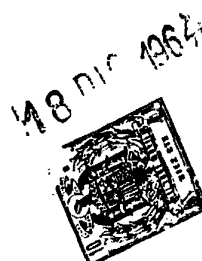


PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 1908/I 37/LI/MK.

307272



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de compues-
tos piperacínicos".

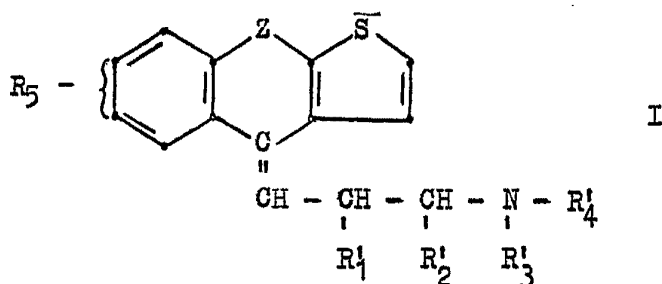
=====

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

=====

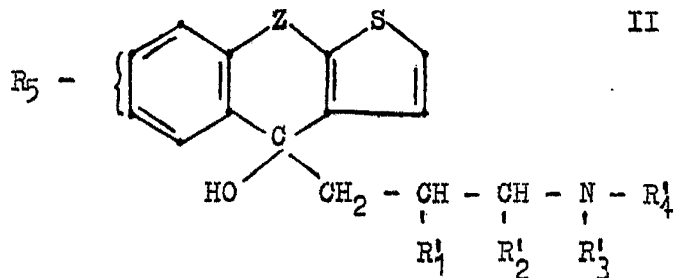
La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la producción de compuestos de fórmu-
la I

307272



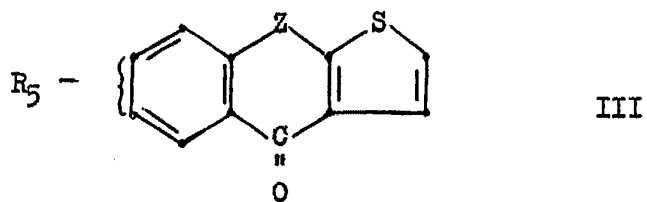
5. en la que o cada una de R₁¹ y R₂¹ significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo con la condición de que R₁¹ y R₂¹ pueden ser similares, cada una de R₃¹ y R₄¹ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, con la condición de que R₃¹ y R₄¹ pueden ser similares, o ambas juntamente con el átomo de nitrógeno que las liga significan el radical pirrolidino, piperidino o 4-metil-piperacino, o R₄¹ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y o R₃¹ juntamente con R₄¹ significa el radical dimetileno o trimetileno, y R₂¹ significa un átomo de hidrógeno o R₃¹ juntamente con R₂¹ significa el radical trimetileno o tetrametileno, y R₁¹ significa un átomo de hidrógeno, R₅ significa un átomo de cloro o bromo o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y Z significa el radical -CH=CH- o -CH₂-CH₂-, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se disocia agua de un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol
- 10.
- 15.
20. de fórmula II

307272

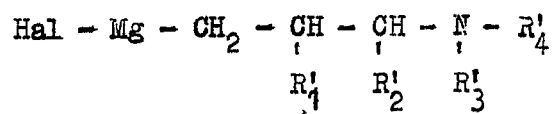


en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y Z tienen los significados arriba indicados y cuando se requiere una sal de adición de ácido se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico.

5. Los compuestos de fórmula II pueden producirse mediante hidrólisis del producto de la reacción de un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula III



10. en la que R₅ y Z tienen los significados antes indicados, con un compuesto orgánico de magnesio halógeno de fórmula IV



307272



- en la que o cada una de R'_1 y R'_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo con la condición de que R'_1 y R'_2 pueden ser similares, Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo, cada una de R'_3 y R'_4 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, con la condición de que R'_3 y R'_4 pueden ser similares, o ambas juntamente con el átomo de nitrógeno que las liga significan el radical pirroolidino, piperidino o 4-metil-piperacino, o R'_4 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y o R'_3 juntamente con R'_1 significa el radical dimetileno o trimetileno, y R'_2 significa un átomo de hidrógeno o R'_3 juntamente con R'_2 significa el radical trimetileno o tetrametileno, y R'_1 significa un átomo de hidrógeno.
- 5.
- 10.
- 15.

- Un método para la producción de los compuestos de fórmula I consiste en añadir por gotas una solución de un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofen-4-ona de fórmula III en un disolvente orgánico absoluto adecuado, preferentemente tetrahidrofurano o éter dietílico, a un compuesto orgánico de magnesio halógeno de fórmula IV disuelto en una cantidad adicional del mismo disolvente y se agita la mezcla ventajosamente durante 15 a 30 minutos o se calienta. En lugar de magnesio puede también usarse una aleación de cobre-magnesio según Gilman. Seguidamente se hidroliza el producto de la reacción en frío con solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con un disolvente orgánico no mezclable con agua, preferentemente cloruro metilénico, éter dietílico o benceno. Se purifica el
- 20.
- 25.
- 30.

