



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) 41
(21)	448849	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	17 JUN 1975

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
7762/75	16 de Junio 1.975	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE HEXAHIDROACEPINA.

(71) SOLICITANTE (S)
SANDOZ A.G., entidad suiza,

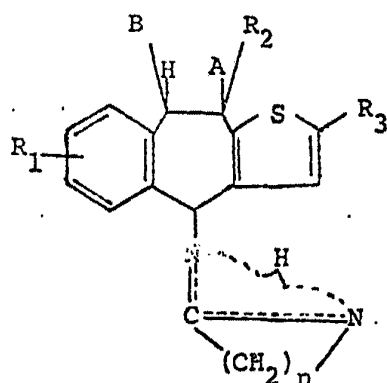
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Jean-Michel Bastien

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ ACEBO Y MODET

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno, halógeno con número atómico de 9 a 35, o un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

15 R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_3 es hidrógeno, cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

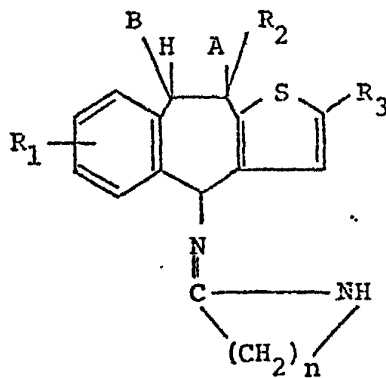
cada una de

20 A y B es hidrógeno, o A y B juntas forman un enlace, y

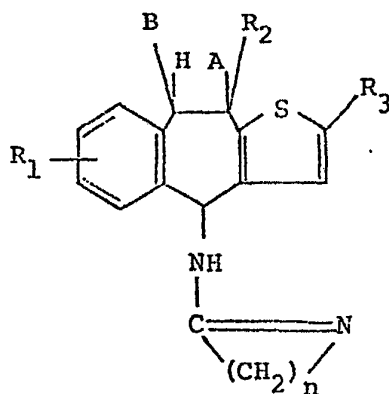
n es un número entero de 3 a 7,

y sus sales de adición de ácido, así como con un procedimiento para la producción de los mismos.

25 Los compuestos de fórmula I pueden existir en dos formas tautoméricas, a saber las formas representadas por la fórmula Ia,



y la fórmula Ib,



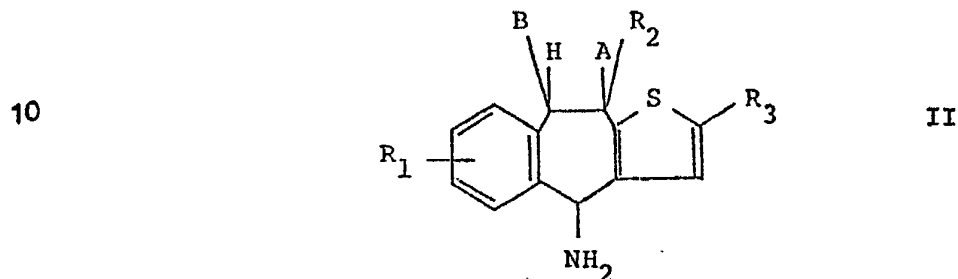
en donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen los significados
previamente indicados.

20 Con fines de simplificación, se usa a continuación sola-
mente la nomenclatura que se refiere a la fórmula Ia.

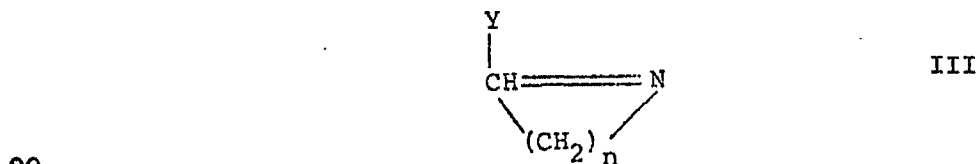
25 Cuando los compuestos de fórmula I contienen
los grupos alquilo o alcoxi previamente definidos, estos
grupos contienen preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono
y significan particularmente grupos metilo o metoxi. El
substituyente R_1 significa preferentemente cloro, el que
preferentemente se encuentra en la posición 6 ó 7 de la

estructura del anillo. Los sustituyentes R_2 y R_3 preferentemente significan hidrógeno. n preferentemente significa 5.

