

SECCION	IIICA
CLASE	C
CLASE	07
SUBCLASE	D
	A.61
	K



PATENTE DE INVENCION  
=====

Case 100-3254./I  
3700/RA/HW.

389044

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados  
del benzocicloheptatiófeno.

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

=====

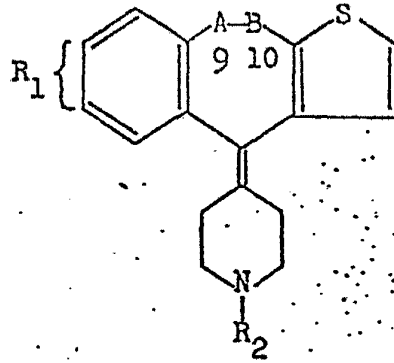
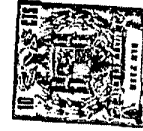
Esta invención se relaciona con derivados  
de benzocicloheptatiófeno.

De acuerdo con la invención, se proporcio-  
nan nuevos compuestos de fórmula I,

389044

- 2 -

100-3254 / I



I

en donde  $R_1$  es hidrógeno, halógeno, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

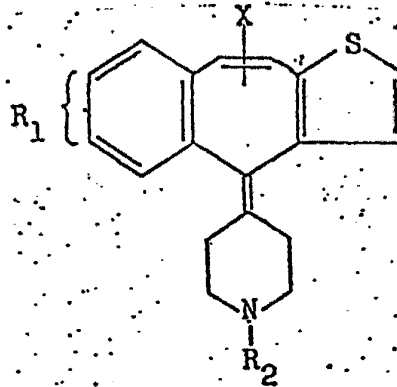
$R_2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

-A-B- es el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  o  $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ,

5 y sales de adición de ácido de los mismos.

Además, de acuerdo con la invención se obtiene un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

se hidroliza un compuesto de fórmula II,



II

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados,

10 y X se encuentra en la posición 9 ó 10 y es

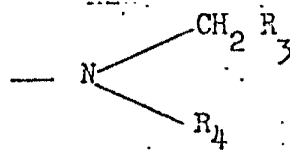
un radical  $-\text{OR}$ , en donde R es alquilo de

1 a 4 átomos de carbono,



o un radical de fórmula III,

389044



III

5

en donde  $R_3$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R_4$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el que no está ramificado en el átomo de carbono  $\alpha$ , o

10

$R_3$  y  $R_4$ , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, seleccionándose el heterociclo del grupo de heterociclos que contienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno, 1 átomo de nitrógeno y un hetero-átomo adicional seleccionado de oxígeno y azufre, y 1 átomo de nitrógeno y un átomo de nitrógeno substituído por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15

20



El compuesto de fórmula I resultante puede aislarse en forma de una base libre o como una sal de adición de ácido del mismo.

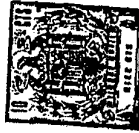
Son radicales  $R_1$  particularmente adecuados: hidrógeno, cloro, bromo y metoxi.

5 El símbolo X en la formula II convenientemente es el grupo butoxi terc., el radical dimetilamino, dietilamino o n-butilamino, y cuando X significa un heterociclo, éste puede ser, por ejemplo, el radical piperidina, piperacino, morfolino, pirrolidino o N-metilpiperacino.

10 El término "disolvente inerte" tal como se usa aquí significa un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

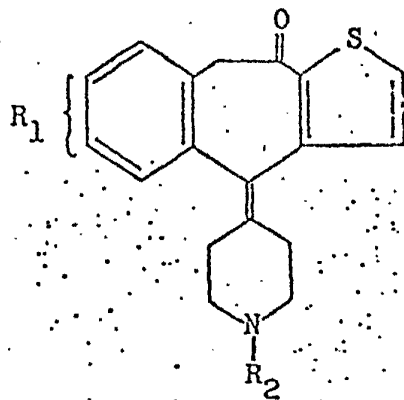
La producción de compuestos de fórmula I puede efectuarse, por ejemplo, calentando compuestos 15 de fórmula II en una solución ácida acuosa. La temperatura de reacción no es crítica. Una temperatura de reacción adecuada es de aprox. 50° a 100°C; la reacción se efectúa preferentemente a la temperatura del reflujo de la mezcla de la reacción.

20 Los ácidos adecuados son los ácidos inorgánicos acuosos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, y los ácidos orgánicos acuosos, por ejemplo ácido fórmico, acético, fumárico u oxálico.

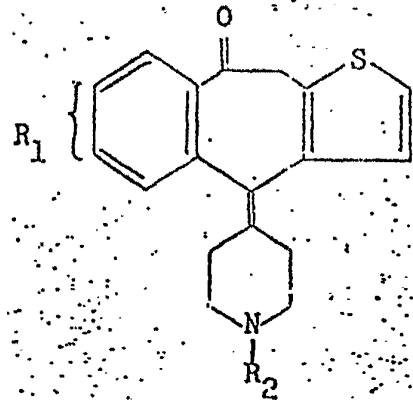


389044

La hidrólisis también puede efectuarse hidrolizando una mezcla de compuestos de fórmula II substituidos en la posición 9 con los compuestos correspondientes de fórmula II substituidos en la posición 10. Tal hidrólisis da por resultado una mezcla de isómeros de Ia y Ib,



Ia



Ib

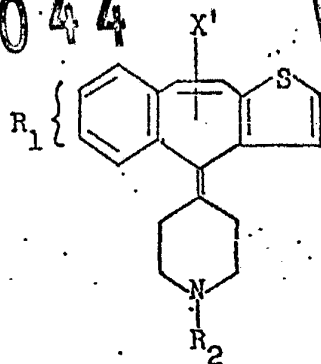
en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, y dichos isómeros pueden separarse en la forma usual, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de una sal, por ejemplo un fumarato, para proporcionar el isómero deseado.

Los compuestos de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción trabajada en la forma usual, p.ej. cromatográficamente.

Los compuestos de fórmula II también son nuevos.

Los compuestos de fórmula IIa,

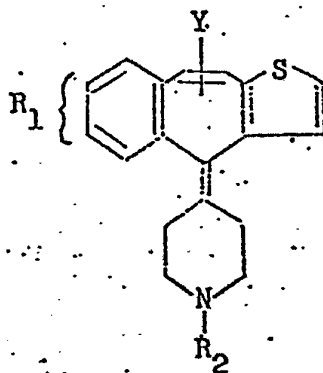
389044



IIa

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, y  $X'$  se encuentra en la posición 9 ó 10 y es un radical de fórmula III,

pueden obtenerse, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula V,



V

5 en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, e  $Y$  es cloro o bromo en la posición 9 ó 10,

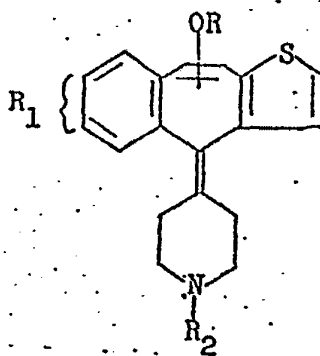
o una mezcla de un compuesto de fórmula V substituída en la posición 9, con un compuesto de fórmula V substituída en la posición 10, en presencia de un agente ligador de ácidos, p.ej. un hidruro o amida de metal alcalino, o un alcoholato de potasio, p.ej. butilato terc. de potasio, con el heterociclo conteniendo nitrógeno, saturado, o la amina correspondiente.

10



Esta reacción proporciona una mezcla de compuestos de fórmula IIa substituida en la posición 9, con compuestos de fórmula IIa substituida en la posición 10. Puede efectuarse una separación de acuerdo con métodos conocidos, pero esta separación no es necesaria; la mezcla trabajada generalmente se sigue elaborando como tal.

