

PATENTE DE INVENCION

Case 60-6119/I 37/HA

16 Dic 1960



346682

346682

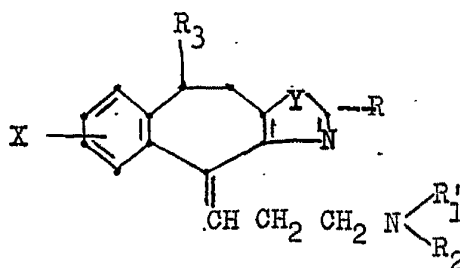
## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar derivados de benzocicloheptano".

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

Este invento se relaciona con un procedimiento para producir derivados tricíclicos de benzocicloheptano, de fórmula Ia,



346682



en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

R<sub>1</sub> significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

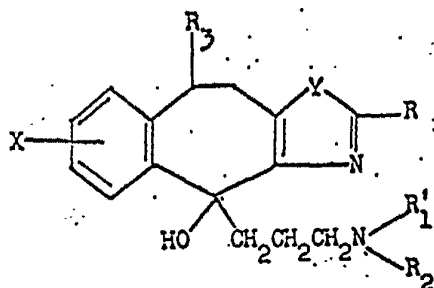
R<sub>2</sub> significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical fenilo,

X significa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno, e

Y significa un átomo de oxígeno o de azufre,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se deshidrata un compuesto de fórmula II,



II

10 en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X e Y tienen los significados arriba indicados,

y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico.

Cuando X significa un átomo de halógeno, éste es preferentemente un átomo de bromo o de cloro.

15 Como agente de deshidratación puede usarse

un reactivo generalmente usado para la preparación de derivados propilidénicos de dibenzocicloheptano a partir de sus carbinoles correspondientes, por ejemplo ácido clorhídrico, oxiclорuro de fósforo o ácido sulfúrico. La deshidratación se efectúa ventajosamente en pre-

20 sencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de



# 346682

reacción, por ejemplo etanol, ácido acético glacial o tolueno, a una temperatura de 15° a 180°C, preferentemente a la temperatura del reflujo. La deshidratación se efectúa preferentemente calentando al reflujo una mezcla de un compuesto de fórmula II con ácido clorhídrico etanólico.

5 Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden aislarse fácilmente y purificarse mediante técnicas conocidas.

Los materiales iniciales de fórmula II son compuestos nuevos y éstos y su preparación se describen en nuestra Solicitud de Patente Divisional copendiente No. 359.772 (Caso 6119/VI).

10 Los compuestos Ia tienen un doble enlace que liga el grupo  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$  a la posición 4 del sistema tricíclico. Por lo tanto,

los compuestos Ia existen como isómeros geométricos, es decir en las formas cis y trans. Los compuestos II carecen del doble enlace y por lo tanto no existen como isómeros geométricos;

15 pero al efectuarse la deshidratación, un compuesto II proporciona los compuestos Ia correspondientes en forma de una mezcla de isómeros geométricos.

Los isómeros geométricos de los compuestos Ia pueden separarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante la distribución a contracorriente o la cristalización fraccionada de sus sales, por ejemplo sus fumaratos de ácido, y están incluidos en la presente invención.

20 En los compuestos Ia, en los que R<sub>3</sub> es un radical fenilo, el átomo de carbono 9 del sistema tricíclico es un átomo de carbono asimétrico. Por lo tanto, tales compuestos Ia pueden existir como un

25



346682

racemato o en una forma ópticamente activa. La forma racémica así como los antipodas ópticos (enantiomorfos) quedan comprendidos en el alcance de esta invención. La resolución de un racemato de un compuesto  $I_a$  puede efectuarse mediante los métodos convencionales, por ejemplo el uso de ácidos ópticamente activos.

Los siguientes son ácidos adecuados para la formación de sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula  $I_a$ : ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, tartárico o p-toluenosulfónico.

Los compuestos de fórmula  $I_a$  poseen una actividad farmacológica. Poseen particularmente actividad tranquilizadora y pueden usarse como agentes psicoterapéuticos en forma semejante a la clorpromazina, una droga psicoterapéutica conocida. Así, los compuestos, ya sea en su forma de bases libres o en la forma de sales de adición de ácido adecuadas, pueden mezclarse con los diluyentes o soportes farmacéuticos convencionales y aplicarse internamente en forma semejante a la clorpromazina. La dosificación diaria que se ha de aplicar también es del mismo orden como aquella de la clorpromazina y las formas de dosificación apropiadas pueden prepararse en forma análoga.

Los compuestos de fórmula  $I_a$  también exhiben efectos anti-histamínicos, anticolinérgicos, antiserotonínicos, anti-inflamatorios y analgésicos.

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente el invento.

34668216



6119/I

EJEMPLO 1: 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo-  
[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (mezcla de cis y trans)

a) Preparación de 6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-  
5-ona.

