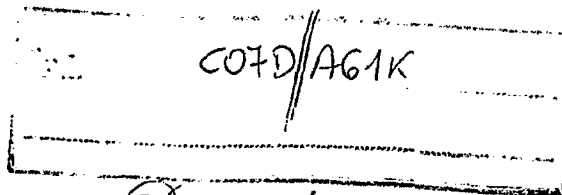


438596

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 100-3681/II

3700/RR/GD



Memoria Descriptiva

sobre:

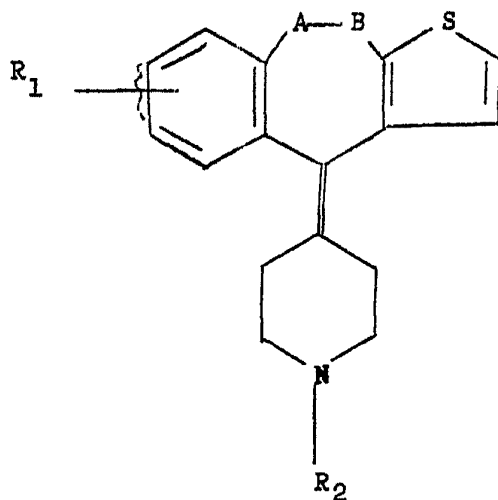
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE
BENZOCICLOHEPTATIOFENO.

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

Esta invención se relaciona
con compuestos heterocíclicos y más específicamente
con derivados de benzocicloheptatiófono.

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

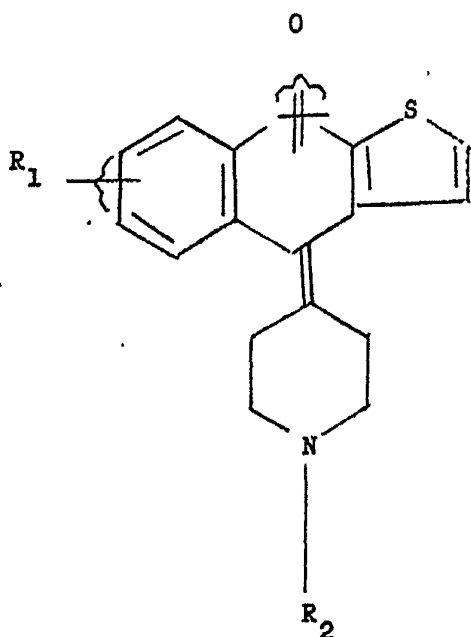
puestos de fórmula I



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 benzocicloheptatíofeno, R_2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; bencilo; bencilo fluoro-, cloro- o bromo-sustituido; difenilmetilo; o difenilmetilo fluoro-, cloro- o bromo-sustituido, y/o una de A y B es hidroxí-iminometileno y la otra es metileno.

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

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



II

5

10

15

en donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, y el grupo oxo se encuentra en la posición 9 ó 10 del núcleo de benzocicloheptatiófono, con hidroxilamina.

20

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 siguiente 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.

25

El procedimiento de la invención puede efectuarse como sigue:

30

De acuerdo con un procedimiento para la producción de oximas de fórmula I se reacciona conveniente-

mente un compuesto de fórmula II con una forma de sal de adición de ácido de hidroxilamina, por ejemplo, con clorhidrato de hidroxilamina.

5 La reacción puede efectuarse, por ejemplo en un disolvente inerte, por ejemplo, un alcohol tal como etanol, o en agua. Cuando se usa una forma de sal de adición de ácido de hidroxilamina, entonces el compuesto resultante de fórmula I se separa mediante precipitación de la mezcla de la reacción en forma de sal de adición de ácido.

10 La temperatura de la reacción puede fluctuar entre temperatura ambiente y la temperatura del reflujo. El tiempo de reacción depende de la temperatura de la reacción.

15 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.

20 Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente los compuesto 9-oxima 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
25 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 y el ensayo de la toxicidad de la acetilcolina en conejillos de indias, en donde no se observa un efecto antiserotonínico
30 significativo, o según sea el caso, anticolinérgico, a la misma dosis. Por otra parte, los compuestos 10-oxima, de -

fórmula I poseen una actividad antamínica, es decir estos 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 dosis de aproximadamente 1 a 10 mg/kg de peso del cuerpo del 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 ejemplo en el 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 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 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 libre. Las formas de sal de adición de ácido adecuadas incluyen las sales de adición de ácido mineral, tales como el clorhidrato 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, -

5 pueden emplearse por sí mismos o en forma de composición 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, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y son sin corregir.

EJEMPLO 1

10 9,10-dihidro-9-hidroxi-imino-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5 7ciclohepta/1,2-b 7tiófen.

15 Una mezcla de 13,5 g de clorhidrato de hidroxilamina, 200 cc de etanol absoluto y 20 g de la base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5 7ciclohepta /1,2-b 7tiofen-9(10H)-ona se hierve al reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría luego hasta 0-5º, y el material cristalino precipitado se separa mediante filtración. Después de recrystalizar de metanol, se obtiene el clorhidrato de 20 9,10-dihidro-9-hidroxi-imino-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5 7ciclohepta/1,2-b 7tiófen, puro, con un punto de descomposición de 290-300ºC. El microanálisis concuerda con la fórmula $C_{19}H_{20}N_2OS$. ClH. La estructura se determinó de los espectros infrarrojo t de resonancia magnética nuclear.

25 EJEMPLO 2

30 9-10, dihidro-10-hidroxi-imino-4-(1-piperidilideno)-4H-benzo /4,5 7ciclohepta/1,2-b 7tiófen.