De acuerdo con la invención los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido se obtienen mediante un procedimiento caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



15 en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y B tienen los significados previamente indicados, con un compuesto de fórmula III,

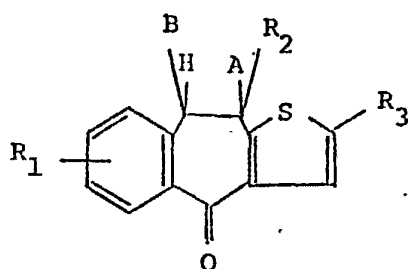


25 en donde n tiene el significado previamente indicado, e Y significa cloro o un grupo alcoxi o alquiltio inferior, y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

La reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III puede efectuarse en forma de por sí conocida, p.ej. en presencia de un disolvente orgánico, preferentemente polar, inerte bajo las condiciones de la reacción. Ejemplos de disolventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, éteres, hidrocarburos aromáticos o, cuando Y significa un grupo alcoxi o alquiltio, también alcoholes inferiores. La temperatura de la reacción puede ser entre aprox. 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, preferentemente temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula I, obtenidos de acuerdo con la invención, pueden existir en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en forma de por sí conocida en sus sales de adición de ácido y viceversa. Así, los compuestos de fórmula I de la invención pueden formar sales de adición de ácido, p.ej. con ácidos inorgánicos tal como el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos tal como el ácido maleico.

Los compuestos iniciales de fórmula II pueden obtenerse, p.ej., reaccionando un compuesto ceto de fórmula IV,



IV

5

en donde R₁, R₂, R₃, A y B tienen los significados
previamente indicados,

10

con hidroxilamina en forma de por sí conocida para
obtener las oximas correspondientes, y reduciendo estas
oximas a las aminas de fórmula II de acuerdo con
métodos conocidos, p.ej. con hidrógeno nascente, o
mediante el uso de hidruros de metal complejos.

15

En cuanto no se describa la producción de los
materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden produ-
cirse de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos
o en forma análoga a procedimientos aquí descritos o a
procedimientos conocidos.

20

Los compuestos de fórmula I y sus sales de
adición de ácido fisiológicamente tolerables exhiben
propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto,
su uso está indicado como medicamentos.

25

Los compuestos poseen particularmente efectos
salidiuréticos, como puede comprobarse en ensayos con
animales, p.ej. con ratas, de acuerdo con el método de
E.Flückiger [Schweiz.med.Wschr. 93, 1232 (1963)] para
examinar el efecto renal.

EJEMPLO 1: 2-(6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilimino)hexahidroacepina

5 5 cc de etanol al 98 % y 10,0 g de caprolactimo-O-metiléter se añaden a 8,0 g de clorhidrato de 4-amino-6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente, sacudiéndola de vez en cuando. Después de 12 horas se añaden unas gotas de éter a la solución clara resultante, con lo cual cristaliza el clorhidrato del compuesto del título. P.F.: descomp. a partir de 185° (recristalizado una vez de etanol/éter).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- 15 a) 80,5 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4-hidroxi-imino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, 105 g de polvo de cinc y 14 g de cloruro de amonio se agitan en 1750 cc de solución de amoníaco al 25 % y 350 cc de etanol a la temperatura de ebullición durante tres horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la parte no disuelta se separa mediante filtración, se lava con benceno, al filtrado se le añaden 200 cc de solución concentrada de sosa cáustica y se extrae con una mezcla de éter/benceno 1:1. La fase orgánica se lava con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa mediante evaporación. El 4-amino-6-cloro-9,10-
- 20
- 25

