



PATENTE DE INVENCION

314207

Case 1995. /I.

37/KE/BW.

314207

*Memoria Descriptiva*

*sobre*

"Procedimiento para la obtención de derivados  
del 4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófeno"

12.10.1995

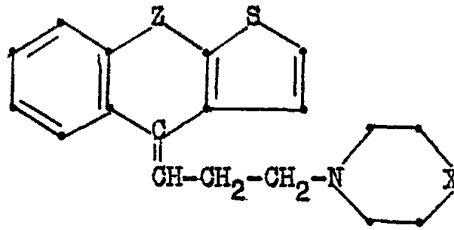
*Solicitante:* S A N D O Z, A.G.,  
entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con  
nuevos compuestos heterocíclicos y con un proce  
dimiento para su producción.

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

314207

de fórmula I,



314207

5.

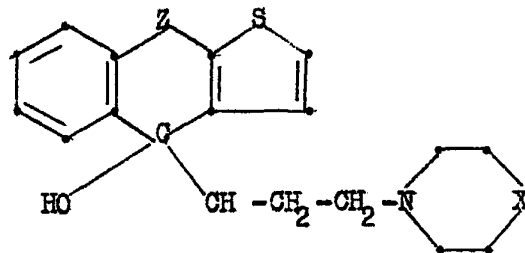
en la que Z significa el radical  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ó  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  
 X significa un átomo de oxígeno o un radical  $>\text{N}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ,  
 en el que  $n$  significa 1, 2 ó 3 ó un radical carbonilo.

10.

La presente invención proporciona un procedi-  
 miento para la producción de los compuestos I, en los  
 que Z tiene el significado arriba indicado y X signi-  
 fica un átomo de oxígeno, el radical  $>\text{N}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  ó un ra-  
 dical carbonilo, caracterizado porque se disocian los

15.

elementos de agua de un derivado de 4-hidroxi-4H-benzo-  
 $[4,5]$ ciclohepta $[1,2-b]$ tiófeno de fórmula IV



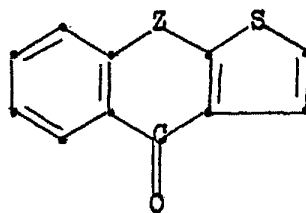
20.

IV

en la que Z tiene el significado arriba indicado y X  
 es un átomo de oxígeno ó el radical arriba definido  
 $>\text{N}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  ó un radical carbonilo.

25.

El compuesto de fórmula IV puede producirse  
 mediante hidrólisis del producto de la reacción de un  
 compuesto de fórmula II,



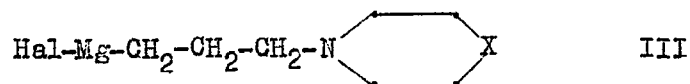
30.

en la que Z tiene el significado arriba indicado, con

- 3 - 314207



un compuesto de Grignard de fórmula III,



en la que X tiene el significado arriba indicado y -

5. Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

Un método ventajoso para producir los compuestos de fórmula IV consiste en añadir por gotas una solución de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona o el compuesto 9,10-dihidro correspondiente en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetrahydrofurano o éter dietílico, a un compuesto orgánico de magnesio halógeno (III) disuelto en una cantidad adicional del mismo disolvente y agitar ventajosamente la mezcla durante 15 a 30 minutos o calentarla. Seguidamente se hidroliza el producto de la reacción en frío con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con un disolvente orgánico no miscible con agua, preferentemente cloruro metilénico, éter dietílico o benceno. El compuesto resultante de fórmula IV se purifica mediante cristalización y si se desea se convierte en sales adecuadas con ácidos inorgánicos u orgánicos o se sigue trabajando como tal. Luego puede obtenerse un compuesto de fórmula I del compuesto de fórmula IV mediante la acción de un agente para separar los elementos de agua, por ejemplo un ácido mineral, un ácido orgánico fuerte, anhídrido acético, cloruro tionílico u oxiclорuro fosfórico.

Los compuestos de fórmula I son compuestos básicos; con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales estables las que son cristalinas a la temperatura -

314207<sup>4</sup>



ambiente. Ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos de fórmula I o IV son: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, malónico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenzoico y p-tolueno-sulfónico.

5. Los compuestos de fórmula I tienen propiedades sedativas y/o neurolépticas, por ejemplo un efecto potenciador de la narcosis y adrenolítico, una inhibición de las reacciones condicionales y emocionales y de la actividad motor.
10. Otros efectos notados en los compuestos de fórmula I sometidos a ensayos son propiedades antidepresivas, histaminolíticas y anticolinérgicas. Se sugiere el uso de los compuestos de fórmula I en la terapia, especialmente como sedativos, neurolépticos y antisicóticos y en el tratamiento de condiciones de depresión síquica. Es adecuado administrar los compuestos en la forma de sus sales hidrosolubles, fisiológicamente toleradas.