Los compuestos de fórmula IIb,



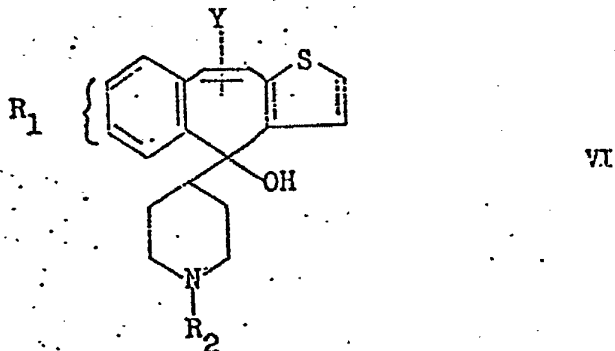
IIb

en donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, pueden producirse reaccionando compuestos de fórmula V con un alcoholato de potasio, preferentemente un exceso del mismo, si se desea en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un éter cíclico o de cadena abierta, tal como dioxano. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada.

Esta reacción también proporciona una mezcla de compuestos de fórmula IIb substituida en la posición 9, con compuestos de fórmula IIb substituida en la posición 10, cuya mezcla generalmente no se separa, sino que se sigue elaborando después del trabajado posterior de la mezcla de la reacción.



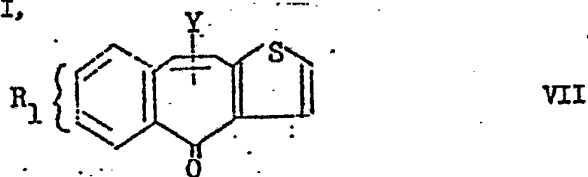
Los compuestos de fórmula V, que también son nuevos, pueden obtenerse deshidratando un compuesto de fórmula VI,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$  e Y tienen los significados arriba indicados.

La separación de agua puede efectuarse, por ejemplo, con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en etanol, o con un ácido orgánico fuerte, anhídrido acético o un haluro de ácido inorgánico como agente para separar agua. Sin embargo, la reacción se efectúa preferentemente con ácido bromhídrico en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un alcohol inferior.

Los compuestos de fórmula VI pueden producirse, por ejemplo, mediante la adición por gotas de una solución de un compuesto de fórmula VII,



en donde  $R_1$  e Y tienen los significados arriba indicados,



en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un éter de cadena abierta o cíclico, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, a un compuesto de fórmula VIII,

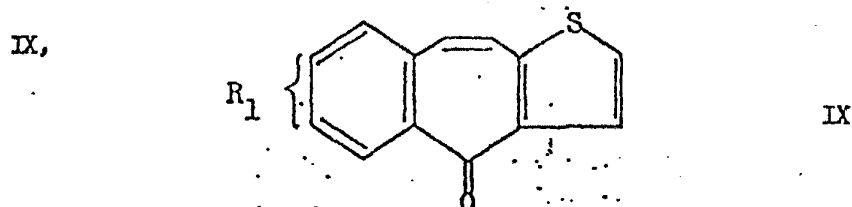


en donde  $\text{R}_2$  tiene el significado arriba indicado, y

5 Hal significa cloro, bromo o yodo,

en el mismo disolvente inerte en el que fué preparado, agitando la mezcla de la reacción convenientemente durante aprox. una hora y media, preferentemente a la temperatura ambiente, e hidrolizando a continuación. La hidrólisis puede efectuarse, por ejemplo, con una  
10 solución acuosa de cloruro de amonio, en frío.

Los compuestos de fórmula VII también son nuevos y pueden producirse, por ejemplo, clorando o bromando un compuesto de fórmula



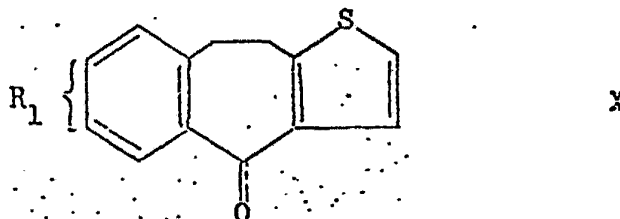
en donde  $\text{R}_1$  tiene el significado arriba indicado,  
para obtener los compuestos 9,10-dicloro o 9,10-dibromo correspon-  
15 dientes, y convirtiendo a continuación los compuestos resultantes en compuestos de fórmula VII bajo condiciones alcalinas, por ejemplo mediante reacción con una solución de hidróxido de potasio en un



389044

disolvente orgánico inerte, tal como metanol, o, por ejemplo, mediante calentamiento con una solución comercial de sodio o de hidróxido de potasio en presencia de un disolvente de alcohol inferior.

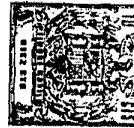
5 Los compuestos 9,10-dibromo arriba citados, obtenidos de los compuestos de fórmula IX, pueden obtenerse igualmente por ejemplo reaccionando un compuesto de fórmula X,



en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, con la cantidad estequiométrica de N-bromosuccinimida en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo alifático clorado tal como tetracloruro de carbono.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales no han sido descritos hasta ahora en la literatura. En ensayos farmacológicos, estos compuestos exhiben efectos múltiples y muy pronunciados y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.



389044

Así, los compuestos de fórmula Ia exhiben propiedades histaminolíticas específicas, tal como lo indica el ensayo de la toxicidad de la histamina en conejillos de indias. La especificidad del efecto histaminolítico de los compuestos de fórmula Ia queda  
5 indicada por los resultados del ensayo de la toxicidad de la serotonina y del ensayo de la toxicidad de la acetilcolina en conejillos de indias, porque no se ha encontrado propiedad alguna o solamente propiedades muy insignificantes de antagonismo a la serotonina y anticolinérgicas.

10 Las propiedades histaminolíticas predominan especialmente en los compuestos de fórmula Ia, en donde  $R_2$  es metilo, p.ej. en 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona y 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona. Debido a la propiedad  
15 arriba citada, el uso de estos compuestos está indicado en el tratamiento de enfermedades alérgicas que requieren un tratamiento histaminolítico específico.

Aparte de las propiedades histaminolíticas, los compuestos de fórmula Ib exhiben propiedades antagonistas de la serotonina y  
20 anticolinérgicas, tal como lo indican los resultados del ensayo de la toxicidad de la serotonina y del ensayo de la toxicidad de la acetilcolina en conejillos de indias. Por consiguiente, estos compuestos pueden describirse como antamíricos, a saber son activos contra las



389044

aminas biogénicas, y en el tratamiento de enfermedades alérgicas de  
orígenes diversos.

Para los usos arriba indicados, las dosis empleadas  
variarán naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de  
5 aplicación y la condición que se va a tratar. La dosificación diaria  
indicada fluctúa entre aprox. 0,5 y 10 mg, aplicados convenientemente  
en dosis divididas 2 a 3 veces por día en forma de dosis única, en  
donde la cantidad de compuesto de fórmula I fluctúa entre aprox.  
0,15 a 5 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

10 Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de  
sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales sales  
poseen el mismo orden de actividad como las bases libres y se prepa-  
ran fácilmente en la forma usual. Entre las formas de sal adecuadas  
se incluyen las sales de ácido mineral, tales como el clorhidrato,  
15 bromhidrato y sulfato, y las sales de ácido orgánico, tales como el  
fumarato, maleato, tartrato, metano-, etano- y benceno-sulfonato,  
citrato y malato.

La invención también proporciona una composición farma-  
cética que comprende como agente activo un compuesto de fórmula I  
20 o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, del  
mismo, en asociación con un diluyente o soporte farmacéuticamente  
aceptable.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las  
temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

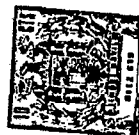


EJEMPLO 1: 4-(1-Metil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona.

