

307217

PATENTE DE INVENCION



Ref: Case 1905. 37/LI/MK.

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos".

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

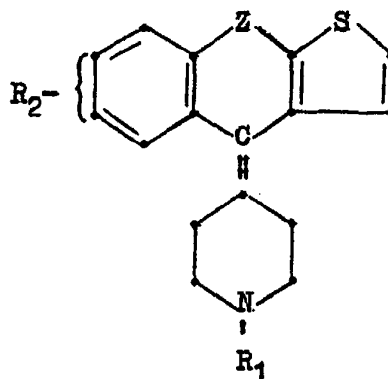
La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona derivados
5. de 4H-benzol[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno de



fórmula I,

307217

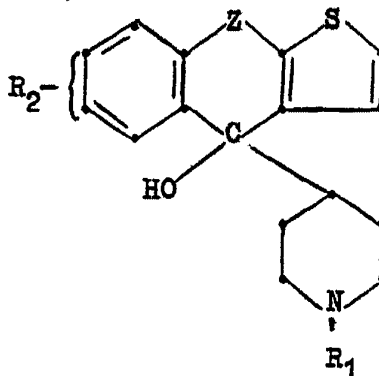


I

5. en la que R₁ significa un radical alquilo inferior, Z significa -CH₂-CH₂- o -CH=CH, R₂ significa un átomo de cloro o bromo cuando Z significa el radical -CH₂-CH₂-, pero R₂ significa un átomo de hidrógeno o cloro o bromo cuando Z significa el radical -CH=CH-, y sus sales de adición de ácido.

10. La expresión "alquilo inferior" tal como se usa aquí, designa radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I, caracterizado porque se trata un derivado de 4H-benzo [4,5_]ciclohepta [1,2-b_] tiofen-4-ol de fórmula IV,

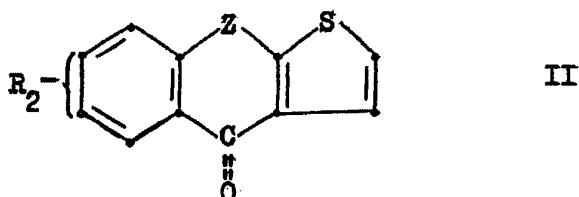


IV

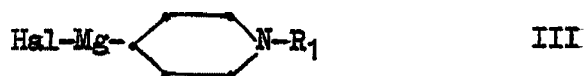
307217

en la que R₁, R₂ y Z tienen los significados antes indicados, con un agente para disociar agua. Los compuestos de fórmula IV pueden producirse hidrolizando el producto de la reacción de una 4H-benzo

- 5. [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula II,



en la que R₂ y Z tienen los significados antes indicados, y un compuesto de magnesio halógeno orgánico de fórmula III,



- 10. en la que R₁ tiene el significado arriba indicado y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo. Los compuestos de fórmula IV y sus sales de adición de ácido forman parte de la presente invención.

Un método para producir los compuestos de fórmula I es como sigue:

- 15. Se añade por gotas una solución de un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula II en un disolvente orgánico anhidro adecuado, preferentemente éter dietílico o tetrahidrofurano,
- 20. a un compuesto de magnesio halógeno orgánico de fór-



17 DIC.



307217

mula III disuelto en una cantidad adicional del mismo disolvente y se agita la mezcla ventajosamente durante 30 a 120 minutos o se calienta. A continuación se hidroliza el producto de la reacción resultante en frío

- 5. con solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con un disolvente no mezclable con agua, preferentemente cloruro metilénico, éter dietílico o benceno. El derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol de fórmula IV resultante puede ser purificado mediante cristalización y si se desea puede ser convertido en una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico o puede ser usado como tal para el trabajado posterior. El producto final de fórmula I deseado puede entonces ser obtenido del material purificado resultante mediante la acción de un adecuado agente para disociar agua, por ejemplo un ácido mineral, un ácido orgánico fuerte, anhídrido acético, cloruro tionílico u oxiclорuro fosfórico.
- 10.
- 15.

- 20. Las bases libres de fórmula I pueden ser convertidas en sus sales de adición de ácido en forma de por si conocida mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos de ácidos para la formación de sales son los siguientes: ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, acético, malónico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico y p-toluensulfónico.
- 25.

