

332985



~~PATENTE DE INVENCION~~

Case 1924/C.
37/KU/MK.
=====

Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 308.892, concedida el 26 de marzo de 1965, - por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS - DE 4H-BENZO[4,5]CICLOHEPTA[1,2-b]TIOFENO".

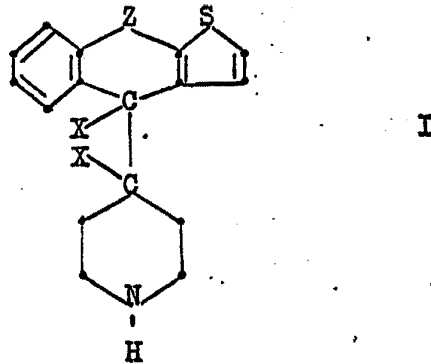
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y con un procedimiento para su producción.

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

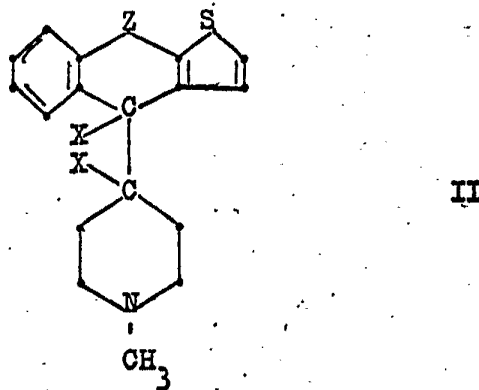


fórmula general I,



5. en la que Z significa el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y cada X significa un átomo de hidrógeno o las dos juntamente significan un segundo enlace, o Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ y las dos X juntamente significan un segundo enlace, y sus sales de adición de ácido.

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 hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



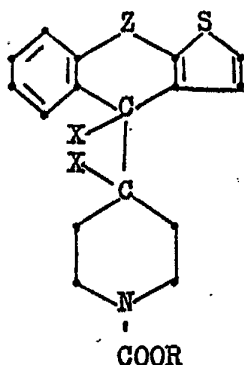
en la que Z y X tienen los significados arriba indi-



cados, con un éster del ácido clorofórmico de fórmula general III,



5. en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o un radical aralquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, y se somete a hidrólisis el compuesto resultante de fórmula general IV,



IV

10. en la que R tiene el significado arriba indicado, y cuando se requiere una sal de adición de ácido se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula general I con un ácido.

Un método para producir los compuestos de fórmula I es como sigue:

15. Se añade a la temperatura ambiente un compuesto de fórmula II disuelto en un disolvente orgánico anhidro inerte, preferentemente benceno, tolueno, tetracloruro de carbono o tetrahidrofurano, a una solución de un éster del ácido clorofórmico, por ejemplo clorofórmato de etilo o clorofórmato de ben-



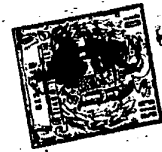
- cilo, en una cantidad adicional del mismo disolvente. Con el fin de completar la reacción se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante otra hora a tres horas o se deja reposar la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante 10 a 12 horas.
5. Se aísla y purifica el compuesto de fórmula IV obtenido como producto intermedio. Se reemplaza hidrolíticamente el radical alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo en dicho compuesto de fórmula IV por un átomo de hidrógeno, por ejemplo calentando el compuesto IV en un alcohol, preferentemente n-butanol, hasta ebullición durante 2 a 6 horas con un hidróxido alcalino, por ejemplo hidróxido de potasio. Sin embargo, esta hidrólisis también puede efectuarse en un medio ácido, por ejemplo con una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48%. Se aísla el compuesto resultante de fórmula I de la mezcla de la reacción y se purifica mediante cristalización o conversión en una sal adecuada. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I: ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, acético, malónico, fumárico, oxálico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico.
10. El 4-(1-metil-4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno usado como material inicial es nuevo. Puede producirse como sigue: Se calienta al reflujo durante una hora y media una solución de 4-(1-metil-4-piperidilideno)- o
15. 4-hidroxi-4-(1-metil-4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-ben
- 20.
- 25.
- 30.



- zo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno en ácido acético gla-
cial con fósforo rojo y ácido yodhídrico. Después -
de filtrar la mezcla de la reacción y de concentrar
el filtrado mediante evaporación, se recoge el resi-
duo en un disolvente orgánico, preferentemente cloru-
ro metilénico, en presencia de un álcali, por ejemplo
una solución de hidróxido sódico al 20%. Se separa
el yodo de la fase orgánica con tiosulfato de sodio
y se aísla el producto final deseado y se purifica,
preferentemente por conversión en una sal adecuada.

