

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6133/I

37/YO/HD



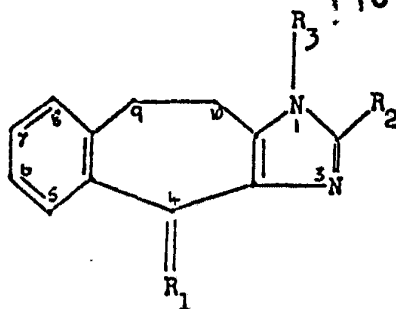
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
BENZOCICLOHEPTAIMIDAZOLES.

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

Esta invención se relaciona con un procedimien-
to para la obtención de benzocicloheptaimidazoles, de
fórmula I,



I

en la que R_1 significa un radical 1-alquilo(C_1-C_4)-4-piperidilideno o un radical $=CH-CH_2-CH_2-NR_4R_4$, en el que cada una de las R_4 que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

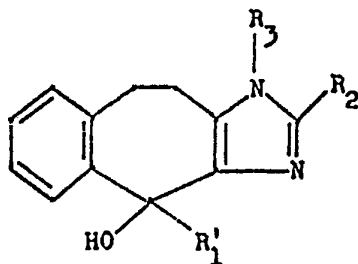
5

R_2 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

De acuerdo con la invención pueden obtenerse compuestos de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se deshidrata un compuesto de fórmula II,

10



II

en la que R_1' significa un radical 1-alquilo(C_1-C_4)-4-piperidilo o un radical $-CH_2-CH_2-CH_2-NR_4R_4$, teniendo R_4 el significado arriba indicado, y

R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

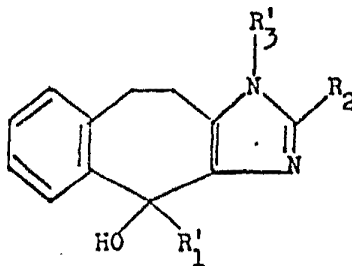


Como agente de deshidratación puede usarse un reactivo habitualmente usado para la preparación de derivados propilidénicos de dibenzocicloheptano a partir de sus carbinos correspondientes, por ejemplo ácido clorhídrico, oxicloriguro de fósforo o ácido sulfúrico. La deshidratación se efectúa ventajosamente mediante calentamiento, por ejemplo a 50° a 120°C, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo etanol, cloroformo, cloruro metilénico o ácido acético glacial.

Los compuestos de fórmula I resultantes pueden fácilmente aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales. Los compuestos se obtienen como mezcla de isómeros, la que, si se desea, puede separarse por los métodos habituales, por ejemplo destilación fraccionada.

Compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante un procedimiento en que

a) se obtienen compuestos de fórmula IIa,

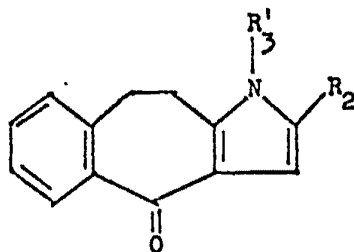


IIa

en la que R_3 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

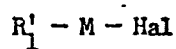
R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IVa,



IVa

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,
 con un reactivo de Grignard de fórmula V,



V

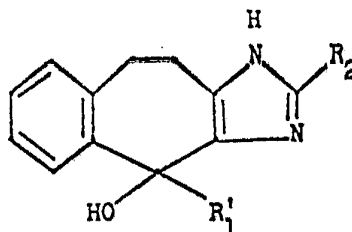
en la que R_1' tiene el significado arriba indicado,

M significa un átomo de magnesio, y

5 Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

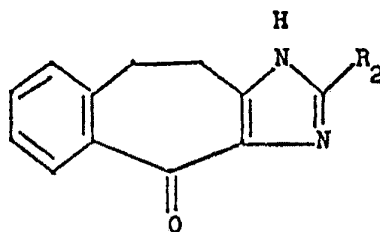
e hidrolizando el aducto de Grignard resultante, o

b) se obtienen compuestos de fórmula IIb,



IIb

en la que R_1' y R_2 tienen los significados arriba indicados,
 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IVb,



