

336 815 14 FEB 1951



PATENTE DE INVENCION

Case 2340. 37/KU/MK.

336815

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar éteres básicos
derivados del benzocicloheptatiófono"

==.==.==.==.==.==.==

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

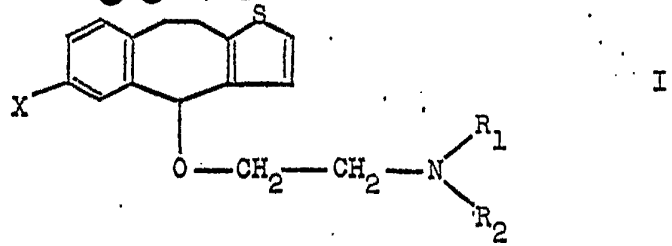
==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con nuevos éteres tricíclicos y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona éteres básicos de los benzocicloheptatiófenos de fórmula general I,

5.

336815



en la que X significa un átomo de hidrógeno o cloro, y cada una de

R₁ y R₂ significa un radical alquilo que contiene de

1 a 4 átomos de carbono, o

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo

5 piperidínico,

y sus sales de adición de ácido.

La presente invención proporciona además un procedimiento
 para la producción de los compuestos de fórmula general I y sus sales
 de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un
 10 derivado de benzocicloheptatiófeno de fórmula general II,



en la que X tiene el significado arriba indicado, e

Y significa un radical hidroxilo, un átomo de halógeno o

un radical aril- o alquil-sulfoniloxi,

con un derivado de aminoetano de fórmula general III,



15 en la que R₁, R₂ y X tienen los significados arriba indicados, e

356815

- 3 -



2340

Y significa un radical hidroxilo, cuando Y en la fórmula II significa un átomo de halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi, o

5 Y significa un átomo de halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi, cuando Y en la fórmula II significa un radical hidroxilo,

en un disolvente anhidro y en presencia de un agente ligador de ácidos, a la temperatura de ebullición del disolvente, y se convierte opcionalmente el compuesto resultante de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

10

Los nuevos compuestos de fórmula II, en la que Y significa el radical hidroxilo, pueden producirse de las 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-onas correspondientes mediante reducción con zinc e hidróxido sódico, con hidruros de metal complejos, por ejemplo borohidruro de sodio o hidruro de litio-aluminio, o mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo sobre catalizadores de paladio a una presión elevada.

15

Los nuevos compuestos de fórmula II, en la que Y significa un átomo de halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi, se obtienen de los compuestos hidroxilo correspondientes mediante tratamiento con un haluro de hidrógeno, un haluro tionílico o un haluro aril- o alquil-sulfonílico, por ejemplo cloruro p-toluenosulfonílico o cloruro metanosulfonílico.

20

Los siguientes son ejemplos de materiales iniciales de fórmula II que pueden usarse: 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-4-ol y el derivado 6-cloro correspondiente, los 4-halógeno- y 4-sulfoniloxi-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-

25



336815

tiófenos, por ejemplo 4-cloro- y 4,6-dicloro-9,10-dihidro-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno o 4-(p-toluenosulfoniloxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

5 Los siguientes son ejemplos de materiales iniciales de fórmula III que pueden usarse: 2-dimetilamino-etanol y N-(2-hidroxi-
etil)-piperidina y sus ésteres aril- y alquil-sulfonílicos, por ejemplo el éster p-toluenosulfonílico, y el cloruro o bromuro 2-dimetilamino-
10 étílico o N-(2-cloroetil)- o N-(2-bromoetil)-piperidina.

Un método para efectuar el procedimiento del invento es como
15 sigue: Se añade lentamente un benzociclohepta-tiofen-4-ol de fórmula II a una suspensión de amida o hidruro de sodio, de potasio o de litio en benceno absoluto y seguidamente se calienta la solución resultante al reflujo durante varias horas. Luego se añade por gotas al punto de
20 ebullición una solución de un éster de fórmula III, en la que Y significa un átomo de halógeno o aril- o alquil-sulfoniloxi, en benceno absoluto y se sigue calentando al punto de ebullición durante varias horas. Después de enfriar, se sacude la solución orgánica con agua, y se aíslan los compuestos resultantes de fórmula I de la mezcla de la
25 reacción y se purifican en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante filtración a través de tierra de diatomeas, mediante destilación en un alto vacío y/o conversión en una sal adecuada.