- 30. Los c-ompuestos de fórmula I tienen valiosas propiedades farmacodinámicas; ejercen acción inhibidora de la histamina y la serotonina, pero su toxicidad es relativamente baja. Por lo tanto su uso está



- indicado en el tratamiento de enfermedades alérgicas y debido a su efecto broncolítico y antitusivo también está indicado su uso en el tratamiento del asma bronquial y diversos tipos de tos. Además de su efecto antihistamínico el 6-cloro-4- π -1-metil-piperidilideno-(4)- π -9,10-dihidro-4H-benzo π -4,5- π -ciclohepta π -1,2-b- π -tiófeno particularmente posee marcadas propiedades sedativas y neurclépticas que son útiles en el tratamiento de estados de temor y excitación. Es preferible administrar los compuestos de fórmula I en forma de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables e hidrosolubles.

- Los compuestos de fórmula I pueden usarse directamente como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

20. tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
25. supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

- Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectantes, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.
- 30.

307217



La presente invención, por lo tanto, también proporciona composiciones farmacéuticas que contengan además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

5.

La 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, sus derivados substituidos por halógeno en la posición 6 o 7, y los compuestos 9,10-dihidro de fórmula II correspondientemente substituidos son nuevos

10.

y forman parte de la presente invención; pueden ser producidos mediante el siguiente procedimiento: Se calienta o-ftaluro o un o-ftaluro substituido por un átomo halógeno en la posición 5 o 6, durante varias horas en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetracloruro de carbono, con N-bromosuccinimida en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de dibencilo y se calienta el 3-bromo-ftaluro o el derivado resultante substituido por halógeno en la posición 5 o 6, con agua, con lo cual resulta el ácido o-ftalaldehídico o el ácido ftalaldehídico correspondiente halogenado en la posición 4 o 5. Luego se condensa este producto de la reacción en un disolvente orgánico anhidro adecuado con fosfonato 2-tenildietílico en presencia de un agente de condensación alcalino, se reduce el ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico resultante o su derivado halógeno para dar el ácido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico o su derivado halógeno y se somete éste a un cierre de anillo intramolecular, con lo cual se obtiene la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta

15.

Se calienta o-ftaluro o un o-ftaluro substituido por un átomo halógeno en la posición 5 o 6, durante varias horas en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetracloruro de carbono, con N-bromosuccinimida en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de dibencilo y se calienta el 3-bromo-ftaluro o el derivado resultante substituido por halógeno en la posición 5 o 6, con agua, con lo cual resulta el ácido o-ftalaldehídico o el ácido ftalaldehídico correspondiente halogenado en la posición 4 o 5. Luego se condensa este producto de la reacción en un disolvente orgánico anhidro adecuado con fosfonato 2-tenildietílico en presencia de un agente de condensación alcalino, se reduce el ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico resultante o su derivado halógeno para dar el ácido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico o su derivado halógeno y se somete éste a un cierre de anillo intramolecular, con lo cual se obtiene la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta

20.

Se calienta o-ftaluro o un o-ftaluro substituido por un átomo halógeno en la posición 5 o 6, durante varias horas en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetracloruro de carbono, con N-bromosuccinimida en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de dibencilo y se calienta el 3-bromo-ftaluro o el derivado resultante substituido por halógeno en la posición 5 o 6, con agua, con lo cual resulta el ácido o-ftalaldehídico o el ácido ftalaldehídico correspondiente halogenado en la posición 4 o 5. Luego se condensa este producto de la reacción en un disolvente orgánico anhidro adecuado con fosfonato 2-tenildietílico en presencia de un agente de condensación alcalino, se reduce el ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico resultante o su derivado halógeno para dar el ácido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico o su derivado halógeno y se somete éste a un cierre de anillo intramolecular, con lo cual se obtiene la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta

25.

Se calienta o-ftaluro o un o-ftaluro substituido por un átomo halógeno en la posición 5 o 6, durante varias horas en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetracloruro de carbono, con N-bromosuccinimida en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de dibencilo y se calienta el 3-bromo-ftaluro o el derivado resultante substituido por halógeno en la posición 5 o 6, con agua, con lo cual resulta el ácido o-ftalaldehídico o el ácido ftalaldehídico correspondiente halogenado en la posición 4 o 5. Luego se condensa este producto de la reacción en un disolvente orgánico anhidro adecuado con fosfonato 2-tenildietílico en presencia de un agente de condensación alcalino, se reduce el ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico resultante o su derivado halógeno para dar el ácido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico o su derivado halógeno y se somete éste a un cierre de anillo intramolecular, con lo cual se obtiene la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta

30.

