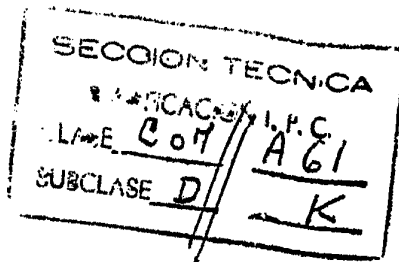


370226



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE CICLOHEPTIMIDAZOLONA", a favor de la firma suiza RAVIZZA, S.A., residente en 11 Avenue J.J. Mercier, LAUSANNE (Suiza)

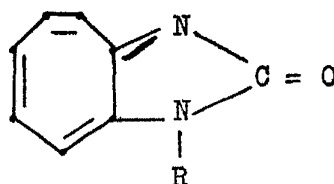
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos químicos y a un procedimiento para su preparación.

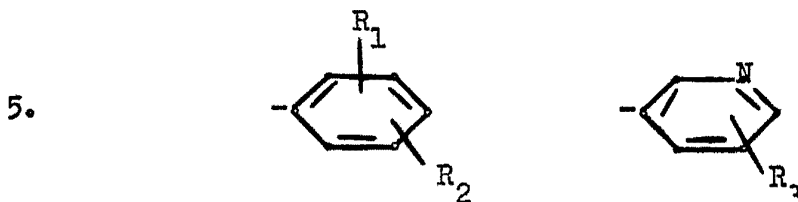
- Más precisamente, la invención se refiere a
5. nuevos compuestos de cicloheptimidazol-2(1H)-ona 1-sustituidos comprendidos en la fórmula general:

10.





en donde R es un fenilo o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, seleccionado en el grupo que comprende:



10. en donde R_1 , R_2 , iguales o diferentes, pueden ser; hidrógeno, radicales alquílicos de cadena rectilínea o ramificada con de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, alcoxi donde el grupo alquílico contiene de 1 a 3 átomos de carbono; R_3 puede ser: hidrógeno, metilo, así como también sus sales de adición de ácido.

15. Los nuevos compuestos de la invención son altamente valiosos en el campo terapéutico a causa de su elevada actividad antiinflamatoria, antiedema, antiexudativa, antipirética y analgésica combinada con baja toxicidad.

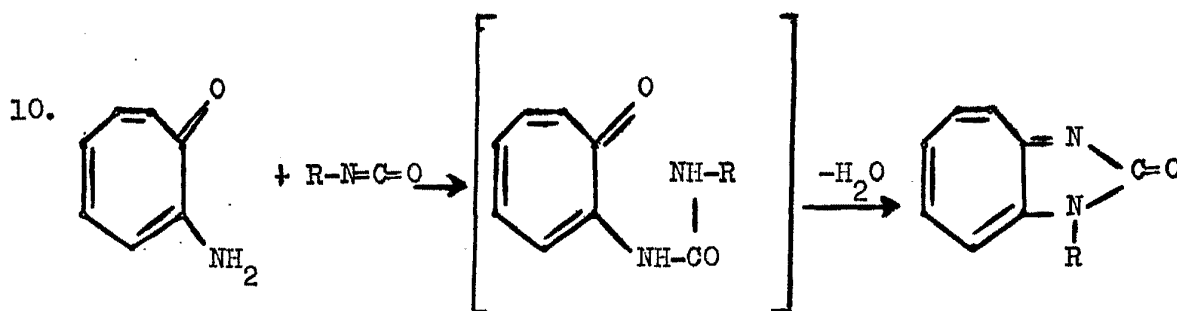
10 Así son asimismo un objeto de la presente invención las composiciones terapéuticas que comprende como un ingrediente activo por lo menos un compuesto de la invención.

25. Ya que varios de los compuestos de la invención son solubles en agua, pueden prepararse medicinas apropiadas para ser administradas bajo cualquier forma deseada de administración tanto como tabletas como en solución para ser ingeridas por la boca o para ser inyectadas.



Los compuestos de la invención se preparan a través de un procedimiento de etapa única, que requiere solamente condiciones operativas sencillas y económicas.

5. Más precisamente se prepara partiendo de 2-amino-tropona e isocianatos, al realizar la reacción indicada esquemáticamente a continuación:



15. en donde R tiene las significaciones dadas anteriormente.

El compuesto indicado dentro de los corchetes es el producto intermedio que se forma inicialmente al calentar los reactivos. Todos los productos intermedios formados en la reacción de la invención se han aislado e identificado completamente. Sin embargo al realizar la reacción industrialmente, no es preciso separar los productos intermedios, sino que se realiza de preferencia el procedimiento en una etapa única, en un único reactor hasta la obtención del producto final.

25. En la práctica, el nuevo procedimiento de acuerdo con la invención, se realiza al mezclar la 2-amino-tropona con el isocianato en una relación molar que alcanza de



1:1 a 1:1,2; se prefiere un exceso molar del 10% de isocianato. Los dos compuestos pueden hacerse reaccionar en presencia de un disolvente aprótico para ambos reactivos, tal como benceno o dioxano, pero se prefiere realizar la
5. reacción en condiciones secas.

