



1^{er} CERTIFICADO DE ADICION.

Case 1907. 37/LI/MK.

307520

Memoria Descriptiva

sobre

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
Nº 302.440, PRESENTADA EL 27 DE JULIO DE 1964, SOBRE: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS".

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

=====

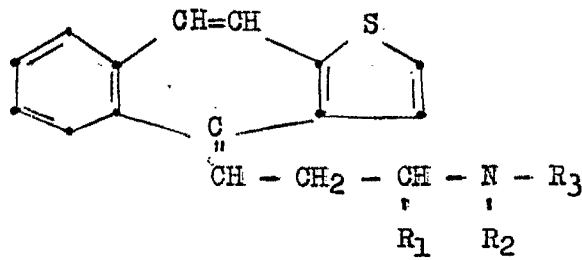
La presente invención se relaciona con unas
mejoras introducidas en el objeto de la patente nº -
302.440.

La presente invención proporciona derivados
5. de 4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiófeno de fórmula



I,

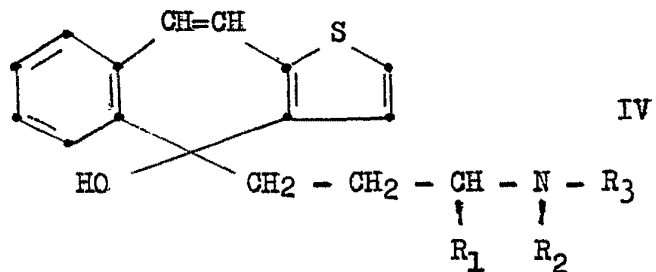
30700



5. en la que o R_1 significa un átomo de hidrógeno y cada una de las R_2 y R_3 significa un radical alquilo inferior, o R_2 significa un radical alquilo inferior y R_3 junto con R_1 significa un radical trimetileno o tetrametileno, y sus sales de adición de ácido.

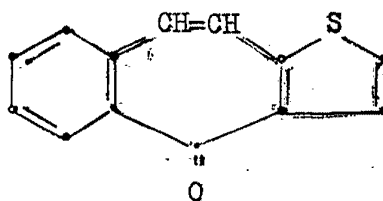
La palabra "inferior" tal como se usa aquí designa radicales alquilo que contengan de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

10. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se disocia agua de un derivado de 4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ol de fórmula IV,



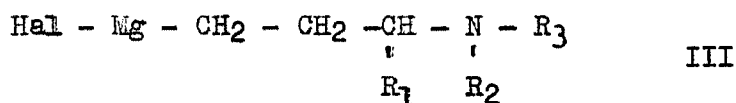


Los compuestos de fórmula IV pueden ser producidos por hidrólisis del producto de la reacción de 4H-benzol [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ona de fórmula II,



II

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



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

10. Deberá tenerse presente que los compuestos de fórmula IV y sus sales de adición de ácido forman parte de la presente invención.

Un método para producir los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido es como sigue: -

15. Se añade una solución de un derivado halógeno-alquilo inferior básicamente sustituido, correspondiente al compuesto de fórmula III, en tetrahidrofurano o éter dietílico, a limaduras de magnesio o de una aleación de cobre-magnesio (según Gilman) cubierta con una capa



de tetrahidrofurano o éter dietílico, respectivamente.

- La formación del compuesto de Grignard se fomenta preferentemente mediante la adición de una pequeña cantidad de bromuro etilénico, bromuro etílico o yoduro metílico y una traza de iodo. Si fuere necesario se calienta la mezcla de la reacción al reflujo con el fin de completar la reacción. Luego se añade la 4H-benzo[4,5] ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona disuelta en una cantidad adicional del mismo disolvente a la solución del compuesto de Grignard a 0-30° C y se agita ventajosamente la mezcla durante algún tiempo a la temperatura ambiente o seguidamente se calienta hasta ebullición. Se hidroliza el producto de la reacción resultante en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante tratamiento con solución helada acuosa de cloruro amónico, para dar un compuesto de fórmula IV, el que puede ser aislado en forma de por sí conocida. Tal como arriba se indica, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse de los compuestos de fórmula IV por disociación de agua mediante un agente adecuado para separar agua, por ejemplo ácidos minerales, ácidos orgánicos fuertes, anhídrido acético, cloruro tionílico y oxiclорuro fosfórico. Cuando se desea producir una sal de adición de ácido del compuesto I resultante, se efectúa esto en forma de por sí conocida mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



307320

formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, málico, fumarico, maleico, tartárico, malónico, hexahidrobenczoico y p-toluensulfónico.