Una mezcla de 24,6 g de base bruta de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y  
5 base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]tiófeno se disuelve en 250 cc de ácido clorhídrico  
2 normal, y la solución se calienta al reflujo durante 1 hora. La  
mezcla de la reacción se alcaliniza a continuación con una solución  
concentrada de sosa cáustica mientras se enfría a 20-25°, y la base  
10 precipitada se extrae en porciones con un total de 400 cc de cloro-  
formo. Los extractos combinados de cloroformo se lavan 3 veces con  
30 cc de agua cada vez, se secan sobre sulfato de sodio y se con-  
centran. El residuo se disuelve en 50 cc de cloroformo y se adsorbe  
sobre 1000 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo  
15 conteniendo 3 % de metanol. Los primeros 6 litros de material  
eluido se desechan, los siguientes 4 litros se concentran juntamente.  
Se obtiene como residuo un material aceitoso, consistiendo principal-  
mente de los dos isómeros 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y 4-(1-metil-4-  
20 piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona  
(véase el Ejemplo 2). La mezcla se separa disolviendo 19,7 g del  
residuo en 200 cc de isopropanol e hirviendo con 7 g de ácido  
fumárico. La mezcla de la reacción se deja luego cristalizar a  
temperatura ambiente durante aprox. 3 horas. El producto cristalino  
25 se filtra y se recrystaliza de una cantidad 30 veces mayor de etanol

389044

- 14 -



100-3254 / I

al 95 %. Se obtiene el fumarato de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona puro con un punto de descomposición de 197-199°.

El licor madre isopropanólico de la filtración se usa para el aislamiento de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona (Ejemplo 2).

La base se libera añadiendo 200 cc de agua a 7,4 g del fumarato y alcalinizando esto con solución de sosa cáustica 3 normal. La base se extrae en porciones con 150 cc de cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se lavan con 50 cc de agua, se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran mediante evaporación, y el residuo aceitoso se cristaliza mediante ebullición con 20 cc de etilacetato. Después de cristalizar durante la noche a 0-5°, el producto cristalino se separa mediante filtración y se seca. De este modo se obtiene la base pura de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un P.F. de 148-149°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{19}NO_3$ . Se averiguó la estructura mediante los espectros infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.

La mezcla de base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y de base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, usada como material inicial, puede producirse, por ejemplo, como sigue:

389044

- 15 -



100-3254 / I

Una mezcla de 129 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 214 g de N-bromosuccinimida, 1,2 g  
de peróxido de benzoino y 2000 cc de tetracloruro de carbono  
absoluto se hierve al reflujo con agitación durante 3 horas. Luego  
5 la mezcla aún caliente se filtra y el filtrado se concentra hasta un  
tercio de su volumen original. Después de dejar reposar a temperatura  
ambiente durante varias horas, el producto cristalino se separa  
mediante filtración y se seca. Este producto bruto se recristaliza de  
una cantidad 7 veces mayor de cloroformo. De este modo se obtiene la  
10 9,10-dibromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona  
pura con un P.F. de 134-135° (descomp.). El microanálisis concuerda  
con la fórmula  $C_{13}H_8Br_2OS$ . Se averiguó la estructura mediante el  
espectro de resonancia magnética nuclear.

Una mezcla de 70 g de 9,10-dibromo-9,10-dihidro-4H-  
15 benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 31,6 g de hidróxido de  
potasio y 3200 cc de metanol se calienta al reflujo con agitación  
durante 2 horas. La mezcla se agita luego a 0-5° durante aprox.  
4 horas, y el producto cristalino se separa mediante filtración.  
Después de recristalizar de una cantidad 100 veces mayor de metanol,  
20 se obtiene la 9,10-bromo-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona  
pura con un P.F. de 134-135°. El microanálisis concuerda con la  
fórmula  $C_{13}H_7BrOS$ . De acuerdo con el espectro de resonancia  
magnética nuclear el átomo de bromo se encuentra en la posición  
9 ó 10 (probablemente en la posición 10).



5 g de magnesio activado con yodo se cubren con una capa de 15 cc de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla se calienta hasta la temperatura de reflujo. A continuación se añaden 2 g de 1-metil-4-cloropiperidina recién destilada y unas cuantas gotas de 1,2-dibromoetano, con lo cual comienza la reacción de Grignard. Luego se añaden por gotas 22,8 g de 1-metil-4-cloropiperidina recién destilada, disuelta en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto, sin calentamiento, de tal modo que la mezcla hierva continuamente. Una vez finalizada la adición por gotas, la mezcla se hierve al reflujo durante 2 horas más, después de lo cual el magnesio queda prácticamente convertido en su totalidad. Una solución caliente de 30 g de 9(10)-bromo-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 160 cc de tetrahidrofurano absoluto se añade luego por gotas en el transcurso de 1 hora mientras se enfría a 20-25°. Después de agitar a 20-25° durante 1 hora y media, la mezcla de la reacción se vierte sobre una mezcla de 250 g de agua helada y 35 g de cloruro de amonio, y la base precipitada se extrae en porciones con un total de 600 cc de cloroformo. Las fases combinadas de cloroformo se lavan con 50 cc de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. Se obtiene como residuo la base bruta de 9(10)-bromo-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol, la que se sigue elaborando como tal.

Una solución de 51 g de 9(10)-bromo-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol bruto y 420 cc de una solución al 14 % de ácido bromhídrico en etanol se hierve al

389044

- 17 -



100-3254 / I

reflujo a una temperatura del baño de aceite de 100° durante 1 hora. La mezcla se concentra luego en vacío y el residuo se disuelve en 100 cc de agua. La solución se alcaliniza con una solución concentrada de sosa cáustica, después de lo cual se extrae la base precipitada

5 3 veces con 100 cc de cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se lavan con 50 cc de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 70 cc de cloroformo conteniendo 5 % de metanol y se adsorbe sobre 1000 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo

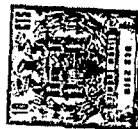
10 conteniendo 5 % de metanol. Los primeros 8 litros de producto eluido se desechan, los siguientes 4 litros se concentran juntamente mediante evaporación. Se obtiene un residuo de evaporación aceitoso, el que se disuelve mediante ebullición en 50 cc de isopropanol y se cristaliza durante la noche a 0-5°. Después de separar el producto

15 cristalino mediante filtración y de secar, se obtiene la base pura de 9(10)-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno con un P.F. de 149-150°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{18}BrNS$ . De acuerdo con el espectro de resonancia magnética nuclear el átomo de bromo se encuentra en la

20 posición 9 ó 10 (probablemente en la posición 10).

Una mezcla de 24,2 g de 9(10)-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, 160 cc de piperidina, 330 cc de dioxano absoluto y 14,6 g de butilato terc. de potasio se hierve al reflujo a una temperatura del baño de aceite de

25 130° mientras se agita durante 2 horas. La mezcla se enfría a



continuación, se filtra y se concentra mediante evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 300 cc de benceno, y esta solución se lava 3 veces con 50 cc de agua cada vez. Después de secar la solución de benceno sobre sulfato de sodio, ésta se concentra mediante evaporación en vacío. Se obtiene como residuo una mezcla de la base bruta, aceitosa de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y de la base de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, y esta mezcla se sigue elaborando como tal.

10 EJEMPLO 2: 4-(1-Metil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-10(9H)-ona.

El licor madre isopropanólico de la filtración del Ejemplo 1 se concentra mediante evaporación en vacío. Al residuo de la evaporación se le añaden 100 cc de agua y 6 g de potasa, y la base liberada se extrae en porciones con 200 cc de cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con 50 cc de agua y se secan sobre sulfato de sodio. Después de concentrar la solución de cloroformo, se obtiene un residuo aceitoso, el que se cristaliza mediante ebullición con 20 cc de etilacetato. Después de enfriar durante la noche a 0-5°, el producto se separa mediante filtración y se seca. De este modo se obtiene la base pura de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-10(9H)-ona con un P.F. de 152-153°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{19}NO_2$ . Se averiguó la estructura mediante los espectros infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.



