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
de preparacion de piperazinodibenzo [a,d] ciclohepta
dienos de formula general



(I)

21 SEP 1941

5. en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcohiloxilo o alcohiltio, y R representa un radical alcoholo o fenilalcoholo, en el que el nucleo fenilo está eventualmente substituido por uno o varios substituyentes elegidos del grupo constituido por lo átomos de halógeno y los radicales alcoholo y alcohiloxilo.

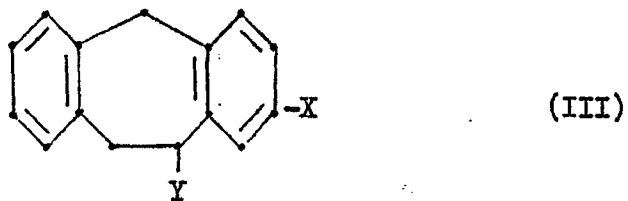
10. En lo anterior y en lo siguiente, los radicales alcoholos y las partes alcoholos de los otros diversos radicales, contienen de uno a 5 átomos de carbono.

Los productos de fórmula general (I) se han descrito ya en las Patentes Belgas nº 661.725 y 675.609; poseen interesantes propiedades farmacológicas y son especialmente activos sobre el sistema nervioso central.

15. En estas patentes, se ha descrito la preparación de los productos de fórmula general (I), bien por acción de una piperazina de fórmula general:



en la que R se define como anteriormente, sobre un dibenzo (a,d) cicloheptadieno de fórmula general:

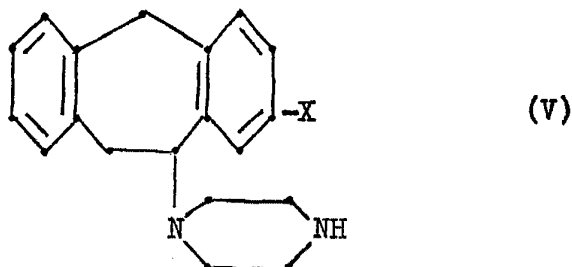


20. en la que X se define como antes e Y representa un residuo de ester reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de sulfato o sulfonato, bien por acción de un ester reactivo de fórmula general:



Y - R (IV)

en la que Y y R se definen como anteriormente, sobre un derivado del dibenzo [a,d] cicloheptadieno de fórmula general:

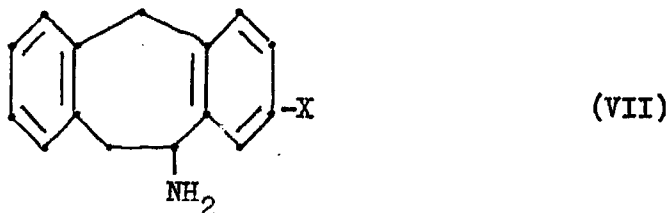


en la que X se define como anteriormente.

5. De acuerdo con este invento, se ha averiguado que es posible preparar los productos de fórmula general (I) por acción de una amina de fórmula general:



10. en la que R e Y se definen como antes, sobre un derivado del dibenzo [a,d] cicloheptadieno de fórmula general:



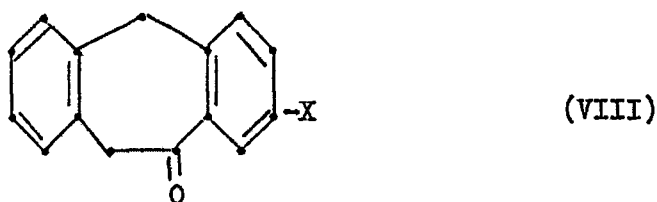
en la que X se define como anteriormente.

15. Se utiliza, con preferencia, una amina de fórmula general (VI) en la que Y representa un átomo de cloro. La reacción se realiza ventajosamente en un disolvente orgánico inerte, tal como la dimetilformamida, preferentemente a la temperatura de reflujo del disol-

21 SEP 1967

vente, en presencia de un agente de condensación básico, tal como el bicarbonato sódico.