- 5 -
307272



- derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol resultante de fórmula II mediante cristalización y, si se desea, se convierte en sales adecuadas con ácidos orgánicos o inorgánicos o se usa directamente
5. para el trabajado posterior. Tal como se indica arriba se pueden luego obtener los compuestos de fórmula I del compuesto de fórmula II mediante la acción de un agente adecuado para disociar agua. Los siguientes son ejemplos de agentes disociadores de agua que pueden
10. usarse: ácidos minerales, ácidos orgánicos fuertes, anhídrido acético, cloruro tionílico ó oxiclорuro fosfórico. La conversión del compuesto de fórmula I resultante en sus sales de adición de ácido puede efectuarse en forma de por sí conocida, es decir mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos de ácidos preferidos que pueden usarse para la formación de sales son: ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, acético, malónico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico y p-toluensulfónico.
- 15.
20. Los compuestos de la fórmula I se caracterizan, con reducida toxicidad, por un fuerte efecto neuroléptico y sedante. Restringen la actividad motórica espontánea y la actividad motórica aumentada por la administración de amfetamina, así como también reacciones de
25. huida implicadas y distintas reacciones emocionales en los animales de ensayo. En dosis más elevadas producen un estado cataléptico. Debido a estos efectos neurolépticos se pueden emplear los compuestos para la terapia de las más distintas enfermedades psíquicas, por ejemplo
30. psicosis y neurosis, Poseen también propiedades anticon-

307272



lonérgicas y potenciadoras de noradrenalina, que hace posible su aplicación en la terapia de estados de depresión. Los compuestos se administran preferentemente en forma de sus sales solubles en agua, fisiológicamente compatibles. Se ha encontrado que el 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiófeno tiene efectos neurolépticos especialmente pronunciados.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- Los compuestos de fórmula I pueden usarse por si solos como medicamentos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para administrarse en forma entérica o parentérica. Para la obtención de preparaciones medicinales adecuadas se elaboran estos con materiales auxiliares inorgánicos o orgánicos, farmacológicamente indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ej. para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido estearínico, etc.; para preparados inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales y similares; para supositorios: aceites y ceras naturales o endurecidas entre otros. Además, los preparados pueden contener medios de conservación, de estabilización, de humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromáticos etc. adecuados,

- 25.
- La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente compatible un compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

- 30.
- Los derivados de 4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiófen-4-ona de fórmula III pueden producirse me-

- 7 -
307272



diante el procedimiento siguiente:

- Se calienta un o-ftaluro sustituido en la posición 5 o 6 por un átomo de halógeno o un grupo de alcoxi bajo durante varias horas en un disolvente orgánico indiferente, preferentemente tetraclorocarbono, con N-bromosuccinimida en presencia de cantidades catalíticas de peróxido dibenzofílico y el derivado 3-bromoftalúrico formado se calienta con agua, con lo que se forma el correspondiente derivado del ácido ftalaldehídico. A continuación se condensa el derivado del ácido ftalaldehídico en un disolvente orgánico anhidro adecuado y en presencia de un medio de condensación alcalino con fosfonato 2-tenil-dietílico, el derivado del ácido 2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico obtenido se reduce al derivado del ácido 2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico y éste se somete a un cierre de anillo intramolecular, con lo que se obtiene el derivado 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-on de fórmula II (Z es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).
5. Como medio de reducción se puede emplear por ejemplo amalgama de sodio en alcohol acuoso, como medio de condensación para el cierre de anillo ácido polifosfórico.
10. Cuando se desea obtener compuestos de fórmula III que tienen un doble enlace en la posición 9,10 puede, por ejemplo efectuarse la introducción del doble enlace mediante calentamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorocarbono abs. y en presencia de cantidades catalíticas de peróxido dibenzofílico, y a continuación se calienta el producto de reacción obtenido con una
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



307272

amina trialquilica. El compuesto no saturado de fórmula III (Z es -CH=CH-) resultante se aisla y purifica en forma de por sí conocida.

5. En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, pero que sin embargo no limitan en forma alguna el alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en grados centígrado y son sin corregir.

10. Debe tenerse presente que mientras que los compuestos de los Ejemplos 8 a 11 y 14 se producen en forma de sus sales, las bases libres de estos compuestos pueden obtenerse por métodos conocidos, por ejemplo mediante tratamiento con un álcali acuoso diluido o amoníaco.

15. Ejemplo 1

a) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

20. 1,1 g de magnesio activado con yodo se cubre con 10 cm³ de tetrahidrofurano abs. y se mezcla con algunas gotas de bromuro etilénico. Después de iniciar la reacción se gotea una solución de 5,4 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en 10 cm³ tetrahidrofurano abs. de manera que el disolvente hierva, y la mezcla se calienta a continuación aún durante 1 hora.

25. Seguidamente se gotea a 20^o, en 15 minutos, una solución de 4,8 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 10 cm³ de tetrahidrofurano abs. y la mezcla se calienta aún durante otros 15 minutos hasta hervir. La mezcla de reacción enfriada
30. se vierte entonces en 50 cm³ de una solución saturada



307272

- acuosa de cloruro amónico, se agregan 150 cm³ de éter y todo ello se filtra a través de tierra de diatomeas altamente limpiada. Después de separar la fase orgánica se agita la parte acuosa aún dos veces con éter, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío.
5. El residuo aceitoso se cristaliza de etanol tratando con carbón animal. Punto de fusión 140,5 - 141,5°.
- b) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
10. 5 g de 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-cl se calienta al reflujo en una mezcla de 75 cm³ de ácido acético glacial y 30 cm³ de ácido clorhídrico concentrado durante 1 hora, la mezcla de reacción se evapora a continuación hasta la mitad a 15 mm Hg, se diluye con 600 cm³ de agua y con sosa caústica se pone fuertemente alcalino. La solución, acuoso-alcalina se extrae a continuación tres veces con cloruro metilénico, los extractos cloruro metilénicos reunidos se lavan con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar el disolvente se cristaliza el residuo aceitoso de ligroina, (P.E. 70-80°). El 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno funde a 106-107°.
15. Hidrocloruro: la solución de la base pura en isopropanol se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico isopropanólico y la mezcla de reacción se evapora a la mitad. Después de algunas horas se filtra el hidrocloreuro precipitado y se le recrystaliza de isopropanol. P.F. 261-263° (descomposición).
20. Hidrocloruro: la solución de la base pura en isopropanol se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico isopropanólico y la mezcla de reacción se evapora a la mitad. Después de algunas horas se filtra el hidrocloreuro precipitado y se le recrystaliza de isopropanol. P.F. 261-263° (descomposición).
25. Hidrocloruro: la solución de la base pura en isopropanol se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico isopropanólico y la mezcla de reacción se evapora a la mitad. Después de algunas horas se filtra el hidrocloreuro precipitado y se le recrystaliza de isopropanol. P.F. 261-263° (descomposición).
30. Hidrocloruro: la solución de la base pura en isopropanol se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico isopropanólico y la mezcla de reacción se evapora a la mitad. Después de algunas horas se filtra el hidrocloreuro precipitado y se le recrystaliza de isopropanol. P.F. 261-263° (descomposición).