El fumarato se produce disolviendo 8 g de la base pura con 3,2 g de ácido fumárico en 100 cc de etanol absoluto al punto de ebullición y dejando cristalizar la solución durante la noche a 0-5°. Después de filtrar y de secar, se obtiene el hidrogenfumarato puro de

5 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 192° (descomp.).

EJEMPLO 3: 4-(1-Etil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona.

Una mezcla de 43 g de la base bruta de 4-(1-etil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y de la base de 4-(1-etil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno se disuelve en 430 cc de ácido clorhídrico 3 normal, y la solución se mantiene a 90° durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se alcaliniza luego con una

10 solución concentrada de sosa cáustica mientras se enfría a 20-25°. La base precipitada se extrae en porciones con un total de 450 cc de cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se lavan 2 veces con 50 cc de agua cada vez, se secan sobre sulfato de sodio y se

15 concentran. El residuo se disuelve en 150 cc de cloroformo conteniendo 3 % de metanol y se adsorbe sobre 1000 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 3 % de metanol. Los primeros 5 litros de material eluido se desechan, los siguientes 4 litros se concentran juntamente. Se obtiene como residuo un

20 material aceitoso que consiste principalmente de los dos isómeros

25 4-(1-etil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-



9(10H)-ona y 4-(1-etil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona (Ejemplo 4). La mezcla se separa  
disolviendo 22 g del residuo aún caliente en 80 cc de etanol absoluto  
y añadiendo una solución caliente de 8,3 g de ácido fumárico en  
5 140 cc de etanol absoluto. La mezcla se deja cristalizar a tempera-  
tura ambiente durante 2 horas y el producto cristalino se separa  
luego mediante filtración.

El licor madre de la filtración se usa para el aisla-  
miento de 4-(1-etil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
10 [1,2-b]tiofen-10(9H)-ona (Ejemplo 4).

El producto cristalino se recrystaliza de 750 cc de  
etanol al 90 %, con lo cual se obtiene el hidrogenfumarato puro de  
4-(1-etil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-  
9(10H)-ona con un punto de descomposición de 231°. La base se libera  
15 suspendiendo 7,5 g del hidrogenfumarato en 30 cc de agua y  
alcalinizando la suspensión con una solución 3 normal de sosa  
cáustica. La base se extrae en porciones con un total de 60 cc de  
cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo/se lavan con 25 cc de agua,  
se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo de la  
20 evaporación aceitoso se disuelve con ebullición en 12 cc de etil-  
acetato, y la solución se deja cristalizar durante la noche a 0-5°.  
El producto cristalino se separa luego mediante filtración y se seca  
en vacío. De este modo se obtiene la base pura de 4-(1-etil-4-  
piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con  
25 un P.F. de 128-130°. El microanálisis concuerda con la fórmula



$C_{20}H_{21}NOS$  . Se averiguó la estructura mediante los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

La mezcla de base de 4-(1-etil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y base de 5 4-(1-etil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, usada como material inicial, puede producirse en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la producción de los compuestos 4-(1-metil-4-piperidilideno) correspondientes, usando 9(10)-bromo-4H-benzo[4,5]ciclohepta- 10 [1,2-b]tiofen-4-ona como material inicial, y usándose 1-etil-4-cloropiperidina en lugar de 1-metil-4-cloropiperidina.

La base de 4-(1-etil-4-piperidilideno)-9(10)-bromo-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, aislada como intermediario, tiene un P.F. de 130-132°.

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

El licor madre etanólico de la filtración del Ejemplo 3 se concentra mediante evaporación en vacío. Al residuo se le añaden 80 cc de agua, y éste se alcaliniza con una solución 3 normal de 20 sosa cáustica. La base precipitada se extrae en porciones con un total de 80 cc de cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se lavan con 25 cc de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo de la evaporación se disuelve con ebullición en 13 cc de isopropanol, y la solución se deja cristalizar durante la 25 noche a 0-5°. El producto cristalino se separa luego mediante

389044

- 22 -



100-3254/I

filtración y se seca. De este modo se obtiene la base pura de  
4-(1-etil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-  
10(9H)-ona con un P.F. de 113-115°. El microanálisis concuerda con  
la fórmula  $C_{20}H_{21}NO$ . Se averiguó la estructura mediante los  
5 espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

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

Una mezcla de 23,5 g de base bruta de 9-butoxi terc.-  
4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y  
10 base de 10-butoxi terc.-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]tiofeno se disuelve a 50° en 235 cc de ácido clor-  
hídrico 3 normal. Esta solución se hierve luego al reflujo a una  
temperatura del baño de aceite de 130° durante media hora. La mezcla  
de la reacción se enfría luego a temperatura ambiente y se alcaliniza  
15 con una solución concentrada de sosa cáustica. La base precipitada se  
extrae en porciones con 300 cc de cloroformo. Los extractos combina-  
dos de cloroformo se lavan con 100 cc de agua, se secan sobre sulfato  
de sodio y se concentran. El residuo de la evaporación se disuelve en  
200 cc de cloroformo conteniendo 3 % de metanol y se adsorbe sobre  
20 500 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo con-  
teniendo 3 % de metanol. Los primeros 2 litros de material eluido  
se desechan, los siguientes 1,5 litros se concentran juntamente. Se  
obtiene como residuo un material aceitoso, que consiste principal-  
mente de los dos isómeros 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
25 [4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y 4-(1-metil-4-

389044

23 -



100-3254/I

piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona  
(véase el Ejemplo 6). La mezcla se separa disolviendo 15 g del  
residuo en 45 cc de isopropanol y añadiendo una solución caliente de  
5,65 g de ácido fumárico en 130 cc de isopropanol. La solución de la  
5 reacción se deja luego cristalizar durante la noche a 40°. El  
producto cristalino se filtra con succión y se recristaliza de una  
cantidad 30 veces mayor de etanol absoluto. Se obtiene así el  
fumarato puro de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un punto de descomposición  
10 de 197-199°.

El licor madre isopropanólico de la filtración se usa  
para el aislamiento de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona (Ejemplo 6).

La mezcla de base de 9-butoxi terc.-4-(1-metil-4-  
15 piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y base de  
10-butoxi terc.-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiófeno, usada como material inicial, puede producirse, por  
ejemplo, como sigue:

Una mezcla de 30 g de base de 9(10)-bromo-4-(1-metil-4-  
20 piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, producida en  
la forma descrita en el Ejemplo 1, 300 cc de dioxano y 18,1 g de  
butilato terc. de potasio se agita a 20-22° durante 21 horas. La  
mezcla de la reacción se filtra a continuación y el filtrado se con-  
centra en vacío. Al residuo se le añaden 300 cc de benceno y la  
25 solución se lava 3 veces con 40 cc de agua cada vez. La solución de



389044

benceno se seca luego sobre sulfato de sodio y se concentra. Se  
 obtiene como residuo una mezcla de la base bruta, aceitosa, de  
 9-butoxi terc.-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
 [1,2-b]tiófen y base de 10-butoxi terc.-4-(1-metil-4-  
 5 piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen, la que se  
 sigue elaborando como tal.

EJEMPLO 6: 4-(1-Metil-4-piperidilideno)-4H-  
 benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona.

El licor madre isopropanólico de la filtración del-

10 Ejemplo 5 se concentra en vacío. Al residuo de la evaporación se le  
 añaden 100 cc de agua, y esto se alcaliniza con una solución con-  
 centrada de sosa cáustica. La base precipitada se extrae en porciones  
 con 90 cc de cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con  
 30 cc de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se  
 15 obtiene una base aceitosa, la que se cristaliza de 25 cc de iso-  
 propanol. Después de enfriar durante la noche, el producto cristalino  
 se separa mediante filtración y se seca. De este modo se obtiene la  
 base bruta de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
 [1,2-b]tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 152-153°.