Se calienta o-ftaluro o un o-ftaluro substituido por un átomo halógeno en la posición 5 o 6, durante varias horas en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetracloruro de carbono, con N-bromosuccinimida en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de dibencilo y se calienta el 3-bromo-ftaluro o el derivado resultante substituido por halógeno en la posición 5 o 6, con agua, con lo cual resulta el ácido o-ftalaldehídico o el ácido ftalaldehídico correspondiente halogenado en la posición 4 o 5. Luego se condensa este producto de la reacción en un disolvente orgánico anhidro adecuado con fosfonato 2-tenildietílico en presencia de un agente de condensación alcalino, se reduce el ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico resultante o su derivado halógeno para dar el ácido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico o su derivado halógeno y se somete éste a un cierre de anillo intramolecular, con lo cual se obtiene la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta

307217

5. $\text{[1,2-b_7tiofen-4-ona}$ o su derivado substituido por cloro o bromo en la posición 6 o 7. Puede, por ejemplo, usarse amalgama sódica en alcohol acuoso como agente de reducción y ácido polifosfórico como agente de condensación para el cierre de anillo.
10. Cuando se desea obtener compuestos de fórmula II que no estén hidrogenados en la posición 9,10, puede, por ejemplo, efectuarse la introducción del doble enlace en la forma siguiente: Se calienta la $\text{9,10-dihidro-4H-benzo[4,5_7ciclohepta[1,2-b_7tiofen-4-ona}$ o su derivado substituido por halógeno en la posición 6 o 7, obtenido en la forma arriba descrita, con N-bromosuccinimida en tetracoloruro de carbono absoluto, en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de dibencilo y luego se calienta el producto de la reacción resultante con amina trialquílica. Se aísla el compuesto de fórmula II resultante en forma de por sí conocida y se purifica.
15. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

20. EJEMPLO 1 -

- a) 6-cloro-4-[1-metil-piperidil-(4)_7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5_7ciclohepta[1,2-b_7tiofen-4-ol.
- 25.

30. Se cubre 1,1 g de magnesio, que ha sido activado con iodo, con una capa de 10 cc de tetrahidrofurano absoluto y se añaden unas cuantas gotas de bromuro etilénico. Después de haberse iniciado la reacción se añade por gotas una solución de 5,9 g de

307217



- 1-metil-4-cloro-piperidina en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto de tal modo que hierva el disolvente y a continuación se calienta la mezcla hasta ebullición durante otra hora. Luego se añade por gotas
5. una solución de 4,8 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto a una temperatura de 20° y mientras se enfría durante el curso de 15 minutos y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante
10. otros 90 minutos. Luego se vierte la mezcla de la reacción en 300 cc de solución de cloruro amónico, se añaden a la misma 150 cc de cloruro metilénico y se filtra todo a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la fase orgánica se sacude la porción acuosa otras dos veces con
15. cloruro metilénico, se lavan los extractos combinados de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a 15 m m Hg. Después de recristalizar en etanol el residuo cristalino proporciona
20. 6-cloro-4-[1-metil-piperidil-(4)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol puro con un punto de fusión de 255-256°.
- c) 6-cloro-4-[1-metil-piperidilideno-(4)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5-ciclohepta[1,2-b]tio-
25. feno.
- Se calientan al reflujo durante una hora 4 g de 6-cloro-4-[1-metil-piperidil-(4)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en una mezcla de 70 cc de ácido acético glacial y 28 cc de
30. ácido clorhídrico concentrado. Luego se evapora la

307217



- mezcla de la reacción a 15 mm Hg, se disuelve el residuo seco sólido en etanol, se trata la solución etanólica con carbón animal, se añade isopropanol a la misma y se evapora el etanol. Se cristaliza el clorhidrato precipitado en etanol absoluto. Punto de fusión 285-287° (descomposición).
- 5.