IVb

10 en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,



con un reactivo de Grignard de fórmula V después de haber protegido primeramente la posición 1 del compuesto de fórmula IVb mediante reemplazo del átomo de hidrógeno por un grupo que sea inerte al reactivo de Grignard y del cual puede formarse de nuevo el átomo de hidrógeno, e hidrolizando el aducto de Grignard resultante y formando de nuevo el átomo de hidrógeno en la posición 1.

La preparación del reactivo de Grignard de fórmula V, la condensación del mismo con el compuesto de fórmula IVa o compuesto protegido de fórmula IVb, y la subsiguiente hidrólisis del aducto de Grignard resultante pueden llevarse a cabo en forma análoga a la descrita en el arte previo para la preparación de compuestos de dibenzocicloheptano análogos. Así, el compuesto de fórmula V puede prepararse mediante reacción de magnesio con una solución etérea del haluro apropiado, preferentemente cloruro o bromuro, de fórmula VI,



en la que R_1^I y Hal tienen los significados arriba indicados.

Semejantemente, la condensación del reactivo de Grignard con la cetona tricíclica puede efectuarse fácilmente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico absoluto, benceno o tetrahydrofurano, a, por ejemplo, -20° a 20°C. Después de haberse efectuado la condensación, el aducto de Grignard puede ser descompuesto hidrolíticamente bajo condiciones prácticamente neutras, por ejemplo mediante hidrólisis en solución acuosa de cloruro de amonio.

Para la protección de la posición 1 en el compuesto de fórmula IVb, se trata ventajosamente el compuesto con un agente de transferencia de trimetilsililo tal como el clorosilano trimetílico o la O,N-bis-trimetilsililacetamida. La reacción se efectúa



ventajosamente a una temperatura de -20° a 60°C en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado tal como el cloroformo. La reacción se efectúa convenientemente a aprox. 0° a 20°C durante aprox. 8 a 48 horas. El producto es substituido en la

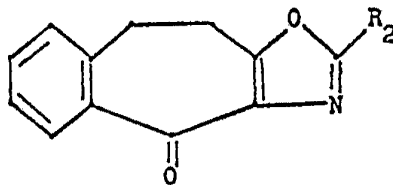
5 posición 1 por un grupo conteniendo silicio, por ejemplo un grupo trimetilsililo, cuando se usa O,N-bis-trimetilsililacetamida como agente de transferencia, y puede ser usado directamente para la reacción con el reactivo de Grignard. Cuando se usan tales agentes de transferencia de trimetilsililo, se produce el reemplazo del grupo

10 protector por el átomo de hidrógeno deseado en la posición 1 durante la hidrólisis del aducto de Grignard.

Los compuestos de fórmula II resultantes pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales. Los compuestos se obtienen como mezcla de estereoisómeros y, si se desea, esta mezcla puede

15 separarse mediante las técnicas convencionales.

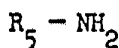
Los compuestos ^{las} de fórmulas IVa y IVb pueden obtenerse mediante un procedimiento caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula VII,



VII

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,

20 con un compuesto de fórmula VIII,



VIII



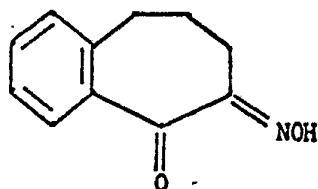
en la que R_5 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical bencilo.