20 EJEMPLO 7: 6-Cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-  
 benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona.

Una mezcla de 47 g de base de 6-cloro-4-(1-metil-4-  
 piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen y  
 base de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-  
 25 benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen se disuelve a 50° en 470 cc de



389044

ácido clorhídrico 2 normal, y la solución se mantiene a 90° durante 1 hora y media. La mezcla de la reacción se enfría a continuación y se alcaliniza con una solución concentrada de sosa cáustica. La base libre se extrae en porciones con un total de 300 cc de cloroformo.

5 Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene como residuo una base aceitosa, que consiste principalmente de los dos isómeros 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-

10 tiofen-10(9H)-ona. La mezcla se separa disolviendo 48 g de la base aceitosa en 200 cc de etanol absoluto al punto de ebullición, filtrando y añadiendo una solución caliente de 13,3 g de ácido fumárico en 200 cc de etanol absoluto. El fumarato que cristaliza espontáneamente se deja reposar durante varias horas y luego se

15 separa mediante filtración a 20°. El licor madre se usa para el aislamiento de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona en el Ejemplo 8. El fumarato bruto se suspende luego en 200 cc de dimetilformamida, se filtra y se lava con benceno. De este modo se obtiene el fumarato de

20 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona, el que se convierte en la base como sigue: 9 g del fumarato se suspenden en 50 cc de agua, y esta suspensión se alcaliniza con una solución 3 normal de sosa cáustica. La base libre se extrae en porciones con cloroformo. Los extractos combinados se

25 lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en



3890.44

vacío. El residuo de la evaporación aceitoso se disuelve en cloro-  
 formo y se adsorbe sobre 250<sup>g</sup> de gel de sílice. La elución se efectúa  
 con cloroformo conteniendo 3 % de metanol. Los primeros 2 litros de  
 material eluido se desechan, los siguientes 0,5 litros se concentran  
 5 separadamente. El residuo de la evaporación cristalino se  
 recristaliza de una cantidad 2 veces mayor de etilacetato. De este  
 modo se obtiene la base pura de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-  
 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un P.F. de  
 152-153° (descomp.). El microanálisis concuerda con la fórmula  
 10  $C_{19}H_{18}ClNOS$ . La estructura se averiguó mediante los espectros  
 infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

La mezcla de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-  
 piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y 6-cloro-4-  
 (1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
 15 [1,2-b]tiofeno, requerida como material inicial, se produce como  
 sigue a partir de 6-cloro-9,10-dibromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-  
 ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona:

Una mezcla de 26 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo-  
 [4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 260 cc de tetracloruro de  
 20 carbono absoluto, 39 g de N-bromosuccinimida y 0,5 g de peróxido de  
 dibenzoilo se calienta al reflujo durante 4 horas y media. La  
 suspensión se enfría a continuación y se deja cristalizar durante la  
 noche a 0-5°. El producto cristalino se separa mediante filtración y  
 se suspende en 65 cc de etanol absoluto. El producto cristalino se  
 25 separa a continuación mediante filtración y se lava con una gran

389044

- 27 -



100-3254/I

cantidad de agua. Después de secar a 60° en vacío, se recristaliza de una cantidad 20 veces mayor de cloroformo/éter de petróleo (1:1). De este modo se obtiene la 6-cloro-9,10-dibromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona pura con un punto de des-

5 composición de 147-149°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{13}H_7Br_2ClOS$ .

Una mezcla de 28,5 g de 6-cloro-9,10-dibromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 320 cc de metanol y 11,8 g de hidróxido de potasio se hierve al reflujo

10 durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfría a continuación, se le añaden 320 cc de agua, y los cristales se separan mediante filtración. El producto cristalino se lava con una gran cantidad de agua y se seca en vacío a 60°. A continuación se recristaliza de una cantidad 20 veces mayor de tetrahydrofurano. De este modo se obtiene

15 la 9(10)-bromo-6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona pura con un P.F. de 198-200°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{13}H_6BrClOS$ . La estructura se averiguó mediante los espectros de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.

3,33 g de magnesio activado con yodo se cubren con una

20 capa de 10 cc de tetrahydrofurano absoluto, y se añaden aprox. 3 cc de una solución de 18,3 g de 4-cloro-1-metilpiperidina recién destilada en 30 cc de tetrahydrofurano absoluto. La reacción de Grignard comienza mediante la adición de unas cuantas gotas de 1,2-dibromoetano. Luego se le añade por gotas al magnesio la solución

25 restante de 4-cloro-1-metilpiperidina, de tal modo que la mezcla de



389044

la reacción hierva continuamente sin calentamiento externo. Una vez finalizada la adición por gotas, la mezcla se hierve al reflujo durante 1 hora y media, después de lo cual el magnesio queda prácticamente disuelto en su totalidad. La mezcla de la reacción se diluye a continuación con 40 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría a 10°. Luego se añaden en porciones a 10-15° 22,3 g de 9(10)-bromo-6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en el transeurso de 1 hora con enfriamiento. La mezcla se agita luego a 10-15° durante 2 horas y se vierte sobre una mezcla de 20 g de cloruro de amonio y 150 g de hielo. La base precipitada se extrae en porciones con un total de 160 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene como residuo la base bruta, aceitosa de 9(10)-bromo-6-cloro-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol, la que se sigue elaborando como tal.

Una mezcla de 31 g de base bruta de 9(10)-bromo-6-cloro-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol y 120 cc de ácido bromhídrico al 14 % se calienta al reflujo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se concentra luego en vacío. Al residuo de la evaporación se le añaden 100 cc de agua y esto se alcaliniza con una solución concentrada de sosa cáustica. La base precipitada se extrae en porciones con 250 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo de la evaporación se disuelve en 50 cc de cloroformo y se adsorbe sobre 500 g de gel de sílice.



# 389044

La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 3 % de metanol. Los primeros 4 litros de material eluido se desechan, los 3 litros siguientes se concentran juntamente. El residuo de la evaporación se recristaliza de una cantidad 10 veces mayor de etilacetato. De este modo se obtiene la base pura de 9(10)-bromo-6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno con un P.F. de 193-195°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{17}BrClNS$ . La estructura se averiguó mediante los espectros de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.

Una mezcla de 47,5 g de base de 9(10)-bromo-6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, 650 cc de dioxano, 325 cc de piperidina y 26,2 g de butilato terc. de potasio se hierve al reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfría a continuación, se filtra y se concentra en vacío. El residuo de la evaporación se disuelve en 600 cc de benceno. La solución se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene como residuo una mezcla de base bruta, aceitosa de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófeno y base de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, la que se sigue elaborando como tal.

EJEMPLO 8: 6-Cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-10(9H)-ona.

El licor madre etanólico del fumarato del Ejemplo 7 se concentra en vacío. El residuo de la evaporación se suspende en agua,

389044 - 30 -

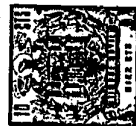


100-3254 / I

se alcaliniza con una solución 3 normal de sosa cáustica, y la base libre se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. El residuo de la evaporación se disuelve en cloroformo, se adsorbe sobre 250 g de gel de sílice, y la elución se efectúa con cloroformo conteniendo 3 % de metanol. Los primeros 900 cc de material eluido se desechan, los siguientes 400 cc se concentran separadamente. El residuo se recrystaliza de una cantidad 6 veces mayor de isopropanol. De este modo se obtiene la base pura de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 168-169°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{18}ClNOS$ . La estructura se averiguó mediante los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

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

Una mezcla de 99 g de base bruta de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno se hierve al reflujo en 990 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante media hora, con lo cual cristaliza un clorhidrato. Después de dejar reposar durante la noche a 0-5°, el clorhidrato se separa mediante succión y se suspende en 500 cc de agua. La suspensión se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica, y la base libre se extrae en porciones con un total de 600 cc de cloroformo. Después de lavar con agua y de secar



con sulfato de sodio, la solución de cloroformo se concentra en vacío. El residuo es una base aceitosa, bruta, la que consiste principalmente de los dos isómeros 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona.