La 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona usada como material inicial se produce como sigue:

10. Acido 5-cloro-ftalaldehídico.

Se calienta hasta ebullición una mezcla de 60 g de 6-cloro-ftaluro, 61,5 g de N-bromosuccinimida y 0,15 g de peróxido de benzilo en 4000 cc de tetracloruro de carbono anhidro mientras se agita

15. durante 22 horas. Se filtra la solución en caliente y se evapora el filtrado a 15 mm Hg. Luego se calienta el 3-bromo-6-cloro-ftaluro bruto hasta 100° durante 8 horas juntamente con 400 cc de agua y se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de enfriar, se separa el ácido precipitado por filtración, se calienta

20. la tierra de diatomeas hasta ebullición una vez con el licor madre durante varias horas, se filtra la solución en caliente y se evapora un poco a presión reducida, con lo cual se obtiene una porción adicional de ácido. Después de secar en vacío a 90° el ácido funde a 136-138°.

25. Acido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico.

30. Se añaden a gotas, 1 a 2 cc de una solución de 70 g de ácido 5-cloro-ftalaldehídico y 89 g de

307217



- fosfonato 2-tienil-dietílico en 135 cc de formamida dimetífica a una suspensión de 45,6 g de metilato sódico en 135 cc de formamida dimetífica con lo cual se eleva la temperatura de la mezcla hasta
5. 35-40°. Se coloca el matraz sobre un baño de hielo y se añade a gotas, toda la solución del ácido 5-cloro-ftalaldehídico y fosfonato 2-tienil-dietílico tan rápidamente como sea posible de modo que la temperatura interna se mantenga en los 35-40°. Luego
10. se agita la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se añaden lentamente 4300 cc de agua a la solución de la reacción a 10-15° y mientras se enfría bien y se sacude la solución acuosa con 300 cc de benceno. Luego se ajusta
15. cuidadosamente el valor del pH de la solución acuosa a 3 a 4 con ácido clorhídrico 2N a 10-15°. Después de algunas horas se separa el ácido precipitado por filtración y se seca. Punto de fusión 152-153° de benceno.
20. Acido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-etil-benzoico.
- Se funden 18,8 g de sodio bajo tolueno anhidro, después de lo cual se añaden 1250 g de mercurio puro por gotas mientras se agita frecuentemente de tal modo que hierva el tolueno. Luego se calienta la
25. mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como se haya destilado todo el tolueno se enfría a 60°. Se vierte una solución de 50 g de ácido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico en 350 cc de etanol al 95% en la amalgama homogénea y se sacude la
30. mezcla vigorosamente durante 1 1/2 a 2 horas. Luego



- se separa el mercurio, se lavà tres veces con etanol y se diluyen las soluciones etanólicas combinadas con 5⁰00 cc de agua. Se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se ajusta el valor del pH lentamente a 1 con ácido clorhídrico 2N mientras se agita y se enfría. Después de algunas horas se separa el ácido precipitado por filtración y se recristaliza en etanol. Punto de fusión 134-135°.
- 5.
10. 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5,7]ciclohepta[1,2-b]7tiofen-4-ona.
15. 90 cc de ácido fosfórico al 84% y 126 g de pentóxido fosfórico se agitan primero durante 30 minutos a 125-130°. Se añaden 30 g de ácido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-etil]-7-benzoico finamente pulverizado a la misma temperatura durante el curso de 30 minutos. Se agita la mezcla de la reacción durante otra hora a 125-130°, se vierte en 1500 cc de agua helada, se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se extrae tres veces con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica primero con solución de carbonato sódico 2N, luego con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5,7]ciclohepta[1,2-b]7tiofen-4-ona a 185-195°/0,1 mm Hg en forma de un aceite que cristaliza. Punto de fusión 107-108° de éter.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2 -

