

306909^a



PATENTE DE INVENCION

Case 1895.-37/LI/MK.

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la producción de
compuestos heterocíclicos".

=.=.=.=.=

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

=.=.=.=.=

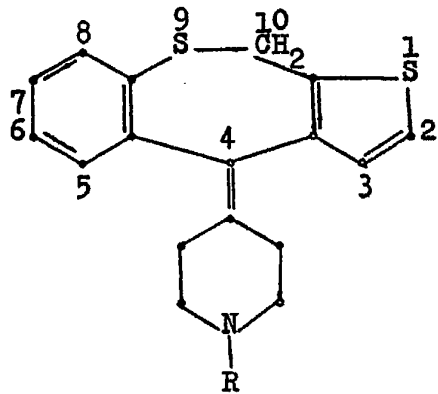
La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona derivados
5. de 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepina de fórmula



306909

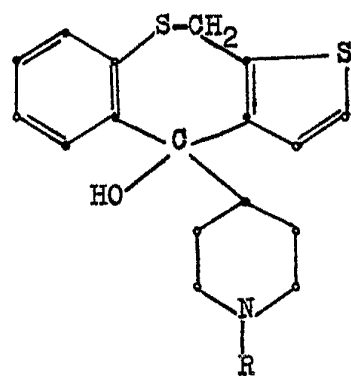
I,



I

en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, IV sus sales de adición de ácido7.

5. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I IV sus sales de adición de ácido7, caracterizado porque se trata un derivado de 4,10-dihidro-benzo5 tieno 3,2-e tiazepina de fórmula IV,



IV

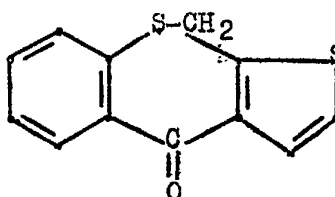
5. en la que R tiene el significado arriba indicado, con un agente para disociar agua y facultativamente se convierte el compuesto I resultante en una sal de adi-

306909



ción de ácido del mismo.

Los compuestos IV pueden producirse mediante hidrólisis del producto de la reacción de 4,10-dihidro benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona de fórmula II,



II

5. y un compuesto de magnesio halógeno orgánico de fórmula III,



III

10. en la que R tiene el significado antes indicado y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

15. La disociación de agua en el procedimiento del invento puede efectuarse, por ejemplo, mediante calentamiento con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado o una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado; otro modo de disociar agua consiste, por ejemplo, en el tratamiento con oxiclорuro fosfórico, cloruro tionílico o anhídrido acético. El compuesto I resultante puede ser
20. aislado y purificado y si se desea, puede ser convertido en sus sales de adición de ácido.

Un método ventajoso para producir el producto



de la reacción de un compuesto II y un compuesto III consiste en añadir una solución de 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]ticipin-4-ona en un disolvente orgánico absoluto apropiado, preferentemente éter dietílico o tetrahidrofurano, por gotas, a un compuesto de magnesio halógeno orgánico III disuelto en un disolvente similar y agitar y calentar ventajosamente la mezcla durante varios minutos.

La subsiguiente hidrólisis del producto de la reacción puede efectuarse en frío con solución acuosa de cloruro amónico y la extracción con un disolvente orgánico no mezclable con agua, preferentemente cloruro metilénico, éter dietílico o benceno. El derivado de 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]ticipina de fórmula IV resultante puede ser purificado mediante cristalización; el compuesto IV puede ser convertido en una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico.

Los compuestos I son bases viscosas o cristalinas a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales de adición de ácido relativamente estables, las que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, málico, fumérico, maleico, tartárico y cítrico.

Los compuestos I y sus sales de adición de ácido pueden usarse como medicamentos debido a sus excelentes propiedades farmacodinámicas. Tienen un marcado y específico efecto inhibitor de la histamina

306909



- y antialérgico, efecto inhibidor de la serotonina e inhibidor de la acetilcolina, mientras que su tolerancia es buena. Por lo tanto, su uso está indicado como antihistamínicos y antialérgicos y en el tratamiento de ciertos tipos de dolores de cabeza. Además tienen un efecto bronco-dilatador y un antagonismo hacia el efecto de las sustancias broncoconstrictivas. Por lo tanto su uso está indicado en el tratamiento del asma bronquial. También poseen una acción antitúrsiva, de modo que pueden usarse en la terapia de diversos tipos de tos. Las observaciones que anteceden pueden aplicarse especialmente a la 4-[1-metil-piperidilideno-(4)]-4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepina, la cual es particularmente sobresaliente en lo que se refiere a la inhibición de la histamina y la serotonina.

Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicarse en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir tales preparaciones medicinales se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

25. tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

30. Las preparaciones pueden además contener

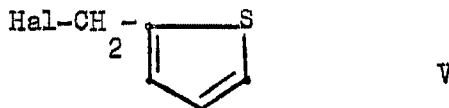
306000



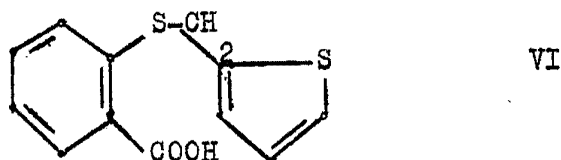
adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes aromatizantes.

- 5. La presente invención, por lo tanto, también proporciona composiciones farmacéuticas que contengan además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

- 10. La 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]ticipina-4-ona de fórmula II, un compuesto hasta ahora desconocido, puede producirse como sigue: Se condensa ácido tiosalicílico con un haluro 2-tenílico de fórmula V,

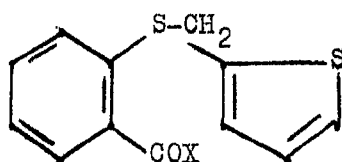


- 15. en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, en un alcohol acuoso que contenga de 1 a 4 átomos de carbono en presencia de un hidróxido de metal álcali, luego se evapora la solución hasta sequedad a aproximadamente 50°C y a presión reducida, se sacude la solución acuosa del residuo con un disolvente orgánico inerte, preferentemente éter dietílico, y se acidifica la fase alcalina acuosa con un ácido mineral diluido.
- 20. Se aísla el ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico resultante de fórmula VI,





- y se purifica mediante cristalización. La subsiguiente ciclización para dar 4,10-dihidro-benzo[b]tieno-
[3,2-e]tiepin-4-ona (II) puede efectuarse ya sea con el ácido libre (VI) mediante calentamiento con ácido
5. polifosfórico, facultativamente en presencia de tolueno absoluto, o con el haluro de ácido correspondiente de fórmula VII,



VII

- en la que X significa un átomo de cloro o bromo. El haluro de ácido VII puede producirse mediante halogenación del ácido VI con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro tionílico o bromuro tionílico; seguidamente se cicliza el haluro de ácido VII resultante mediante calentamiento con cloruro de zinc en benceno absoluto o, alternativamente, con tricloruro aluminico en disulfuro carbónico o nitrobenzono, o
15. con tetracloruro de estaño en benceno absoluto o disulfuro carbónico.

- En el siguiente Ejemplo no limitativo, todas las temperaturas están indicadas en grados centí
20. grados y son sin corregir.

EJEMPLO:

- =====
- a) 4-[-1-metil-piperidil-(4)]-4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ol.



Se añade por gotas una solución de 3,55 g. de 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto mientras se agita a la temperatura ambiente a un compuesto de Grignard producido de 4,5 g. de 1-metil-4-cloropiperidina y 0,84 g. de magnesio, que ha sido activado con iodo, en 11 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar durante 30 minutos a 90° se vierte la mezcla de la reacción dentro de 100 cc de una solución de cloruro amónico al 10%. Seguidamente se efectúa la extracción una serie de veces con cloruro metilénico, se secan los extractos sobre sulfato sódico y se evapora la solución hasta sequedad a 35° y a una presión de 15 mm Hg. Se recristaliza el residuo semicristalino de etanol/acetona y se obtiene 4-[1-metil-piperidil-(4)]-4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ol puro. Punto de fusión 184-185°.

15. b) 4-[1-metil-piperidilideno-(4)]-4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepina.

20. Se calientan hasta ebullición durante 30 minutos 3,78 g. de 4-[1-metil-piperidil-(4)]-4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ol juntamente con 38 cc de ácido clorhídrico concentrado en un condensador al reflujo. Seguidamente se alcaliniza la mezcla con solución concentrada de hidróxido amónico, se extrae una serie de veces con cloruro metilénico y se secan los extractos sobre sulfato sódico. Se filtra el residuo que queda después de la evaporación del disolvente en benceno a través de una columna de 90 g de óxido alu-

25.

30.