Los dos isómeros se separan disolviendo 85,7 g de la base bruta al punto de ebullición en 700 cc de isopropanol y añadiendo una solución caliente de 29 g de ácido fumárico en 500 cc de isopropanol. El fumarato que cristaliza espontáneamente se deja reposar durante varias horas a temperatura ambiente, después de lo cual se separa mediante filtración y se lava con 200 cc de isopropanol. El licor madre se usa para el aislamiento de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona (Ejemplo 10). El fumarato se recrystaliza de una cantidad once veces mayor de etanol/agua 8:1. De este modo se obtiene el fumarato puro de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un P.F. de 214-216° (descomp.). La base se libera suspendiendo 27 g del fumarato en 100 cc de agua y alcalinizando esta suspensión con amoníaco 3 normal. La base libre se extrae con 200 cc de cloroformo. El extracto se adsorbe directamente sobre 500 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 5 % de metanol. Los primeros 0,9 litros de producto de elución se desechan, los siguientes 0,9 litros se concentran separadamente. El residuo de la evaporación, aceitoso, se recrystaliza de una cantidad 2 veces mayor de etilacetato/éter de petróleo 1:1.



De este modo se obtiene la base pura de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un P.F. de 117-119° (descomp.). El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{21}H_{23}NO$ . La estructura se determinó con los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

La mezcla de base de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, usada como material inicial, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa 4-cloro-1-isopropil-piperidina en lugar de 4-cloro-1-metil-piperidina.

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

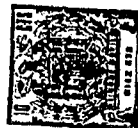
El licor madre isopropanólico del fumarato en el Ejemplo 9 se concentra en vacío. El residuo de la evaporación se suspende en 300 cc de agua y se alcaliniza con una solución concentrada de sosa cáustica. La base se extrae en porciones con un total de 800 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. El residuo de la evaporación se disuelve en cloroformo y se adsorbe sobre 1000 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 5 % de metanol. Los primeros 2,4 litros de producto de elución se desechan, los siguientes 1,5 litros se concentran. Se obtiene como residuo una base aceitosa. El hidrogenfumarato se produce disolviendo 16,9 g de la base con 6,1 g de ácido fumárico en 85 cc de



etanol absoluto al punto de ebullición, y dejando cristalizar esta solución durante la noche a 0-5°. El hidrogenfumarato se separa mediante filtración y se recrystaliza de una cantidad 16 veces mayor de etanol al 95 %. De este modo se obtiene el hidrogenfumarato puro de 4-(1-isopropil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 225-226° (descomp.). El micro-análisis concuerda con la fórmula  $C_{21}H_{23}NOS.C_4H_4O_4$ . La estructura se determinó con los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

10 EJEMPLO 11: 4-(1-n-Butil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona.

Una mezcla de 47 g de base bruta de 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno se disuelve en 470 cc de ácido clorhídrico 2 normal a aprox. 40°, y la solución se agita a 90° durante 30 minutos. A continuación la solución de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica mientras se enfría. La base precipitada se extrae en 20 porciones con un total de 600 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene como residuo una mezcla de base bruta, aceitosa de 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y base de 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-25 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona. Los dos isómeros se



separan disolviendo 45 g de la base bruta al punto de ebullición en 150 cc de isopropanol y añadiendo una solución caliente de 15 g de ácido fumárico en 750 cc de isopropanol. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 2 horas, el fumarato bruto precipitado se separa mediante filtración. El licor madre isopropanólico se usa para el aislamiento de 4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona en el Ejemplo 12. El fumarato bruto se suspende en 200 cc de agua y se alcaliniza con amoníaco 3 normal. La base libre se extrae en porciones con un total de 200 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. El residuo de la evaporación se disuelve en cloroformo y se adsorbe sobre 500 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 2,5 % de metanol. Los primeros 1000 cc de producto de elución se desechan, los siguientes 600 cc se concentran separadamente. Se obtiene como residuo una base aceitosa. 8 g de esta base aceitosa se disuelven al punto de ebullición junto con 3,2 g de ácido málico en 60 cc de isopropanol, y la solución se deja cristalizar durante la noche a 0-5°. La sal se separa mediante filtración y se seca en vacío a 70-80°. De este modo se obtiene el hidrogenmaleato puro de 4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un P.F. de 188-190° (descomp.). El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{22}H_{25}NO_5$ . La estructura se determinó mediante el espectro de resonancia magnética nuclear.



La mezcla de base de 4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y base de 4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, usada como material inicial, puede obtenerse, por ejemplo, como sigue:

Una solución de 133 cc de cloruro de tionilo en 150 cc de benceno se añade por gotas al punto de ebullición en el transcurso de 45 minutos a una mezcla de 241 g de 1-n-butil-4-piperidinol y 1200 cc de benceno. La mezcla de la reacción se hierve luego al reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el clorhidrato precipitado se separa mediante filtración y se disuelve en 370 cc de agua. La solución se alcaliniza con 190 cc de solución concentrada de sosa cáustica mientras se enfría, y la base libre se extrae en porciones con un total de 700 cc de cloruro de metileno. Los extractos combinados se secan sobre potasa y se concentran en vacío a 50°. El residuo líquido se destila 2 veces en vacío sobre una columna de Vigreux. De este modo se obtiene la base pura de 1-n-butil-4-cloro-piperidina que destila a 95-100°/14 mm de Hg. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{9}H_{18}ClN$ .

El procedimiento se continúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa 1-n-butil-4-cloro-piperidina en lugar de 4-cloro-1-metil-piperidina.



EJEMPLO 12: 4-(1-n-Butil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona.

El licor madre isopropanólico del fumarato del Ejemplo 11 se concentra en vacío. El residuo de la evaporación se suspende en 300 cc de agua y se alcaliniza con amoníaco 3 normal. La base libre se extrae en porciones con un total de 300 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo de la evaporación se disuelve en cloroformo y se adsorbe sobre 500 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 2 % de metanol. Los primeros 2,2 litros de producto de elución se desechan, los siguientes 0,6 litros se concentran separadamente. El residuo de la evaporación se recrystaliza 2 veces de una cantidad 3 veces mayor de isopropanol. De este modo se obtiene la base pura de 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 104-105°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{22}H_{25}NOS$ . La estructura se determinó mediante los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 13: 7-Cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona.

Una mezcla de 35 g de base bruta, aceitosa de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno se disuelve en 350 cc de ácido clorhídrico 2 normal a 40°, y la solución de la

389044

- 37 -



100-3254/1

reacción se agita a una temperatura interna de 90° durante media hora. La solución se alcaliniza luego con solución concentrada de sosa cáustica a 20° con enfriamiento, y la base libre se extrae en porciones con un total de 400 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene como residuo de la evaporación una base aceitosa que consiste principalmente de los dos isómeros 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-10(9H)-ona. Los isómeros se separan disolviendo el residuo de la evaporación al punto de ebullición en 200 cc de etanol absoluto y añadiendo lentamente una solución caliente de 9 g de ácido oxálico en 200 cc de etanol absoluto con agitación. El oxalato que cristaliza espontáneamente se deja reposar durante 3 horas a 0-5°, después de lo cual se separa mediante filtración. El licor madre del oxalato se usa para el aislamiento de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona (Ejemplo 16). El oxalato bruto se suspende en 150 cc de agua y se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica. La base libre se extrae con 50 cc de cloroformo. La fase de cloroformo se adsorbe sobre 500 g de gel de sílice. Los primeros 1000 cc de producto de elución se desechan, los siguientes 1400 cc se concentran separadamente mediante evaporación. El residuo cristalino se recrystaliza 2 veces de una cantidad 4 veces mayor de isopropanol. De este modo se obtiene la base pura de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-



ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 150-151°.