30. a) 7-cloro-4-[1-metil-piperidil-(4)]-9,10-

307217



-dihidro-4H-benzo[4,5_7ciclohepta[1,2-b_7
tiofen-4-ol

5. Se añade a gotas y mientras se agita a la temperatura ambiente una solución de 4,97 g de 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5_7ciclohepta[1,2-b_7tiofen-4-ona en 15 cc de tetrahidrofurano absoluto a un compuesto de Grignard producido de 6,14 g de 1-metil-4-cloro-piperidina y 1,1 g de magnesio que ha sido activado con iodo en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se agita a continuación durante 20 minutos a 90°, se vierte la mezcla de la reacción en una solución de 15 g de cloruro amónico en 100 cc de agua y se extrae una serie de veces con cloroformo. Después de secarse los extractos sobre sulfato sódico se evaporan hasta sequedad y el residuo se cristaliza en cloruro metilénico/metanol. Punto de fusión 228-230° (descomposición).
- 10.
- 15.
20. b) 7-cloro-4-[1-metil-piperidilideno-(4)_7-9,10
-dihidro-4H-benzo[4,5_7ciclohepta[1,2-b_7
tiofeno.
25. Se disuelven 4,6 g del 7-cloro-4-[1-metil-piperidil-(4)_7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5_7ciclohepta[1,2-b_7tiofen-4-ol obtenido según a) en una mezcla de 46 cc de ácido acético glacial y 18,5 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta hasta ebullición al reflujo durante una hora. Luego se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad a 15 mm Hg. se recoge el residuo en solución de hidróxido sódico 2N y se extrae la solución una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos combi-
- 30.



307217

nados con agua hasta que queden neutros, se secan sobre sulfato sódico, se evaporan hasta sequedad y se cristaliza el residuo cristalino en etanol. El 7-cloro-4-[1-metil-piperidilideno-(4)]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno puro funde a 148-150°.

La 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona usada como material inicial se produce como sigue:

10. 3-bromo-5-cloro-ftaluro.

Se calienta hasta ebullición una mezcla de 72,5 g de 5-cloro-ftaluro, 76,6 g de N-bromosuccinimida y 0,25 g de peróxido de dibenzoylo en 4300 cc de tetracloruro de carbono absoluto mientras se agita durante 22 horas. Después de enfriar la mezcla de la reacción se filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad a presión reducida y a 50°. Después de recristalizar en acetona se obtiene del residuo cristalino el 3-bromo-5-cloro-ftaluro puro con un punto de fusión de 108-110°.

20. Acido 4-cloro-ftalaldehídico.

Se suspenden 59,1 g de 3-bromo-5-cloro-ftaluro en 600 cc de agua y se calienta la suspensión hasta 100° durante 8 horas mientras se agita bien. Se enfría hasta 0°, se separa el ácido 4-cloro-ftalaldehídico por filtración y se lava con agua helada hasta que quede neutro. Se obtiene el ácido 4-cloro-ftalaldehídico puro, de punto de fusión de 184-186°, sin purificación adicional.

30. Acido 4-cloro-2-[2-tienil-(2)-vinil]-7-benzoico.



307217

- Se añade a gotas y mientras se agita bien una solución de la mezcla de 36,9 g de ácido 4-cloro-fta laldehídico y 47,0 g de fosfonato 2-tenil-dietílico en 130 cc de formamida dimetflica a una suspensión
5. de metilato sódico seco, producida de 10,4 g de sodio en 110 cc de formamida dimetflica. La adición a gotas se efectúa de tal modo que la temperatura interna siempre se mantenga en los 35-45°. A continuación se agita a temperatura ambiente durante otros 15 minutos
10. y se vierte la mezcla en 6000 cc de agua. Se acidifica cuidadosamente la solución alcalina acuosa hasta un valor de pH de 3 con ácido clorhídrico diluido. Se separa la substancia precipitada por filtración y después de recrystalizar el producto bruto en etanol se obtiene ácido 4-cloro-2- $\left[2\text{-tienil-(2)-vinil}\right]$ -benzoico puro de un punto de fusión de 198-200°.
15. Ácido 4-cloro-2- $\left[2\text{-tienil-(2)-etil}\right]$ -benzoico.
- Se añade a 50° y de una vez una suspensión de 18,5 g de ácido 4-cloro-2- $\left[2\text{-tienil-(2)-vinil}\right]$ benzoico en 350 cc de etanol al 95% a amalgama sódica
20. producida de 7,0 g de sodio y 520 g de mercurio. Luego se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y la solución etanólica del producto de la reacción se separa del mercurio. Se evapora hasta sequedad a
25. 60° y a presión reducida y se disuelve el residuo en 1000 cc de agua. Se filtra la solución y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae el producto de la reacción con éter, se secan los extractos sobre sulfato sódico y se evapora el
30. disolvente a 30° y a presión reducida. Se recrystaliza

307217



1964

Se recristaliza el residuo cristalino en etanol y se obtiene ácido 4-cloro-2-[2-tienil-(2)-etil]-7-benzoico puro con un punto de fusión de 127-128°.