Cuando el isocianato utilizado es un compuesto líquido, la reacción se inicia inmediatamente después de la mezcla con un fuerte desarrollo de calor de forma que se precisa enfriar con objeto de evitar que la temperatura
10. de la masa exceda 100-200°C.

Si por el contrario, el isocianato es un sólido, se precisa un ligero calentamiento inicial para la fusión del mismo.

En este momento, la reacción exotérmica se inicia
15. bruscamente de forma que de nuevo es necesario enfriar para evitar que la temperatura exceda los límites arriba indicados. Cuando no se verifica más desarrollo de calor, puede considerarse que la reacción está casi completada, y se completa al calentar a una temperatura en la gama de 60-100°C.

20. Después de 10-60 minutos de calentamiento, si los compuestos de partida han reaccionado en ausencia de disolvente, la masa obtenida se disuelve en un disolvente orgánico apropiado tal como dioxano, benceno y alcoholes alifáticos inferiores y se adiciona una sustancia básica, lo
25. que permite reaccionar a una temperatura comprendida entre 20° y 140°C.



Si, por el contrario, el producto intermedio, es ya en la forma de una solución, se adiciona directamente a esta una sustancia básica y se deja reaccionar a una temperatura comprendida entre 20° y 140°, como anteriormente.

5. Las sustancias básicas apropiadas para el procedimiento de la invención se seleccionan en el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, metilato sódico, hidruro sódico y amida sódica.

10. Si se utilizan las sustancias básicas citadas en cantidades catalíticas, la reacción se verifica en un tiempo de 8-24 horas.

15. Sin embargo hemos hallado que si se utiliza una dosis equimolecular de hidróxido sódico o potásico, con respecto a la 2-amino-tropona de partida, preferentemente en presencia de un alcohol como disolvente, la reacción de ciclización se verifica a una velocidad mucho más elevada y se completa dentro de 10-30 minutos.

20. Los productos finales se purifican por recristalización en disolventes orgánicos de acuerdo con las técnicas conocidas.

25. Los isocianatos fenílicos y piridílico se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos para las producciones de isocianatos, preferentemente por descomposición de azidas de la fórmula $R-CON_3$ o por reacción de una amina de la fórmula $R-NH_2$ con fosgeno y eliminación de un mol de ácido clorhídrico de la cloro-amida preparada.



EJEMPLO 1

Preparación de 1-(3-piridil)-cicloheptimidazol-2(1H)-ona.

5. 14 gramos de isocianato nicotínico y 14 gramos de 2-aminotropona se muelen finamente y se mezclan mientras se calienta ligeramente en un baño maría casi hasta 60°C de forma que se ocasione la fusión de los reactivos. En este momento se inicia la reacción exotérmica y es necesario enfriar el matraz hasta el momento de la solidificación de la masa y el final del desarrollo de calor indica
10. que la reacción está casi completa. Se interrumpe la refrigeración y la masa se calienta en un baño maría durante 60 minutos.

15. Después de este tiempo, se adiciona a la masa 230 cc de KOH(0,5 N) metanólico bajo agitación. Primeramente se forma una solución y luego, bruscamente, un precipitado.

20. Después de 2 horas de permanencia a temperatura ambiente, la solución se concentra a un volumen de 80 cc y se filtra el precipitado, se lava con una pequeña cantidad de agua y recristaliza en isopropanol o etanol de 95° (grado alcohólico). Se obtiene 17 gramos del producto.

Aún se pueden recuperar cantidades substanciales del producto a partir de las aguas madres.

25. La 1-(3-piridil)-cicloheptimidazol-2(1H)-ona altamente pura, obtenida, tiene un punto de fusión de 183-184°C y un peso molecular de 241,34 que corresponde a una fórmula de $C_{13}H_9N_3O.H_2O$.



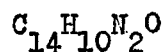
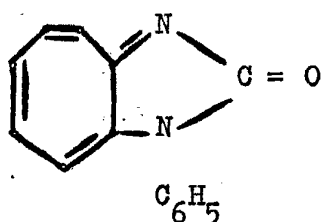
Análisis:	Calculado	hallado
	C = 64.75	C = 64.78
	H = 4.56	H = 4.64
	N = 17.35	N = 17.24

5. De acuerdo con un procedimiento idéntico al arriba descrito, se preparan asimismo los compuestos siguientes

2 - 1-fenil-cicloheptimidazol-2(1H)-ona

El producto se purifica mediante cristalización en benceno:

10.



Peso molecular 222.24

Punto de fusión 158°C

15.

