

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 AI
	21 450.881	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	20-8-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
607.926	26-8-75	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D AG1K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS HETEROARILBENZOXEPIN-ACETICOS Y SUS DERIVADOS"

71 SOLICITANTE (ES)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

HOE 75/F 279

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Arthur Raymond McFadden y Daniel Eugene Aultz

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

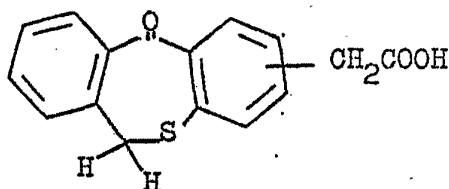
(P.- 63.638)

Esta invención se refiere a ácidos heteroaril-
benzoxepin-acéticos, a ésteres y precursores de los mismos
y a sales de los mismos, farmacéuticamente aceptables, que
poseen acción antiinflamatoria y analgésica.

5

Según lo que se conoce, los compuestos de la
presente invención no han sido descritos hasta la fecha.
Se ha citado que compuestos con azufre de fórmula:

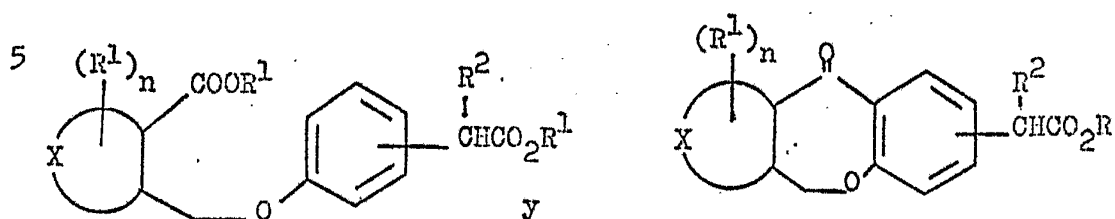
10



15

y derivados de los mismos, poseen acción analgésica, anti-
pirética y antiinflamatoria, en la Patente Japonesa
72 00 425 publicada el 7 de Enero de 1.972. La Solicitud
de Patente de Estados Unidos de Helsley y otros, Nº de Se-
rie 459.774, presentada el 10 de Abril de 1.974, enseña
20 ácidos 6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-acéticos y derivados de
los mismos que exhiben acción antiinflamatoria y analgési-
ca. Los compuestos tricíclicos de la presente invención
tienen diferencias estructurales significativas y ponen de
25 manifiesto una buena actividad imprevista.

Los compuestos de la invención tienen las fórmulas



10

en las que X, junto con los átomos de carbono a los que está unido, es una estructura de anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre; R es hidrógeno o alcohol de cadena normal o ramificada de 1 a 5 átomos de carbono; R¹ es hidrógeno o alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R² es hidrógeno o metilo; y n es el número entero 1, 2 ó 3; y sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas a partir de bases adecuadas. Considerados como realizaciones separadas de la invención están los ácidos dicarboxílicos y compuestos tricíclicos. También se consideran como realizaciones separadas los ácidos carboxílicos (R es hidrógeno) y sus ésteres (R es alcohol). Los compuestos preferidos son aquéllos en que el anillo heteroarílico está sin sustituir. Los compuestos más preferidos son aqué-

15

20

25

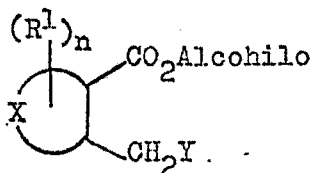
llos en que el anillo heteroarílico es furano o tiofeno.

Los compuestos de la presente invención se preparan mediante uno de los métodos siguientes.

5 METODO A

1.- Se hace reaccionar un éster de alcohol inferior, un éster con 1 a 4 átomos de carbono en la unidad alcohólica, de fórmula

10



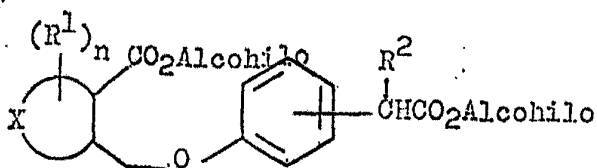
15

en la que X junto con los átomos de carbono a que está unido, R^1 y n son como se ha definido anteriormente e Y es halógeno, con un éster de alcohol inferior de un ácido (hidroxifenil)acético, en presencia de un disolvente tal como acetona, butanona, etanol o dimetilformamida, un agente de eliminación de ácido tal como carbonato de potasio o etóxido de sodio, y con o sin un iniciador de reacción tal como yoduro de potasio o de sodio, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebu-