De acuerdo con otro método del invento el procedimiento se efectúa como sigue: Se satura una solución de un benzociclohepta-
tiofen-4-ol en benceno absoluto con cloruro de hidrógeno seco a una
25 temperatura de 10-20°C, se seca la solución sobre cloruro de calcio y se filtra. Alternativamente puede añadirse por gotas la cantidad calculada de cloruro tiónílico y agitarse a la temperatura ambiente

336815



2340

durante aproximadamente 30 minutos. El 4-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo-
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono es inestable y se usa para otra reacción
en solución sin purificación. Sin embargo, el derivado 4,6-dicloro es
estable y puede ser aislado y purificado mediante cristalización. Luego
5 se añade al punto de ebullición una solución de un compuesto III, en el
que Y significa el radical hidroxilo, y un agente ligador de ácidos,
por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico o amina trietilica en
xileno absoluto, a la solución del derivado 4-cloro y se calienta
hasta ebullición durante varias horas. Después de enfriar, se sacude la
10 solución orgánica con agua y se aíslan los compuestos resultantes de
fórmula I de la mezcla de la reacción y se purifican en forma de por sí
conocida, por ejemplo mediante filtración a través de tierra de
diatomeas, mediante destilación en un alto vacío y/o conversión en una
sal adecuada.

15 El benzociclohepta-tiofen-4-ol se produce; por ejemplo,
disolviendo la cetona correspondiente en etanol hirviente. Luego se
añaden a la solución en porciones hidróxido sódico y polvo de zinc, y
se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante otra hora
a dos horas, después de lo cual se separa el residuo inorgánico.
20 Después de acidificar el filtrado, puede aislarse el benzociclohepta-
tiofen-4-ol y purificarse en forma de por sí conocida. El carbinol
deseado también puede obtenerse mediante reducción con hidruros de
metal complejos. Así, por ejemplo, se añaden borohidruro sódico acuoso
e hidróxido sódico a una solución de la cetona en metanol y se agita la
25 mezcla a la temperatura ambiente durante 2 a 5 horas y seguidamente a
60°C durante 1 a 2 horas, después de lo cual se aísla el carbinol de la
mezcla de la reacción y se purifica en forma de por sí conocida.

336815

- 6 -



2340

Los compuestos de fórmula I son compuestos básicos; con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables 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, fosfórico, sulfúrico, malónico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico y p-toluenosulfónico.

En ensayos con animales los compuestos I exhiben las propiedades típicas de los antideprimentes, las que se manifiestan, inter alia, por una inhibición pronunciada del síndrome de la tetra-
benacina (ptosís y catalepsia) y por una potenciación de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina). Estos efectos son especialmente pronunciados en el caso del 4-(2-dimetilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno. Los compuestos también tienen efectos anticolinérgicos periféricos y centrales. Tienen un efecto presórico sobre la presión sanguínea de los perros. Exhiben un efecto inhibitor de la histamina, la acetilcolina y la serotonina in vitro. Además se caracterizan por un efecto broncolítico. Las propiedades sedativo-neurolépticas de los compuestos son débiles.

El uso de los compuestos está indicado en la terapia, particularmente en la psiquiatría en el tratamiento de condiciones de depresión, es decir son capaces de normalizar la disposición de ánimo patológicamente deprimida y a menudo angustiosa, y en la medicina interna en el tratamiento de diversas condiciones de alergia y asma. Se aplican preferentemente en la forma de sus sales hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, en una dosificación diaria de 20 a 500 mg.



336815

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

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se

5 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 esteárico;

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

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

15 La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado; los puntos de
20 fusión son sin corregir.

3368 1504



EJEMPLO 1: 4-(2-dimetilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono.

5 Se añaden lentamente 9.5 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-
ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol a una suspensión de 4.0 g de amida sódica
en 100 cc de benceno absoluto y seguidamente se calienta la solución
resultante al reflujo durante 2 horas. Luego se añade por gotas al
punto de ebullición en el transcurso de 15 minutos una solución de
9.0 g de cloruro 2-dimetialminoetilico en 50 cc de benceno absoluto y
se calienta hasta ebullición durante otras 5 horas. Después de enfriar,
10 se filtra la mezcla de la reacción a través de tierra de diatomeas
altamente purificada y se evapora el disolvente a presión reducida.
Se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila el
4-(2-dimetilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-
tiófono a 190-195°/0.001 mm de Hg en forma de aceite amarillento.

15 Maleato de hidrógeno: Se añade una solución de 2.4 g de ácido maleico
en 400 cc de éter a una solución de 6.0 g de la base destilada en éter.
Después de reposar a 0° durante varias horas, se separa el maleato de
hidrógeno precipitado por filtración y se recrystaliza de isopropanol.
El compuesto analíticamente puro tiene un P.F. de 98.5-99.5°.