5 Se añaden 32,2 g de nitrito n-butílico en el transcurso de  
15 minutos a una solución de 50 g de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-  
hepten-5-ona en 210 cc de ácido clorhídrico etéreo absoluto 0,35 normal,  
mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 15° y  
20°C (mediante enfriamiento externo). Una vez iniciada la cristalización,  
10 se añade éter de petróleo y se separa el material cristalino resultante  
por filtración y se lava con éter de petróleo con el fin de obtener  
la 6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona con un  
P.F. de 139-141°C.

15 b) Preparación de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]-  
oxazol-4-ona.

20 Se pasa gas de cloruro de hidrógeno a través de una mezcla  
de 45 cc de ácido acético glacial y 7,8 cc de anhídrido acético durante  
15 minutos mientras se mantiene la temperatura de la mezcla a 100°C. A  
continuación se añaden inmediatamente 2,997 g de 6-isonitroso-6,7,8,9-  
tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona mientras se sigue pasando gas de  
cloruro de hidrógeno a través de la mezcla y manteniendo la temperatura  
de reacción a 100°C durante la adición de la cetona y después durante  
15 minutos más. Luego se vierte la mezcla resultante sobre hielo con-  
teniendo 45 g de carbonato sódico. Luego se recuperan los sólidos re-  
25 sultantes mediante filtración, se lavan primero con agua y luego con  
pequeñas cantidades de acetato etílico y luego se secan con el fin de

16 DIC



6119/I

346682

obtener la 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona con un P.F. de 174-177°C.

c) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

5 Se añaden 5,141 g de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona a una mezcla de Grignard, preparada en la forma usual mediante reacción de 1,27 g de magnesio con 6,45 g de cloruro 3-dimetilaminopropílico en 26,6 cc de tetrahidrofurano a 0°C. Se mantiene la solución resultante a 0°C durante 1 hora y luego se añaden 5 cc de una solución saturada de cloruro amónico. Se separa la  
10 capa orgánica y se extrae la fase acuosa repetidamente con acetato etílico. Las capas orgánicas reunidas se secan luego sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad. Se extrae el residuo con éter de petróleo y luego se separa el éter por evaporación con el fin de  
15 obtener el 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol con un P.F. de 67-68°C.

d) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

Se calienta al reflujo durante 45 minutos una solución de  
20 5,33 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol en 107 cc de ácido clorhídrico etanólico 4,52 normal y luego se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en agua y se alcaliniza fuertemente la solución resultante con hidróxido sódico y luego se extrae con éter dietílico. La evapora-  
25 ción de la solución etérea secada proporciona una mezcla aceitosa de cis y trans 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-



346682

benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol, la que se caracteriza por su espectro RMN (60 megaciclos/segundo, solución de CDCl<sub>3</sub>)

protones vinilo, isómero trans: δ 5,83 ppm

isómero cis: δ 6,32 ppm

5 EJEMPLO 2: 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (mezcla de cis y trans)

a) Preparación de 6-isonitroso-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 a) y usando una cantidad equivalente de 9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona en lugar de la 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona allí usada, se obtiene la 6-isonitroso-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona con un P.F. de 176°C.

15 b) Preparación de 2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 b) y usando una cantidad equivalente de 6-isonitroso-9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona en lugar de la 6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona allí usada, se obtiene la 2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona con un P.F. de 192-193,5°C.

c) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c) y usando una cantidad equivalente de 2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona en lugar de la 2-metil-9,10-dihidro-4H-

- 8 -  
346682

16



6119/I

benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona allí usada, se obtiene el 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol en forma de aceite, el que se usa sin mayor purificación en la etapa d) abajo indicada.

- 5 d) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 d) y usando una cantidad equivalente de la mezcla de isómeros de 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol obtenida en la etapa c) arriba indicada en lugar del 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol usado en dicho Ejemplo, se obtiene el 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9-fenil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol en forma de una mezcla de isómeros cis y trans, la que se caracteriza por su

espectro RMN (60 /segundo, solución de CDCl<sub>3</sub>)

protones vinilo, isómero cis: singlet ancho centrado a  $\delta$  6,23 ppm

isómero trans: triplete centrado a  $\delta$  5,79 ppm

20 EJEMPLO 3: 8-cloro-4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (mezcla de cis y trans)

- a) Preparación de 1-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona.

