



PATENTE DE INVENCION

Case 1995./III.

37/KE/BW.

314209

314209

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

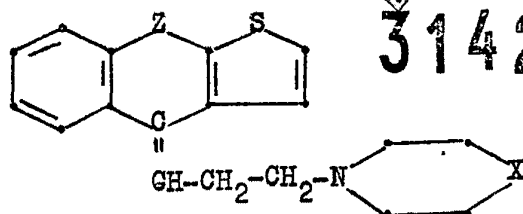
"Procedimiento para la obtención de derivados del  
4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno"

*Solicitante:* S A N D O Z, A.G.,  
entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con  
nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedi-  
miento para su producción.

La presente invención proporciona deri-  
vados de 4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno

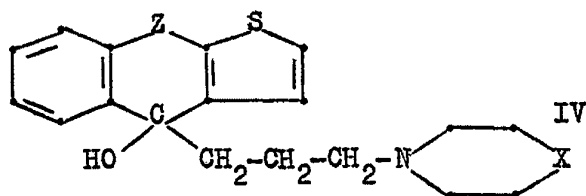
de fórmula I,



314209

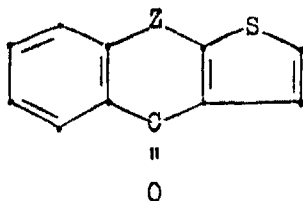
en la que Z significa el radical  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , X significa el radical  $\text{>CHOH}$ .

5. La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos I, en los que Z tiene el significado arriba indicado y X significa el radical arriba definido  $\text{>CHOH}$ , caracterizado porque se disocian los elementos de agua de un derivado de 4-hidroxi-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno de fórmula IV,
- 10.



15. en la que Z tiene el significado arriba indicado y X es un radical carbonilo cetalizado, mientras que simultáneamente se descetaliza cualquier radical carbonilo cetalizado presente, y a continuación se reduce el derivado 4-oxo-piperidino-propilidénico, producido mediante el procedimiento que antecede, con un hidruro de metal complejo en un medio disolvente inerte.
- 20.

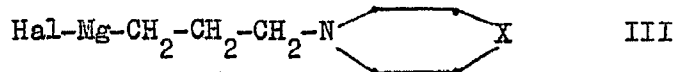
El compuesto de fórmula IV puede producirse mediante hidrólisis del producto de la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

314209

en la que Z tiene el significado arriba indicado, -  
 con un compuesto de Grignard de fórmula III



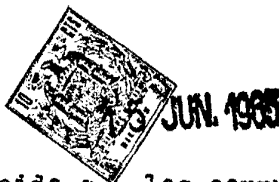
5. en la que X tiene el significado arriba indicado y  
 Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

- Un método ventajoso para producir los com-  
 puestos de fórmula IV consiste en añadir por gotas  
 una solución de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-  
 4-ona o el compuesto 9,10-dihidro correspondiente en  
 un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetra-  
 hidrofurano o éter dietílico a un compuesto orgánico  
 de magnesio halógeno, haluro (4,4-etileno-dioxipiperi-  
 dino)-propil-magnésico, seguidamente se disocia el ra-  
 10. dical etileno dioxi al mismo tiempo que se separan -  
 los elementos de agua del compuesto IV, regenerándose  
 el radical carbonilo, es decir la descetalización ocu-  
 15. rre espontáneamente, el compuesto 3-(4-oxo-piperidino)  
 -propilidénico resultante se reduce a continuación pe-  
 20. ra dar el derivado 3-(4-hidroxi-piperidino)-propilidé-  
 nico correspondiente, preferentemente con un hidruro  
 de metal complejo, por ejemplo borohidruro sódico, en  
 etanol a la temperatura de ebullición.

Los compuestos de fórmula I son compuestos  
 25. básicos; con ácidos orgánicos e inorgánicos forman -  
 sales estables las que son cristalinas a la tempera-  
 tura ambiente. Ejemplos de ácidos para la formación

314209

- 4 -



de sales de adición de ácido c. los compuestos de fórmula I o IV son: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, malónico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico y p-tolueno-sulfónico.

5. Los compuestos de fórmula I tienen propiedades sedativas y/o neurolépticas, por ejemplo un efecto potenciador de la narcosis y adrenolítico, una inhibición de las reacciones condicionales y emocionales y de la actividad motor. Otros efectos notados en los compuestos de fórmula I sometidos a ensayos son propiedades antidepresivas, histaminolíticas y anticolinérgicas. Se sugiere el uso de los compuestos de fórmula I en la terapia, especialmente como sedativos, neurolépticos y antisicóticos y en el tratamiento de condiciones de depresión síquica. Es adecuado administrar los compuestos en la forma de sus sales hidrosolubles, fisiológicamente toleradas.
- 10.
- 15.
20. Se sugiere el uso de los compuestos de fórmula I como productos farmacéuticos por sí mismos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para administrarse, por ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que son fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
25. para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
30. para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.



