

410856



PATENTE DE INVENCION

Case 100-3681

3700/RA/HP

F-C-22-9-75

Cl. CO7D//AG1K

410856

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
BENZOCICLOHEPTATIOFENO.

=====

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

=====

Esta invención se relaciona
con compuestos heterocíclicos y más específicamen-
te con derivados de benzocicloheptatiófono.

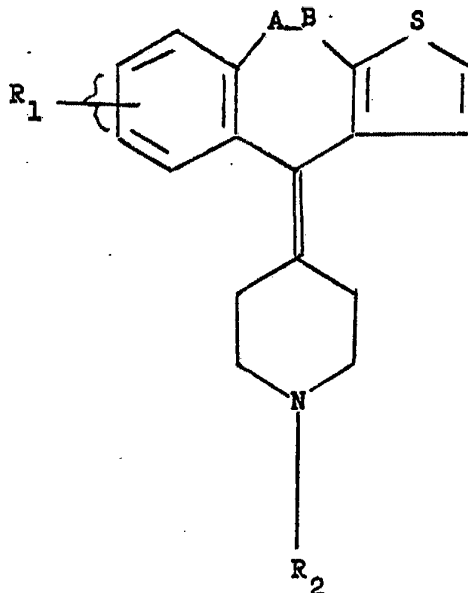
La invención proporciona un
procedimiento para la obtención de nuevos compues-

5

POOR
QUALITY



tos de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno, cloro, bromo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y se encuentra en la posición 6 ó 7 del núcleo de benzocicloheptatiófono, R_2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; bencilo; bencilo fluoro-, cloro- ó bromo-substituído; difenilmetilo; o difenilmetilo fluoro-, cloro- o bromo-substituído, y/o una de A y B es hidroximetileno, y la otra es metileno.

20

Deberá entenderse que la referencia a bencilo substituído o difenilmetilo substituído queda limitada a la substitución solamente en el anillo fenílico o anillos fenílicos de los mismos.

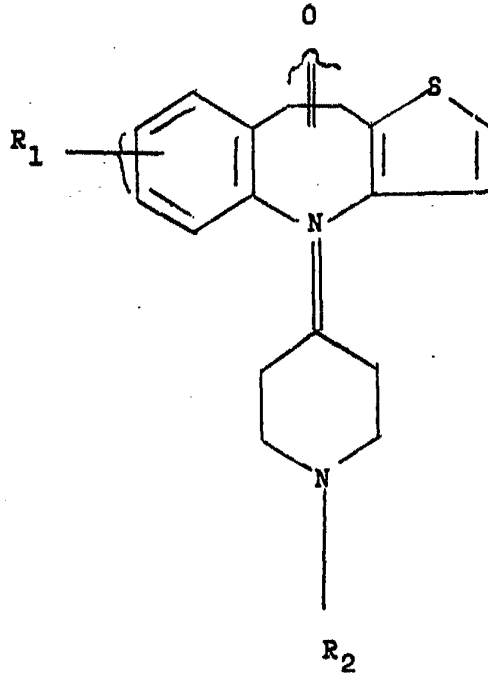
25

Así, la invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula II,

30

410856

-3-



II

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y el grupo oxo se encuentra en la posición 9 ó 10 del núcleo de benzocicloheptatiófono.

Los compuestos de fórmula I pueden existir ya sea en forma de base libre o de sal de adición de ácido. Las formas de sal de adición de ácido pueden producirse a partir de las formas de base libre y viceversa en forma de por sí conocida. Los siguientes son ejemplos de reactivos adecuados para la formación de sales de adición de ácido: - los ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúrico, y los ácidos orgánicos, por ejemplo ácido fumárico o maleico.

El procedimiento de la invención pueden efectuarse como sigue:

La reducción del grupo ceto se efectúa convenientemente con un borohidruro complejo, por ejemplo -

410856



borohidruro de sodio, y en un disolvente orgánico inerte (- agente de suspensión), por ejemplo un alcanol inferior tal como etanol.