307272



El 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófen-4-on, empleado como material de partida, se prepara como sigue:

Acido 5-cloro-ftalaldehídico

5. La mezcla de 60 g de 6-cloroftaluro, 61,5 g de N-bromosuccinimida y 0,15 g de peróxido benzóico en 4000 cm³ de tetraclorocarbono anhídrido se calienta agitando durante 22 horas hasta hervir. La solución aún caliente se filtra y el filtrado se evapora a 15 mm Hg. El 3-bromo-6-cloroftaluro en bruto se calienta a continuación con 400 cm³ de agua durante 8 horas a 100° y la solución se filtra a través de tierra de diatomeos altamente limpiada.

15. Después de enfriar se filtra el ácido precipitado, la tierra de diatomeos se calienta nuevamente durante algunas horas con la lejía madre hasta hervir, se filtra en caliente y la solución se evapora^{algo} bajo presión reducida, con lo que se obtiene otra porción de ácido. Al secar en vacío a 90° funde el ácido a 136-138°.

20. Acido 5-cloro-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico

25. A una suspensión de 45,6 g de metilato sódico en 135 cm³ de formamida dimetílica se gotean 1 hasta 2 cm³ de una solución de 70 g de ácido 5-cloro-ftalaldehídico y 89 g de fosfonato 2-tenilo-dietílico en 135 cm³ de formamida dimetílica, con lo que la mezcla se calienta a 35-40°. El matraz se pone en el baño de hielo y toda la solución de ácido 5-cloro-ftalaldehídico y fosfonato 2-tenilo-dietílico se gotea lo más rápidamente posible de manera que la temperatura interior se mantenga a 35-40°.
30. Después se agita la mezcla de reacción, a temperatura

307272



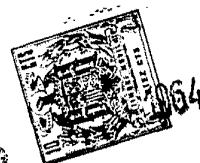
- ambiente, aún durante 30 min. Enfriando bien se mezcla la solución de reacción, a 10-15°, lentamente con 4300 cm³ de agua y esta solución acuosa se sacude con 300 cm³ de benceno. La solución acuosa se pone entonces cuidadosamente a 10-15° con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 3 hasta 4. Después de algunas horas se filtra el ácido precipitado y se seca. P.F. 152-153° de benceno.

Acido 5-cloro-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico

10. 18,8 g de sodio se funden bajo tolueno anhidro, goteando entonces, agitando frecuentemente, 1250 g de mercurio puro de manera que el tolueno hierva. Después se calienta la mezcla agitando a 120-140° y se enfría, tan pronto como todo el tolueno haya destilado, a 60°. El amalgama homogénea se cubre con una solución de 50
15. g de ácido 5-cloro-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico en 350 cm³ de etanol al 95% y la mezcla se agita energicamente durante 1 hora y media hasta dos horas. Seguidamente se separa el mercurio, se lava tres veces con etanol y las soluciones etanólicas reunidas se diluyen
20. con 5000 cm³ de agua. La solución se filtra a través de tierra de diatomeos altamente limpiada y con ácido clorhídrico 2-n, agitando y enfriando, se pone lentamente a un pH de 1. Después de algunas horas se filtra el ácido precipitado y se recristaliza de etanol. P.F. 134-135°.

25. 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5,7]ciclohepta[1,2-b]tiopen-4-on

- 90 cm³ de ácido fosfórico al 84% y 126 g de pentóxido de fósforo se agitan primeramente a 125-130° durante 30 minutos. Después se introducen a esta temperatura 30 g de 5-cloro-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico
- 30.



- finamente pulverizado durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita aún durante 1 hora a 125-130°, se vierte en 1500 cm³ de agua de hielo, la solución se filtra a través de tierra de diatomeos altamente limpiada y se extrae tres veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con solución de carbonato sódico 2-n, después con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evapora y el residuo se destila en alto vacío, con lo que se obtiene y cristaliza el 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno-4-on a 185-195°/0,1 mm Hg en forma de aceite. P.F. 107-108° de éter.
- 5.
- 10.

Ejemplo 2:

- a) 6-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilo]-7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol
- 15.

Análogo a como descrito en el ej. 1 a) se obtiene de 7,9 g de 4-metilo-1-(3-cloropropilo)-piperacina, 1,1 g de magnesio y 4,8 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 30 cm³ de tetrahidrofurano el compuesto deseado. P.F. 178-179° de etanol.

20.

- b) 6-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilideno]-7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno
- 25.

Análogo a como descrito en el ej. 1 b) se obtiene por calentamiento de 3,5 g del compuesto arriba obtenido en una mezcla de 50 cm³ de ácido acético glacial y 20 cm³ de ácido clorhídrico conc. el compuesto deseado.

30. Dihidrocloruro: Se obtiene mezclando la solución etanó-



307272

lica de la base con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico. P.F. 260-262° (descomposición) de etanol.

Ejemplo 3:

5. Análogo a como descrito en el ej. 1 a) y b) se obtiene de 7,43 g de 2-(1-metilo-2-piperidilo)-1-cloroetano, 1,1 g de magnesio y 4,97 g de 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 30 cm³ de tetrahidrofurano abs. el 7-cloro-4-[2-(1-metilo-2-piperidilo)-etilo]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-cl. Calentando con una mezcla de 76 g de ácido acético glacial y 31 cm³ de ácido clorhídrico concentrado se disocia una molécula-gramo de agua, con lo que se obtiene el 7-cloro-4-[2-(1-metilo-2-piperidilo)-etilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno. P.F. 126-127° de etanol.