- En ensayos efectos in vitro e in vivo los compuestos de fórmula general I exhiben un
pronunciado efecto histaminolítico y de antagonismo
a la serotonina y efectos anticolinérgicos. El efec-
to sedante de los compuestos I es débil. Pueden ser
usados como antihistamínicos o antialérgicos, en el
tratamiento de diversas enfermedades alérgicas, por
ejemplo Urticaria, Rhinitis alérgica, hipersensibi-
lidad o Asthma bronchiale. Se aplican preferentemen-
te en la forma de sus sales hidrosolubles fisiológica-
mente toleradas, en una dosificación diaria de 10 a
200 mg.

- Los compuestos de fórmula I pue-
den usarse por sí mismos como productos farmacéuti-
cos o en la forma de preparaciones medicinales ade-
cuadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica
o parentérica. Con el fin de producir preparaciones
medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con
adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes
y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son -



ejemplos de tales adyuvantes:

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

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

5. para supositorios : aceites naturales o endurcidos y ceras.

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

10.

Ejemplo de una preparación galénica: Solución para inyecciones.

- 4-(4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno 1,0 g
15. Acido acético al 10% 6,0 g
- Sorbitol 50,0 g
- Agua destilada hasta completar los 1000 ml

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

20.

EJEMPLO 1: 4-(4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno

a) 4-(1-etoxicarbonil-4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

25.

Se añade por gotas en el transcurso de una hora una solución de 11,5 g de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno en 50 cc de benceno absoluto a una solución de 12,4 g de clorofórmato de etilo en 50 cc de benceno absoluto. Seguidamente se calienta la so

30.



- lución de la reacción hasta ebullición mientras se -
agita durante otras 2 horas, se lava 3 veces con áci-
do clorhídrico 1 N después de enfriar, se lava luego
2 veces más con agua y se seca sobre sulfato sódico.
5. Después de evaporar el disolvente se recrystaliza el
residuo en una fracción de hexano con un P.E. de 67-
69°. El 4-(1-etoxicarbonil-4-piperidilideno)-9,10-
dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno puro -
tiene un P.F. de 116-117°.
10. b) 4-(4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ci-
clohepta[1,2-b]tiófeno.
- Se calienta hasta ebullición en -
una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos una so-
lución de 10,0 g de 4-(1-etoxicarbonil-4-piperidili-
deno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tió-
feno en 180 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48%.
15. Se vierte la solución caliente en 1500 cc de agua he-
lada y se alcaliniza la solución resultante con so-
lución de hidróxido sódico. Después de sacudir va-
rias veces con cloruro metilénico se lavan los extrac-
tos orgánicos combinados con agua y se seca sobre sul-
fato sódico. Seguidamente se evapora el disolvente
y se recrystaliza el residuo en acetona. El 4-(4-pi-
peridilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-
tiófeno tiene un P.F. de 130-131°.
20. Clorhidrato: Se añade la cantidad calculada de ácido
clorhídrico disuelto en etanol a una solución de la
base en etanol, se separa el clorhidrato precipitado
por filtración y se recrystaliza en metanol/etanol.
25. P.F. 306-308° (descomp.).
- 30.



EJEMPLO 2: 4-(4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5/
ciclohepta/1,2-b/tiófono.

a) 4-(1-etoxicarbonil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5/
ciclohepta/1,2-b/tiófono.

5. Este compuesto se produce de 17,0 g de clorofórmato de etilo y 15,0 g de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5/ciclohepta/1,2-b/tiófono en 250 cc de benceno absoluto, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a). P.F. 137-138° (de una fracción de hexano).

10.

b) 4-(4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5/
ciclohepta/1,2-b/tiófono.

15.

Se calienta hasta 140° en una atmósfera de nitrógeno mientras se agita durante 3 horas una solución de 7,0 g de 4-(1-etoxicarbonil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5/ciclohepta/1,2-b/tiófono y 8,0 g de hidróxido potásico en 100 cc de metil-isobutil carbónol. Después de enfriar se lava la solución resultante 5 veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. Después de recristalizar en acetona el compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 149-151°.

20.

Clorhidrato: Se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico disuelto en etanol a una solución de la base pura en etanol y se enfría la solución. El clorhidrato analíticamente puro que precipita tiene un P.F. de 309-310° (descomp.).

25.

EJEMPLO 3: 4-(4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo/4,5/
ciclohepta/1,2-b/tiófono.