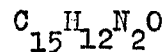
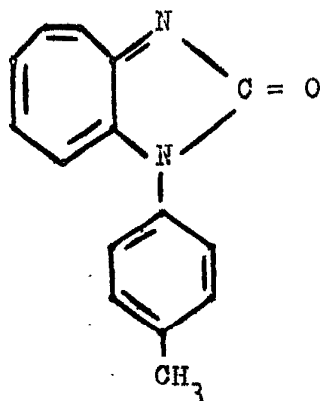
Análisis:	Calculado	Hallado
	C = 75.70	C = 76.06
	H = 4.55	H = 4.80
	N = 12.61	N = 12.63

20.

3 - 1-p.tolil-cicloheptimidazol-2(1H)-ona

El producto purifica mediante cristalización en benceno

25.



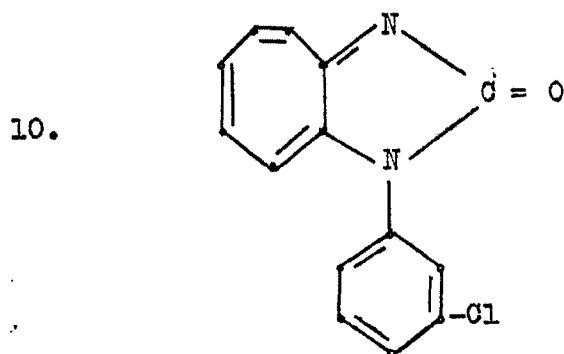
Peso molecular 236.28

Punto de fusión 195°C



Análisis:	Calculado	Hallado
	C = 76.20	C = 75.94
	H = 5.12	H = 5.19
	C = 11.86	N = 11.82

5. 4 - 1-(3-cloro)-fenil-cicloheptimidazol-2(1H)-ona
 El producto purifica mediante cristalización en dioxano.

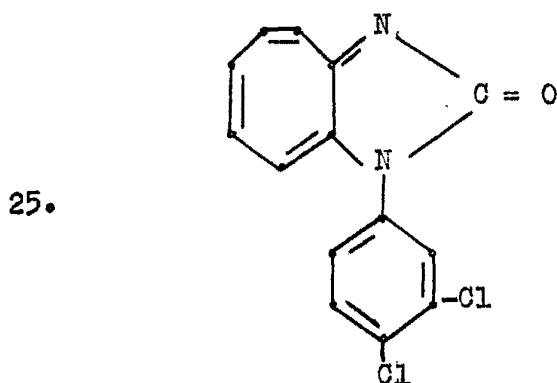


$C_{14}H_9ClN_2O$
 Peso molecular 256.69
 Punto de fusión 233°C

15.

Análisis:	Calculado	Hallado
	C = 65.28	C = 64.99
	H = 3.53	H = 3.55
	N = 10.93	N = 10.74

20. 5 - 1-(3,4-dicloro)fenil-cicloheptimidazol-2(1H)-ona
 El producto cristaliza en dimetilformamida

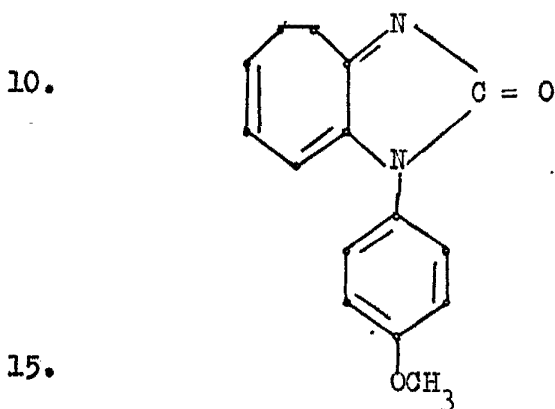


$C_{14}H_8Cl_2N_2O$
 Peso molecular 291.14
 Punto de fusión 333°C



Análisis:	Calculado	Hallado
	C = 57.70	C = 57.72
	H = 2.77	H = 2.80
	N 9.61	N 9.37

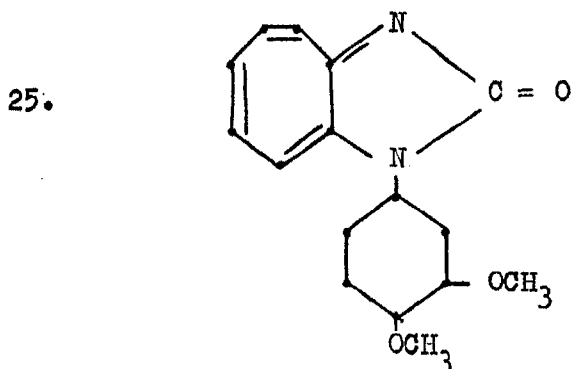
5. 6 - 1-(4-metoxi)fenil-cicloheptimidazol-2(1H)-ona
 El producto cristaliza en etanol de 95° (grado alcohólico)



$C_{15}H_{12}N_2O_2$
 Peso molecular 252.28
 Punto de fusión 214-215°C

Análisis:	Calculado	Hallado
	C = 71.50	C = 71.27
	H = 4.80	H = 4.82
	N = 11.11	N = 11.21

20. 7 - 1-(3,4-dimetoxi)fenil-cicloheptimidazol-2(1H)-ona.
 El producto purifica mediante cristalización en etanol de 95°



$C_{16}H_{14}N_2O_3$
 Peso molecular 282.30
 Punto de fusión 232-233°C



Análisis:	Calculado	Hallado
	C = 68.10	C = 67.80
	H = 5.00	H = 5.06
	N = 9.94	N = 9.87

5. Como se ha indicado inicialmente, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos a causa de su actividad sobresaliente antiinflamatoria, antiedema, antiexudativa, antipirética y analgésica.