5

Generalmente es conveniente efectuar la reducción a una temperatura moderada, por ejemplo temperatura ambiente.

10

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

15

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente los compuestos 10-hidroxi, de fórmula I poseen una actividad histaminolítica específica, demostrada por los ensayos normales, por ejemplo, en el ensayo de la toxicidad de la histamina en conejillos de indias, en donde se observa un efecto histaminolítico a una dosis de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso del cuerpo del animal, y en el ensayo de la toxicidad de la serotonina

20

y el ensayo de la toxicidad de la acetilcolina en conejillos de indias, en donde no se observa un efecto antiserotonínico significativo, o según sea el caso, anticolinérgico, a la misma dosis. Por otra parte, los compuestos 9-hidroxi de fórmula I poseen una actividad antamínica, es decir estos -

25

compuestos antagonizan los efectos de cada una de las aminas biogénicas histamina, serotonina y acetilcolina, lo que se demuestra por los ensayos normales, por ejemplo, en los ensayos de toxicidad arriba mencionados con conejillos de indias, en donde se observa un efecto en los tres ensayos a una

30

dosis de aproximadamente 1 a 10 mg/kg de peso del cuerpo del

410856

-5-



animal.

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como histaminolíticos específicos o, según sea el caso, como antamínicos, por ejemplos en el
5 tratamiento de condiciones alérgicas de orígenes diversos. Una dosificación diaria adecuada indicada para el uso histaminolítico específico arriba mencionado o, según sea el caso, antamínico, es de 0,5 a 200 mg. aplicados preferentemente
10 en dosis divididas 2 a 3 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada. Una dosis única adecuada indicada es de aproximadamente 0,15 a 100 mg del compuesto, que puede aplicarse con un diluyente o soporte farmacéutico líquido o sólido.

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse
15 se en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libres. Las formas de sal de adición de ácido adecuadas incluyen las sales de adición de ácido mineral, tales como el clorhidrato
20 o sulfato, y las sales de adición de ácido orgánico, tales como el fumarato o maleato.

Los compuestos, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, pueden emplearse por sí mismos o en forma de composición
25 farmacéutica, en asociación con los diluyentes o soportes farmacéuticos convencionales. Las formas de composición, adecuadas, indicadas para aplicación oral, incluyen una tableta y una cápsula.

En los siguientes ejemplos no limitativos,
30 todas las temperaturas están indicadas en grados centí-

grados y son sin corregir.

410856



EJEMPLO 1

9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5,7-ciclohepta/1,2-b7tiofen-9-ol.

5 48,5 g de base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5,7diclohepta/1,2-b7tiofen-9(10H)-ona se disuelven en 1000 cc de etanol al 95 %, y se añaden 6 g de borohidruro de sodio a 20g. Después de agitar a 20g durante 3 horas, se concentra la solución. Se añaden 400 cc de agua al

10 residuo de la evaporación, éste se alcaliniza con solución concentrada de sosa caustica, y la base se extrae con 100 cc de cloroformo. La solución de cloroformo se concentra y el residuo de la evaporación se recrystaliza de etanol absoluto. De este modo se obtiene la base de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5,7ciclohepta/1,2-b7tiofen-9-ol, pura,

15 con un P.F. de 244-247g. El microanálisis concuerda con la fórmula C₁₉H₂₁NOS. La estructura se determinó de los espectros infrarrojo, ultravioleta, de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.

EJEMPLO 2

4-(1-etil-4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo/4,5,7ciclohepta/1,2-b7tiofen-9-ol

20 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el ejemplo 1, excepto que se usa la base de 4-(1-etil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5,7ciclohepta/1,2-b7tiofen-9-(10H)-ona en lugar de la base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5,7ciclohepta/1,2-b7tiofen-9(10H)-ona. El producto 4-(1-etil-4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo/4,5,7ciclohepta/1,2-b7tiofen-9-ol, se aísla como base P.F. 200-214g. (cristalización de etanol absoluto).