20

llición del disolvente, durante un periodo de tiempo comprendido entre unos pocos minutos y 72 horas, para proporcionar el diéster correspondiente de fórmula

5



10

2.- Se saponifica el diéster obteniendo el ácido dicarboxílico correspondiente mediante un método adecuado conocido en la técnica. Un método preferido utiliza una base tal como el hidróxido de sodio o de potasio, en un disolvente tal como etanol acuoso o agua, durante un periodo de tiempo comprendido entre 15 minutos y 24 horas y a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

15

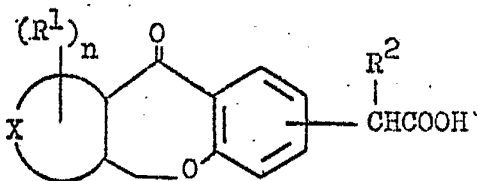
3.- El ácido dicarboxílico es ciclizado mediante tratamiento con un agente deshidratante tal como ácido polifosfórico, etanol-pentóxido de fósforo o ácido sulfúrico, con o sin un disolvente tal como tetrametilensulfona o ácido acético, a una temperatura comprendida entre 50 y 125°C y durante un tiempo comprendido entre 5 minutos y 12 horas,

20

25

para proporcionar un ácido heteroarilbenzoxepin-acético,
un compuesto de la invención de fórmula:

5



10

METODO B

15

1.- Se prepara un haluro de diácido por tratamiento de un ácido dicarboxílico, preparado anteriormente en el Método A, etapa 2, con una cantidad suficiente de un agente tal como un haluro de tionilo, o un pentahaluro de fósforo, en presencia o ausencia de un disolvente, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo de la mezcla de reacción, y durante 15 minutos a 6 horas.

20

25

2.- El haluro de diácido es ciclisado bajo condiciones de Friedel-Crafts y después se hidroliza mediante un método conocido en la técnica, proporcionando un compuesto de la invención como se ha definido en el Método A, etapa 3. Un método preferido de ciclisación utiliza un ácido de Lewis

tal como cloruro estánnico, a temperatura ambiente. Alternativamente el haluro de diácido puede ser sometido a ciclización térmica, por calentamiento a una temperatura comprendida entre 80 y 125°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 minutos y 24 horas, y después se hidroliza, obteniéndose uno de los compuestos de la invención.

METODO C

Se esterifica un compuesto de la invención, preparado mediante cualquiera de los Métodos A o B, haciéndole reaccionar con un alcohol de fórmula ROH, en donde R es como se ha definido anteriormente, en presencia de un ácido tal como sulfúrico, clorhídrico o p-toluensulfónico, a una temperatura comprendida entre 50°C y el punto de ebullición del alcohol, y durante 15 minutos a 24 horas.

Como es bien sabido por los expertos en la técnica, los tiempos de reacción están relacionados con las temperaturas de reacción, en el sentido de que se necesitan tiempos más cortos al usar temperaturas más altas.

Los compuestos tricíclicos de la presente invención son útiles como agentes antiinflamatorios sistémicos.

cos, debido a su capacidad de suprimir las inflamaciones en mamíferos.

Los compuestos tricíclicos de la presente invención son también útiles como agentes antiinflamatorios tópicos debido a su aptitud para suprimir la inflamación dérmica en mamíferos, también como agentes analgésicos debido a su aptitud para aliviar el dolor en los mamíferos.

Los compuestos de esta invención son útiles como agentes antiinflamatorios y/o analgésicos sistémicos, a una dosis de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal y como agentes antiinflamatorios tópicos a concentraciones de 0,1 a 20%.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

- Acido 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,2-c][1]benzoxepin-8-acético,
- Acido 4,10-dihidro-10-oxofurano[3,2-c][1]benzoxepin-8-acético,
- 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,2-c][1]benzoxepin-8-acetato de metilo,
- Acido 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,4-c][1]benzoxepin-7-acético,
- 4,10-dihidro-10-oxofurano[3,2-c][1]benzoxepin-8-acetato de etilo;
- 4,10-dihidro-1,2,3-trimetil-10-oxopirroló[3,4-c][1]benzoxepin-8-acetato de amilo;