10. Las actividades antiinflamatoria, antiexudativa y antiedema se evaluaron en la rata en edema producida por carregenica, (Winter A.C. et al: Proc.Soc.Biol.Med., 1962 111, 544).

15. La actividad analgésica se evaluó en la rata por medio del ensayo Randall-Selitto (Randall O.L., Selitto R., Arch. Int.Pharmacodyn. 1957, 111, 409).

Las propiedades antipiréticas se evaluaron en ratas hechas hipertérmicas mediante administración parentérica de levadura (solución acuosa al 10%).

20. En la siguiente tabla se recogen algunos datos significantes. En la primera columna los símbolos relacionados indican los compuestos utilizados a través de la referencia numérica previamente dada en los ejemplos preparativos. Los controles (X) se han tratado solamente con el vehículo utilizado para la administración parentérica de los compuestos considerados.

25.

El efecto de los ensayos sobre los controles se ha expresado igual a 100.



Las ratas restantes se han tratado con 50 mg/kg. del producto suspendido en goma arábica.

TABLA 1

5.	Actividad antiedema	Actividad analgésica		Actividad antipirética
		Tejido inflamado	Tejido normal	
	X) 100	100	100	100
	2) 43	355	140	100
10.	3) 60	236	146	49
	4) 81	250	253	20
	5) 65	269	135	38
	1) 92	284	154	74

15. Los compuestos de esta invención pueden administrarse oral o rectalmente y pueden asociarse con un vehículo sólido en cualquiera de las formas farmacéuticas apropiadas tal como tabletas, cápsulas o supositorios.

20. Por ejemplo, una composición apropiada para preparar opérculos para uso oral es la siguiente:

- para 1000 cápsulas operculadas:

1-(3-piridil)-cicloheptimidazol-2(1H)-ona	200 gramos
talco	6 gramos
Estearato magnésico	4 gramos

25. Las cápsulas se preparan de acuerdo con el arte, en una forma tal para contener cada una 200 mg del compuesto activo.



- Composición para preparar 1000 supositorios para niños:
1-(3-clorofenil)-cicloheptimidazol-2(1H)-ona 50 gramos
excipiente, masa Witepsol W-31 2,39 kg

5. La composición se funde y los supositorios se preparan de acuerdo con el arte en una forma tal como para contener cada uno 50 mg del compuesto activo.

- Composición para preparar 100 supositorios para adultos:
1-fenil-cicloheptimidazol-2(1H)-ona 200 gramos
excipiente, masa Witepsol W-31 2,310 kg

10. La masa se funde y los supositorios se preparan de acuerdo con el arte en una forma tal como para contener cada uno 100 mg de compuesto activo.

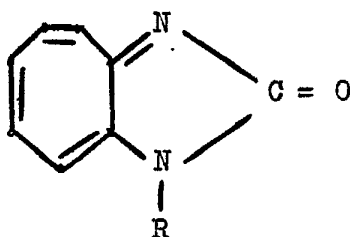


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente inglesa nº 38022/68 del 8 de Agosto de 1.968.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de cicloheptimidazolona comprendidos en la fórmula general

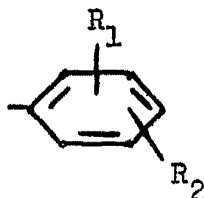
10.



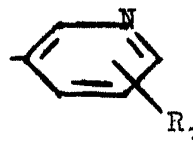
en donde

15.

R se selecciona en el grupo que consta de



y



20.

donde

R_1 y R_2 son iguales o diferentes entre sí, y pueden ser hidrógeno, radicales alquílicos de cadena



rectilínea, o ramificada con desde 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, alcoxi con desde 1 a 3 átomos de carbono y

R_3 puede ser hidrógeno o metilo,

5. caracterizado porque se hace reaccionar 2-amino-tropona con un isocianato de la fórmula $R-N=C=O$, donde R tiene la significación arriba indicada.

10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, en donde la 2-amino-tropona y el isocianato se mezclan en una relación molar que se extiende desde 1:1 a 1:1,2 y se deja reaccionar una temperatura que no exceda 100-200°C, adicionando luego a la mezcla reaccional una sustancia básica y dejando reaccionar a una temperatura comprendida entre 20 y 140°C.