El 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on empleado como material de partida se obtiene como sigue:

20. 3-bromo-5-cloro-ftaluro

- La mezcla de 72,5 g de 5-cloro-ftaluro, 76,6 g de N-bromosuccinimida y 0,25 g de peróxido dibenzofílico se calienta agitando durante 22 horas a hervir en 4300 cm³ de tetraclorocarbono abs. Después de enfriar la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida a 50° hasta secar. Del residuo cristalino se obtiene, después de cristalización de acetona, el 3-bromo-5-cloro-ftaluro puro del P.F. 108-110°.

Acido 4-cloro-ftalaldehídico

30. 59,1 g de 3-bromo-5-cloro-ftaluro se suspenden en

- 14 -
307272



- 600 cm³ de agua y la suspensión se calienta bien durante 8 horas a 100°. Después se enfría a 0°, se filtra el ácido 4-cloro-ftalaldehídico y se lava neutro con agua fría como el hielo. Sin ulterior limpieza se obtiene el ácido 4-cloro-ftalaldehídico puro del P.F. 184-186°.
- 5.

Acido 4-cloro-4-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico

- La suspensión de metilato sódico secado, obtenido de 10,4 g de sodio en 110 cm³ de formamida dimetílica, se mezcla agitando bien, gota a gota, con la solución de la mezcla de 36,9 g de ácido 4-cloro-ftalaldehídico y 47,0 g de fosfonato 2-tenilo-dietílico en 130 cm³ de formamida dimetílica.
- 10.

- La velocidad del goteado se regula de manera que la temperatura interior sea siempre de 35-45°. A continuación se agita aún durante 15 minutos a temperatura ambiente y se vierte entonces sobre 6000 cm³ de agua. La solución acuosa alcalina se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido hasta un pH de 3. La substancia precipitada se filtra y después de recristalización del producto en bruto de etanol se obtiene el ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico puro del P.F. 198-200°.
- 15.

Acido 4-cloro-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico

- Amalgama de sodio, obtenida de 7,0 g de sodio y 520 g de mercurio, se mezcla a 50° en una sola vez con la suspensión de 18,5 g de ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico en 350 cm³ de etanol al 95%. Se agita después durante 3 horas a temperatura ambiente y entonces se separa la solución etanólica del pro-
- 20.
- 25.
- 30.

307272



- ducto de reacción del mercurio. Se evapora bajo presión reducida a 60° hasta secar y entonces se disuelve el residuo en 1000 cm³ de agua. La solución se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico conc. El producto de reacción se extrae con éter, los extractos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo presión reducida a 30°. El residuo cristalino se recristaliza de etanol y da el ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico puro del P.F. 127-128°.
- 5.
10. 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on
15. 104 g de pentóxido de fósforo y 74 cm³ de ácido fosfórico al 80% se mezclan y la mezcla se calienta agitando durante 30 minutos a 140°. A la misma temperatura se agregan entonces 25,7 g de ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico y se agita aún durante otras 3 horas a 140°. A continuación se vierte la mezcla aún caliente en 1400 cm³ de agua. Se extrae varias veces con
20. éter, los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo presión reducida a 30°. El residuo viscoso se destila en baño de aire caliente bajo presión fuertemente reducida. P.E. 170-180°/0,1 mm Hg. El destilado se hace recristalizar en
25. una mezcla de éter y éter de petróleo. El 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofen-4-on puro funde a 63-64°.

Ejemplo 4:

30. a) 7-cloro-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofen-4-ol.



307272

Análogamente se obtiene de 9,0 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico, 1,71 g de magnesio y 8,0 g de 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 50 cm³ de tetrahidrofurano abs. el compuesto deseado. P.F. 140^o-142^o de etanol.

5.

b) 7-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

De 9,0 g del compuesto obtenido según a) se obtiene el compuesto deseado mediante calentamiento en 90 cm³ de ácido acético glacial y 36 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. P.F. 140-150^o/0,1 mm Hg.

10.

Hidrocioruro: La base se disuelve en etanol y la solución se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico. Se evapora hasta secar y se cristaliza de acetona/éter, P.F. 200-201^o (descomposición).

15.

Ejemplo 5:

Análogo al ejemplo 1 a) se obtiene de 13,7 g de 4-metilo-1-(3-cloropropilo)-piperacina, 1,78 g de magnesio y 8,4 g de 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 50 cm³ de tetrahidrofurano absoluto el 7-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilo]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-cl. Mediante calentamiento con una mezcla de 112 cm³ de ácido acético glacial y 45 cm³ de ácido clorhídrico concentrado se disocia una molécula-gramo de agua, con lo que se obtiene el 7-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

20.

25.

30.

Dihidrocioruro: La solución etanólica de la base se

307272



mezla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico. P.F. 226-231², (descomposición).

Ejemplo 6:

5. a) 7-cloro-4-(3-dimetilamino-propilo)-4H-benzo
[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol
10. El compuesto Grignard, obtenido de 10,55 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico y 1,99 g de magnesio activado en 55 cm³ de tetrahidrofurano abs. se mezcla gota a gota agitando con la solución de 9,3 g de 7-cloro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 155 cm³ de tetrahidrofurano abs. A continuación se agita durante 20 minutos a 90², se vierte entonces la mezcla de reacción en una solución de 31 g de cloruro de amonio en 210 cm³ de agua. Se extrae varias veces
15. con éter, los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y la mezcla de reacción se evapora a 15 mm Hg hasta secar. El residuo viscoso cristaliza después de frotar con éter. Después de recristalizar de etanol se obtiene el compuesto deseado del P.F. 143-145².
20. b) 7-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-ben-
zo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno
25. La solución de 6,6 g de 7-cloro-4(3-dimetilamino)propilo)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol se calienta con una mezcla de 66 cm³ de ácido acético glacial y 26,4 cm³ de ácido clorhídrico concentrado durante una hora al reflujo hasta hervir y a continuación a 15 mm Hg se concentra a un volumen más pequeño. La solución se pone alcalina con solución de hidróxido sódico 2-n y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos reunidos se lavan neutro con
- 30.