ácido 5,11-dihidro-11-oxopirazino[2,3-c][1] benzoxepin-8-acético;

ácido 5,11-dihidro-11-oxopirimido[4,5-c][1] benzoxepin-9-acético;

5 4,10-dihidro-10-oxooxazolo[4,5-c][1] benzoxepin-8-acetato de n-propilo;

ácido 4,10-dihidro-10-oxotiazolo[4,5-c][1] benzoxepin-8-acético;

10 4,10-dihidro-10-oxoimidazo[4,5-c][1] benzoxepin-7-acetato de n-butilo;

ácido 4,10-dihidro-10-oxotieno[2,3-c][1] benzoxepin-8-acético;

ácido 4,10-dihidro- α -metil-10-oxotieno[3,2-c][1] benzoxepin-8-acético;

15 ácido 4,10-dihidro- α -metil-10-oxofurano[2,3-c][1] benzoxepin-7-acético; y

ácido 4,10-dihidro-10-oxoisoxazolo[4,5-c][1] benzoxepin-8-acético.

Pueden administrarse a los pacientes cantidades efectivas de los compuestos tricíclicos de la invención, mediante cualquiera de diversos métodos, por ejemplo, por vía oral tal como en cápsulas o tabletas, tópicamente por ejemplo en pomadas, soluciones o ungüentos, por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos por vía intravenosa en forma

20

25

de soluciones estériles. Los productos finales, ácidos libres, aun cuando eficaces por sí mismos, pueden ser formulados y administrados en forma de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables con fines de estabilidad, conveniencia de cristalización, solubilidad aumentada y semejantes. Tales sales incluyen las de sodio, potasio, calcio, magnesio o amonio.

Los compuestos activos de la presente invención pueden ser administrados por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un excipiente comestible, o pueden ser incluidos en cápsulas de gelatina, o pueden ser comprimidos proporcionando tabletas. Para los fines de la administración terapéutica oral, los compuestos activos de la invención pueden ser incorporados con excipientes y usados en forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y semejantes. Estas preparaciones deben contener por lo menos 0,5% de compuesto activo, pero puede variar según la forma particular, y convenientemente puede estar comprendido entre el 4% y el 70% aproximadamente del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones debe ser tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas conforme a la presente invención se preparan de modo que una forma unitaria de administración oral contenga entre 1,0-500

miligramos de compuesto activo.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y semejantes, pueden contener también los ingredientes siguientes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como 5 almidón o lactosa, un agente de desintegración tal como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y semejantes; un lubricante tal como estearato magnésico o Sterotex; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sa- 10 carosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como pipermit, salicilato de metilo o sabor de naranja. Cuando la forma unitaria de administración es una cápsula puede contener, además de los productos del tipo anterior, un 15 excipiente líquido tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de administración pueden contener otros productos diversos que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como recubrimientos. Así, pues, las tabletas o píldoras pueden recubrirse con azú- 20 car, goma laca, u otros agentes entéricos de recubrimien- to. Un jarabe puede contener, además de los compuestos ac- tivos, sacarosa como agente edulcorante, y ciertos agentes de conservación, tintes y colorantes y aromas. Los produc- 25 tos empleados en la preparación de estas diversas composi- ciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en

las cantidades usadas.

Para los fines de la administración terapéutica parenteral, los compuestos activos de la invención pueden ser incorporados en una solución o suspensión. Estas preparaciones deben contener por lo menos 0,1% de compuesto activo, pero puede variar entre 0,5 y 30% de su peso, aproximadamente. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones debe ser tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas conforme a la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre 0,5 y 100 miligramos de compuesto activo.

Las soluciones o suspensiones pueden incluir también los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabén; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; agentes tamponantes tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de isotonicidad tales como cloruro de sodio o glucosa. La preparación parenteral puede ser incluida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples, de vidrio o plástico.

5 Para los fines de administración tópica, los
compuestos activos de la invención pueden ser incorpora-
dos en una solución, suspensión, pomada, crema o unguento.
Estas preparaciones deben contener por lo menos 0,01% de
10 compuesto activo, pero puede variar entre 0,05 y 20% de
su peso, aproximadamente. La cantidad de compuesto activo
en tales composiciones debe ser tal que se obtenga una do-
sis adecuada. Las preparaciones preferidas que pueden ad-
ministrarse tópicamente deben contener entre 0,1 y 10% de
15 compuesto activo.