15. 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, en donde la 2-amino-tropona y el isocianato se hacen reaccionar en condiciones secas y la mezcla reaccional se disuelve en un disolvente para ambos reactivos antes de adicionar la substancia básica.
- 20.

- 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la 2-amino-tropona y el isocianato se hacen reaccionar en presencia de un disolvente aprótico para ambos reactivos y a la solución así obtenida del producto reaccional se adiciona directamente una sustancia básica.
- 25.



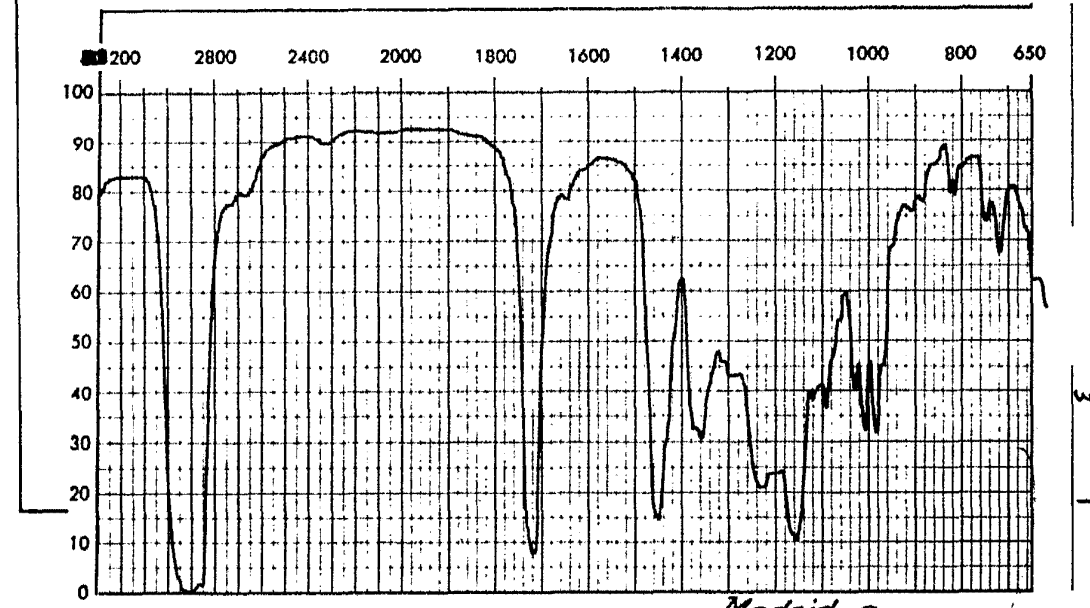
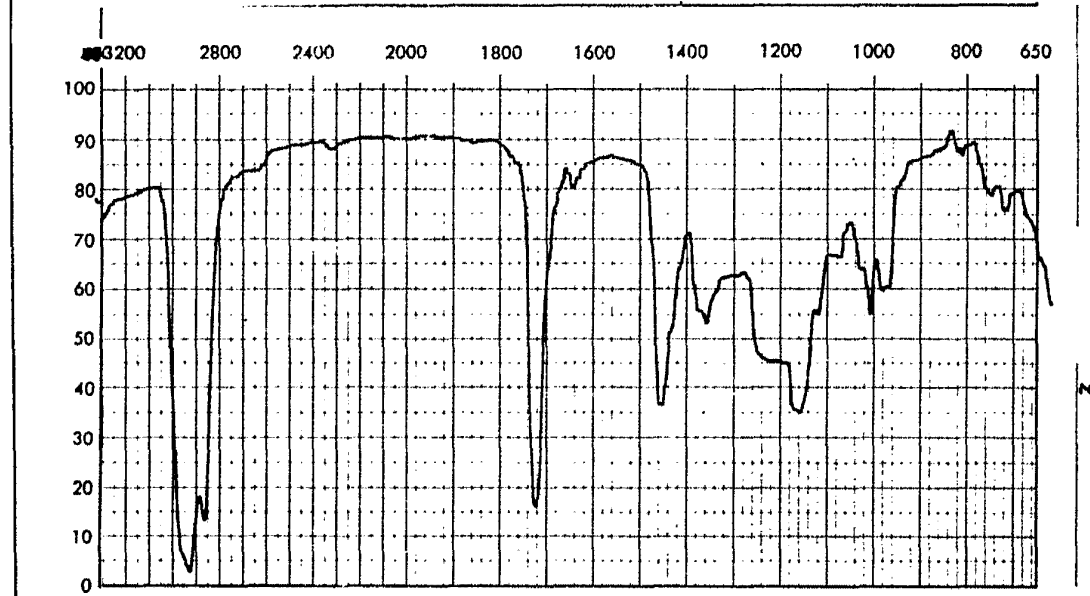
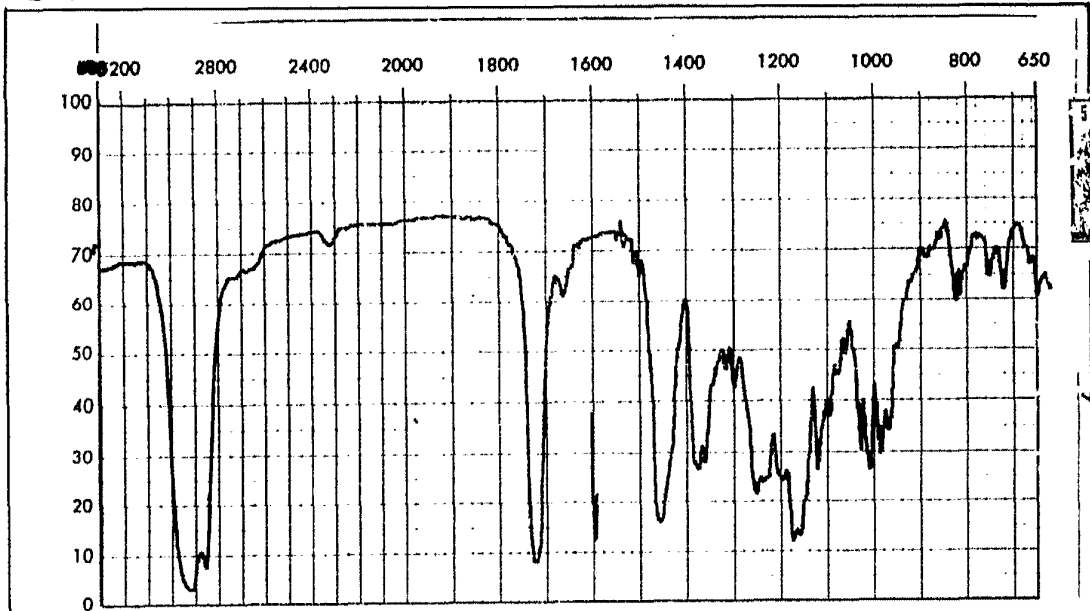
- 5.- Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que el disolvente se selecciona en el grupo que comprende dioxano, benceno y alcoholes alifáticos inferiores.
5. 6.- Procedimiento, según la reivindicación 4, en el que el disolvente aprótico se elige en el grupo que comprende benceno y dioxano.
- 7.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la sustancia básica se selecciona en el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, metilato sódico, hidruro sólido y amida sódica.
10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la sustancia básica se utiliza en cantidades catalíticas.
- 9.- Procedimiento, según la reivindicación 7, en el que la sustancia básica se utiliza en cantidad equimolecular con respecto a la 2-amino-tropona de partida.
15. 10.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de cicloheptimidazolona.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de Agosto de 1.969