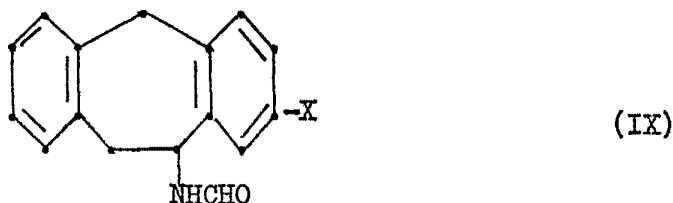
5. Los derivados del dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida de fórmula general (VII) pueden prepararse de distintos modos, por aplicación de métodos en esencia conocidos, partiendo de las cetonas correspondientes, de fórmula general:



10. en la que X se define como anteriormente, que se describen en las Patentes Belgas nº 661.725 y 675.609 antes citadas.

15. Cuando X representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholoxilo, puede utilizarse especialmente el método descrito en la Patente Belga nº 661.725 para la preparación del amino-10 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, o sea, transformar la cetona de fórmula (VIII) en la oxima correspondiente y luego reducir esta por el sodio.

Es posible también transformar las cetonas de fórmula general (VIII) en los derivados formamido correspondientes, de fórmula general



20. por acción de formamida en presencia de ácido fórmico,



hidrolizando luego los compuestos de fórmula (IX) así obtenidos, en los productos de fórmula general (VII) por calentamiento en medio ácido.

5. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran de que modo puede aplicarse este invento en la práctica.

EJEMPLO 1 - Durante 5 horas se calientan a reflujo, 4,5 g de clorhidrato de bis(cloro-2-etil) (metoxi-4 bencil) amina, 4,2 g de clorhidrato de cloro-2-amino-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, 10 g de bicarbonato sódico y 100 cc de dimetilformamida.

15. Después del enfriamiento, el medio reaccional se trata con 1000 cc de agua destilada. El aceite resultante se extrae dos veces con 500 cc, en total, de éter. Las soluciones etéreas reunidas, se extraen con 80 cc de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2N. La solución ácida decantada se alcaliniza con 30 cc de lejía de sosa 10N y se extrae dos veces con 300 cc, en total, de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan hasta la neutralidad con agua destilada, se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evaporan. El residuo (4,36 g) se disuelve en 20 cc de etanol anhidro y se trata con 2,3 cc de una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter anhidro (que contenga 4,3 moles de ácido por litro de solución) y luego por 20 cc de éter anhidro. Después de 6 horas de enfriamiento a 3°C, los cristales aparecidos se escurren, se lavan dos veces con 20 cc, en total, de éter anhidro y se secan a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 1,9 g de monoclorhidrato de cloro-2 [(metoxi-4 bencil)-4 piper]
- 20.
- 25.
- 30.



zino]-11 dibenzo [a,d] cicloheptadien , que funde a 232°C.

5. El clorhidrato de bis (cloro-2 etil) (metoxi-4 bencil)amina de partida, puede prepararse de acuerdo con K.V. LEVSHINA y otros, Zh. Obshch. Khim. 24, 905-9 (1.954)

El clorhidrato de cloro-2 amino-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno de partida, puede prepararse del modo siguiente.

10. - Preparación del cloro-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, de acuerdo con la patente Belga nº 675.609.

15. - Preparación del cloro-2 formamido-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno (punto de fusión 165°C) por acción de formamida en presencia de ácido fórmico, con reflujo, sobre el cloro-2 oxo-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno.

20. - Preparación del cloro-2 amino-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno por calentamiento con reflujo, durante 6 horas del cloro-2 formamido-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno en una solución acuosa de ácido metano-sulfónico 2N. El clorhidrato (punto de fusión 245°C), se obtiene partiendo de la base bruta, en el etanol en presencia de ácido clorhídrico anhidro.