25

30

EJEMPLO 3

9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5,7

410856

-7-

ciclohepta[1,2-b]tiofen-10-ol

25 g. de base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona se suspenden en 500 cc de etanol al 95%, y se añaden 3,06 g de borohidruro de sodio a 20°. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, se concentra la mezcla de la reacción. Se añaden 500 cc de agua al residuo de la evaporación, éste se alcaliniza con solución concentrada de sosa caústica, y la base libre se extrae con 2500 cc de cloroformo. La solución de cloroformo se concentra y el residuo de la evaporación se recristaliza de tolueno. De este modo se obtiene la base de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10-ol, pura, con un P.F. de 236-241°. El microanálisis concuerda con la fórmula $C_{19}H_{21}NO_2$. La estructura se determinó de los espectros infrarrojo, ultravioleta, de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.

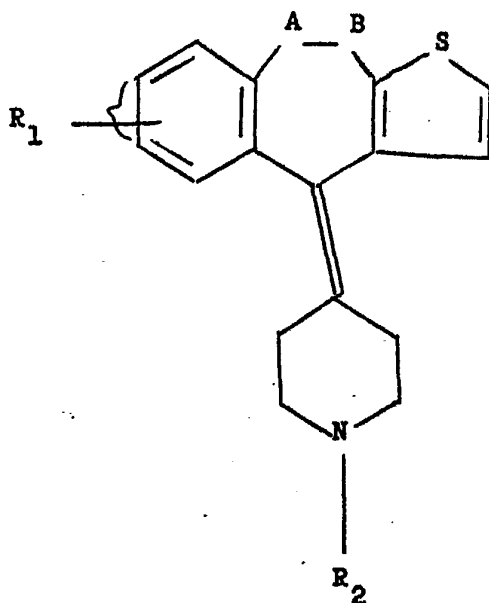
NOTA,-

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, bajo el número 992/72, de 24 de enero de 1972, 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, sobre: Procedimiento



para la obtención de derivados de benzocicloheptatiófono; -
caracterizándose por lo siguiente:

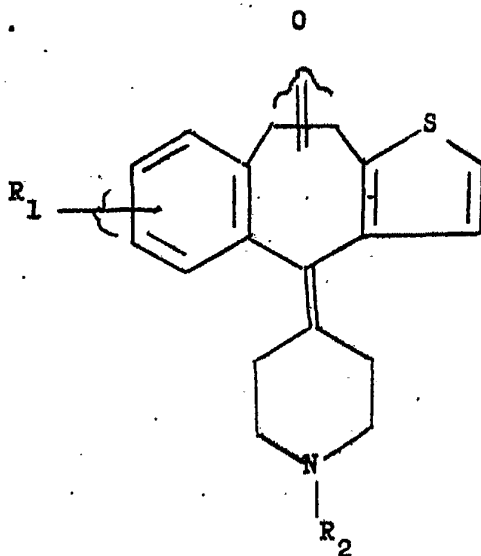
1.- Procedimiento para la obtención de
derivados de benzocicloheptatiófono, de fórmula I,



20 en donde R_1 es hidrógeno, cloro, bromo o alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono y se encuentra en la posición 5 ó 7 del
núcleo de benzocicloheptatiófono, R_2 es alquilo de 1 a 4
átomos de carbono; bencilo; bencilo fluoro-, cloro- o bromo
25 sustituido; difenilmetilo; o difenilmetilo fluoro-, cloro-
o bromo-sustituido, y/o una de A y B es hidroximetileno y
la otra es metileno, caracterizado porque se reduce un com-
puesto de fórmula II,

410856

-9-



II

15 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y el grupo oxo se encuentra en la posición 9 ó 10 del núcleo de benzocicloheptatiófono, preferiblemente en un solvente orgánico inerte, de preferencia con un hidruro de boro en forma compleja o no compleja, de preferencia a temperatura ambiente.

20 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzocicloheptatiófono; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 15 JUN. 1975

SANDOZ, A.G.

GARCÍA ACEVEDO Y MOJER

Firmador: L. García Fernández