7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofen-4-ona.

5.

Se mezclan 104 g de pentóxido fosfórico y 74 cc de ácido fosfórico al 80% y se calienta la mezcla hasta 140° mientras se agita durante 30 minutos. Luego se añaden 25,7 g de ácido 4-cloro-2-

10.

[2-tienil-(2)-etil]-7-benzoico a la misma temperatura y se agita a 140° durante otras tres horas. A continuación se vierte la mezcla de la reacción caliente dentro de 1400 cc de agua. Se extrae una serie de veces con éter, se secan los extractos combinados so-

15.

bre sulfato sódico y se evapora el disolvente a 30° y a presión reducida. Se destila el residuo viscoso en un baño de aire caliente a una presión fuertemente reducida. Punto de ebullición 170-180°/0,1 mm Hg. Se hace cristalizar el destilado en una mezcla de éter y éter de petróleo. La 7-cloro-9,10-dihidro-4H-

20.

EJEMPLO 3 -

a) 7-cloro-4-[1-metil-piperidil-(4)]-7-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofen-4-ol.

25.

Este compuesto se obtiene de 10,5 g de 1-metil-4-cloro-piperidina, 1,9 g de magnesio y 8,8 g de 7-cloro-4H-benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofén-4-ona en 210 cc de tetrahidrofurano absoluto en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2 a). Punto

30.



307217

17 DI

de fusión 153-155° de acetona.

b) 7-cloro-4-[1-metil-piperidilideno-(4)-7-4H-benzo[4,5-7]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

5. Este compuesto se produce de 11,52 g del compuesto obtenido según la sección a) que precede mediante calentamiento en 115 cc de ácido acético glacial y 46 cc de ácido clorhídrico concentrado. Punto de fusión 160-162° de etanol.

10. La 7-cloro-4H-benzo[4,5-7]ciclohepta[1,2-b]7tíofen-4-ona usada como material inicial se produce como sigue: Se calienta hasta 100° mientras se agita durante 22 horas una mezcla de 24,8 g de 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5-7]ciclohepta[1,2-b]7tíofen-4-ona (producción descrita al final del Ejemplo 2),

15. 17,8 g de N-bromosuccinimida y 50 mg de peróxido de dibencilo en 2500 cc de tetracloruro de carbono absoluto. Se deja enfriar la mezcla de la reacción, se filtra y se evapora el filtrado a 50° y a presión reducida. Se disuelve el residuo en 250 cc de amina trietífica y se calienta la solución hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. Luego se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad a presión reducida y se recoge el residuo en 200 cc de ácido clorhídrico 2N.

20. Se extrae una serie de veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos combinados con agua hasta que queden neutros, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad. Con fines de purificación se recristaliza el producto bruto dos veces en acetona y una vez de etanol. La 7-cloro-4H-benzo[4,5-7]ciclohepta[1,2-b]7tíofen-4-ona pura funde a 141-142°.

25.

30.



307217

EJEMPLO 4 -

a) 4-[1-metil-piperidil-(4)]-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

5. Se cubren 1,98 g de magnesio activado con iodo con una capa de 15 cc de tetrahidrofurano y se añaden unas cuantas gotas de bromuro etilénico. Después de haberse iniciado la reacción se añade por gotas una solución de 10,0 g de 1-metil-4-cloro-piperidina en 10 cc de tetrahidrofurano de tal modo que hierva el
10. disolvente, después de lo cual se calienta la mezcla hasta ebullición durante 1 hora. Seguidamente se añade por gotas una solución de 9,0 g de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto mientras se enfría a 15-20° en el
15. transcurso de 20 minutos y se agita la mezcla de la reacción durante media hora a la temperatura ambiente y luego durante otras 2 horas a la temperatura de reflujo. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción dentro de 600 cc de una solución acuosa de
20. cloruro amónico al 20%, se añaden 250 cc de cloruro metilénico y se filtra toda la mezcla a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la fase orgánica, se sacude la porción acuosa otras dos veces con cloruro metilénico, se lavan las
25. soluciones combinadas de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a 15 mm Hg.