306909



- mínico. Se evapora el producto de la elución bencénica hasta sequedad, se disuelve la base viscosa cruda que precipita en acetona y se añade a esta solución la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico.
5. Luego se evapora hasta sequedad una vez más y después de recrystalizar el residuo dos veces de acetona se obtiene el clorhidrato de 4-1-metil-piperidilideno-(4)7-4,10-dihidro-benzo7tieno3,2-etiepina puro. Punto de fusión 204-207° (descomposición).
10. La 4,10-dihidro-benzo7tieno3,2-etiepin-4-ona usada como material inicial se produce como sigue:
a) Acido S-(2-tenil)-tiosalicílico.
Se añade por gotas a la temperatura ambiente y mientras se agita una solución de 13,25 g de cloruro 2-tenílico en 10 cc de etanol a una solución de 15,4 g de ácido tiosalicílico y 8,0 g de hidróxido sódico sólido en una mezcla de 40 cc de agua y 160 cc de etanol. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante 2 horas y luego se evapora hasta sequedad a 50° y a presión reducida. Se sacude la solución del residuo en 150 cc de agua con éter y se acidifica la fase alcalina acuosa con ácido clorhídrico 2N. Luego se separa el precipitado por filtración y se lava con agua hasta que quede neutro. Con fines de purificación del producto bruto se recrystaliza dos veces de etanol. El ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico puro funde a 179-180°.
25. b) Cloruro de ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico.
Se añaden 234 cc de cloruro tionílico puro a una suspensión de 80,64 g. de ácido S-(2-tenil-tiosalicílico en 1650 cc de benceno absoluto y luego se
- 30.

506909 10 -



- calienta la mezcla hasta ebullición durante 2 horas mientras se agita. Seguidamente se evapora el disolvente y el exceso de cloruro tionílico a 50° y a una presión de 15 mm Hg y se purifica el producto cristalino bruto resultante mediante recristalización de acetona. El cloruro de ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico puro funde a 97-98°.
5. c) 4,10-dihidro-benzo[*b*]tieno[3,2-*e*]tiepin-4-ona.
10. Se añade por gotas a la temperatura de ebullición y mientras se agita una solución de 5,37 g. de cloruro de ácido S-(2-tenil)-tiosalicílico en 100 cc de benceno absoluto a una suspensión de 2,72 g. de cloruro de zinc en 100 cc de benceno absoluto. Después de agitar durante 12 horas a la temperatura de reflujo
15. y de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción dentro de 20 cc de agua helada y se extrae la fase acuosa una serie de veces con benceno. Luego se lavan los extractos bencénicos combinados con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad a 50° y a
20. una presión de 15 mm Hg. Después de recristalizar dos veces el producto bruto precipitado de acetona, se obtiene la 4,10-dihidro-benzo[*b*]tieno[3,2-*e*]tiepin-4-ona pura. Punto de fusión 111-112°.

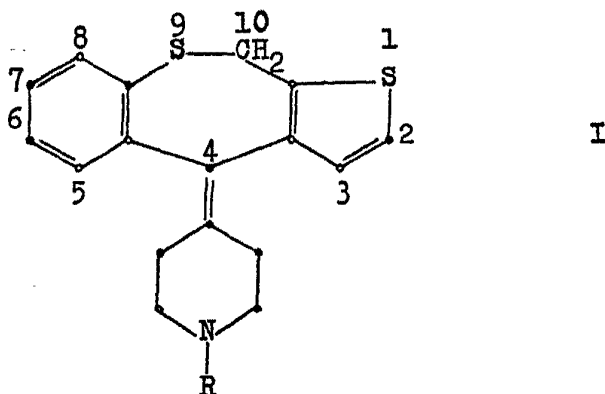
NOTA

25. 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
30. fundamental. También se hace constar que el invento

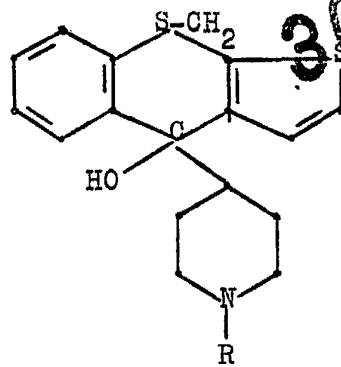


se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 10 de diciembre de 1963, nº 15.119/63, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, especialmente de derivados de 4,10-dihidro-benzo[*b*]tieno[3,2-*e*]tiepina de fórmula I,



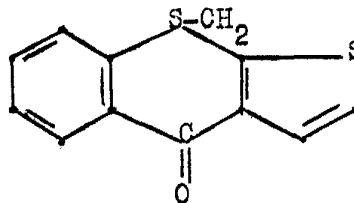
15. en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque se trata un derivado de 4,10-dihidro-benzo[*b*]tieno[3,2-*e*]tiepina de fórmula IV,



IV

en la que R tiene el significado arriba indicado, con un agente para disociar agua.

- 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se produce el compuesto IV mediante hidrólisis del producto de la reacción de
5. 4,10-dihidro-benzo[b]tieno[3,2-e]tiepin-4-ona de fórmula II



II

y un compuesto de magnesio halógeno orgánico de fórmula III,



III

10. en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1^a y Hal significa un átomo de cloro,



bromo o iodo.

3ª.- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
SANDOZ, A.G.-

J. GOMEZ ACEBO Y MOLINA

306909