314209

Las preparaciones pueden además contener adecuados - agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

5. La presente invención proporciona además - 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.

10. Se ha encontrado que una unidad de dosificación adecuada es la de 30 a 900 mg administrada per os.

15. Son especialmente útiles como neurolépticas los compuestos 4- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxi-piperidino)-propilideno $\sqrt{9,10}$ -dihidro-4H-benzo $\sqrt{4,5}$ -ciclohepta $\sqrt{1,2-b}$ -tiófenos y 4- $\left\{ 3-\sqrt{4}-(2\text{-hidroxi-etil})\text{-piperacínil} \right\}$ -propilideno $\sqrt{9,10}$ -dihidro-4H-benzo $\sqrt{4,5}$ -ciclohepta $\sqrt{1,2-b}$ -tiófenos.

20. La 4H-benzo $\sqrt{4,5}$ -ciclohepta $\sqrt{1,2-b}$ -tiofen-4-ona ya conocida puede obtenerse del 9,10-dihidro-4H-benzo $\sqrt{4,5}$ -ciclohepta $\sqrt{1,2-b}$ -tiófenos calentando éste con N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono absoluto y en presencia de una cantidad catalítica - de peróxido dibenzoílico y luego calentando el producto de la reacción con una amina trialquílica.

25. Debe tenerse presente que todas las etapas de reacción aquí descritas se efectúan en forma - análoga para los compuestos en los que Z = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

30. En los siguientes Ejemplos no limitativos



15 JUN 1955

314209

todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y son sin corregir.

EJEMPLO 1 - 4- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxi-piperidino)-propilideno $\sqrt{7}$ -

9,10-dihidro-4H-benzo $\sqrt{4,5}$ ciclohepta $\sqrt{1,2-b}$ -

5. tiófeno.

a) 4-hidroxi-4- $\sqrt{3}$ -(4,4-etilenodioxi-piperidino)-propil $\sqrt{7}$ -  
-9,10-dihidro-4H-benzo $\sqrt{4,5}$ ciclohepta $\sqrt{1,2-b}$ tiófeno.

10. Se añaden a una temperatura de baño de 60<sup>o</sup> 0.2 cc de bromuro etilénico a una suspensión de 3.5 g de magnesio activado con yodo en 9 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de haberse iniciado la reacción se añade por gotas a la misma temperatura una solución
15. de 33.4 g de cetal 1-(3-cloropropil)-4-piperidona-etilénico (P.E. 121-125<sup>o</sup>/0.6 mm Hg) en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante 2 horas a 95<sup>o</sup> y después de enfriar a la temperatura ambiente se añade por gotas a
20. la mezcla una solución de 15,7 g de 9,10-dihidro-4H-benzo $\sqrt{4,5}$ ciclohepta $\sqrt{1,2-b}$ tiófen-4-ona en 120 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar durante 30 minutos a 95<sup>o</sup> se vierte la mezcla de la reacción en 300 cc de una solución de cloruro amónico al 20%, se
25. extrae tres veces con un total de 600 cc de éter, se secan los extractos sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se hierve el residuo viscoso en 150 cc de hexano, después de lo cual -
30. cristaliza el material. Después de recrystalizar en acetona/hexano se obtiene el 4-hidroxi-4- $\sqrt{3}$ -(4,4-eti-



lenodioxi-piperidino)-propil]-9,10-dihidro-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno puro con un P.F. de 133  
-134,5<sup>o</sup>.

b) 4-[3-(4-oxo-piperidino)-propilideno]-9,10-dihidro-

5. 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

Se calienta hasta ebullición al reflujo du-  
rante 10 horas una mezcla de 12,3 g de 4-hidroxi-4-[3-  
(4,4-etilenodioxi-piperidino)-propil]-9,10-dihidro-4H-  
10. benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, 180 cc de agua y  
40 cc de ácido clorhídrico 2N. Luego se añade a la -  
mezcla de la reacción una solución de hidróxido potás-  
sico al 40 % mientras se enfría con hielo hasta que se  
obtiene una fuerte reacción alcalina y se extrae la -  
15. base liberada varias veces con cloruro metilénico. Se  
lavan los extractos combinados con agua hasta neutro,  
se secan sobre sulfato sódico y se evapora el disolven-  
te a 15 mm Hg. El residuo, el 4-[3-(4-oxo-piperidino)-  
-propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-  
20. b]tiófeno bruto, se sigue trabajando como tal sin puri-  
ficación adicional.

c) 4-[3-(4-hidroxi-piperidino)-propilideno]-9,10-dihidro-  
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

25. Se añaden en porciones 4.2 g de borohidruro só-  
dico a una solución de 8.0 g de 4-[3-(4-oxopiperidino-  
propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-  
tiófeno en 100 cc de etanol absoluto al punto de ebulli-  
ción. Después de hervir la mezcla de la reacción al -  
30. reflujo durante 2 horas se descompone el exceso de -



314209

borohidruro sódico mediante la adición de una pequeña cantidad de acetona y metanol. Luego se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad a 15 mm Hg. Se recoge el residuo en agua y se extrae la mezcla de la reacción varias veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos combinados con agua hasta neutro, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad a 15 mm Hg.