El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{18}ClNO$ .

La estructura se determinó mediante los espectros infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.

5 La mezcla de base de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, usada como material inicial, puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
10 [1,2-b]tiofen-4-ona en lugar de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona. La base de 9(10)-bromo-7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, formada como intermediario en el transcurso de la reacción, tiene  
15 un P.F. de 147-149°.

EJEMPLO 14: 7-Cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona.

El licor madre etanólico del oxalato del Ejemplo 13 se concentra en vacío. El residuo se suspende en 100 cc de agua y se  
20 alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica. La base libre se extrae con 50 cc de cloroformo. La fase orgánica se adsorbe sobre 250 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 3 % de metanol. Los primeros 1400 cc de producto de elución se desechan, los siguientes 600 cc se concentran separada-  
25 mente. El residuo cristalino se recrystaliza de una cantidad 5 veces



mayor de etilacetato/éter de petróleo 1:1. De este modo se obtiene la base pura de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un P.F. de 192-194°

(descomp.). El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{18}ClNO_2$ .

5 La estructura se determinó mediante los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 15: 6-Bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona.

Una mezcla de 15,4 g de base bruta de 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno se disuelve en 155 cc de ácido clorhídrico 2 normal, y la solución se mantiene a 90° durante media hora. La solución se alcaliniza luego con solución 3 normal de sosa cáustica mientras se enfría, y la base libre se extrae en porciones con un total de 320 cc de benceno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene como residuo una base aceitosa, que consiste principalmente de los dos isómeros 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona. Los isómeros se separan disolviendo el residuo de la evaporación en una pequeña cantidad de cloroformo y adsorbiendo sobre 500 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 25 2 % de metanol. Los primeros 4 litros de producto de elución se

389044<sup>40</sup>

100-3254 / I

desechan, la primera fracción que sigue de 0,4 litros de producto de elución se usa para el aislamiento de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona en el Ejemplo 16. La segunda fracción que sigue de 1,4 litros de producto de elución se concentra. El residuo cristalino se recristaliza 2 veces de una cantidad 6 veces mayor de isopropanol. De este modo se obtiene la base pura de 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 172-173°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{18}BrNOS$ . La estructura se determinó mediante los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

La mezcla de base de 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, usada como material inicial, se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa 6-bromo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en lugar de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona.

La base de 6,9(10)-dibromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, formada como intermediario en el transcurso de la reacción, tiene un P.F. de 185-186°.



389044

EJEMPLO 16: 6-Bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona.

La primera fracción de la elución en el Ejemplo 15 se concentra y se adsorbe sobre una cantidad 25 veces mayor de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 2% de metanol. Los primeros 300 cc de producto de elución se desechan, los siguientes 80 cc se concentran separadamente. El residuo de la evaporación sólido se recrystaliza de una cantidad 3 veces mayor de etilacetato. De este modo se obtiene la base pura de 6-bromo-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona con un P.F. de 143-146° (descomp.). El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{19}H_{18}BrNOS$ . La estructura se determinó mediante los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 17: 7-Metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona.

Una mezcla de 10 g de base bruta de 7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno se disuelve en 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal, y la solución se mantiene a 90° durante media hora. La solución se alcaliniza a continuación con una solución 3 normal de sosa cáustica mientras se enfría, y la base libre se extrae en porciones con un total de 200 cc de benceno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. Se obtiene como residuo una base



389044 100-3254 / 1

aceitosa, que consiste principalmente de los dos isómeros 7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona y 7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona. Los isómeros se separan

5 disolviendo el residuo de la evaporación en una pequeña cantidad de cloroformo y adsorbiendo sobre 500 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 2 % de metanol. Los primeros 5 litros de producto de elución se desechan, la siguiente fracción primera de 0,5 litros de producto de elución se usa para el aisla-

10 miento de 7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(10H)-ona en el Ejemplo 18. La segunda fracción siguiente de 2 litros de producto de elución se concentra. El residuo cristalino se recristaliza 2 veces de una cantidad 10 veces mayor de isopropanol. De este modo se obtiene la base pura

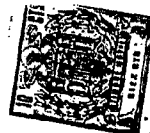
15 de 7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona con un P.F. de 157-158°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{20}H_{21}NO_2S$ . La estructura se determinó con los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

La mezcla de base de 7-metoxi-4-(1-metil-4-

20 piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y base de 7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, requerida como material inicial, se produce como sigue:

Una solución de 27,6 g de ácido 4-metoxi-ftalaldehídico,

25 36 g de 2-tenil-dietilfosfonato y 55 cc de dimetilformamida se



389044

añade por gotas en el transcurso de aprox. 10 minutos a una suspensión de 18,5 g de metilato de sodio en 55 cc de dimetilformamida, con lo cual la temperatura interna sube a 30-35°. La mezcla de la reacción se agita luego a 20-25° durante 30 minutos, después de lo

5 cual se vierte sobre 1700 g de hielo. La solución acuosa se lava con 100 cc de benceno, y el pH de la solución se ajusta luego a aprox. 2 con ácido clorhídrico 3 normal. El ácido precipitado se separa mediante filtración a 0-5° y se seca en vacío. El producto se re-

10 cristaliza luego de una cantidad 7 veces mayor de benceno. De este modo se obtiene el ácido 4-metoxi-2-[2-(2-tienil)vinil]benzoico puro con un P.F. de 170-172°. El microanálisis concuerda con la fórmula  $C_{14}H_{12}O_3S$ . La estructura se determinó mediante el espectro de resonancia magnética nuclear.

15 15,6 g de fósforo rojo y 12 cc de ácido yodhídrico acuoso al 57 % se añaden a una solución calentada hasta 70° de 13 g de ácido 4-metoxi-2-[2-(2-tienil)vinil]benzoico y 325 cc de ácido acético glacial, y la mezcla se hierve luego al reflujo durante

20 25 minutos. La mezcla de la reacción se vierte luego sobre una mezcla de 500 g de hielo y 300 cc de cloruro de metileno. Después de filtrar, la fase orgánica se separa, se lava primero con 150 cc de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene como residuo ácido 4-metoxi-2-[2-(2-tienil)etil]benzoico bruto, el que se sigue elaborando como tal.



389044

Una mezcla de 16,2 g de ácido 4-metoxi-2-(2-(2-tienil)-etil]benzoico bruto, 80 cc de xileno y 67 g de ácido polifosfórico se hierve al reflujo durante 2 horas con agitación. La mezcla de la reacción se vierte a continuación sobre 300 g de hielo. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae en porciones con un total de 300 cc de benceno. Las fases orgánicas combinadas se lavan primero con 200 cc de una solución saturada de sosa y luego con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene como residuo un líquido viscoso, pardo, el que se destila en alto vacío. El producto destila a 155-170°/0,04 mm de Hg. Se efectúa la purificación ulterior disolviendo 2,6 g del destilado en una pequeña cantidad de cloroformo y adsorbiendo sobre 250 cc de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo. Los primeros 480 cc de producto de elución se desechan, los siguientes 900 cc se concentran separadamente. Se obtiene como residuo la 9,10-dihidro-7-metoxi-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, pura, aceitosa. La estructura se determinó mediante el espectro del espectrógrafo de masa.

