

COFD/AGIK

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3681/IV

3700/RR/GD

Memoria Descriptiva

sobre:

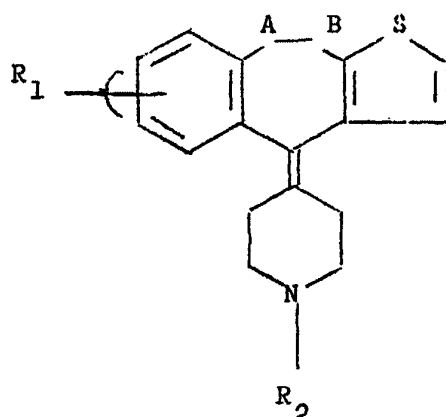
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
BENZOCICLOHEPTATIOFENO.

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basi-
lea, Suiza.

Esta invención se relaciona
con compuestos heterocíclicos y más específica-
mente con derivados de benzocicloheptatiófeno.

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

puestos de fórmula I,

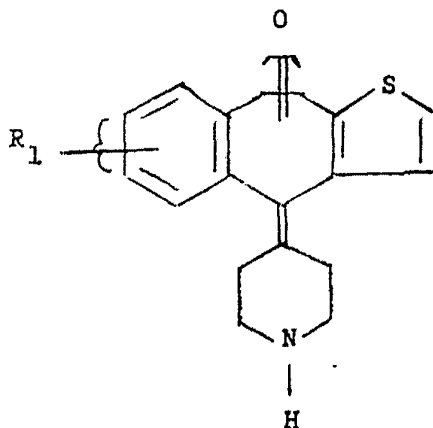


I

en donde R₁ es hidrógeno, cloro, bromo ó alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y se encuentra en la posición 6 ó 7 del núcleo de benzocicloheptatiófono, R₂ es bencilo; bencilo fluoro-,
15 cloro- ó bromo-substituído; difenilmetilo; ó difenilmetilo fluoro-, cloro- ó bromo-substituído, una de A y B es carbonilo y la otra es metileno.

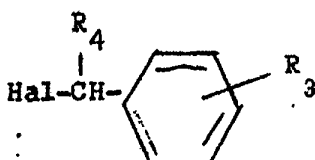
Deberá entenderse que la referencia a bencilo substituído ó difenilmetilo substituído queda limitada a la substitución solamente en el anillo fenílico ó anillos fenílicos de los mismos.

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



III

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y el grupo oxo se encuentra en la posición 9 ó 10 del núcleo de benzocicloheptatiófono, con un compuesto de fórmula IV,



IV

10 en donde R_3 es hidrógeno, flúor, cloro ó bromo, R_4 es hidrógeno, fenilo, ó fenilo fluoro-, cloro- ó bromo-substituído, y Hal es cloro ó bromo.

15 Los compuestos de fórmula I pueden existir ya sea en forma de base libre ó 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 ó sulfúrico, y los ácidos orgánicos, por ejemplo ácido fumárico ó maleico.

20 Los procedimientos de la invención pueden efectuarse como sigue:

25 La reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV puede efectuarse, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte y preferentemente en presencia de un agente de condensación, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio ó de potasio. Es ventajoso usar un disolvente polar fuerte tal como triamida de ácido hexametilfosfórico, dimetilsulfóxido ó dimetilformamida.

30

Es preferible mantener la temperatura de la reacción baja, entre temperatura ambiente y aproximadamente 60°C.

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

10 Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente los compuestos 10-ceto 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 apro-
15 ximadamente 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 significativo, ó según sea el caso, anticolinérgico, a la misma do-
20 sis. Por otra parte, los compuestos 9-ceto de la 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 toxi-
25 cidad 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.

30 Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como histaminolíticos específicos ó, 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 ó, según sea el caso, antamínico, es de 0,5 a 200 mg., aplicados preferentemente en dosis divididas 2 a 3 veces por día, ó 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 ó soporte farmacéutico líquido ó 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 ó sulfato, y las sales de adición de ácido orgánico, tales como el fumarato ó maleato.

Los compuestos, en forma de base libre ó de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, pueden emplearse por sí mismos ó en forma de composición farmacéutica, en asociación con los diluyentes ó 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 : 4-(1-Bencil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona.

11,6 g. de base de 4-(4-piperidilideno)-

4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona y 12,5 g. de sosa anhidra se añaden a 120 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico, y se añaden 6 g. de cloruro de bencilo a 25°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se continua agitando a 50°C. durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluye a continuación con 1000 cc. de agua, y la base se extrae con 500 cc. de benceno. La solución de benceno se concentra y el residuo se recristaliza de isopropanol. De este modo se obtiene la base de 4-(1-bencil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona, pura, con un P.F. de 136 - 138°C. El microanálisis concuerda con la fórmula $C_{25}H_{23}NOS$.

Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo precedente, pueden producirse los compuestos:

6-metoxi-4-(1-bencil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona,

6-bromo-4-(1-bencil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona y

7-cloro-4-(1-bencil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona

a partir de los materiales iniciales apropiados.