15. Se sugiere el uso de los compuestos de fórmula I como productos farmacéuticos por sí mismos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para administrarse, por ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que son fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

30.

- 5 -  
314207



para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

5. Las preparaciones pueden además contener adecuadas agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

Se ha encontrado que una unidad de dosificación adecuada es la de 30 a 900 mg administrada per os.

15. Son especialmente útiles como neurolépticos los compuestos 4-[3-(4-hidroxi-piperidino)-propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y 4-{ 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperacínil]-propilideno } - 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

20. La 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona ya conocida puede obtenerse del 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno calentando éste con N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono absoluto y en presencia de una cantidad catalítica de peróxido dibenzóilico y luego calentando el producto de la reacción con una amina trialquílica.

25. Debe tenerse presente que todas las etapas de reacción aquí descritas se efectúan en forma análoga - para los compuestos en los que Z = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- como para los compuestos en los que Z = -CH=CH-.

30. La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en

314207

la literatura sobre el asunto.



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

5.  EJEMPLO 1 - 4-[3-(4-metil-piperacínil)-propilideno]-  
9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiófeno.
10. a) 4-hidroxi-4-[3-(4-metil-piperacínil)-propil]-9,10-  
dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

15. Se cubren 2.2 g de magnesio activado con yodo con una capa de tetrahidrofurano absoluto y se añaden unas cuantas gotas de bromuro etilénico. Después de haberse iniciado la reacción se añade por gotas una solución de 14 g de cloruro 3-(4-metil-piperacínil)-propílico en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto de tal modo que el disolvente hierva. Después de calentar al
20. reflujo durante 6 horas se añade por gotas una solución de 8.2 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto en el transcurso de 15 a 20 minutos y se calienta hasta ebullición durante otros 15 minutos. Después de
25. enfriar se vierte la mezcla de la reacción en una solución de 50 g de cloruro amónico en 250 cc de agua, se añaden 200 cc de cloroformo y se filtra todo el material a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la fase orgánica se extrae la
30. porción acuosa otras dos veces más con cloroformo, se

314207



lavan los extractos combinados de cloroformo nuevamen  
te con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se eva  
pora el disolvente a 15 mm Hg. Se recristaliza el re  
siduo en hexano. El compuesto funde a 151-152°.

- 5. b) 4-[3-(4-metil-piperacinil)-propilideno]-9,10-dihid-  
dro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

- 10. Se calientan al reflujo durante una hora 8 g de 4-hidroxi-4-[3-(4-metil-piperacinil)-propil]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, 160 cc de ácido acético glacial y 60 cc de ácido clorhídrico concentrado, se evapora la mezcla de la reacción a una presión de 15 mm Hg y se tritura el residuo con etanol al 95%. Después de varias horas se separa el dihidrocloruro precipitado por filtración y se recristaliza en etanol/éter. El dihidrocloruro de 4-[3-(4-metil-piperacinil)-propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno tiene un P.F. de 262-264° (descomposición).

- 20. EJEMPLO 2 - 4-[3-(4-morfolinil)-propilideno]-9,10-  
dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]  
tiófeno.

- 25. a) 4-hidroxi-4-[3-(4-morfolinil)-propil]-9,10-dihidro-  
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

- 30. Este compuesto se produce de 1.64 g de magnesio, 10,6 g de cloruro 3-(4-morfolinil)-propílico y 7.8 g de 9,10-dihidro-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ona en 45 cc de tetrahidrofurano en forma

- 8 -  
314207



análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a). P.F. 107-107,5° después de recristalización en etanol al 95%.

b) 4-[3-(4-morfolinil)-propilideno]-9,10-dihidro-4H-

5. benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

Este compuesto se produce de 6 g de 4-hidroxi-4-[3-(4-morfolinil)-propil]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófeno en 80 cc de ácido acético glacial y 32 cc de ácido clorhídrico concentrado mediante calentamiento hasta ebullición durante una hora en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 b). El hidrocloreto tiene un P.F. de 256-257° (descomposición) después de recristalización en etanol absoluto.

15. EJEMPLO 3 - 4-[3-(4-metil-piperacínil)-propilideno]-  
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

a) 4-hidroxi-4-[3-(4-metil-piperacínil)-propil]-  
20. 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

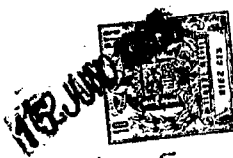
Este compuesto se produce de 15.8 g de 1-metil-4-[3-cloropropil-(1)]-piperacina, 2.2 g de magnesio y 8.2 g de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno-4-ona en 50 cc de tetrahidrofurano en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a).