Las composiciones tópicas pueden incluir tam-
bién los componentes siguientes: agua, aceites fijos, po-
lietilenglicoles, glicerina, petróleo, ácido esteárico,
cera de abejas, otros disolventes sintéticos o mezclas de
20 los mismos; agentes antibacterianos tales como alcohol ben-
cílico o metil-parabén; antioxidantes tales como acetato
de α -tocoferol; agentes quelantes tales como ácido etilen-
diamintetraacético; agentes tampón tales como acetatos,
citratos o fosfatos; agentes emulsionantes tales como no-
25 nooleato de polioxietileno y sustancias colorantes y coad-
yuvantes tales como óxido férrico o talco. Las preparacio-
nes tópicas pueden ser encerradas en tubos, frascos o re-
cipientes semejantes de metal, vidrio o plástico.

La invención se ilustra además mediante los
25 ejemplos siguientes, que se proporcionan con fines ilustra-

tivos.

EJEMPLO 1

5 a. Se calienta a reflujo durante 16 horas,
una mezcla de 25,0 g de 3-bromometil-2-carbetoxitiofe-
no, 18,2 g de 4-hidroxifenilacetato de etilo, 55,2 g de
carbonato de potasio y 1,0 g de yoduro de sodio en 500 ml
de butanona. Las sales se separan por filtración y se la-
10 van con éter, y el filtrado se concentra en vacío quedando
un aceite de color ámbar. El aceite se disuelve en éter
y la solución etérea se lava con hidróxido sódico al 5%
y agua, se seca, se filtra y el éter se elimina, quedando
un aceite de color amarillo. A una solución del aceite en
15 400 ml de etanol se añaden 50 ml de agua y 80,0 g de hi-
dróxido potásico y la mezcla de reacción se calienta a re-
flujo durante 16 horas, concentrándose después en vacío.
La solución acuosa se enfría y acidifica con ácido clorhí-
drico concentrado enfriado con hielo proporcionando un
20 sólido que se recoge se seca y recristaliza en isopropanol
y se lava, proporcionando cristales de color beige, punto
de fusión 222°C, de ácido 4-(2-carboxi-3-tienilmetoxi)fe-
nilacético.

25 b. A 3,5 ml de etanol absoluto se añaden cui-
dadosamente 5,80 g de pentóxido de fósforo mientras se man-

tiene la temperatura por debajo de 80°C. Después de la adición total la mezcla viscosa blanca se calienta a 110°C durante una hora y se añaden 25 ml de tetrametilen-sulfona. La temperatura de reacción se ajusta a 81 - 83°C y se introducen 2,70 g de ácido 4-(2-carboxi-3-tienilmetoxi)fenilacético. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene durante 3 horas y la mezcla se vierte cuidadosamente en agua, se alcaliniza y se extrae con tolueno. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado enfriado con hielo proporcionando un sólido de color pardo que se extrae con cloroformo, se filtra y se concentra en vacío obteniéndose un sólido amarillo. El sólido, por trituración con éter, proporciona cristales de color amarillo claro, punto de fusión 162-164°C, de ácido 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,2-c][1]benzoxepin-8-acético.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}SO_4$: C, 61,30%; H, 3,68%; S, 11,69%.

Encontrado: C, 61,47%; H, 3,73%; S, 11,58%.

EJEMPLO 2

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 0,70 g de ácido 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,2-c][1]benzoxepin-8-acético (Ejemplo 1), 8 ml de ácido sulfúrico

concentrado y 150 ml de metanol. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se diluye con agua y se extrae con benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con hidróxido sódico al 5% y agua, se secan, se filtra y se concentra en vacío obteniéndose un aceite que solidifica por reposo. El sólido se recrystaliza en metanol proporcionando cristales de color amarillo claro, punto de fusión 80-81°C de 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,2-c][1]benzoxepin-8-acetato de metilo.

10 Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}SO_4$: C, 62,48%; H, 4,19%; S, 11,12%.

Encontrado C, 62,49%; H, 4,28%; S, 11,27%.

EJEMPLO 3

15

Se calienta a reflujo una solución de 1,0 g de ácido 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,2-c][1]benzoxepin-8-acético (Ejemplo 1), 50 ml de isopropanol y 8 ml de ácido sulfúrico concentrado, y después se concentra en vacío quedando un aceite de color pardo oscuro. El aceite se disuelve en cloroformo, se lava sucesivamente con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, se seca, se filtra y se concentra en vacío quedando un aceite de color ámbar que solidifica por reposo. El sólido se recrystaliza en isopropanol obteniéndose cristales incoloros, punto de

25

fusión 92-94°C, de 4,10-dihidro-10-oxotieno[3,2-c][1]benzoxepin-8-acetato de isopropilo.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}SO_4$: C, 64,54%; H, 5,10%.