Ej. No.	Producto final I						Constante física	Material inicial II
	R ₁	R ₂	R ₃	A	B	n		R ₁ , R ₂ , R ₃ , A y B como producto final Constante física
1A	H	H	H	H	H	5	P.F.: ClH: * 237-238°	P.F.: 78 - 80 °
1B	H	H	H	H	H	4	P.F.: ClH: * 247 - 248 °	P.F.: 78 - 80 °
1C	H	H	H	H	H	6	P.F.: ClH: * 204 - 205 °	P.F.: 78 - 80 °
1D	7-Cl	H	H	H	H	3	P.F.: hfu:** 202 - 203 °	P.F.: ClH: * 233 - 235 °
1E	6-Cl	H	H	H	H	4	P.F.: ClH* 259 - 260 °	P.F.: ClH: * Z*** desde 234°
1F	7-Cl	H	H	H	H	5	P.F.: ClH: * 184 - 186 °	P.F.: ClH: * 233 - 235 °
1G	6-Cl	H	H	H	H	6	P.F.: ClH: * 248 - 250 °	P.F.: ClH: * Z*** desde 234°
1H	7-Cl	H	H	H	H	6	P.F.: ClH: * 258 - 260 °	P.F.: ClH: * 233 - 235 °
1I	H	H	H	en- lace		5	Valor Rf: ^Δ 0,3	Valor Rf: ^{ΔΔ} 0,2
1J	H	CH ₃	H	en- lace		5	Valor Rf: ^Δ 0,25	Valor Rf: ^Δ 0,6
1K	H	H	Cl	H	H	5	Valor Rf: ^Δ 0,3	Valor Rf: ^{ΔΔ} 0,25
1L	H	H	CH ₃	H	H	4	Valor Rf: ^Δ 0,2	Valor Rf: ^Δ 0,55

*) ClH = clorhidrato

***) hfu = hidrogenfumarato

***) Z = descomposición

Δ) Cromatograma de capa delgada: adsorbente gel de sílice neutro, eluyente benceno/etanol/amoniaco 84:15:1

ΔΔ) Cromatograma de capa delgada: adsorbente gel de sílice neutro, eluyente cloruro de metileno

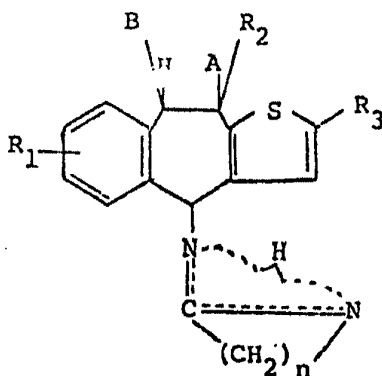
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de hexahidroacepina, de fórmula I:

5



I

10

en donde R₁ es hidrógeno, halógeno con número atómico de

15

9 a 35, o un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

20

R₃ es hidrógeno, cloro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

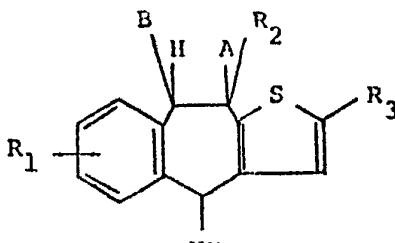
cada una de

A y B es hidrógeno, o A y B juntas forman un enlace, y

n es un número entero de 3 a 7,

25

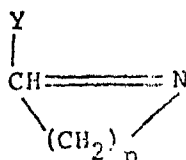
y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y B tienen los significados
previamente indicados,
con un compuesto de fórmula III,

5



III

10

en donde n tiene el significado previamente indicado, e
Y significa cloro o un grupo alcoxi o
alquiltio inferior,
y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes
de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

15

2.- Procedimiento para preparar derivados de hexa-
hidroacapina, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 25 JUL 1977

SANDOZ A.G.

[Handwritten signature]