5 La reacción se efectúa en la forma usual y las condiciones particulares que se empleen normalmente dependerán de la naturaleza y reactividad de la amina (o amoníaco). Generalmente se efectúa la reacción a una temperatura elevada de aprox. 80° hasta aprox. 160°C y a presión atmosférica cuando la amina usada es líquida a la temperatura de la reacción, o a presión elevada cuando se usa amoníaco o
10 cuando la amina usada es un gas a la temperatura de la reacción. La temperatura de reacción preferida es de aprox. 110° hasta aprox. 130°C. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte adecuado, si se desea. Sin embargo, cuando la amina usada es un líquido
15 bajo las condiciones de la reacción, no es necesario usar un disolvente, ya que puede usarse un exceso de la amina con este fin. Los disolventes que pueden usarse incluyen el tetrahidrofurano y los hidrocarburos aromáticos tal como el tolueno.



Los compuestos de fórmula IV resultantes pueden aislarse y purificarse fácilmente mediante las técnicas convencionales.

Los materiales iniciales de fórmula VII pueden obtenerse tratando un compuesto de fórmula IX



IX

5 con un agente de alcanoilación en el que el grupo de alcanoilación es un grupo R_2CO- en el que R_2 tiene el significado arriba indicado, en presencia de un ácido halohídrico de fórmula $H-Hal$, en la que Hal tiene el significado arriba indicado.

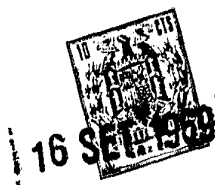
El agente de alcanoilación puede ser cualquier agente

10 semejante que sea capaz de convertir un grupo isonitroso en un grupo alcanoiloxiimino. Los agentes de alcanoilación adecuados incluyen los ácidos alcanoicos de fórmula R_2COOH , anhídridos de ácido alcanoico de fórmula $\begin{matrix} R_2-CO \\ \diagdown \quad / \\ O \end{matrix}$ y haluros de ácido alcanoico, preferentemente cloruros, de fórmula $R_2CO-Hal$, en la que R_2 y Hal

15 tienen los significados arriba indicados, así como una mezcla de dos o tres agentes de alcanoilación seleccionados de tales ácidos, anhídridos y haluros que contengan un grupo R_2CO- correspondiente.

Es deseable que el ácido halohídrico sea el ácido clorhídrico. El ácido halohídrico y la cantidad del mismo deberán ser tales que la

20 mezcla de la reacción sea fuertemente ácida, es decir que la acidez de la mezcla de la reacción sea tal que una muestra de la misma al ser diluida con 10 veces su volumen de agua, de un valor pH no más alto que 2, preferentemente un valor pH de 0,5 a 1,5. El ácido halohídrico



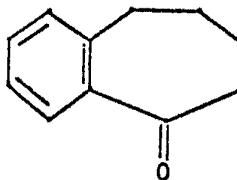
puede, facultativamente, ser formado in situ. Si se desea, éste también puede usarse juntamente con otro ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico. Es deseable que la reacción se efectúe en presencia de por lo menos 2 moléculas-gramo, preferentemente 2,5 a 3 moléculas-gramo, de ácido halohídrico por molécula-gramo de material inicial de benzocicloheptenona.

La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, si se desea. Sin embargo, no es necesario el uso de un disolvente, ya que puede usarse un exceso del agente de alcanoilación con este fin. Si se usa un disolvente, la selección del mismo no es crítica, y puede usarse cualquier disolvente orgánico inerte habitualmente usado con los agentes de alcanoilación del tipo arriba mencionado, por ejemplo tolueno o dioxano. Semejantemente, la temperatura a la que se efectúa la reacción no es crítica. La temperatura particular que se emplee depende principalmente de los componentes de reacción particulares que se usen. Generalmente es deseable efectuar la reacción a una temperatura elevada de aprox. 60° a aprox. 150°C, preferentemente de 80° a aprox. 110°C.

Los compuestos resultantes de fórmula VII pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales. Por ejemplo, cuando se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo o se diluye con agua, un compuesto de fórmula VII generalmente se separa en forma de sólido y puede ser recuperado mediante filtración y purificado adicionalmente mediante cristalización en la forma habitual. Cuando el producto se separa en forma de aceite, éste puede ser fácilmente extraído con un disolvente adecuado, por ejemplo benceno, y purificado adicionalmente mediante las técnicas convencionales.