Hidrocioruro: Se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico a una solución de la base arriba obtenida en acetona y luego se evapora la solución. Recristalizando el residuo dos veces en isopropanol/acetona se obtiene el hidrocioruro de 4-[3-(4-hidroxipiperidino)-propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno puro con una P.F. de 225,5-226,5° (descomposición).

La 4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tiofen-4-ona usada como material inicial se obtiene como sigue:

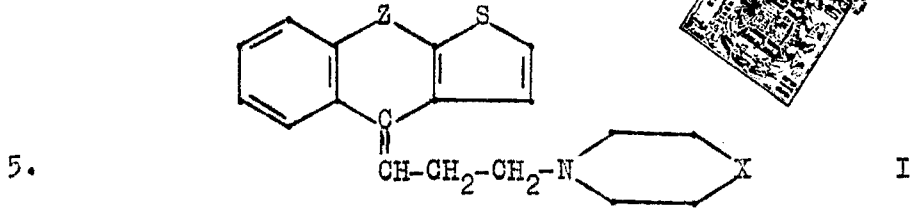
Se calienta hasta ebullición durante 4 horas una mezcla de 32.1 g de 9,10-dihidro-4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tiofen-4-ona, 26.7 g de N-bromosuccinimida y 0.3 g de peróxido benzóilico en 250 cc de tetracioruro de carbono absoluto. Después de enfriar a 50° se filtra la mezcla de la reacción a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se evapora el disolvente a 15 mm Hg. Luego se calienta el residuo oleoso resultante durante 2 horas mientras se agita juntamente con 200 cc de amina trietilica. Después de evaporar la amina trietilica no convertida se añaden 250 cc de cloruro metilénico al residuo y se lava la



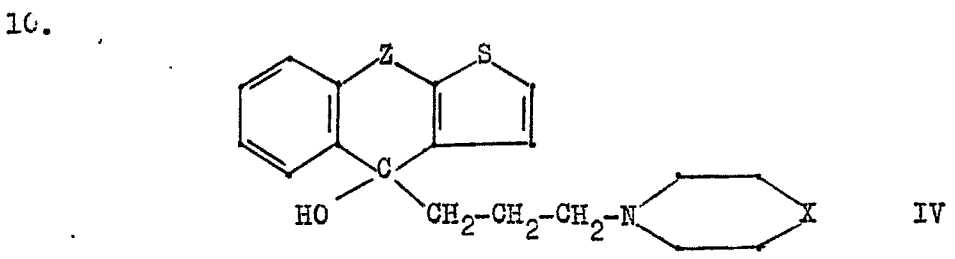
- solución resultante tres veces con ácido clorhídrico 2N y dos veces con agua. Después de secar la solución sobre sulfato magnésico se separa el disolvente a presión reducida. Luego se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la 4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tiófen-4-ona en forma de aceite a 173-180°/0.1mm Hg y cristaliza al enfriar. P.F. 109-110° después de recristalización en etanol.
- 5.

N O T A

10. 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.
15. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Suiza nº 7895/64 de 17 de junio de 1964 acogándose, 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL 4H-BENZO[4,5]-CICLOHEPTA[1,2-b]TIOFENO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
25. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del 4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófen, de fórmula I



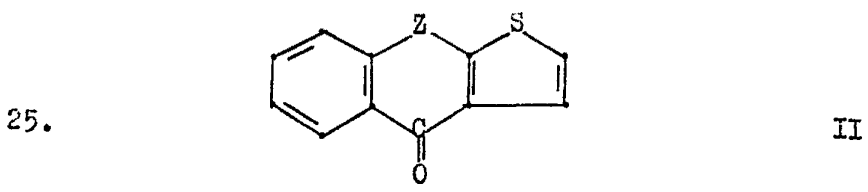
en la que Z es -CH=CH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, y X es el radical CHOH, caracterizado porque se disocian los elementos de agua de un derivado de 4-hidroxi-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono de fórmula IV.



15. en la que Z tiene el significado arriba indicado y X es un radical carbonilo cetalizado, mientras que simultáneamente se descetaliza cualquier radical carbonilo cetalizado presente,

2ª.- Procedimiento según la reivindicación

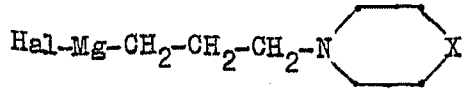
20. 1ª, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula IV mediante hidrólisis del producto de la reacción de un compuesto de fórmula II,



en la que Z tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, con un compuesto de Grignard de fórmula III.

30. III.

314209



III

en la que X significa un radical carbonilo cetalizado y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

5. 3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del 4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]-tiófeno, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

S A N D O Z , A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