p. a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ

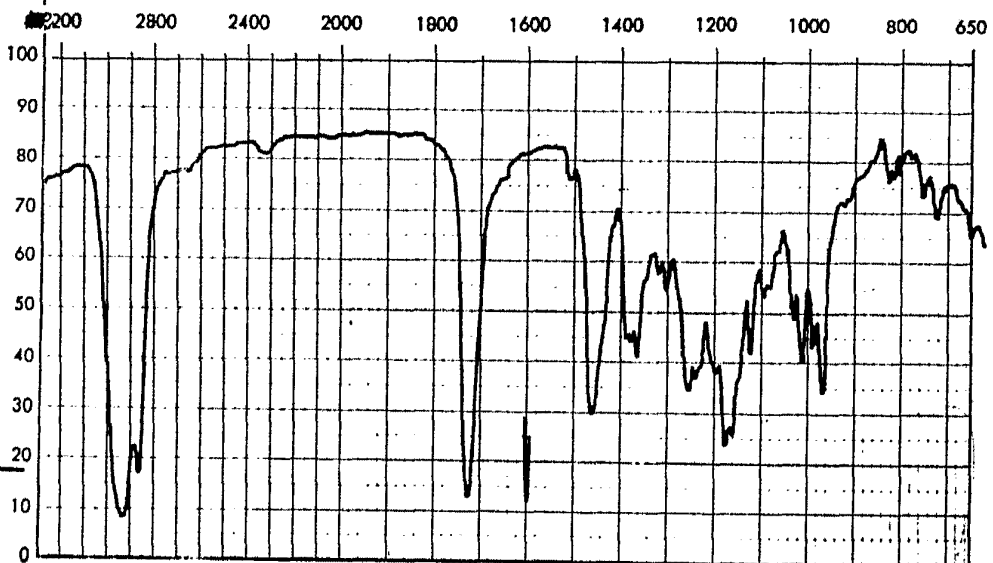
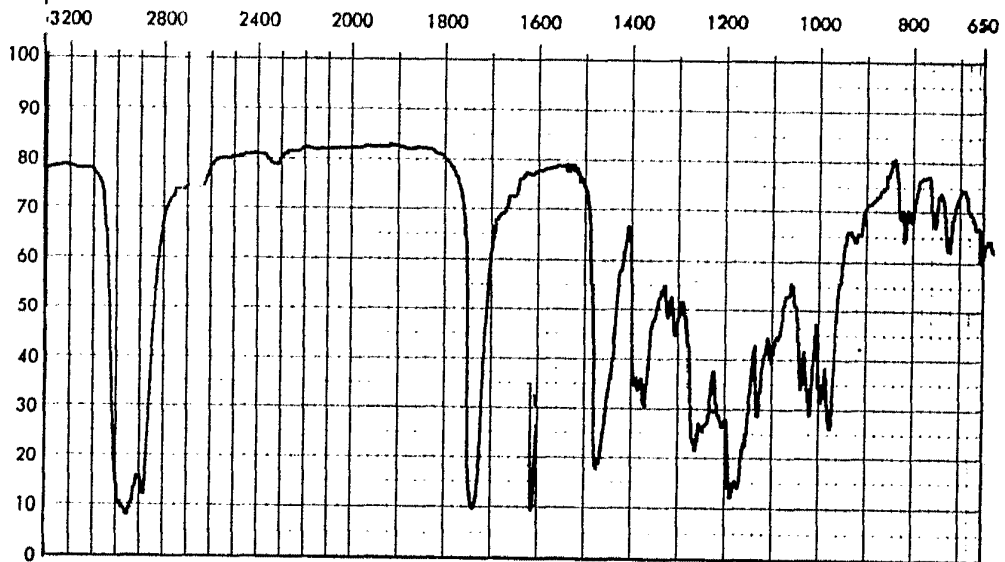
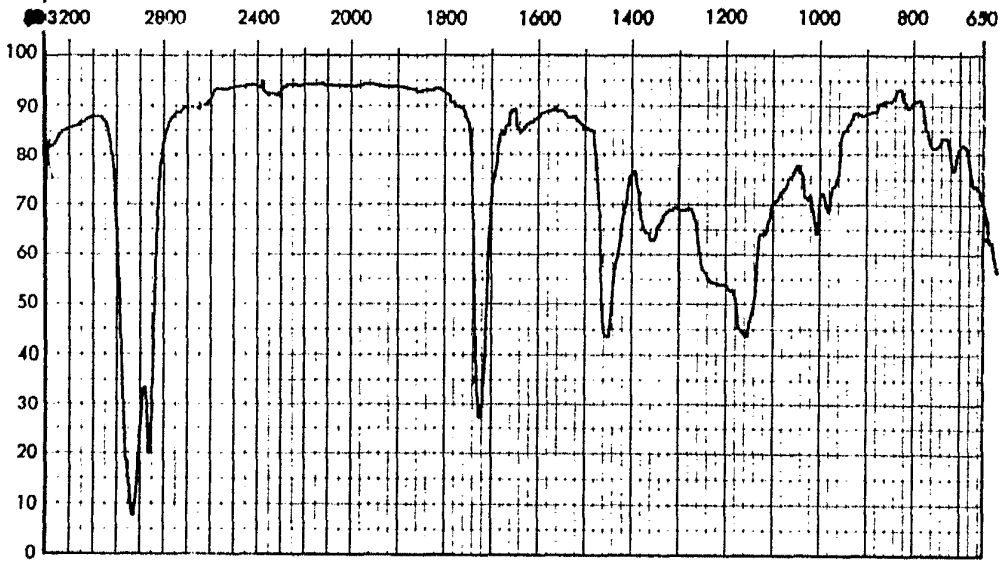
(COS RA.2)



Madrid, o
p.o.