El compuesto de fórmula IX puede prepararse mediante nitrosación de un compuesto de fórmula X.



X

Esta reacción se efectúa convenientemente en la forma habitual en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno o éter dietílico, y usando un nitrito, preferentemente un nitrito alquílico inferior tal como el nitrito etílico o nitrito butílico, como agente de nitrosación. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente (20°C) o temperatura más baja y en presencia de una base o ácido anhidro fuerte, tal como el metóxido de sodio o el ácido clorhídrico.

El compuesto de fórmula IX resultante puede aislarse y purificarse fácilmente mediante técnicas conocidas.

El compuesto de fórmula X usado como material inicial es conocido.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica y su uso está particularmente indicado como agentes para combatir las úlceras y como anti-espasmódicos. Además, dichos compuestos tienen actividad antihistamínica y antiserotonínica y también están indicados para los usos correspondientes. Además, el uso de los compuestos de fórmula I que están substituidos en la posición 1 está indicado como anticolinérgicos. Por otra parte, el uso de los compuestos de fórmula I que no están substituidos en la posición 1 está indicado como

16 SET



tranquilizadores. Las dosis diarias adecuadas indicadas para la mayoría de los mamíferos al usarse como agentes anti-úlceras/anti-espasmódicos y como tranquilizadores ascienden a aprox. 10 a 150 miligramos y aprox. 100 a 500 miligramos, respectivamente, si se desea en forma retard o en dosis divididas de aprox. 2,5 a aprox. 75 miligramos, o de aprox. 25 a aprox. 250 miligramos, respectivamente, 2 a 4 veces por día. Las dosis diarias indicadas para los usos antihistamínico, antiserotoninico y anticolinérgico son del mismo orden como las de la prometacina, una droga terapéutica conocida.

Los compuestos pueden usarse en mezcla con soportes farmacéuticos convencionales y/u otros adyuvantes, para aplicación oral en la forma, por ejemplo, de tabletas, elixires, suspensiones o soluciones, o para aplicación parentérica en la forma de una solución o suspensión inyectable. Los compuestos pueden, por ejemplo, usarse en la forma de una tableta con la composición siguiente: 1 a 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 a 10 % de almidón, 2 a 10 % de talco, 0,25 a 1 % de estearato de magnesio, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.



Son formulaciones representativas las tabletas (preparadas mediante las técnicas de preparación de tabletas usuales) conteniendo:

| | <u>Ingrediente</u> | <u>Partes por peso</u> |
|----|---|------------------------|
| | Compuesto de fórmula I, por ejemplo | 30 |
| 5 | 2-metil-4-(3-dimetilaminopropilideno)- 1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta- [1,2-d]imidazol (o compuesto 1-metilo correspondiente) | |
| | Tragacanto | 2 |
| 10 | Lactosa | 59,5 |
| | Almidón de maíz | 5 |
| | Talco | 3 |
| | Estearato de magnesio | 0,5 |

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en la forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, las que poseen el mismo orden de actividad como las bases libres. Los ácidos adecuados para la formación de sales de adición de ácido incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, benzoico, acético, maleico, p-toluenosulfónico y bencenosulfónico.

Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente el invento.



