

32284

PATENTE DE INVENCION

Case 6066. 37/KU/MK.



Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de derivados de la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina"

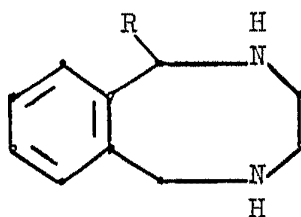
==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de derivados de la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina.

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I,



I

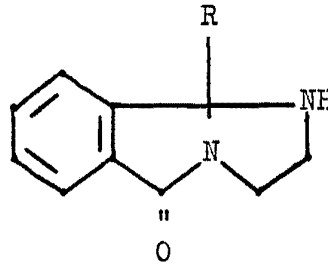
15 00



en la que R significa un radical fenilo o p-clorofenilo.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula general II,

5.



II

10.

en la que R tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción con un hidruro de aluminio y convirtiendo luego opcionalmente los compuestos resultante de fórmula general I en sus sales de adición de ácido.

15.

La reducción puede efectuarse con cualquier hidruro de aluminio adecuado conocido, por ejemplo hidruro de litio-aluminio e hidruro de butil-aluminio. Puede usarse como disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción un éter de cadena abierta, por ejemplo éter dietílico o éter dibutílico, o un éter cíclico, por ejemplo tetrahydrofurano. La reacción puede efectuarse a la temperatura de ebullición de la solución de la reacción; el tiempo de reacción es de 2 a 24 horas dependiendo de la temperatura.

20.

Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en calentar hasta ebullición en un condensador al reflujo mientras se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 16 a 18 horas una mezcla de reacción de un compuesto de fórmula general II, éter dietílico

25.

30.

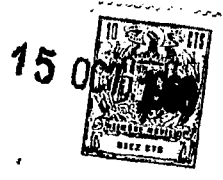


- anhidro e hidruro de litio-aluminio. Después de haberse completado la reacción, se enfría, se descompone el exceso de agente de reducción mediante la adición, por ejemplo, de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N
5. y agua a la solución de éter y se separa la precipitación resultante por filtración. Seguidamente se aísla el compuesto de fórmula general I presente en la solución de éter, por ejemplo mediante la formación de sales y se purifica, por ejemplo mediante recristalización o
10. cromatografía. Los compuestos de fórmula general I pueden liberarse de sus sales. Los compuestos I resultantes pueden ser convertidos luego opcionalmente en sus sales de adición de ácido.

- Los compuestos de fórmula general I son oleosos o cristalinos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I: ácido metanosulfónico, succí
15. nico, cítrico, acético, maleico, fumárico, salicílico, bencenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y
20. fosfórico.

- Los compuestos de la fórmula general I son estimulantes del sistema nervioso central y son particularmente útiles como reductores del apetito.
- 25.

- Los compuestos del invento y sus sales pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de
30. producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan



Los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 5. para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.
- 10.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

- 15. Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

- 20. 1 - 3 % de material ligante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0,25-1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100%.

- 25. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrados y son corregidas.

EJEMPLO 1: 1-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina.


- 30. Se colocan 3,75 g (0,1 molécula-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 375 cc de éter dietílico absoluto en un matraz provisto con un agitador, un tubo pa-



- ra entrada de gas , un condensador al reflujo y un aparato de extracción (aparato Soxhlet) conteniendo 10 g (0,04 moléculas-gramo) de 9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ona. Después de enjuagar el aparato con nitrógeno se somete el material presente en el matraz al reflujo mientras se agita durante 16 horas. Seguidamente se enfría el contenido del matraz en un baño de hielo y se añaden al mismo 11,4 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N y 17,1 cc de agua. Se añade sulfato sódico anhidro a la mezcla de sal bruta resultante en cantidad suficiente para absorber cualquier agua restante y a continuación se separa la sal por filtración. Se separa el disolvente de la solución etérea presente en el filtrado en un evaporador rotatorio en un vacío, con lo cual se obtiene un aceite amarillo bruto. Se recristaliza éste de éter dietílico absoluto, con lo cual se obtiene 1-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina bruta cristalina. Los cristales blancos obtenidos después de recristalizar una vez más tienen un P.F. de 115-117°.

EJEMPLO 2: 1-p-clorofenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina.

- Se colocan 5 g (0,13 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 500 cc de éter dietílico absoluto en un matraz provisto con un agitador, un tubo de entrada para gas, un condensador al reflujo y un aparato de extracción (aparato Soxhlet) conteniendo 15 g (0,053 moléculas-gramo) de 9b-p -colofenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo [2,1-a] isoindol-5-ona. Después de enjuagar el aparato con nitrógeno se somete el material

75 00 

- presente en el matraz a reflujo mientras se agita durante 18 horas. Seguidamente se enfría el contenido del matraz en un baño de hielo y se añaden al mismo 50 cc de acetato etílico, 10 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N y 15 cc de agua. Se añade sulfato sódico anhidro a la mezcla de sal bruta resultante en cantidad suficiente para absorber cualquier agua restante y seguidamente se separa la sal por filtración. Se separa el disolvente de la solución etérea presente en el filtrado en un evaporador rotatorio en un vacío, con lo cual se obtiene un aceite bruto. Seguidamente se disuelve éste en éter dietílico absoluto, se enfría la solución resultante en un baño de hielo y se pasa a través de la solución enfriada gas de cloruro de hidrógeno. Se separa el diclorhidrato de 1-p-clorofenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina bruto resultante por filtración y se recristaliza de etanol al 95%. P.F. 309-310°.
- 5.
- 10.
- 15.

La base libre puede obtenerse del diclorhidrato, por ejemplo mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido sódico, extracción con éter dietílico y subsiguiente evaporación del disolvente

20.

EJEMPLO 3: Descripción de una composición de tabletas.

- | | | |
|-----|---|-------|
| | 1-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina... | 33 g |
| | tragacanto | 2 g |
| 25. | lactosa | 56,5g |
| | almidón de maíz | 5 g |
| | talco | 3 g |
| | estearato magnésico. | 0,5 g |
| | alcohol SD-30) | |
| |) las cantidades necesarias | |
| 30. | agua destilada) | |

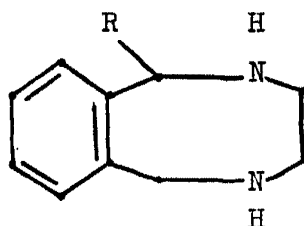


El peso de las tabletas producidas depende de la dosis de compuesto activo que se ha de administrar.

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 una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con el número 10. 497.467 de 18 de Octubre de 1965, 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 15. Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 1,2,3,4,5,6-HEXAHIDRO-2,5-BENZODIAZOCINA", caracterizándose por lo siguiente:

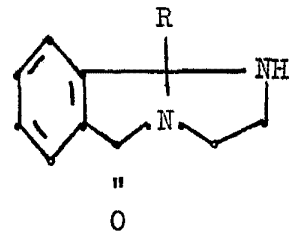
20. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina de fórmula general I



25.

en la que R significa un radical fenilo o p-clorofenilo, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general II,

15 OCT.



en la que R tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción con un hidruro de aluminio a la temperatura de ebullición de la solución de la reacción,

2.-"Procedimiento para la obtención de derivados de la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-benzodiazocina," tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria .

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

Madrid,

SANDOZ, A.G.

15 OCT 1968

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

Dep. Firmado: F. Hernández Ruiz