20 El 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol
usado como material inicial puede producirse como sigue:

I) Se añaden en porciones 60.0 g de hidróxido sódico a una solución
de 50.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona
en 500 cc de etanol al 95 % hirviendo y se calienta hasta ebullición
25 hasta que resulta una solución clara. Luego se añaden lentamente en
porciones 90.0 g de polvo de zinc y se calienta hasta ebullición
durante otra hora y media. Se separa el residuo inorgánico por



336815

filtración, se lava con etanol y se concentra el filtrado mediante evaporación a presión reducida. Se tritura el residuo sólido con 200 cc de agua y se ajusta el valor pH de la suspensión a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido mientras se enfría. Se extrae la mezcla varias veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos orgánicos con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. Después de recrystalizar de hexano se obtiene el 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol puro con un P.F. de 111-112°.

10 II) Se añade por gotas una solución de 35.2 g de borohidruro sódico en 130 cc de agua y 2.2 cc de hidróxido sódico al 38 % a una solución de 50.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 900 cc de metanol. Se agita la solución resultante a la temperatura ambiente durante 2 horas y media y seguidamente a 60° durante una hora y media, seguidamente se enfría y se diluye lentamente con 900 cc de agua mientras se agita. Se separa el material precipitado por filtración, se lava con ácido acético diluido y agua y se seca en un vacío de chorro de agua a 60°. Después de recrystalizar varias veces de hexano el carbinol resultante tiene un P.F. de 111-112°.

20 EJEMPLO 2: 4-(2-dimetilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

Se disuelven a 40° 15.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 350 cc de xileno absoluto y se satura la solución resultante con cloruro de hidrógeno seco a 10°. Luego se seca la solución 2 veces sobre 10 g de cloruro de calcio pulverizado y se filtra. Después de la adición de una tercera porción de 10 g de

336815

14 FEB 1961



cloruro de calcio se separa el exceso de cloruro de hidrógeno a 15 mm de Hg en una atmósfera de nitrógeno (tiempo: aproximadamente 4 horas). Se filtra la solución resultante a través de carbon activo y se añade por gotas en el transcurso de 2 horas a una solución hirviente de

5 6.64 g de 2-dimetilamino-etanol y 10 g de carbonato sódico en 50 cc de xileno absoluto. Seguidamente se calienta hasta ebullición durante otra media hora, se enfría hasta 10°, se separa la porción insoluble por filtración y se lava con xileno. Se lavan las soluciones combinadas de xileno con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora el

10 disolvente a presión reducida. Se destila el residuo aceitoso en un alto vacío, con lo cual destila el 4-(2-dimetilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno a 190-195°/0.001 mm de Hg en forma de aceite amarillento.

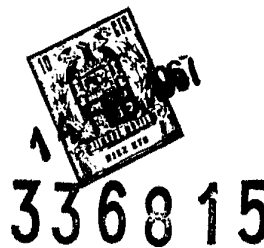
EJEMPLO 3: 4-(2-piperidinoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

15

El compuesto indicado en el título se obtiene de 2.0 g de amida sódica, 4.8 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ol y 6.2 g de 1-(2-cloroetil)-piperidina en 35 cc de benceno absoluto, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. La base

20 tiene un P.E. de 195-202°/0.05 mm de Hg.

Clorhidrato: Se añade una solución de cloruro de hidrógeno en éter a una solución de la base en éter. Se separa el clorhidrato precipitado por filtración y se recristaliza de isopropanol/éter. P.F. 165-167° (descomposición).



336815

EJEMPLO 4: 6-cloro-4-(2-dimetilaminoetoxi)-9,10-dihidro-
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofeno.

El compuesto indicado en el título se obtiene de 4.0 g de amida sódica, 10.0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-
5 [1,2-b]tíofen-4-ol y 8.6 g de cloruro 2-dimetilaminoetílico en 100 cc de benceno absoluto, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. La base tiene un P.E. de 185-190°/0.0008 mm de Hg (P.F. 88-89°, después de recristalizar de éter).

Maleato de hidrógeno: Se añade una solución de 3.2 g de ácido maleico
10 en 500 cc de éter a una solución de 9.0 g de la base en éter. Después de reposar a 0° durante varias horas se decanta y se recristaliza el maleato de hidrógeno de isopropanol. El compuesto analíticamente puro tiene un P.F. de 120.5-122° con descomposición.

El 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-
15 tíofen-4-ol usado como material inicial puede producirse como sigue:

I) De 55.0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-
tíofen-4-ona, 500 cc de etanol al 95 %, 60.0 g de hidróxido sódico y 90.0 g de polvo de zinc, en forma análoga a la descrita en el
Ejemplo 1, I). Después de recristalizar de éter/hexano el 6-cloro-
20 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofen-4-ol puro tiene un P.F. de 131-133°.