5. Los compuestos I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables ejercen una fuerte acción neuroléptica y antidepresiva, mientras que su toxicidad es baja. En ensayos con animales los compuestos indicados en los Ejemplos inhiben la actividad motriz espontánea así como la actividad motriz intensificada por la administración de amfetamina; también inhiben las reacciones condicionales y emocionales de los animales de ensayo. Además, los compuestos de fórmula I poseen propiedades anticolinérgicas y antagonísticas de la reserpina y una acción potenciadora de los efectos de la noradrenalina.
10. Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado en el tratamiento de enfermedades psíquicas, por ejemplo psicosis o neurosis y diversas condiciones de depresión.
15. 20.

Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica.

25. Con el fin de producir preparaciones medicinales - adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente

307320



- amalgama sódica en un alcohol acuoso como agente de reducción y ácido polifosfórico o ácido sulfúrico como agente de condensación para el cierre de anillo. La introducción del doble enlace en la posición 9, 10
5. puede efectuarse, por ejemplo, calentando 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ona con bromosuccinimida en tetracloruro de carbono absoluto y en presencia de una cantidad catalítica de peróxido benzoílico y purificando a continuación el producto
10. de la reacción a través de tierra de diatomeas, separando el disolvente y calentando con una amina trialquímica.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

15.

EJEMPLO 1:

a) 4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ol.

- Se cubren 2.2 g de magnesio que ha sido
20. activado con iodo con una capa de 15 cc de tetrahydrofurano absoluto y se añaden unas cuantas gotas de bromuro etilénico. Después de haberse iniciado la reacción se añade por gotas una solución de 10.8 g. de cloruro 3-dimetilamino-propílico en 20 cc de tetrahydrofurano absoluto de tal modo que hierva el disolvente y seguidamente se calienta la mezcla hasta
25. ebullición durante una hora más. Luego se añade por



307320

gotas a 20° una solución de 8.2 g de 4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ona en 30 cc de tetrahydrofurano absoluto mientras se enfría en el transcurso de 15 minutos y se calienta hasta ebullición durante otros 30 minutos.

5. Después de enfriar se vierte la mezcla de la reacción dentro de 250 cc de solución saturada acuosa de cloruro amónico, se añaden 200 cc de cloruro metilénico y se filtra el material resultante a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la fase orgánica se sacude la porción acuosa dos veces con cloruro metilénico, se lavan las soluciones combinadas de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a 15 mm Hg. Se recristaliza el residuo cristalino de etanol o etanol/hexano. Punto de fusión 121-122°.

b) 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiófen.

20. Se calienta hasta ebullición durante 6 horas una solución de 4 g de 4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ol en 250 cc de anhídrido acético. Después de haberse separado aproximadamente 200 cc de disolvente por destilación, se vierte el residuo dentro de 1200 cc de agua mientras se agita, se filtra la solución acuosa a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se alcaliniza fuertemente con solución de hidróxido sódico al

19 DIC. 

307320

20% y se extrae la solución alcalina tres veces con éter.

Se lavan los extractos combinados de éter con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. Se destila el residuo resultante en un alto vacío, con lo cual

5. destila el 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno al 160-165°/0.1 mm Hg.

Malonato: Se añade una solución caliente de 1.4 g de ácido malónico en 10 cc de isopropanol a una solución de 3.8 g de la base en 10 cc de isopropanol y después de enfriar se separa la sal precipitada por filtración. Después de recristalizar de etanol/isopropanol el malonato funde a 142-143° (descomposición).

- 10.

La 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-

4-ona usada como material inicial se produce como sigue:-

15. Fosfonato 2-tenil-dietílico.

Se calientan hasta 150° 133 g de cloruro tenílico (punto de ebullición 73-75°/15 mm Hg), después de lo cual se añaden lentamente por gotas 175 g de fosfito trietílico recién destilado mientras se agita a la misma temperatura y se calienta durante otras 2 horas hasta 160-170°. Luego se destila la mezcla de la reacción en un alto vacío; el fosfonato 2-tenil-dietílico hierve a 120-124°/0.06 mm Hg.

- 20.

Acido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico.

- 25.