5 Encontrado C, 64,42%; H, 5,17%.

EJEMPLO 4

10 a. Se trató una mezcla de 20,0 g de 3-bromometil-2-furoato de metilo, 15,1 g de 4-hidroxifenil-acetato de metilo, 52,0 g de carbonato de potasio y 1,0 g de yoduro de sodio en 350 ml de butanona, según el procedimiento operatorio anteriormente descrito en el Ejemplo 1(a), obteniéndose un precipitado de color pardo-amarillento que
15 se recristaliza en acetonitrilo obteniéndose cristales casi blancos, punto de fusión 204-205°C, de ácido 4-(2-carboxi-3-furilmetoxi)fenilacético.

20 b. A una mezcla de 9,6 g de ácido 4-(2-carboxi-3-furilmetoxi)fenil acético en 140 ml de benceno anhidro, se añaden 14,4 g de pentacloruro de fósforo y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 4 horas. El benceno se elimina a presión reducida a 85°C, proporcionando el haluro de diácido en forma de un sólido de color tostado ligero. Este sólido se disuelve en cloruro de
25 metileno anhidro y se añaden 17,9 g de cloruro estánnico

en porciones, durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, después se añaden 140 ml de ácido clorhídrico 1N y se continúa agitando durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se alcaliniza, se filtra, se separa la capa orgánica, y la capa acuosa se lava con éter y se acidifica, proporcionando un sólido de color pardo que se filtra, se lava con agua, se seca y se recristaliza en acetonitrilo, obteniéndose un sólido de color tostado, punto de fusión 177-178°C, de ácido 4,10-dihidro-10-oxofurano[3,2-c][1] benzoxepin-8-acético.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}O_5$: C, 65,11%; H, 3,90%.

Encontrado: C, 65,29%; H, 3,96%.

EJEMPLO 5

a. Se trató una mezcla de 3,6 g de 2-bromometilnicotinato de etilo (producto de 50%), 2,7 g de 4-hidroxifenilacetato de etilo, 8,3 g de carbonato de potasio y 0,2 g de yoduro de sodio en 60 ml de butanona, según el procedimiento operatorio anteriormente descrito en el Ejemplo 1(a), obteniéndose un sólido de color beige, que se recristaliza en metanol y después se lava con una mezcla de acetonitrilo y éter 1:10, obteniéndose cristales blan-

cos, punto de fusión 185-187°C, de ácido 4-(3-carboxi-2-piridilmetoxi)fenilacético.

5 b. Siguiendo el procedimiento operatorio descrito anteriormente en el Ejemplo 1(b), se trata una muestra de ácido 4-(3-carboxi-2-piridilmetoxi)fenilacético, obteniéndose el ácido 5,11-dihidro-11-oxopirido[2,3-c][1,7]benzoxepin-9-acético.

EJEMPLO 6

10

a. A una suspensión de 10,9 g de 4-formil-1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxilato de etilo en 40 ml de metanol se añaden, gota a gota, bajo nitrógeno 5,6 g de borohidruro de sodio en metanol, mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 50°C. Después de la adición total se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, después se introducen 90 ml de agua y la mezcla de reacción se satura con carbonato de potasio y se extrae con éter. Los extractos etéreos

15

20 reunidos se secan y se concentra en vacío, quedando un sólido amarillo que se recristaliza en ciclohexano obteniéndose 4-(hidroximetil)-1,2,5-trimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo, punto de fusión 184-186°C.

b. Se disuelve 1,0 g de 4-(hidroximetil)-1,2,5-trimetil-pirrol-3-carboxilato de etilo en 15 ml de

25

benceno y se añaden gota a gota 0,6 g de cloruro de tío-
nilo. Después de la adición total la mezcla de reacción
se agita durante 3,5 horas a temperatura ambiente. El
benceno se elimina en vacío quedando un sólido de color
5 gris, el 4-(clorometil)-1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxila-
to de etilo.