- agua, se secan sobre sulfato sódico y después a 15 mm Hg se evapora hasta secar. El 7-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno en bruto se destila en alto vacío obteniéndose
5. el compuesto a una temperatura del baño de aire de 180-200°.

- Fosfato: La solución de la base pura en acetona se mezcla con la cantidad calculada de ácido fosfórico 1-n. A continuación se evapora hasta secar y el residuo se
10. cristaliza de una mezcla de etanol y acetona. El fosfato puro funde a 187-192° (descomposición).

- El 7-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on, empleado como material de partida, se obtiene de la manera siguiente: La mezcla de 24,8 g de
15. 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on (obtención descrita al final del Ejemplo 3), 17,8 g de N-bromosuccinimida y 50 mg de peróxido dibenzoílico en 2500 cm³ de tetraclorocarbono abs. se calienta durante 22 horas agitando a 100°. Se deja enfriar
20. la mezcla de reacción, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida a 50° hasta secar. El residuo se disuelve en 250 cm³ de amina trietilica y la solución se calienta durante 2 horas al reflujo hasta hervir. La mezcla de reacción se evapora entonces bajo
25. presión reducida hasta secar y el residuo se recibe en 200 cm³ de ácido clorhídrico 2-n. Se extrae varias veces con cloruro metilénico, los extractos reunidos se lavan neutro con agua y después de secar sobre sulfato sódico se evapora hasta secar. Para la limpieza se re-
30. cristaliza el producto en bruto dos veces de acetona y



307272

una vez de etanol.

El 7-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on puro funde a 141-142°.

Ejemplo 7:

5. 6-cloro-4-[2-(1-metilo-2-piperidilo)-etilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno
- 1,1 g de magnesio activado con yodo se cubre con tetrahidrofurano y se mezcla con algunas gotas de bromuro etilénico. Después de iniciar la reacción se gotea una solución de 7,2 g de cloruro 2-[1-metilo-piperidilo-(2)]-etilico en 10 cm³ de tetrahidrofurano de manera que el disolvente hierva, y la mezcla se calienta aún durante 2 horas hasta hervir. Se gotea ahora en el plazo de 15 minutos una solución de 4,8 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 10 cm³ de tetrahidrofurano y agitando se calienta durante otros 30 minutos hasta hervir.
- Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en una solución de 30 g de cloruro amónico en 150 cm³ de agua, se diluye con 150 cm³ de cloruro metilénico y todo ello se filtra a través de tierra de diatomeos altamente limpiada. Después de separar la fase orgánica se extrae la parte acuosa aún dos veces con cloruro metilénico, los extractos cloruro metilénicos reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a 15 mm Hg.
- El 6-cloro-4-[2-(1-metilo-2-piperidilo)-etilo]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en bruto se disuelve en ácido clorhídrico al 18%, la
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



307272

- solución se lava dos veces con éter, se pone alcalina con carbonato sódico mientras se enfría y se extrae tres veces con cloruro metilénico. Las soluciones cloruro-metilénicas reunidas se secan entonces sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a 15 mm Hg. El residuo se disuelve en isopropanol, se mezcla con la cantidad calculada de ácido salicílico en isopropanol. P.F. del salicilato del 6-cloro-4-[2-(1-metilo-2-piperidilo)-etilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno: 171-172,5^a.

Ejemplo 8:

- a) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-2-metilo-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol
15. 0,82 g de magnesio activado con yodo se cubren con tetrahidrofurano y se mezcla con algunas gotas de bromuro etilénico. Después de iniciar la reacción se gotea una solución de 4,4 g de cloruro 3-dimetilamino-2-metilo-propílico en 10 cm³ de tetrahidrofurano de manera que el disolvente hierva, y a continuación se calienta aún durante 2 horas hasta hervir. Ahora se gotea a 20^o durante 5 minutos una solución de 4,5 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 15 cm³ de tetrahidrofurano y agitando
20. se calienta durante otros 30 minutos hasta hervir.
25. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 200 cm³ de solución de cloruro amónico al 20% y la solución acuosa se agita tres veces con éter. Los extractos etéricos reunidos se lavan dos veces con
30. agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se



307272

evapora a 15 mm Hg. El residuo aceitoso se cristaliza de hexano. P.F. 149-151².

5. b) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-2-metilo-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

5,0 g de 6-cloro-4-(3-dimetilamino-2-metilo-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol se disuelven en 50 cm³ de ácido acético glacial, se mezcla con 20 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y se calienta 30 minutos hasta hervir. El disolvente se evapora ahora a 15 mm Hg, el residuo aceitoso se seca y se disuelve en 3 cm³ de acetona. Después de algunos minutos se precipita el hidrocioruro. Se filtra y se recristaliza de etanol/éter. P.F. 225-226².

15. Ejemplo 9:

a) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-2-metilo-propilo)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol

20. Según el ejemplo 8 a) de 0,82 g de magnesio, 4,4 g de cloruro 3-dimetilamino-2-metilo-propílico en tetrahidrofurano y 4,5 g de 6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on. P.F. 188-190² de hexano.

b) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-2-metilo-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

25. Una solución de 5,0 g de 6-cloro-4-(3-dimetilamino-2-metilo-propilo)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 50 cm³ de isopropanol, 50 cm³ de etanol y 10 cm³ de ácido clorhídrico isopropanólico 6-n se agita durante 30 minutos a 80². Después se evapora el disolvente a 15 mm Hg y el residuo se disuelve en 3 cm³ de acetona. Después de reposar se precipita el hidrocioru-

30.