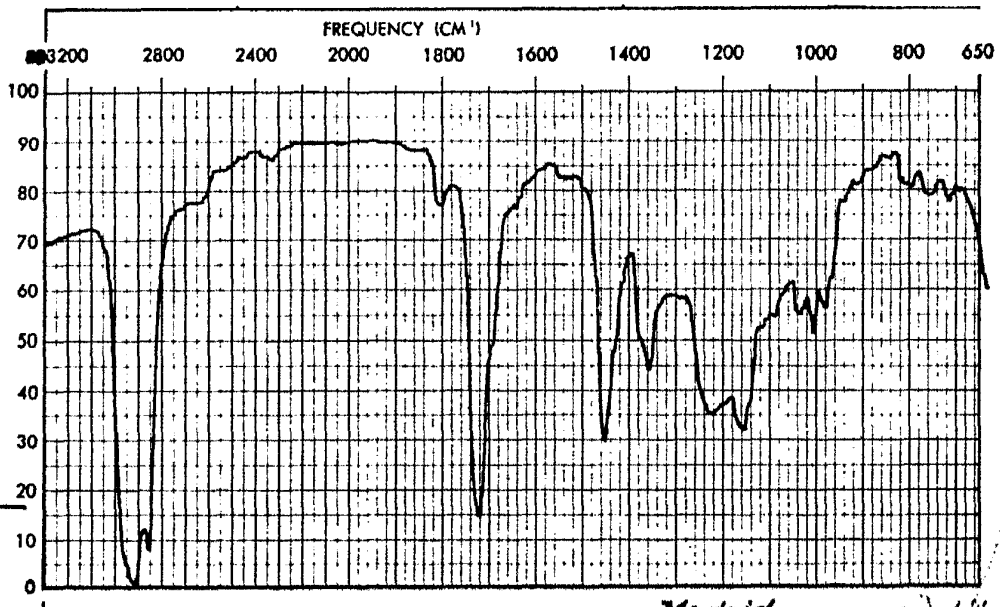
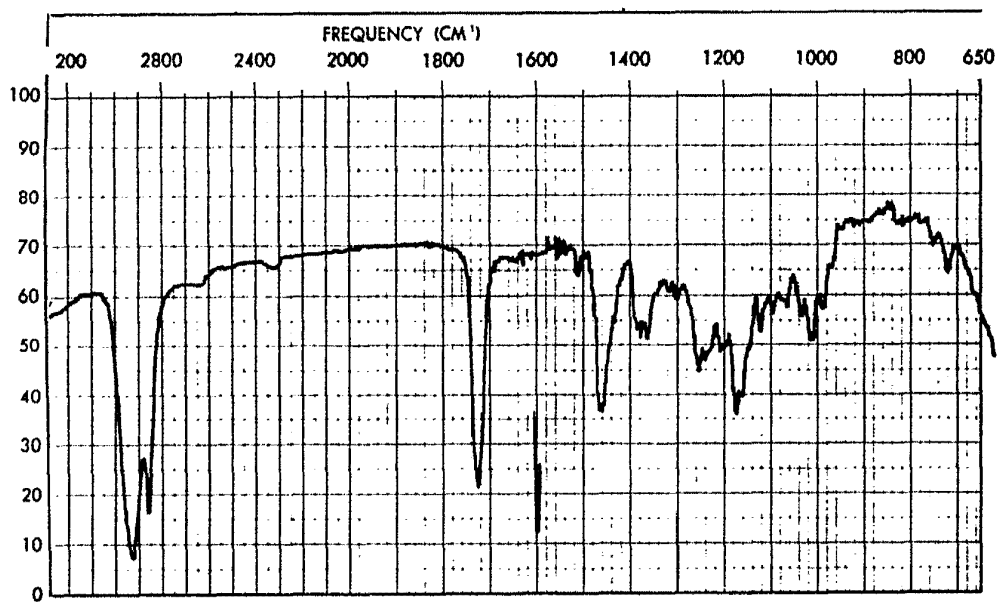
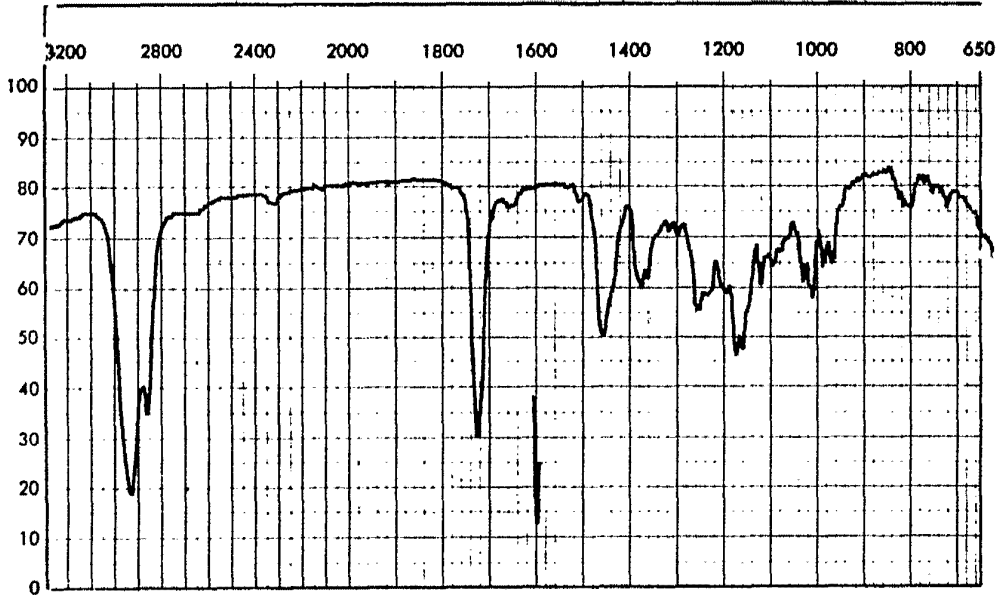
[Handwritten signature]
Elaborado por el personal

(Cos R.A.7)



Madrid, a
p. a.

(COS RAD)



Madrid, a
p.o.

J. B. JENSEN
D. B. JENSEN