30. Luego se sacude la solución del residuo en 300 cc de metanol a la temperatura ambiente durante 2 horas con carbón animal, se filtra y se evapora hasta



50 cc. Después de algunas horas, se separa el 4-[1-metil-piperidil-(4)-7-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol precipitado por filtración y se cristaliza de metanol. Punto de fusión 175,5-176,5°.

5. b) 4-[1-metil-piperidilideno-(4)-7-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

- Se calientan hasta ebullición durante 18 horas 8 g de 4-[1-metil-piperidil-(4)-7-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 400 cc de anhídrido de ácido acético. Después de haberse destilado aproximadamente 300 cc de disolvente, se vierte el residuo en 2000 cc de agua mientras se agita, se filtra la solución acuosa a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se alcaliniza fuertemente la mezcla con una solución de hidróxido sódico al 20% y se extrae la suspensión acuosa 3 veces con éter. Los extractos etéreos combinados, que han sido lavados con agua y secados sobre carbonato potásico, se evaporan luego a una presión de 15 mm Hg. Se disuelve el residuo resultante en isopropanol caliente y el 4-[1-metil-piperidilideno-(4)-7-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno cristaliza eventualmente del mismo. Punto de fusión 124-125,5°.

20. Maleato: Punto de fusión 211-212° (descomposición) de etanol; producido por la adición de una solución etanólica de 2,1 g de ácido maleico a una solución etanólica de 5 g de la base pura.

25. La 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona usada como material inicial se produce como sigue:
30. Fosfonato 2-tenil-dietílico.

- 19 -
307217



5. Se calientan hasta 150° 133 g de cloruro tetracloruro (punto de ebullición 73-75°/15 mm Hg), después de lo cual se añaden lentamente por gotas 175 g de fosfito trietilico recién destilado a la misma temperatura mientras se agita y se calienta la mezcla durante otras 2 horas hasta 160-170° mientras se agita. Luego se destila la mezcla de la reacción en un alto vacío; el fosfonato tetracloruro hierve a 120-124°/0,06 mm Hg.
10. Acido 2-(2-tienil-(2)-vinil 7-benzoico.
15. Se añaden 30 g de metilato sódico pulverizado y bien seco a una solución de 117 g de fosfonato 2-tienil-dietílico en 200 cc de formamida dimetilica recién destilada, después de lo cual la solución alcanza una temperatura de 45-50°. Luego se coloca el matraz en un baño de hielo y se añade por gotas una solución de 80 g de ácido p-ftalaldehídico en 200 cc de formamida dimetilica de tal modo que la temperatura se mantenga entre los 35 y 40°, después de lo cual
20. se agita la mezcla durante otros 30 a 60 minutos a la temperatura ambiente. Luego se añaden 1600 cc de agua (temperatura 10-15°) a la solución de la reacción mientras se enfría bien, con lo cual se separa un aceite rojo. Se alcaliniza la mezcla con carbonato potásico, después de lo cual el aceite se vuelve a disolver, se sacude la solución pardo rojiza tres veces con benceno y se ajusta cuidadosamente el valor pH de la solución acuosa a 4 con ácido clorhídrico a 10-15°. Después de algunas horas en el refrigerador,
25. se separa el ácido precipitado por filtración, se
- 30.



307217

seca y se cristaliza de benceno. Punto de fusión 133-135°.

5. Se sacude el licor madre tres veces con cloruro metilénico, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora a 15 mm Hg. Se cristaliza el residuo de benceno, obteniéndose una porción adicional de ácido con un punto de fusión de 133-135°.

Acido 2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico.

10. Se funden 7,5 g de sodio bajo tolueno anhidro, después de lo cual se añaden 375 g de mercurio puro mientras se sacude repetidamente, de tal modo que hierva el tolueno. Luego se calienta la mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como se haya destilado todo el tolueno, se enfría la mezcla hasta 50°.

15. Luego se cubre la amalgama homogénea con una solución de 20 g de ácido 2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico en 150 cc de etanol al 95% y luego se sacude la mezcla durante 30 minutos. Seguidamente se separa el mercurio, se lava dos veces con etanol y se diluyen las soluciones etanólicas combinadas con 1200 cc de agua. Se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se acidifica con ácido clorhídrico y se enfría a 5°. Después de algunas horas, se separa el ácido precipitado por filtración y se cristaliza de cloroformo/hexano. Punto de fusión 110-111°.