307272

ro; este se filtra y se recristaliza de etanol/éter P.F. 241-243º.

5. El 6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on, empleado como material de partida, se obtiene de la misma manera que el derivado 7-cloro- véase ej. 6) del 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on. P.F. 152-153º de benzol.

Ejemplo 10:

10. a) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilo)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol

Según el ejemplo 8 a) de 1,0 g de magnesio, 4,5 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en tetrahidrofurano y 3,8 g de 6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on. P.F. 164-165º de etanol.

15. b) 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

20. Según el ejemplo 9 b) de 8,0 g de 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilo)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol, 10 cm³ de isopropanol y 10 cm³ de ácido clorhídrico isopropanólico. El hidrocloreuro funde a 183-186º (descomposición) de isopropanol. El hidrógeno-maleinato funde a 115-118º de etanol/éter.

Ejemplo 11:

25. a) 6-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilo]-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol

30. Según el ejemplo 8 a) de 1,1 g de magnesio, 7,9 g de cloruro 3-(1-metilo-piperacino)-propílico en tetrahidrofurano y 4,8 g de 6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on. P.F. 136,5-137,5º de etanol al 95%.

307272



b) 6-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilideno]-7-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

5. 4,0 g de 6-cloro-4-[3-(4-metilo-piperacino)-propilo]-7-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol se disuelven en 10 cm³ de etanol abs. caliente y la solución obtenida se mezcla con 5 cm³ de solución de clorohidrógeno isopropanólico 6-n con lo que el hidrocloreto se precipita inmediatamente. Este se filtra y se cristaliza de metanol/etanol. P.F. 215-220° (descomposición).

10. Ejemplo 12:

a) 6-bromo-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-cl

15. 1,1 g de magnesio activado con yodo se cubre con 10 cm³ de tetrahidrofurano anhidro y se mezcla con algunas gotas de bromuro etilénico. Después de iniciar la reacción se gotea una solución de 5,4 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en 10 cm³ de tetrahidrofurano de manera que el disolvente hierva y la mezcla se calienta a continuación durante 1 hora hasta hervir. Después se gotea enfriando a 20°, en el plazo de 15 minutos, una solución de 5,4 g de 6-bromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 15 cm³ de tetrahidrofurano y la mezcla se calienta agitando durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se vierte

20. entonces en 200 cm³ de solución de cloruro amónico al 20%, se sacude varias veces con cloruro metilénico, y las soluciones cloruro-metilénicas reunidas se lavan con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar el disolvente se cristaliza el residuo

25. aceitoso de etanol.

30.

307272



Después de recristalizar de etanol, funde el 6-bromo-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol a 128-129°.

- b) 6-bromo-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol

5. Una solución de 4,2 g de 6-bromo-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 10 cm³ de etanol abs. se mezcla con 5 cm³ de ácido clorhídrico isopropanólico 5-n y la solución se calienta 30 minutos en el baño María. Después de enfriar se agregan 2 cm³ de éter y la solución se deja reposar. El hidrocioruro precipitado se filtra y se recristaliza de etanol/éter, tratando con carbón animal.

- 15. El hidrocioruro funde a 246-248° (descomposición).

El 6-bromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on, empleado como material de partida, se obtiene como sigue:

Acido 5-bromo-ftalaldehídico

20. La mezcla de 1000,0 g de 6-bromoftaluro, 81,0 g de N-bromosuccinimida y 0,2 g de peróxido dibenzofílico en 6000 cm³ de tetraclorocarbono anhidro se calienta agitando durante 22 horas hasta hervir. La solución aún caliente se filtra y el disolvente se evapora a 15 mm

25. Hg. El 3,6-dibromoftaluro en bruto se calienta a continuación con 2500 cm³ de agua durante 4 horas bajo reflujo, la solución caliente obtenida se filtra a través de tierra de diatomeos altamente limpiada, el filtrado se enfría y el ácido precipitado se filtra. Después de

30. concentrar por evaporación la lejía madre a 500 cm³ se

- 25 -
307272



separa otra porción del ácido. Después de secar en alto vacío a 60° funde el ácido 5-bromo-ftalaldehídico a 136-138°.

Acido 5-bromo-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-7-benzoico

5. A una suspensión de 27,4 g de metilato sódico en 100 cm³ de formamida dimetílica se gotean 1 - 2 cm³ de una solución de 52,0 g de ácido 5-bromo-ftalaldehídico y 53,4 g de fosfonato 2-tenilodietílico en 80 cm³ de formamida dimetílica, con lo que la mezcla se calienta a 35°. Después se pone el matraz en el baño de hielo y se gotea lo más rápidamente posible toda la solución del ácido 5-bromo-ftalaldehídico y fosfonato 2-tenilo-dietílico de manera que la temperatura interior se mantenga en 35-40°. A continuación se sigue agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Enfriando bien se mezcla la solución de reacción a 10-15° con 2500 cm³ de agua y la solución acuosa alcalina se agita una vez con 150 cm³ de benceno. La solución acuosa se gradúa entonces cuidadosamente a 5-10° con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 3,5. Después de algunas horas se filtra el ácido precipitado y se recristaliza de benceno/etanol. P.F. 174-175°.

Acido 5-bromo-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-7-benzoico

25. A una solución de 40,0 g de ácido 5-bromo-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-7-benzoico en 800 cm³ de ácido glacial se calienta a 75°. A esta temperatura se agregan ahora 40,0 g de fósforo rojo y 220 cm³ de ácido yodhídrico al 56% y a continuación se calienta agitando durante 10 minutos hasta hervir. La mezcla de reacción aún caliente se filtra entonces a través de tierra de
- 30.