Se introducen 150 g de cloro en el transcurso de 4 horas en una mezcla agitada a 25°C de 222 g de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona, 442,4 g de cloruro de aluminio anhidro y 500 cc de 1,1,2,2-tetracloroetano. Luego se vierte la mezcla sobre una mezcla de

25

346682



4 kg de hielo y 550 cc de ácido clorhídrico 11 normal. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 3 veces con porciones de 100 cc de cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan 2 veces con porciones de 200 cc de ácido clorhídrico 2 normal, se lavan 3 veces con porciones de 200 cc de agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan con el fin de proporcionar un aceite, el que luego se fracciona sobre una columna de correa giratoria para dar los productos siguientes:

- a) 1-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona:  
P.E. 130-131°C/2,7 mm de Hg;  $n_D^{20} = 1,5674$ ;  
oxima, P.F. 136-138°C; y
- b) 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona:  
P.E. 143-146°C/2,9 mm de Hg; P.F. 36-40°C;  
oxima, P.F. 138-142°C.

15 b) Preparación de 1-cloro-6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 a) y usando una cantidad equivalente de 1-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona en lugar de la 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona allí usada, se obtiene la 1-cloro-6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona con un P.F. de 174-175°C (de éter dietílico/éter de petróleo, 1:1).

c) Preparación de 8-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 b) y usando una cantidad equivalente de 1-cloro-6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona en lugar de la 6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona allí usada, se obtiene la 8-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona, P.F. 125-126°C.

346682



1968

d) Preparación de 8-cloro-4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c) y usando una cantidad equivalente de 8-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona en lugar de la 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona usada allí, se obtiene el 8-cloro-4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

10 e) Preparación de 8-cloro-4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 d) y usando una cantidad equivalente de 8-cloro-4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol en lugar del 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol allí usado, se obtiene el 8-cloro-4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol como una mezcla de isómeros cis y trans, la que se caracteriza por su espectro RMN (60 megaciclos/segundo, solución de CDCl<sub>3</sub>)

20 protones vinilo,

1) isómero trans: triplete centrado a δ 5,87 ppm

2) isómero cis: triplete centrado a δ 6,34 ppm

346682



EJEMPLO 4: 6-cloro-4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (mezcla de cis y trans)

a) Preparación de 3-cloro-6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 a) y usando una cantidad equivalente de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona [obtenida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a)] en lugar de la 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona allí usada, se obtiene la 3-cloro-6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona con un P.F. de 184-186°C.

b) Preparación de 6-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 b) y usando una cantidad equivalente de 3-cloro-6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona en lugar de la 6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona allí usada, se obtiene la 6-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona, P.F. 198-199°C.

c) Preparación de 6-cloro-4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c) y usando una cantidad equivalente de 6-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona en lugar de la 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona allí usada, se obtiene el 6-cloro-4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

25

346682



6119/I

d) Preparación de 6-cloro-4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 d) y usando una cantidad equivalente de 6-cloro-4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol en lugar del 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol allí usado, se obtiene el 6-cloro-4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol como una mezcla de isómeros cis y trans,  
10 la que se caracteriza por su espectro RMN (60 megaciclos/segundo, solución de  $CDCl_3$ )

protones vinilo,

1) isómero trans: triplete centrado a  $\delta$  5,88 ppm

2) isómero cis: triplete centrado a  $\delta$  6,40 ppm

15 EJEMPLO 5: 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (mezcla de cis y trans)

a) Preparación de 2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 b) y usando una cantidad equivalente de ácido propiónico y anhídrido propiónico en lugar del ácido acético glacial y anhídrido acético, respectivamente, allí usados, se obtiene la 2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona con un P.F. de 123-124°C.

b) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-4-hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c) y usando una cantidad equivalente de 2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta-



76 DIC. 1968

346682

[1,2-d]oxazol-4-ona en lugar de la 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona allí usada, se obtiene el 4-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-4-hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

- 5 c) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 d) y usando una cantidad equivalente de 4-(3-dimetilaminopropil)-2-etil-4-hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol en lugar del 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol allí usado, se obtiene el 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol como una mezcla de isómeros cis y trans, la que se caracteriza por su espectro RMN (60 megaciclos/segundo, solución de CDCl<sub>3</sub>)

15

protones vinilo,

1) isómero trans: triplete centrado a  $\delta$  5,82 ppm

2) isómero cis: triplete centrado a  $\delta$  6,37 ppm

EJEMPLO 6: 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.

20

- a) Preparación de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol-4-ona.



346682

Se pasa gas de sulfuro de hidrógeno a través de una sus-  
pensión de 30,0 g de butóxido terciario de potasio en 300 cc de  
dimetilformamida seca. Mientras se sigue pasando gas de sulfuro de  
hidrógeno se enfría la suspensión resultante a 5°C y luego se añaden  
5 15 g de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona  
(véase el Ejemplo 1) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos  
a 25°C y luego se vierte sobre 400 g de hielo. Luego se acidifica la  
mezcla resultante cuidadosamente hasta un pH de 4 con ácido clorhídrico  
concentrado. Se filtra la mezcla acidificada y se extrae el filtrado  
10 2 veces con 150 cc de benceno cada vez. Luego se lavan los extractos de  
benceno reunidos con 60 cc de agua, se secan sobre sulfato magnésico y  
se evaporan. Se añade el residuo a 30 cc de éter dietílico y se separan  
los sólidos resultantes por filtración con el fin de obtener la  
2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol-4-ona  
15 con un P.F. de 138-141°C.

b) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-  
9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.