- EJEMPLO 2 - Se calientan durante 5 horas, con reflujo, 25. 2,68 g de clorhidrato de bis(cloro-2 etil) bencilamina, 2,45 g de clorhidrato de amino-10 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, 6,7 g de bicarbonato sódico y 50 cc de dimetil formida. Después del tratamiento como en el ejemplo 1 se aislan 3 g de base bruta. Por recristalización en 30. 12 cc de acetato de etilo, se obtienen 1,37 g de (ben



cil-4 piperazino)-10 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, que funde a 144-145°C.

5. El clorhidrato de bis (cloro-2 etil) bencilamina de partida, puede prepararse de acuerdo con O, EISLEB, Ber 74B, 1433-50 (1.941).

10. El clorhidrato de amino-10 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, puede prepararse de acuerdo con J.O. JILEK y otros, Monatsh, Chem. 96, 182-207 (1.965)
EJEMPLO 3 - Durante 5 horas se calientan al reflujo 1,92 g de clorhidrato de bis(cloro-2 etil) metilamina 2,45 g de clorhidrato de amino-10 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, 6,7 g de bicarbonato sódico y 50 cc de dimetilformamida. Después de tratarse como en el ejemplo 1, se aislan 1,6 g de base bruta. Por recristalización en 4 cc de acetato de etilo, se obtienen 0,5 g de (metil-4 piperazino)-10 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, que funde a 127-128°C.

15. El clorhidrato de bis (cloro-2 etil) metilamina de partida, puede prepararse de acuerdo con V. PRELOG y otros, Coll. Czech. Chem. Comm 7, 93-102 (1.935).

20. EJEMPLO 4 - Se calientan a reflujo durante 15 minutos 1,50 g de clorhidrato de cloro-2 amino-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno, 0,97 g de clorhidrato de bis (cloro-2 etil) metilamina, 3,35 g de bicarbonato potásico y 40 cm³ de butanol. Después de enfriamiento, se diluye en agua la mezcla reaccional y se extrae con éter. Las soluciones orgánicas reunidas se extraen con ácido metanosulfónico acuoso 2N. Las soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan con sosa y son extraídas con
- 25.
- 30.



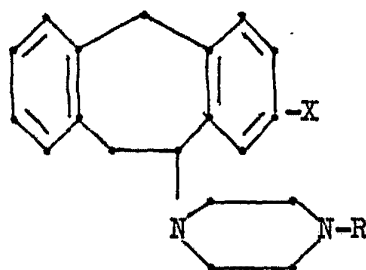
1961

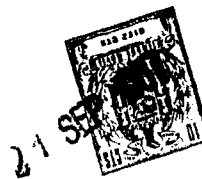
5. éter. Se seca la solución etérea sobre carbonato potásico anhidro y se evapora. Se obtiene 1,20 g de cloro-2 (metil-4 piperazino)-11 dibenzo [a,d] cicloheptadieno bruto que, recristalizado en acetonitrilo, funde a 120°C.

N O T A

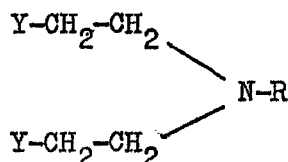
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el número PV. 77.150 de 21 de Septiembre de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL DIBENZO [a,d] CICLOHEPTADIENO", caracterizándose por lo siguiente:

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

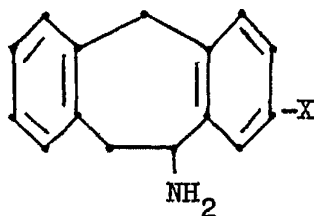




- en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcohiloxilo, o alcohiltio y R representa un radical alcoholo o fenilalcoholo, en el que el nucleo fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos del grupo con sistente en átomos de halógeno y los radicales alcoholo y alcohiloxilo, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula general:
- 5.



- en la que R tiene el significado indicado más arriba e Y representa un residuo de éster reactivo, preferentemente un átomo de cloro, con un derivado del dibenzo [a,d] cicloheptadieno de fórmula general:
- 10.



- en la que X tiene el significado indicado más arriba.
- 2.- "Procedimiento para preparar derivados del dibenzo [a,d] cicloheptadieno", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

21 SEP 1967

Madrid,

RHONE-POULENC S.A.

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