Una mezcla de 15 g de base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo/4,5 7diclohepta/1,2-b 7tiofen-10(9H)-ona, 10,1 g de clorhidrato de hidroxilamina y 120

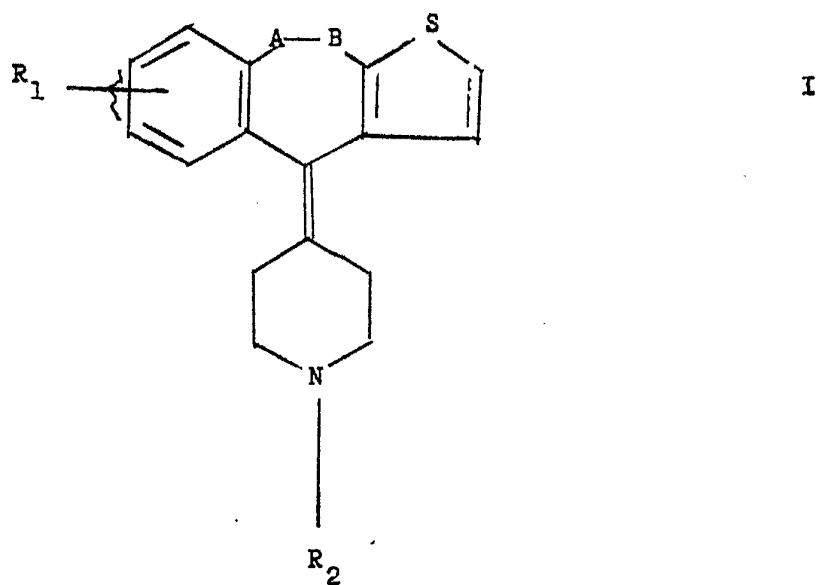
5 cc de agua se agita a una temperatura interna de 90° durante
1 hora. La solución de la reacción caliente se alcaliniza
luego con solución de sosa cáustica 3 normal, y la base que
cristaliza se separa mediante filtración. La base bruta se
10 purifica disolviéndola en 25 cc de ácido acético glacial y
50 cc de agua, filtrando con una pequeña cantidad de carbón
y vertiendo el filtrado en una solución de 80 cc de amoníaco
concentrado y 500 cc de agua. La base precipitada se separa
mediante filtración, se lava con agua y se seca en vacío.
15 De este modo se obtiene la base de 9,10-dihidro-10-hidroxi-
imino-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohep-
ta[1,2-b]tiofeno, pura, con un P.F. de 239-241° (descomp).
El microanálisis concuerda con la fórmula $C_{19}H_{20}N_2O_8$. De
acuerdo con el espectro de resonancia magnética nuclear el
15 producto es una mezcla de isómeros de la sin/anti oxima en
una proporción de 6:4.

N O T A

20 Descrita suficientemente la naturaleza
del invento, así como la manera de realizarlo en la prácti-
ca, 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,
25 presentada en Suiza, bajo el número 988/72, de fecha de
24 de enero de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los benefi-
cios 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
30 de benzocicloheptatiófeno; caracterizándose por lo siguiente:

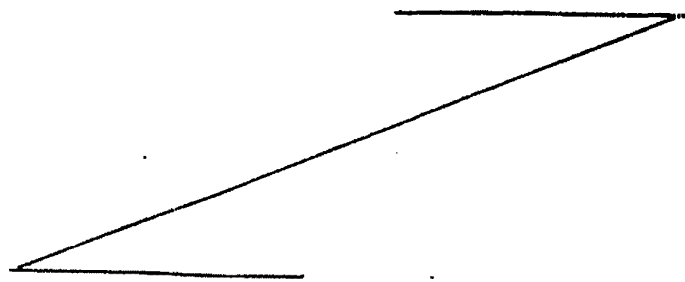
1a.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzocicloheptatiófono, de fórmula I,

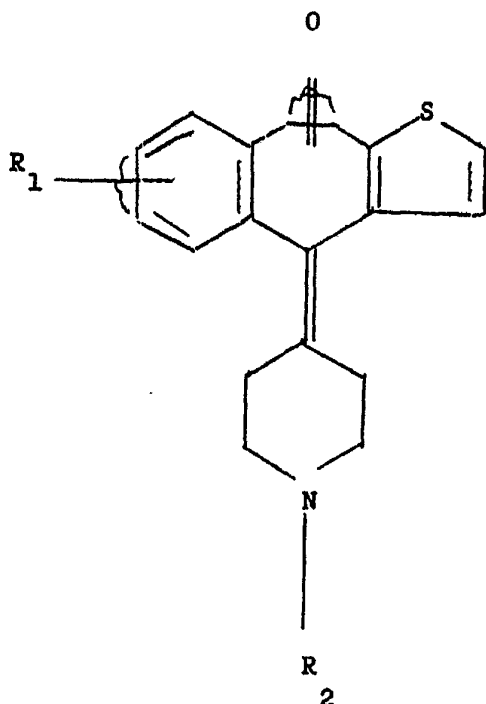
5
10
15



20

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- o bromo-substituido; difenilmetilo; o difenilmetilo fluoro-, cloro- o bromo-substituido, y/o una de A y B es hidroxíminometileno y la otra es metileno, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,





II

20 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, con hidroxilamina, de preferencia en un solvente orgánico inerte, preferible a temperatura ambiente y a temperatura de reflujo.

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

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 DIC. 1976
SANDOZ, A.G.

BOBENZ AGENT
Dr. Fernando L. Costa Fernández