9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona.

20. Se agitan 59 cc de ácido fosfórico al 84% y 86 g de pentóxido fosfórico durante 30 minutos a 125-130° y se añaden 20 g de ácido 2-[2-tienil-(2)-etil]-

30.

307217



- benzoico a la misma temperatura en el transcurso de 30 minutos. Se agita la mezcla de la reacción durante otras 2 horas a 125-130°, se vierte dentro de 1000 cc de agua, se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se extrae tres veces con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica con una solución de carbonato sódico 2N, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual se destila la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en forma de un aceite verde a 125-140° /0,05 mm Hg. $n_D^{24} = 1,6559$.
- 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona.
- Con el fin de introducir el doble enlace en la
5. posición 9,10, se calienta hasta ebullición durante 4 horas una mezcla de 32,1 g del compuesto dihidro resultante, 26,7 g de N-bromosuccinimida y 0,3 g de peróxido benzóilico en 250 cc de tetracloruro de carbono absoluto. Después de enfriar a 50°, se filtra la
10. mezcla de la reacción a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se evapora el disolvente a 15 mm Hg. Luego se calienta el residuo oleoso resultante al reflujo durante 2 horas con 200 cc de amina trietilica. Después de evaporar la amina trietilica no convertida, se añaden 250 cc de cloruro metilénico al
15. residuo y se lava la solución resultante tres veces con ácido clorhídrico 2N y dos veces con agua. Después de secar la solución sobre sulfato magnésico, se separa el disolvente a presión reducida. Luego se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la
- 20.
- 25.
- 30.



307217

4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en forma de aceite a 173-180°/0,1 mm Hg y cristaliza al enfriar. Punto de fusión 109-110° después de recristalizar de etanol.

5.

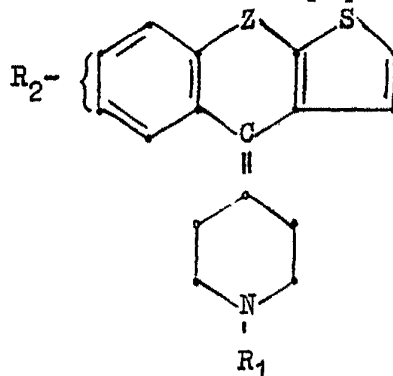
NOTA

- 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 se refiere a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, con fechas 19 de diciembre de 1963, nº 15.641/63, y 20 de diciembre de 1963, nº 15.710/63, 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 PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, especialmente derivados de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno de fórmula I,

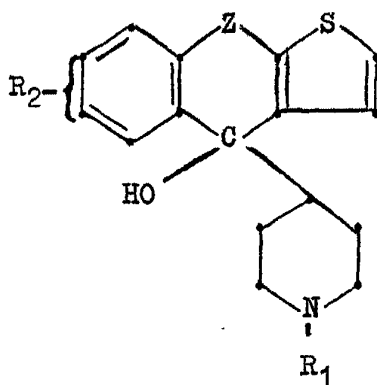


307217



I

5. en la que R₁ significa un radical alquilo inferior, Z significa -CH₂-CH₂- o -CH=CH-, R₂ significa un átomo de cloro o bromo cuando Z significa el radical -CH₂-CH₂-, pero R₂ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo cuando Z significa el radical -CH=CH-, caracterizado porque se trata un derivado de 4H-benzo[4,5,7]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol de fórmula IV,



IV

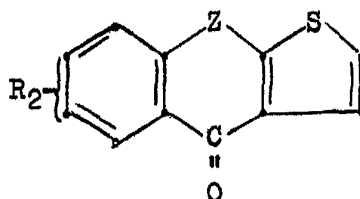
10. en la que R₁, R₂ y Z tienen los significados arriba indicados, con un agente para disociar agua

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

307217 17



caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula IV mediante hidrólisis del producto de la reacción de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula II,



II

5. en la que R₂ y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y un compuesto de magnesio halógeno orgánico de fórmula III,



III

10. en la que R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el agente para disociar agua es un ácido mineral, un ácido orgánico fuerte, anhídrido acético, cloruro tionílico u oxiclóruo fosfórico.

307217

4^a.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

SANDOZ, A.G.

A. GOMEZ AZÉBO Y MODET

17 DIC. 1934