P.F. 140-141° de etanol absoluto.

b) 4-[3-(4-metil-piperacínil)-propilideno]-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

30. Se calienta hasta ebullición durante 6 horas

314207



una solución de 5 g de 4-hidroxi-4-[3-(4-metil-piperacínil)-propil]-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno en 300 cc de anhídrido acético. Después de haberse se

5. parado por destilación aproximadamente 200 a 250 cc - de disolvente se vierte el residuo en 1500 cc de agua mientras se agita, se filtra la solución acuosa a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se alcaliniza fuertemente con una solución de hidróxido sódico al 20% y se extrae la solución alcalina tres -
10. veces con éter. Se evaporan luego los extractos de éter que han sido lavados con agua y secados sobre sulfato magnésico. El 4-[3-(4-metil-piperacínil)-propilideno]-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno bruto obtenido como residuo se convierte como tal en el dihidro-
15. cloruro.

Dihidrocloruro: Producido mediante introducción de gas de cloruro de hidrógeno en una solución isopropanólica de la base. P.F. 236-240° (descomposición) después de recristalización en etanol.

20. La 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona usada como material inicial se obtiene como sigue:

- Se calienta hasta ebullición durante 4 horas - una mezcla de 32.1 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 26,7 g de N-bromo-
25. 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
30. oleoso resultante durante 2 horas mientras se agita -



314207

- juntamente con 200 cc de amina trietífica. Después de evaporar la amina trietífica no convertida se añaden 250 cc de cloruro metilénico al residuo y se lava la solución resultante tres veces con ácido clorhídrico
5. 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 en forma de aceite a 173-180°/0.1 mm Hg y cristaliza al enfriar. P.F. 109-110° después de recristalización en etanol.
- 10.

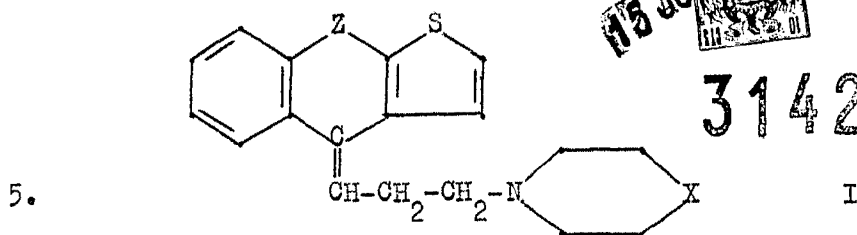
N O T A

- 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 Suiza nº
15. 7895/64 de 17 de junio de 1.964 acogiéndose, 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL 4H-BENZO[4,5]-CICLOHEPTA[1,2-b]TIOFENO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

- 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del 4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno, de fórmula I
- 30.

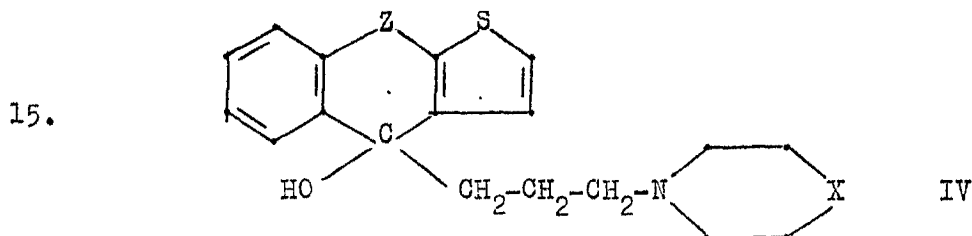


314207



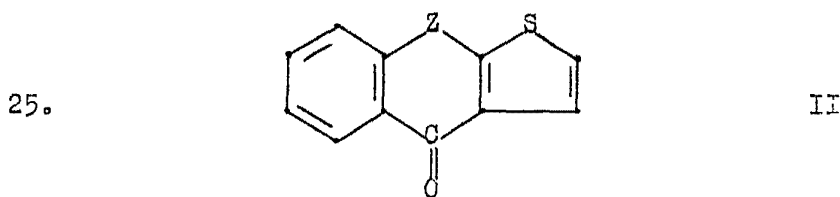
en la que Z es  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , y X es un átomo de oxígeno, un radical  $\text{N}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  en el que  $n = 1, 2 \text{ ó } 3$

10. o un radical carbonilo caracterizado porque se disocian los elementos de agua de un derivado de 4-hidroxixi-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiófeno de fórmula IV

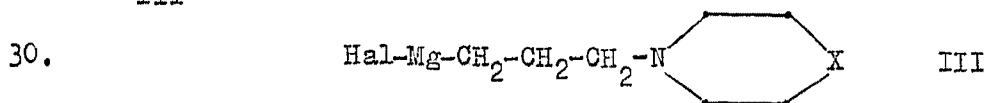


en la que Z y X tienen el significado arriba indicado.

20. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula IV mediante hidrólisis del producto de la reacción de un compuesto de fórmula II,



en la que Z tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, con un compuesto de Grignard de fórmula III



314207

en la que X significa un átomo de oxígeno, el radical  $\text{X}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  o un radical carbonilo y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

5. 3ª.-"Procedimiento para la obtención de derivados del 4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófono"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 15 JUN 1965

S A N D C S, A.G.,