II) De 50.0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-
tíofen-4-ona en 800 cc de metanol y 30.6 g de borohidruro sódico en 115 cc de agua y 2.0 cc de hidróxido sódico al 38 %, en forma análoga a
25 la descrita en el Ejemplo 1, II). P.F. 131-133° (de éter/hexano).



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

336815

Se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas una
solución de 10.30 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-
5 tiofen-4-ol y 10.5 g de cloruro p-toluenosulfónico en 50 cc de
piridina absoluta. Seguidamente se separa la piridina por destilación
a 15 mm de Hg y se separa completamente azeotrópicamente añadiendo
agua 3 veces, cada vez 100 cc. Seguidamente se disuelve el residuo en
50 cc de cloroformo y se sacude la solución 3 veces, cada vez con 50 cc
10 de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante
evaporación. Se añaden 8.75 g de dimetilamino-etanol en 50 cc de
xileno absoluto y se calienta la solución hasta ebullición al reflujo
durante media hora, seguidamente se enfría a la temperatura ambiente y
se añaden 40 cc de hidróxido sódico 1 N. Seguidamente se separa la
15 fase de xileno y se sacude la fase acuosa 2 veces más, cada vez con
30 cc de éter. Se lavan los extractos combinados de xileno y éter con
agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se purifica
sobre carbón animal. Después de separar el disolvente por destilación,
se destila el residuo aceitoso en un alto vacío, con lo cual destila el
20 4-(2-dimetilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-
tiófeno a 190-193°/0.001 mm de Hg en forma de aceite amarillento, el
que puede ser convertido en el maleato de hidrógeno en forma análoga a
la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 98.5-99.5°.



336815

Ejemplo de una preparación galénica:

Tabletas

	Maleato de hidrógeno de 4-(2-dimetilaminoetoxi)- 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiónfeno	0.0286 g
	Estearato magnésico	0.0020 g
5	Pirrolidona polivinílica	0.0040 g
	Talco	0.0060 g
	Almidón de maíz	0.0194 g

para una tableta de 0.0600 g



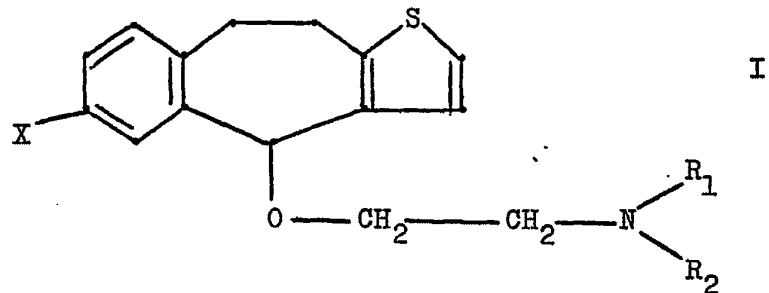
N O T A

336815

5. 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 el número 2.258/66 de 16 de Febrero de 1966, 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 veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ETERES BASICOS DERIVADOS DEL BENZOCICLOHEPTATIOFENO", caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1.- Procedimiento para preparar éteres básicos derivados del benzocicloheptatiofeno de fórmula I,

20.



25.



336815

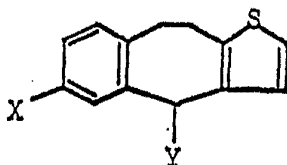
en la que X significa un átomo de hidrógeno o cloro, y cada una de

R₁ y R₂ significa un radical alquilo que contiene de
1 a 4 átomos de carbono, o

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo
piperidínico,

5

caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de benzociclohepta-
tiónfeno de fórmula general II,



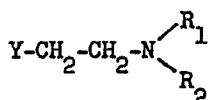
II

en la que X tiene el significado arriba indicado, e

Y significa el radical hidroxilo, un átomo de halógeno o
un radical aril- o alquil-sulfoniloxi,

10

con un derivado de aminoetano de fórmula general III,



III

en la que R₁, R₂ y X tienen los significados arriba indicados, e

Y significa un radical hidroxilo cuando Y en la
fórmula II significa un átomo de halógeno o un
radical aril- o alquil-sulfoniloxi, o

15

Y significa un átomo de halógeno o un radical aril- o
alquil-sulfoniloxi cuando Y en la fórmula II
significa un radical hidroxilo,

en un disolvente anhidro y en presencia de un agente ligador de ácidos,

20

a la temperatura de ebullición del disolvente.



336815

2.- "Procedimiento para preparar éteres bá-
sicos derivados del benzocicloheptatiófenó", tal y
como queda substancialmente descrito en la presente
Memoria.

5.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 FEB. 1967

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ AC. BO Y MODEI

P. p. Firmado: F. Hernández Ruiz