

359771

PATENTE DE INVENCION

Case 60-6119/V 37/HA
=====

31 00



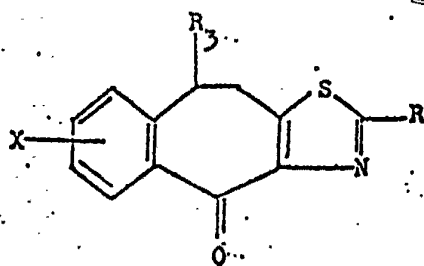
Memoria Descriptiva

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 Vb,



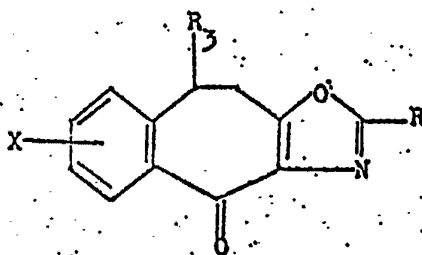
Vb

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

R₃ significa un átomo de hidrógeno o un radical fenilo, y

X significa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno,

5 y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se trata un
compuesto de fórmula Va,



Va

en la que R, R₃ y X tienen los significados arriba indicados,
con un reactivo conteniendo azufre,



31 OCT. 1968

6119/V

- 3 -

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.

5 Los compuestos de fórmula V_a pueden prepararse mediante métodos descritos en nuestra Solicitud de Patente Divisional copendiente No. (Caso 6119/IV).

10 El reactivo conteniendo azufre que se usa en este método es uno que sea capaz de reemplazar un átomo de oxígeno del anillo por un átomo de azufre. Los reactivos preferidos con este fin son los sulfhidratos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, particularmente los primeros, por ejemplo sulfhidrato de sodio o sulfhidrato de potasio. Sin embargo, también pueden usarse otros reactivos conteniendo azufre, tal como el pentasulfuro de fósforo. La
15 conversión se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico polar



inerte, por ejemplo dimetilacetamida, dietilacetamida, dimetilformamida, piridina, quinolina o tiociclopentano-1-dióxido, a una temperatura de 10° a 120°C, preferentemente a temperatura ambiente (20-25°C).

5 Los compuestos resultantes de fórmula Vb pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales. Por ejemplo, cuando se vierte la mezcla de reacción sobre hielo o se diluye con agua, un compuesto de fórmula Vb puede separarse en forma de sólido y puede recuperarse mediante filtración y seguirse purificando mediante cristalización en forma usual. Cuando el producto se separa en forma de
10 aceite, éste puede extraerse fácilmente con un disolvente adecuado, por ejemplo benceno, y purificarse ulteriormente mediante las técnicas convencionales.

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

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula Vb poseen actividad farmacológica. Tales compuestos exhiben particularmente una actividad tranquilizadora y anti-inflamatoria y son adecuados para
20 los usos terapéuticos correspondientes. La dosificación que se aplique variará naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de aplicación y el tratamiento deseado. Sin embargo, por lo general, se obtienen resultados satisfactorios cuando se aplican los compuestos en una dosificación diaria de aprox. 5 a aprox. 50 mg por kg de peso
25 del cuerpo, aplicados preferentemente en dosis divididas 2 a 4 veces



- 5 -

31 OCT. 1968

6119/V

por día o en forma retard. Para los mamíferos grandes así como para los mamíferos domésticos pequeños, las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna comprenden de aprox. 100 mg hasta aprox. 500 mg del compuesto mezclado con un diluyente o soporte farmacéutico sólido o líquido.

5



El Ejemplo siguiente ilustra adicionalmente el invento.

EJEMPLO:

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

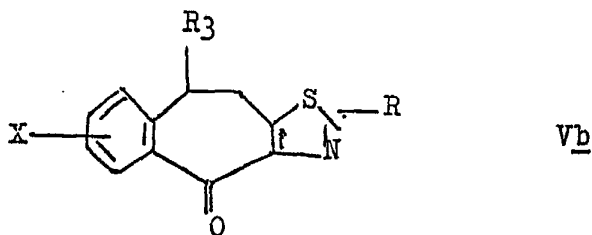
5 Se pasa gas de sulfuro de hidrógeno a través de una sus-
pensión de 30,0 g de butóxido terciario de potasio en 300 cc de
dimetilformamida seca. Mientras se sigue pasando gas de sulfuro de
hidrógeno se enfría la suspensión resultante a 5°C y luego se añaden
15 g de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona
10 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
2 veces con 150 cc de benceno cada vez. Luego se lavan los extractos de
15 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
con un P.F. de 138-141°C.



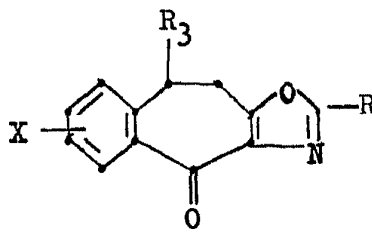
N O T A

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 nº 610.780 con fecha 23 de enero de 1967, acogiendo 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 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOCICLOHEPTANO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de benzocicloheptano de fórmula Vb,



en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₃ significa un átomo de hidrógeno o un radical fenilo, y X significa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula Va,



en la que R, R₃ y X tienen los significados arriba indicados, con un reactivo conteniendo azufre.

5. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento del compuesto de fórmula V_a con un reactivo conteniendo azufre se efectúa en un disolvente orgánico polar inerte a una temperatura de 10° a 120°C usando sulfhidrato de sodio o de potasio como reactivo azufre.

10. 3^a.- Procedimiento para preparar derivados de benzocicloheptano; 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.,

J. GOMEZ ACEDO Y C^o S^o L^o
c. d. Elmadec. E. Ramoneda. Bule