307272

- diatomeos altamente limpiada y el filtrado se vierte lentamente sobre 4000 cm³ de agua y hielo. La parte acuosa se decanta y el residuo viscoso se frota con agua fresca. El producto sólido se separa entonces y se disuelve en 600 cm³ de benceno. La solución bencénica se seca sobre sulfato sódico y el filtrado se concentra por evaporación y se enfría. Después de secar a 15 mm Hg y a una temperatura de 80° funde el ácido precipitado a 122-124°.
- 5.
10. 6-bromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on
- Una mezcla de 100 cm³ de ácido fosfórico al 84 % y 140 g de pentóxido de fósforo se agita primeramente a 125-130° durante 30 minutos. A esta temperatura se agregan entonces en porciones 30 g de ácido 5-bromo-2-[p-(2-tienilo)-etilo]-benzoico en 30 minutos. La mezcla se sigue agitando entonces 45 minutos a esta temperatura, se enfría a 70° y agitando se vierte sobre 1500 cm³ de agua de hielo. El producto de reacción se extrae entonces tres veces con cloruro metilénico, los extractos cloruro-metilénicos reunidos se lavan tres veces con solución de carbonato sódico 2-n y dos veces con agua, se seca sobre carbonato sódico, y el disolvente se evapora a 15 mm Hg. El residuo aceitoso se destila en alto vacío, con lo que se obtiene el 6-bromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on a 200-220°/2 - 3 mm Hg.
- 15.
- 20.
- 25.
30. El destilado marrón se disuelve entonces en éter, la solución etérica se diluye con 30 cm³ de etanol, se filtra a través de carbón activo y el éter se evapora.



307272

La solución etanólica se deja entonces enfriar lentamente y se filtra la cetona verdosa del P.F. 88-90°. Después de recristalizar de etanol funde la cetona a 93-94,5°

5. Ejemplo 13:

a) 6-metoxi-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol

- 1,9 g de magnesio activado con yodo se cubren con 10 cm³ de tetrahidrofurano abs. y se mezcla con algunas gotas de bromuro etilénico. Después de iniciar la reacción se gotea una solución de 8,7 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en 10 cm³ de tetrahidrofurano de manera que el disolvente hierva, y la mezcla se calienta aún a continuación durante 1 hora hasta hervir. Después se gotea enfriando a 20° en el plazo de 15 minutos una solución de 7,5 g de 6-metoxi-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on en 15 cm³ de tetrahidrofurano y la mezcla se calienta durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se vierte entonces en 200 cm³ de solución de cloruro amónico al 20%, se agita varias veces con cloruro metilénico, y los extractos cloruro-metilénicos reunidos se lavan con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar el disolvente se cristaliza el residuo aceitoso de éter bajo tratamiento con carbón animal. P.F. 125-126°.

b) 6-metoxi-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

- 5,0 g de 6-metoxi-4-(3-dimetilamino-propilo)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-



307272

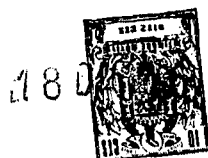
- 4-ol se disuelven en 75 cm³ de ácido acético glacial y la solución obtenida se mezcla con 30 cm³ de ácido clorhídrico conc. La solución se deja entonces reposar agitando frecuentemente, durante 5 horas, a temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla de reacción sobre 250 cm³ de agua de hielo y enfriando se pone la solución fuertemente alcalina con solución de hidróxido sódico. La solución acuosa se agita entonces tres veces con éter, el extracto etérico se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a 50°.
- 5.
- 10.

- Hidrocioruro: Una solución de la base en bruto en isopropanol se mezcla con la cantidad calculada de clorohidrógeno isopropanólico, se diluye con poco éter y se deja reposar, El hidrocioruro precipitado se filtra y se recristaliza dos veces de isopropanol. P.F. 213-215° (descomposición).
- 15.

El 6-metoxi-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5,7]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on, empleado como material de partida, se obtiene como sigue:

20. Ácido 5-metoxi-ftalaldehídico

- La mezcla de 20,5 g de 6-metoxiftaluro, 20,5 g de N-bromo-succinimida y 0,06 g de peróxido dibenzoflícico en 1000 cm³ de tetraclorocarbono anhidro se calienta agitando durante 22 horas hasta hervir. Se filtra la solución aún caliente y el disolvente se evapora a 15 mm Hg. El 3-bromo-6-metoxi-ftaluro en bruto se calienta a continuación con 500 cm³ de agua durante 4 horas bajo reflujo, la solución caliente obtenida se filtra a través de tierra de diatomeos altamente limpiada y el filtrado se enfría. El ácido precipitado se filtra
- 25.
- 30.



307272

y la lejía madre se concentra por evaporación a la mitad, con lo que se filtra otra porción de ácido. Después de secar en alto vacío a 60° funde el ácido a 142-143°.

5. Acido 5-metoxi-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico

10. A una suspensión de 26,6 g de metilato sódico en 80 cm³ de formamida dimetílica se gotean 1 - 2 cm³ de una solución de 40,0 g de ácido 5-metoxi-ftalaldehídico y 52,0 de fosfonato 2-tenilo-dietílico en 80 cm³ de formamida dimetílica, con lo que la mezcla se calienta a 30°. Se coloca entonces el matraz en el baño de hielo y toda la solución del ácido 5-metoxi-ftalaldehídico y fosfonato 2-tenilo-dietílico en 80 cm³ de formamida dimetílica se gotea lo más rápidamente posible de manera que la temperatura interior se mantenga en 30-35°. A continuación se agita la mezcla a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Enfriando bien se mezcla la solución de reacción a 10-15° con 2500 cm³ de agua y la solución acuosa se agita con 150 cm³ de benceno. La solución acuosa se ajusta entonces cuidadosamente a 5-10° con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 3 - 4. Después de 2 - 3 horas se filtra el ácido precipitado y se recristaliza de benceno. P.F. 170-171°.