Se añaden 30 g de metilato sódico pulverizado y bien seco a una solución de 117 g de fosfonato 2-tenil-dietílico en 200 cc de formamida dimetífica



- recién destilada, con lo cual la temperatura de la solución se eleva a 45-50°. Luego se coloca el matraz en un baño de hielo y se añade por gotas una solución de 80 g de ácido o-ftalaldehídico en 200 cc de formamida dimetílica de tal modo que la temperatura se mantenga entre los 35 y 40° y se agita durante otros 30 a 60 minutos a la temperatura ambiente. Luego se añaden 1600 cc de agua (temperatura 10-15°) a la solución de la reacción mientras se enfría bien, con lo cual precipita un aceite rojo. Luego se alcaliniza el aceite con carbonato potásico con lo cual se vuelve a disolver, se sacude la solución rojo-parduzca tres veces con benceno y se añade ácido clorhídrico cuidadosamente a 10-15° para ajustar el valor pH de la solución acuosa a 4. Después de reposar durante algunas horas en un refrigerador, se separa el ácido precipitado por filtración, se seca y se recristaliza de benceno. Punto de fusión del ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico: 133-135°.
5. 10. 15. 20. 25.
- Se sacude el licor madre tres veces con cloruro metilénico, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora a 15 mm Hg. Se cristaliza el residuo de benceno, con lo cual se obtiene una porción adicional de ácido con un punto de fusión de 133-135°.
- Acido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico.

Se funden 7.5 g de sodio bajo tolueno



- ambidro, después de lo cual se añaden por gotas 375 g de mercurio puro mientras se agita frecuentemente de tal modo que hierva el tolueno. Luego se calienta la mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como se ha destilado todo el tolueno se enfría a 50°. Se vierte una solución de 20 g de ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico en 150 cc de etanol al 95% dentro de la amalgama homogénea y se sacude la mezcla durante 30 minutos. Luego se separa el mercurio, se lava dos veces con etanol y se diluyen las soluciones etanólicas combinadas con 1200 cc de agua. Se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se acidifica con ácido clorhídrico y se enfría a 5°. Después de varias horas se separa el ácido precipitado por filtración y se cristaliza de cloroformo/benceno. Punto de fusión 110-111°.
5. 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona.
- 10.
- 15.

- Primero se agitan 59 cc de ácido fosfórico al 84% y 86 g de pentóxido fosfórico a 125-130° durante 30 minutos. Luego se añaden 20 g de ácido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico pulverizado a esta temperatura durante el curso de 30 minutos. Se agita la mezcla de la reacción durante otras 2 horas a 125-130°, se vierte dentro de 1000 cc de agua, se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se extrae tres veces con cloruro metilénico.
- 20.
- 25.

307520



Se lava la fase orgánica con solución de carbonato sódico 2N, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ona a 125-140°/0.05 mm Hg en forma de un aceite verde. $n_D^{24} = 1.6559$.

4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona.

Con el fin de introducir el doble enlace en la posición 9,10 se calienta hasta ebullición durante 4 horas una mezcla de 32.1 g del compuesto dihidro obtenido en el párrafo anterior, 26,7 g de N-bromo-succinimida y 0.3 g de peróxido benzoílico en 250 cc de tetracloruro de carbono absoluto. Después de enfriar a 50° se filtra la mezcla de la reacción a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se evapora el disolvente a 15 mm Hg. Luego se calienta el residuo oleoso resultante con 200 cc de amina trietilica mientras se agita durante 2 horas. Después de evaporar la amina trietilica sin reaccionar se añaden 250 cc de cloruro metilénico al residuo y se lava la solución resultante tres veces con ácido clorhídrico 2N y dos veces con agua. Después de secar la solución sobre sulfato magnésico se separa el disolvente a presión reducida. Luego se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la 4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ona a 173-180°/0.1 mm Hg en forma de un aceite y cristaliza al enfriar. Punto de fusión

507720

19 DIC



109-110^o después de recristalizar de etanol.

EJEMPLO 2: 4-{2-[1-metil-piperidil-(2)] -etilideno}-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono.