Una mezcla de 15 g de 9,10-dihidro-7-metoxi-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 300 cc de tetracloruro de carbono absoluto, 24,1 g de N-bromosuccinimida y 0,5 g de peróxido de dibenzolilo se hierve al reflujo durante 2 horas con agitación. Después de dejar reposar durante la noche a 0-5°, el producto cristalino se separa mediante filtración, se lava con 70 cc de tetracloruro de carbono y se suspende en 100 cc de etanol absoluto a 0-5°. El producto se separa luego mediante filtración y se lava



383044

con aprox. 500 cc de agua. Después de secar se obtiene la 9,10-dibromo-9,10-dihidro-7-metoxi-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona bruta, la que se sigue elaborando como tal.

Una mezcla de 16,7 g de 9,10-dibromo-9,10-dihidro-7-metoxi-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 250 cc de metanol y 7 g de hidróxido de potasio se calienta al reflujo durante 1 hora con agitación. El producto cristalino se separa mediante filtración a temperatura ambiente, se lava con 50 cc de metanol y a continuación con 500 cc de agua. Después de secar a 70° en vacío, se obtiene la 9(10)-bromo-7-metoxi-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona pura con un P.F. de 182-184°. La estructura se determinó mediante el espectro del espectrógrafo de masa.

Aproximadamente la décima parte de una solución de 10,1 g de base de 4-cloro-1-metilpiperidina y 40 cc de tetrahydrofurano absoluto se añade a una mezcla de 1,83 g de magnesio y 5 cc de tetrahydrofurano absoluto. Se añaden unas gotas de 1,2-dibromoetano, con lo cual comienza la reacción de Grignard. La solución de 4-cloro-1-metilpiperidina restante se añade luego por gotas al magnesio de tal modo que la mezcla de la reacción hierva continuamente sin calentamiento externo. La mezcla se hierve luego al reflujo durante 1 hora y media más. Después de diluir con 300 cc de tetrahydrofurano absoluto, se añaden 12,2 g de 9(10)-bromo-7-metoxi-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona a 10° en el transcurso de aprox. 20 minutos, y la mezcla se agita a continuación a 10° durante 1 hora y media más. La mezcla de la reacción se vierte luego



sobre 500 g de hielo conteniendo 50 g de cloruro de amonio. La base se extrae en porciones con un total de 500 cc de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene como residuo la base de

5 9(10)-bromo-7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol, bruta, aceitosa, la que se sigue elaborando como tal.

Una mezcla de 17,5 g de base bruta de 9(10)-bromo-7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-

10 tiofen-4-ol y 250 cc de ácido bromhídrico al 14,5 % en isopropanol se hierve al reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentra luego en vacío. El residuo se disuelve en 1000 cc de agua, se alcaliniza con amoníaco 3 normal, y la base libre

15 extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo de la evaporación se disuelve en una pequeña cantidad de cloroformo y se adsorbe sobre 500 g de gel de sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo

20 2 % de metanol. Los primeros 3 litros de producto de elución se desechan, los siguientes 4 litros se concentran separadamente. Se obtiene como residuo la base de 9(10)-bromo-7-metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofeno, pura, aceitosa. La estructura se determinó mediante los espectros de resonancia magnética nuclear y del espectrógrafo de masa.

25 Una mezcla de 10 g de base de 9(10)-bromo-7-metoxi-4-



(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono,  
60 cc de piperidina, 120 cc de dioxano y 5,6 g de butilato terc. de  
potasio se hierve al reflujo durante 4 horas. La mezcla de la  
reacción se filtra a continuación y el filtrado se concentra en vacío.  
5 El residuo de la evaporación se disuelve en 150 cc de benceno. Esta  
solución se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se con-  
centra. Se obtiene como residuo una mezcla de base de 7-metoxi-4-  
(1-metil-4-piperidilideno)-9-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiófono, bruta, aceitosa, y base de 7-metoxi-4-(1-metil-4-  
10 piperidilideno)-10-piperidino-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono,  
cuya mezcla se sigue elaborando como tal.

EJEMPLO 18: 7-Metoxi-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-9(1OH)-ona.

La primera fracción de la elución del Ejemplo 17 se  
15 concentra y se adsorbe sobre una cantidad 25 veces mayor de gel de  
sílice. La elución se efectúa con cloroformo conteniendo 2 % de  
metanol. Los primeros 400 cc de producto de elución se desechan, los  
siguientes 100 cc se concentran separadamente. El residuo de la eva-  
poración sólido se recrystaliza de una cantidad 2 veces mayor de  
20 etilacetato. De este modo se obtiene la base pura de 7-metoxi-4-  
(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-  
9(1OH)-ona con un P.F. de 170-172° (descomp.). El microanálisis  
concuerta con la fórmula  $C_{20}H_{21}NO_2S$ . La estructura se determinó  
mediante los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

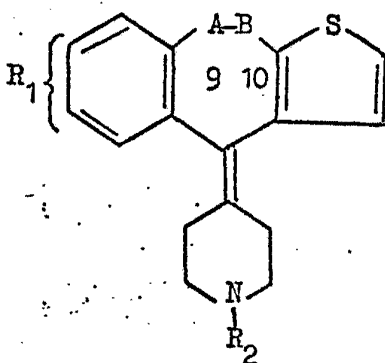
389044



N O T A

5 Descrita suficientemente la naturaleza del in-  
veto, 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 solicitudes  
de patente presentadas en Suiza, con los números y fechas  
siguientes: 3598/70 de 11 de marzo de 1970 y 11593/70  
10 de 31 de julio de 1970, acogiéndose por lo tanto, a los  
beneficios que conceden los Convenios Internacionales en  
vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido  
invento y por lo que se solicita Patente de Invención por  
20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención  
15 de derivados del benzocicloheptatiófono; caracterizándose  
por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de deriva-  
dos del benzocicloheptatiófono, de fórmula I,



I

25

en donde R es hidrógeno, halógeno, ó alcoxí de 1 a 4 ato-

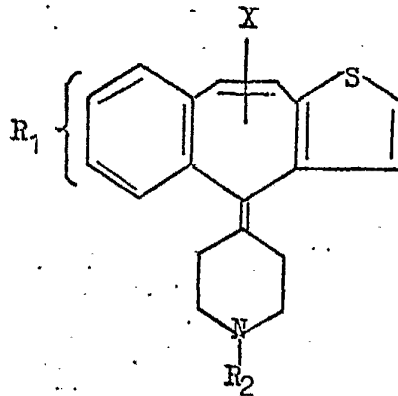
389044



mos de carbono, R<sub>2</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y -A-B- es el grupo -CH<sub>2</sub>-CO- ó -CO-CH<sub>2</sub>-, caracterizado porque:

se hidroliza un compuesto de fórmula II,

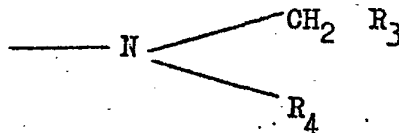
5



II

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, y X se encuentra en la posición 9 ó 10 y es un radical -OR, en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó un radical de fórmula III,

10.



III

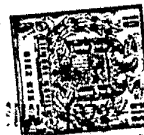
20

en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el que no está ramificado en el átomo de carbono α, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, seleccionándose el heterociclo del grupo de heterociclos que contienen

25.

1 ó 2 átomos de nitrógeno, 1 átomo de nitrógeno y un hetero-

389044



-átomo adicional seleccionado de oxígeno y azufre, y 1 átomo de nitrógeno y un átomo de nitrógeno substituido por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 2.- Procedimiento para la obtención de derivados del benzocicloheptatiófeno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de cincuenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 JUN. 1973

SANDOZ A.G.

I. GOMEZ ACEBO Y ROBERTO  
Por el Encargado L. Gesta Encargado