EJEMPLO 1: 1,2-dimetil-4-(3-dimetilaminopropilideno)-1,4,9,10-tetra-
hidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol (un compuesto I)

a) Preparación de 6-isonitroso-6,7,8,9-tetrahidro-
5H-benzociclohepten-5-ona (un compuesto IX)

5 Se añaden en el transcurso de 15 minutos 32,2 g de nítrito
n-butílico a una solución de 50 g de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo-
ciclohepten-5-ona en 210 cc de ácido clorhídrico etérico absoluto
0,35 normal mientras se mantiene la temperatura de la mezola de la
reacción entre 15° y 20°C (mediante enfriamiento externo). Una vez
10 iniciada la cristalización 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.

b) Preparación de 2-metil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta-
15 [1,2-d]oxazol-4-ona (un compuesto VII)

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-
20 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 la reacción a 100°C durante la adición de la cetona y
durante 15 minutos más. La mezcla resultante se vierte luego sobre
hielo conteniendo 45 g de carbonato de sodio. Luego se recuperan los
25 sólidos resultantes mediante filtración, se lavan primero con agua y
luego con pequeñas cantidades de acetato etílico y luego se secan con
el fin de obtener la 2-metil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta-
[1,2-d]oxazol-4-ona con un P.F. de 174-176°C.



c) Preparación de 1,2-dimetil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo-
[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-4-ona (un compuesto IVa)

Una mezcla de 10,15 g de 2-metil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo-
[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona y 300 cc de metilamina líquida se
5 calienta en un autoclave a 120°C durante 3 horas. Luego se enfría la
mezcla, se deja evaporar el exceso de metilamina y se disuelve el
residuo en 27 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La solución ácida se
trata con 21 cc de hidróxido sódico 5 normal, luego se extrae 3 veces
con 50 cc de cloroformo cada vez y los extractos combinados de cloro-
10 forma se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta aprox. 40 cc.
El producto concentrado se trata luego con 8 cc de una solución
isopropanólica 5 normal de ácido clorhídrico y el producto cristalino
que se forma se separa por filtración y se lava 2 veces con 20 cc de
cloroformo cada vez y luego se seca con el fin de obtener el clorhidrato
15 de 1,2-dimetil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-
4-ona con un P.F. de 263-265°C. La base libre con un P.F. de
134-135°C se obtiene tratando el clorhidrato con hidróxido sódico
en la forma convencional.

d) Preparación de 1,2-dimetil-4-(3-dimetilaminopropil)-4-hidroxi-
1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol
20 (un compuesto II)

Se añade a 0°C con agitación una solución de 6,0 g de
1,2-dimetil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-4-ona
en 45 cc de tetrahidrofurano a una mezcla de Grignard preparada en la
25 forma convencional haciendo reaccionar 1,5 g de magnesio con 7,4 g de
cloruro 3-dimetilaminopropílico en 30 cc de tetrahidrofurano. Se deja
reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos y se le
añaden con enfriamiento 40 cc de una solución saturada de cloruro amónico.



Se alcaliniza fuertemente la mezcla resultante (pH 13) con hidróxido de sodio 10 normal y luego se extrae con cloroformo con el fin de obtener el 1,2-dimetil-4-(dimetilaminopropil)-4-hidroxi-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol en forma de aceite.

- 5 e) Preparación de 1,2-dimetil-4-(3-dimetilamino-propilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol.

El producto obtenido en la sección d) que antecede se calienta al reflujo durante 60 minutos con 50 cc de ácido clorhídrico etanólico 5 normal y la mezcla resultante se evapora hasta sequedad.

- 10 El residuo se disuelve en 100 cc de agua y la solución resultante se lava varias veces con acetato etílico con el fin de separar los productos secundarios. La fase acuosa se alcaliniza luego fuertemente (pH 13) mediante la adición de hidróxido sódico 10 normal y se extrae 3 veces con 50 cc de cloruro metilénico cada vez. Los extractos combinados de cloruro metilénico se lavan varias veces con 30 cc de agua cada vez, luego se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se trata con 10 cc de éter de petróleo/éter dietílico (1:1) y los sólidos se separan por filtración con el fin de obtener el 1,2-dimetil-4-(3-dimetilaminopropilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta-
15 [1,2-d]imidazol con un P.F. de 112-115°C.
20

EJEMPLO 2: 2-metil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol (un compuesto I)

- a) 2-metil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]-imidazol-4-ona (un compuesto IVb)

- 25 Una mezcla de 30,0 g de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona [Ejemplo 1 b)] y 700 cc de amoníaco líquido se calienta en un autoclave durante 15 horas a 115°C. Se deja escapar el amoníaco y el residuo (35 g) se calienta al reflujo con



100 cc de cloroformo durante 30 minutos. Después de enfriar, se separan 13,5 g de un sólido (P.F. (197)-200-203°C, decomp.) por filtración y se lava 3 veces con 20 cc de cloroformo frío cada vez.