30.

Se añade por gotas en el transcur



- so de una hora en solución de 11,5 g de 4-(1-metil-4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono (P.F. 127-129° después de cristalizar en éter de petróleo) en 50 cc de benceno absoluto a una solución de 12,6 g de clorofórmato de etilo en 50 cc de benceno absoluto. Seguidamente se calienta la solución de la reacción hasta ebullición mientras se agita durante 2 horas, se lava 3 veces con ácido clorhídrico 1 N después de enfriar, se lava luego 2 veces más con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente se disuelve el residuo en 180 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48%. Se calienta hasta ebullición durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno, se vierte la solución caliente en 1500 cc de agua helada y se alcaliniza la solución resultante con una solución de hidróxido sódico. Después de sacudir varias veces con cloruro metilénico se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y se secan sobre sulfato sódico. Seguidamente se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo en acetona. El 4-(4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono resultante tiene un P.F. de 122-125°.
- Oxalato de hidrógeno: Se añade una solución de 0,45 g de hidrato de ácido oxálico en 15 cc de acetona a una solución de 0,9 g de la base en 15 cc de acetona. Después de concentrar la solución hasta 10 cc y de enfriar con hielo, se separa el oxalato de hidrógeno precipitado por filtración y se recristaliza en acetona. P.F. 255-259° (descomp.).
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

El 4-(1-metil-4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono usado como material inicial se produce como sigue:

- Se calienta hasta ebullición al -
5. reflujo durante una hora y media una mezcla de 2,0 g de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono, 2,0 g de fósforo rojo y 10,6 cc de ácido yodhídrico al 56% en 60 cc de ácido acético glacial, se filtra la mezcla caliente
10. y se concentra el filtrado mediante evaporación a presión reducida. Se disuelve el residuo en una mezcla de 50 cc de hidróxido sódico al 20% y 50 cc de cloruro metilénico, se separa la fase orgánica y se sacude la porción acuosa 2 veces más con cloruro metilénico.
15. Se lavan las soluciones combinadas de cloruro metilénico 2 veces con solución de tiosulfato de sodio al 5% y dos veces con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El 4-(1-metil-4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono resultante tiene un P.F. de 127-129° después
20. de recristalizar en éter de petróleo.

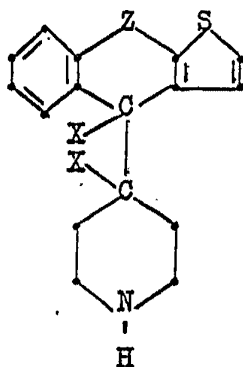
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo
25. 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
30. presentada en Suiza con fecha 3 de Noviembre de 1965,



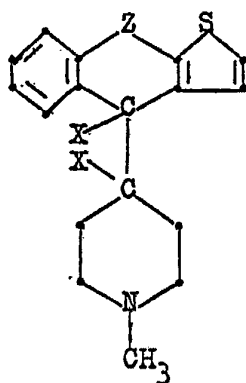
bajo el número 15.191/65, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invencción en España por 20 años, sobre: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 308.892, CONCEDIDA EL 26 DE MARZO DE 1.965, POR: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 4H-BENZO[4,5]CICLOHEPTA[1,2-b]TIOFENOS"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 308.892, concedida el 26 de Marzo de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 4H-BENZO[4,5]CICLOHEPTA[1,2-b]TIOFENOS" de fórmula general I,



I

en la que Z significa el radical -CH₂-CH₂- y cada X significa un átomo de hidrógeno o las dos juntamente significan un segundo enlace, o Z significa el radical -CH=CH- y las dos X juntamente significan un segundo enlace, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,

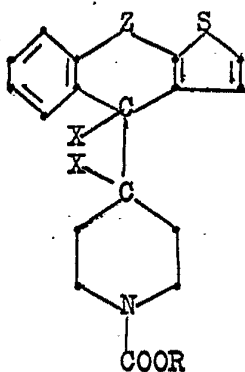


II

en la que Z y X tienen los significados arriba indicados, con un éster del ácido clorofórmico de fórmula general III,



5. en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o un radical aralquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, y se somete a hidrólisis el compuesto resultante de fórmula general IV,



IV

en la que R tiene el significado arriba indicado.



2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 308.892, concedida - el 26 de marzo de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 4H-BENZO[4,5]CICLOHEPTA [1,2-b]TIOFENO"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,
SANDOZ, A.G.

2 NOV. 1965

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
F. Hernández Ruiz