15. Acido 5-metoxi-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico

25. 19,0 g de sodio se funden bajo tolueno anhidro, después de lo cual agitando frecuentemente se gotean 1250 g de mercurio puro, de manera que el tolueno hierva. Después se calienta la mezcla agitando a 120-140° y tan pronto se haya evaporado todo el tolueno se enfría a 60°. El amalgama homogéneo se cubre con una solu-
- 30.



307272

- ción de 49,0 g de ácido 5-metoxi-2-[2-(2-tienilo)-vinilo]-benzoico en 400 cm³ de etanol al 95% y la mezcla se agita enérgicamente durante 90 minutos. Después se separa el mercurio, se lava tres veces con etanol y las soluciones etanólicas reunidas se diluyen con 3000 cm³ de agua. La solución se filtra a través de tierra de diatomeos altamente limpiada y agitando se pone con ácido clorhídrico 2-n lentamente a un pH de 1. Después de algunas horas se filtra el ácido precipitado y se cristaliza de cloroformo/hexano. P.F. 120-122°.
- 5.
- 10.

6-metoxi-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5-c]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on

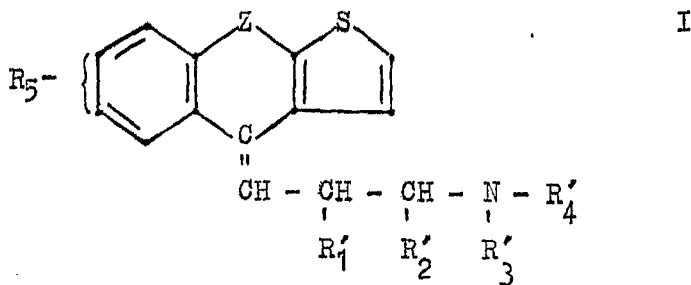
- Una mezcla de 80 cm³ de ácido fosfórico al 84% y 112 g de pentóxido de fósforo se agita primeramente a 125-130° durante 30 minutos. Después se enfría a 90° el ácido polifosfórico obtenido y se cubre con 250 cm³ de tolueno anhidro. Introduciendo nitrógeno se gotea entonces a la misma temperatura durante 30 minutos una solución de 22,0 g de ácido 5-metoxi-2-[2-(2-tienilo)-etilo]-benzoico en 100 cm³ de tolueno y la mezcla se agita aún durante 8 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces sobre 1000 cm³ de agua, se separa la capa toluénica y la fase acuosa se agita nuevamente tres veces con tolueno, Las soluciones orgánicas reunidas se lavan entonces tres veces con solución de carbonato sódico 2-n y dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío con lo que destila el 6-metoxi-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-on a 165 - 180°/0,1 - 0,5 mm Hg. Se sigue utilizando sin ulterior limpieza.

N O T A

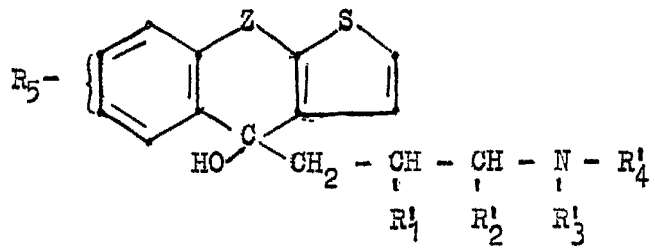
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Suiza, con fechas 20 de diciembre de 1963 nº 15.712/63 y 12 de octubre de 1964 nº 13.202/64; 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 OBTENCION DE COMPUESTOS PIPERACINICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
20. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos", de fórmula I



307272³²



- en la que o cada una de R_1^1 y R_2^1 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo con la condición de que R_1^1 y R_2^1 pueden ser similares, cada una de R_3^1 y R_4^1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, con la condición de que R_3^1 y R_4^1 pueden ser similares, o ambas juntamente con el átomo de nitrógeno que las une significan el radical pirrolidino, piperidino o 4-metil-piperacino, o R_4^1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y o R_3^1 junto con R_4^1 significa el radical dimetileno o trimetileno, y R_2^1 significa un átomo de hidrógeno o R_3^1 junto con R_2^1 significa el radical trimetileno o tetrametileno, y R_1^1 significa un átomo de hidrógeno, R_5 significa un átomo de cloro o bromo o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y Z significa el radical $-CH=CH-$ o $-CH_2-CH_2-$, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se disocia agua de un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol de fórmula II

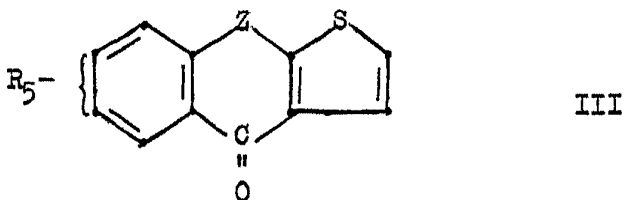


en la que R_1^1 , R_2^1 , R_3^1 , R_4^1 , R_5 y Z tienen los significados arriba indicados y, cuando se requiere una sal de

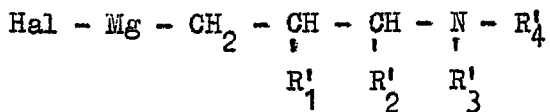


adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula II mediante hidrólisis del producto de la reacción de un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula III



10. en la que R₅ y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, con un compuesto orgánico de magnesio-halógeno de fórmula IV



en la que R'₁, R'₂, R'₃ y R'₄ tienen la significación indicada en la reivindicación 1ª, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

-307272

18



3ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos piperacínicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

SANDOZ, A.G.

18 DIC 1964

J. GOMEZ ACEDO Y MODEI
S. S.