5 Las soluciones de cloroformo combinadas se evaporan hasta sequedad y el residuo se cristaliza de 170 cc de benceno. Se obtienen 17,2 g de 2-metil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-4-ona con un P.F. de 203-203,5°C.

b) 2-metil-4-hidroxi-4-(1'-metil-4'-piperidil)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol (un compuesto II)

10 Se añaden por gotas 10,0 g de O,N-bis-trimetilsilil-acetamida a una solución de 8,50 g de 2-metil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-4-ona en 45 cc de cloroformo seco y se deja reaccionar la mezcla así obtenida a la temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se separa en un vacío el cloroformo y otros
15 materiales volátiles para proporcionar 12 g de 2-metil-1-trimetilsilil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-4-ona bruta (sólido blanco), la que luego se usa sin mayor purificación.

Se añaden a 0°C 11,8 g de 2-metil-1-trimetilsilil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-4-ona a 280 cc
20 de una mezcla de Grignard preparada de magnesio, 1-metil-4-cloropiperidina y tetrahidrofurano, y conteniendo por titulación 0,11 moléculas-gramo del reactivo. Después de 18 horas a temperatura ambiente se añaden 300 cc de una solución saturada acuosa de cloruro amónico. Se mantiene la temperatura a 5-10°C con enfriamiento externo. Se
25 separa la capa de tetrahidrofurano y se extrae la fase acuosa (3 veces, 50 cc) con éter. Las capas orgánicas combinadas y secadas se evaporan con el fin de proporcionar 15,8 g de residuo, el que al ser cristalizado



con 150 cc de éter proporciona 10,01 g de 2-metil-4-hidroxi-4-(1'-metil-4'-piperidil)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol con un P.F. de 224-225°C.

5 c) 2-metil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol.

Se introduce cloruro de hidrógeno dentro de una mezcla de 11,65 g de 2-metil-4-hidroxi-4-(1'-metil-4'-piperidil)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol, 47 cc de ácido acético glacial y 29 cc de anhídrido acético hasta que se produce la saturación; luego se mantiene la mezcla a 120°C durante 4 días. Después de evaporar hasta sequedad en un vacío, se disuelve el residuo en agua. La solución se lava con acetato etílico a un valor pH de 1; luego se ajusta el valor pH de la fase acuosa a 10 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio, después de lo cual precipita el 2-metil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol bruto (10,11 g). Se recrystaliza una porción del precipitado (2,60 g) de metanol con el fin de obtener el 2-metil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol, el que funde con descomposición a 229-230°C.

20 Con el fin de preparar la sal de ácido fumárico cristalina del compuesto arriba indicado, se disuelve la base amorfa en 70 cc de etanol caliente y se mezcla la solución con 4,009 g de ácido fumárico. Inmediatamente después de la disolución de este último cristaliza la sal de ácido fumárico 1:1 de 2-metil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol con un P.F. de 215-218°C.