- Se cubren 2.2 g de magnesio que ha sido
5. activado con iodo con una capa de 15 cc de tetrahidrofurano y se añaden algunas gotas de bromuro etilénico. Después de haberse iniciado la reacción se añade por gotas una solución de 12.6 g de cloruro 2-[1-metil-piperidil-(2)] -etilico en 15 cc de tetrahidrofurano de tal modo que hierva el disolvente
 10. y se calienta luego hasta ebullición durante otra hora y media. Se añade por gotas una solución de 8.2 g de 4H-benzo[4,5] ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 20 cc de tetrahidrofurano a 20^o durante el curso de 15
 15. minutos y se calienta hasta 40^o mientras se agita durante otros 45 minutos. Después de enfriar se vierte la mezcla de la reacción dentro de 250 cc de una solución de cloruro amónico al 20%, se diluye con 200 cc de cloruro metilénico y se filtra a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la fase orgánica, se sacude la porción acuosa tres veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos combinados de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a 15 mm Hg.
 - 20.
 25. Luego se disuelve el 4-{2-[1-metil-piperidil-(2)] -etil}-4H-benzo[4,5] ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol oleoso en 200 cc de ácido clorhídrico (1:1), se lava



- la solución ácida dos veces con éter y luego se alcaliniza fuertemente con solución de hidróxido sódico mientras se enfría. Se sacude esta solución acuosa tres veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a 15 mm Hg. Se disuelve el residuo oleoso en isopropanol y se añade solución isopropanólica de ácido salicílico. Después de enfriar se separa el salicilato de 4-
5. {2-[1-metil-piperidil-(2)]-etilideno}-4H-benzo [4,5] ciclohepta[1,2-b] tiófeno precipitado por filtración y se recristaliza de isopropanol. Punto de fusión 167-168°.

N O T A

15. 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 Suiza con fecha y número siguientes: 20 de diciembre de 1963, nº 15.711/63 y 22 de mayo de 1964, nº 6.699/64, 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 1^{er} Certificado de
- 20.
- 25.

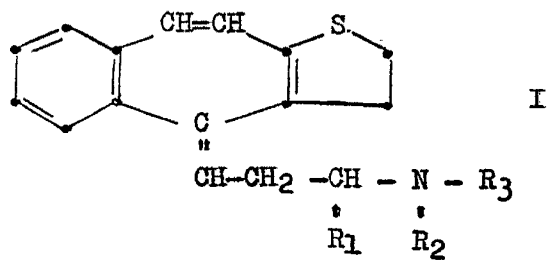


Adición por "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 302.440, presentada el 27 de julio de 1.964, sobre: "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

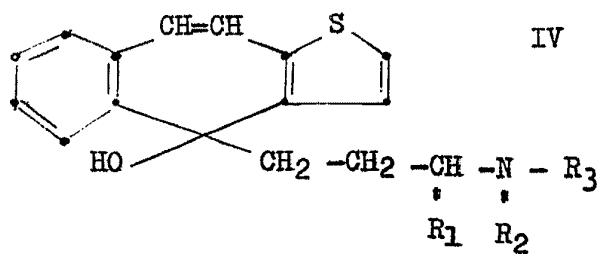
1ª.-Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 302.440, presentada el 27 de julio de 1.964, sobre: "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos", especialmente la producción de derivados de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno de fórmula I,

10.



en la que o R₁ significa un átomo de hidrógeno y cada una de R₂ y R₃ significa un radical alquilo inferior o R₂ significa un radical alquilo inferior y R₃ junto con R₁ significa un radical trimetileno o tetrametileno, caracterizadas porque se disocia agua de un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol de fórmula IV,

15.



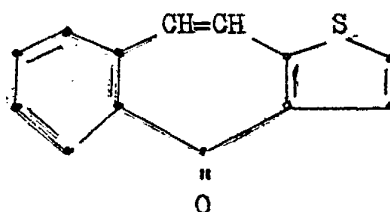
307320

19 DIC.

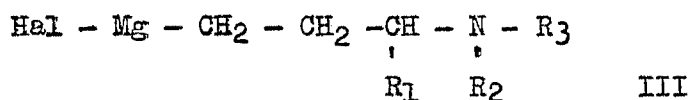


en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados ar-
indicados.

- 2ª.- Mejoras, según la reivindicación 1ª,
caracterizadas porque se producen los compuestos de
5. fórmula IV mediante hidrólisis del producto de la reac-
ción de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona
de fórmula II,



con un compuesto orgánico de magnesio halógeno de
fórmula III,



10. en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes
indicados, y Hal significa un átomo de cloro, bromo
o iodo.

15. 3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la
patente principal nº 302.440, presentada el 27 de julio
de 1964, sobre: "Procedimiento para la producción de
compuestos heterocíclicos"; tal y como queda descrito
substancialmente en la presente Memoria.

- 17 - 707320

19 DIC.



Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 DIC. 1934

SANDOZ, A. G.

GOMEZ ACEBO Y MODEY