c. Una mezcla de 1,1 g de 4-(clorometil)-1,2,5-
-trimetilpirrol-3-carboxilato de etilo, 0,9 g de 4-hidro-
xifenilacetato de metilo y 0,29 g de metóxido de sodio en
10 30 ml de metanol, se agita a temperatura de baño de hielo
durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante
19 horas más. La mezcla se filtra, y el filtrado se con-
centra en vacío quedando un aceite. El aceite se disuelve
en éter y la solución etérea se lava con hidróxido sódico
15 al 5% y agua, se seca, y se elimina el éter quedando un
aceite amarillo. A una solución del aceite en 40 ml de
etanol se añaden 5 ml de agua y 8 g de hidróxido de pota-
sio y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
16 horas y después se concentra en vacío. La solución acuo-
20 sa se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concen-
trado enfriado con hielo, obteniéndose el ácido 4-(4-car-
boxi-1,2,5-trimetil-3-pirrilmetoxi)fenilacético.

d. Siguiendo el procedimiento operatorio des-
crito anteriormente en el Ejemplo 1(b) se convierte una
25 muestra de ácido 4-(3-carboxi-1,2,5-trimetil-pirrilmetoxi)

fenilacético en ácido 4,10-dihidro-1,2,3-trimetil-10-oxo-
pirrolo[3,4-c][1]benzoxepin-8-acético.

5

10

15

20

25

1

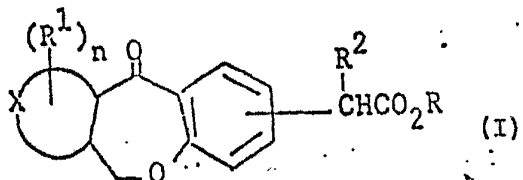
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

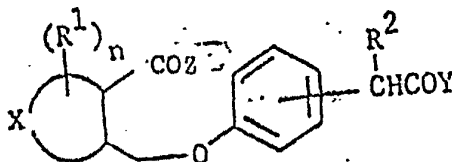
1ª.- Un procedimiento de preparación de ácidos heteroarilbenzoxepin-acéticos y sus derivados de la fórmula I



15

en la que X junto con los átomos de carbono a los que está unido, es una estructura de anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros, que contiene de 1 a 2 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre; R es hidrógeno o alcohol de cadena normal o ramificada, de 1 a 5 átomos de carbono; R¹ es hidrógeno o alcohol de 1 a 4 átomos de carbono; R² es hidrógeno o metilo; y n es el número entero 1, 2 ó 3; que comprende ciclar un compuesto de la fórmula

25



17-8-77

1 en la que Y y Z son hidroxilo o halógeno y X, R¹, R² y n
son como se han definido anteriormente, para formar un
compuesto de la fórmula I en donde R es hidroxilo o ha
lógeno, y, si R es halógeno, hidrolizar ese compuesto,
5 y opcionalmente esterificar un compuesto de la fórmula
I en donde R es hidroxilo, o convertir un compuesto de la
fórmula I en donde R es halógeno, para formar un compues
to de la fórmula I en donde R es alcoxi, y opcionalmente
formar una sal con una base farmacéuticamente aceptable.

10 2^a.- Un procedimiento según la reivindicación
1^a, en el que la ciclización se lleva a cabo con un agen
te deshidratante tal como ácido polifosfórico, etanol-pen
tóxido de fósforo o ácido sulfúrico, a una temperatura com
prendida entre 50 y 125°C.

15 3^a.- Un procedimiento según la reivindicación
2^a, en el que la ciclización se lleva a cabo con un di
solvente tal como tetrametilensulfona o ácido acético.

4^a.- Un procedimiento según la reivindicación
1^a, en el que la ciclización se lleva a cabo bajo condi
20 ciones de Friedel-Crafts.

5^a.- Un procedimiento según la reivindicación
4^a, en el que las condiciones de Friedel-Crafts incluyen
cloruro estánnico como ácido de Lewis, y temperatura am
biente.

25 6^a.- Un procedimiento según la reivindicación

1 1ª, en el que la ciclización se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80 y 125°C.

7ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS HETEROARILBENZOXEPIN-ACETICOS Y SUS DERIVADOS.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

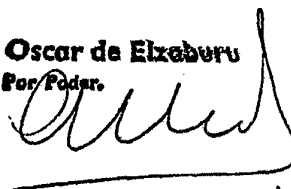
Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 AGO. 1977

10

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Feder.



17-8-77

- 24 -

TGG.