EJEMPLO 3: 1,2-dimetil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-tetra-
hidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol (un compuesto I)

a) 1,2-dimetil-4-hidroxi-4-(1'-metil-4'-piperidil)-1,4,9,10-tetra-
hidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol (un compuesto II)

5 Se añaden 10,0 g de 1,2-dimetil-1,4,9,10-tetrahidrobenzo-
[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol-4-ona [Ejemplo 1 c)] a 200 cc de una
mezcla de Grignard preparada de magnesio, 1-metil-4-cloropiperidina y
tetrahydrofurano (0,0852 moléculas-gramo de reactivo) a 0°C. Después
de 18 horas a temperatura ambiente, se añaden 300 cc de solución
10 saturada acuosa de cloruro amónico. Se mantiene la temperatura a
5-10°C con enfriamiento externo. Se separa la capa de tetrahydrofurano
y se extrae la fase acuosa 3 veces con 50 cc de éter cada vez. Las
capas orgánicas combinadas, secadas, se evaporan con el fin de proporcio-
nar un residuo, el que al ser cristalizado con 150 cc de éter,
15 proporciona 1,2-dimetil-4-hidroxi-4-(1'-metil-4'-piperidil)-
1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol sólido
con un P.F. de 199-201°C.

b) 1,2-dimetil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-
tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol.

20 Una mezcla de 6,75 g de 1,2-dimetil-4-hidroxi-4-(1'-metil-
4'-piperidil)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol,
26 cc de ácido acético glacial y 16 cc de anhídrido acético se trata
con cloruro de hidrógeno gaseoso hasta la saturación. Luego se mantiene
la mezcla a 120°C durante 4 días. Después de evaporar hasta sequedad
25 en un vacío, se disuelve el residuo en agua. Se lava la solución a un
pH de 1 con acetato etílico y se ajusta el pH de la fase acuosa a 10
mediante la adición de solución de hidróxido sódico, después de lo cual



precipita el 1,2-dimetil-4-(1'-metil-4'-piperidilideno)-1,4,9,10-tetrahidrobenzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]imidazol amorfo. La recristalización de metanol proporciona un producto substancialmente puro con un P.F. de 251-252°C (descomp.).

5 Una porción del sólido amorfo bruto (7,35 g) se convierte en la sal de ácido fumárico 1:1 cristalina mediante la adición de 2,644 g de ácido fumárico a una solución del sólido amorfo bruto en 70 cc de etanol caliente, después de lo cual cristaliza la sal con un P.F. de 205-207°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 se refiere a unas solicitudes de patente presentadas en Norteamérica nos. 650.216 de 30 de junio de 1967 y 690.381 de 14 de diciembre de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia

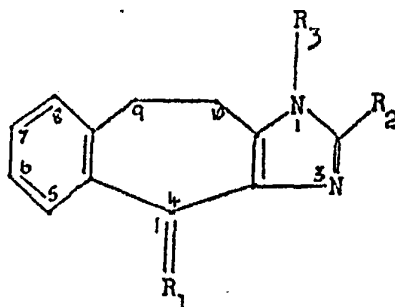
15.

del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de benzocicloheptaimidazoles; caracterizándose se por lo siguiente:

20.

1ª.- Procedimiento para la obtención de benzocicloheptaimidazoles de formula I,

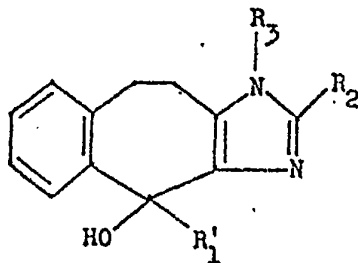
25.



I

10 25 1969
16 SET. 1969

en la que R_1 significa un radical 1-alquilo(C_1-C_4)-4-piperidilideno o un radical $=CH-CH_2-CH_2-NR_4R_4$, en el que cada una de las R_4 que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se deshidrata un compuesto de fórmula II;



II

en la que R_1' significa un radical 1-alquilo(C_1-C_4)-4-piperidilo o un radical $-CH_2-CH_2-CH_2-NR_4R_4$, teniendo R_4 el significado arriba indicado, y R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

2ª.- Procedimiento para la obtención de benzocicloheptaimidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

16 SET. 1969

Madrid,
SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODEI
c/ta. Elmadro F. Hernández. Pto.