EJEMPLO 2: 4-(1-p-Clorobencil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona

5,17 g. de base de 4-(4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona y 5,56 g. de sosa anhidra se añaden a 60 cc. de triamida de ácido hexametilfosfórico, y se añaden 3,38 g. de cloruro de p-clorobencilo a 20°-25°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de la reacción se diluye con 500

cc. de agua, y la base se extrae con 350 cc. de benceno. La solución de benceno se concentra y el residuo se disuelve en 30 cc. de etanol absoluto. Esta solución se acidifica débilmente con ácido clorhídrico en etanol, y después de dejar
 5 repasar durante la noche, el clorhidrato que cristaliza se separa mediante filtración a 0-5°C. El clorhidrato bruto se recrystaliza de etanol al 85%. De este modo se obtiene el clorhidrato de 4-(1-p-clorobencil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona, puro, con un
 10 P.F. de 269 - 273°C. (descomposición). El microanálisis concuerda con la fórmula $C_{25}H_{22}ClNO_2S.ClH$.

Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo precedente, pueden producirse los compuestos:

15 4-(1-difenilmetil-4-piperidilideno)-4H-benceno [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-10(9H)-ona,
 4-(1-di(p-bromofenil)metil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-10(9H)-ona,
 4-(1-di(p-clorofenil)metil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-10(9H)-ona y
 20 4-(1-di(p-fluorofenil)metil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-10(9H)-ona
 a partir de los materiales iniciales apropiados.

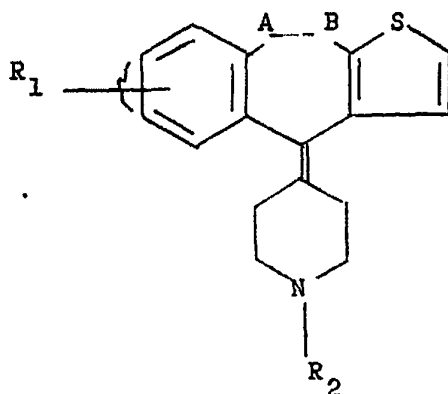
De modo análogo, se producen los siguientes compuestos de fórmula I, en la que A es CO, B es CH₂ y

R ₁	R ₂
H	1-Difenilmetilo
7-Cl	1-Difenilmetilo
7-Cl	Bencilo

30 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 986/72, de fecha de 24 de enero de 1.972, 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:

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

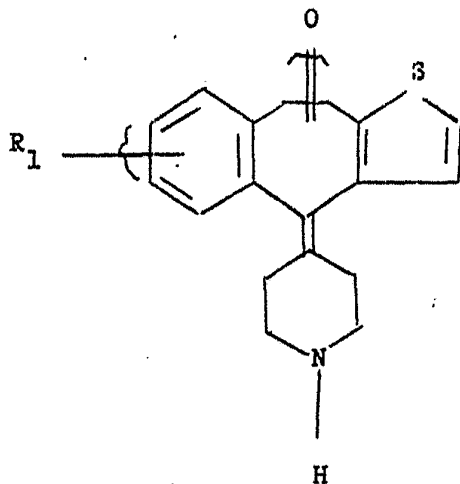


I

en donde R₁ es hidrógeno, cloro, bromo ó alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y se encuentra en la posición 6 ó 7 del núcleo de benzocicloheptatiófono, R₂ es bencilo; bencilo fluoro-, cloro- ó bromo-substituído; difenilmetilo; ó difenilmetilo fluoro-, cloro- ó bromo-substituído, una de A y B es carboni-

lo y la otra es metileno, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula III,

5



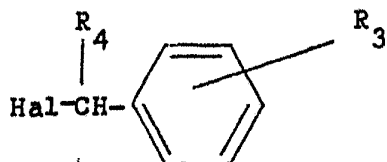
III

10

15

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y el grupo oxo se encuentra en la posición 9 ó 10 del núcleo de benzo-cicloheptatiófono, con un compuesto de fórmula IV,

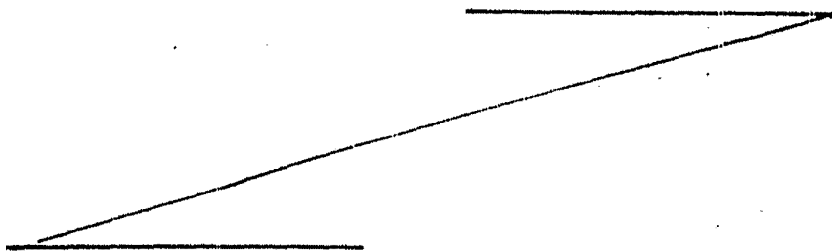
20



IV

25

en donde R_3 es hidrógeno, flúor, cloro ó bromo, R_4 es hidró-



5 geno, fenilo, ó fenilo fluoro-, cloro- ó bromo-substituído, y Hal es cloro ó bromo, preferiblemente en un solvente orgánico inerte, preferible en la presencia de un agente de condensación, convenientemente a temperatura ambiente y a la de reflujo del solvente usado.

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

10 Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 DIC. 1976

SANDOZ, A.G.

BOZELER, ALBERT Y HEREDIA
D.º de Estudios L. Costa Fernández