Se añaden 5,705 g de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-  
ciclohepta[1,2-d]tiazol-4-ona a una mezcla de Grignard, preparada en

346682



la forma usual mediante reacción de 1,6 g de magnesio con 8,2 g de cloruro 3-dimetilaminopropílico en 40 cc de tetrahidrofurano a 0°C. Se mantiene la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y luego se añaden 50 cc de una solución saturada de cloruro amónico. Se separa la  
5 capa orgánica y se extrae la fase acuosa repetidamente con éter dietílico. Se secan los extractos reunidos de éter sobre sulfato sódico y se evaporan con el fin de obtener el 4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol en forma de aceite viscoso.

10 c) Preparación de 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.

El producto obtenido en la sección b) que antecede se calienta al reflujo durante 30 minutos con 100 cc de ácido clorhídrico etanólico 4,4 normal y la mezcla resultante se evapora hasta sequedad.  
15 Se disuelve el residuo en 100 cc de agua y se lava la mezcla resultante varias veces con acetato etílico con el fin de separar cualesquiera productos laterales. Luego se alcaliniza la fase acuosa (pH 12) mediante la adición de solución de hidróxido sódico 5 normal y se extrae 3 veces con 50 cc de cloruro metilénico cada vez. Se secan los extractos  
20 reunidos de cloruro metilénico sobre sulfato sódico y se evaporan. Se destila el aceite resultante a una presión de 0,2 mm de Hg y a una temperatura de baño de 150-180°C, con el fin de obtener el 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-d]tiazol como una mezcla de isómeros cis y trans.

25 Espectro RMN (60 megaciclos/segundo, solución de CDCl<sub>3</sub>)

protones vinilo,



34668216

1) isómero trans: triplete centrado a  $\delta$  5,86 ppm

2) isómero cis: triplete centrado a  $\delta$  6,56 ppm

5 d) Preparación de la sal del ácido metanosulfónico de 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.

10 Se añaden por gotas 7,41 cc de solución de ácido metanosulfónico alcohólico 2,10 normal a una solución de 4,1677 de 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol en 50 cc de etanol absoluto; luego se evapora la 15 mezcla hasta sequedad para proporcionar una espuma sólida. La espuma obtenida como residuo se lava varias veces con éter absoluto, se seca nuevamente, y la espuma sólida, quebradiza, obtenida como residuo se deshace bajo condiciones que excluyen la humedad, hasta dar un sólido amorfo casi incoloro, el que es la sal del ácido metanosulfónico del 4-(3-dimetilaminopropilideno)-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.

346682



N O T A

Descrita suficientemente la natu-

raleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposi-

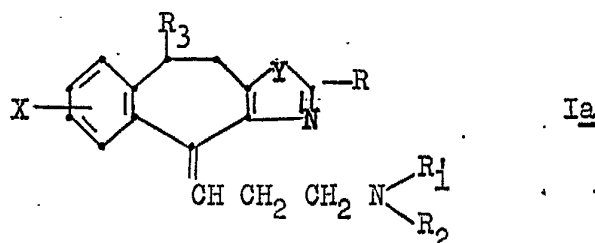
5. ciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patentes presentadas en Norteamérica con fechas 4 de noviembre

10. de 1.966, 12 de junio de 1.967 y 23 de enero de 1967, bajo los números 591.980, 645.471 y 610.780, 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

15. se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOCICLOHEPTANO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar

20. derivados de benzocicloheptano, de fórmula Ia,



en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>1</sub> significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>3</sub>

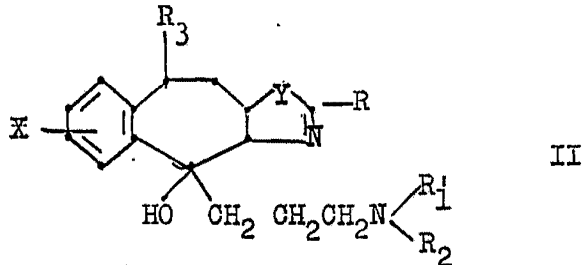
25. significa un átomo de hidrógeno o un radical fenilo,

346682

16 DIC.



X significa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno, e Y significa un átomo de oxígeno o de azufre, caracterizado porque se deshidrata un compuesto de fórmula II,



5. en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X e Y tienen los significados arriba indicados.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidratación se efectúa calentando al reflujo el compuesto de fórmula II con ácido clorhídrico etanólico.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar derivados de benzocicloheptano; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

16 DIC. 1958

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODA,

o. p. Firmado: F. Hernández Ruiz