



NO. DE COFD / AB1K

418859

PATENTE DE INVENCION  
Case 100-3850  
3700-RA/HP

*Memoria Descriptiva*  
*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4H-BENZO  
[ 4,5 ]CICLOHEPTA [ 1,2-b ]TIOFENO.

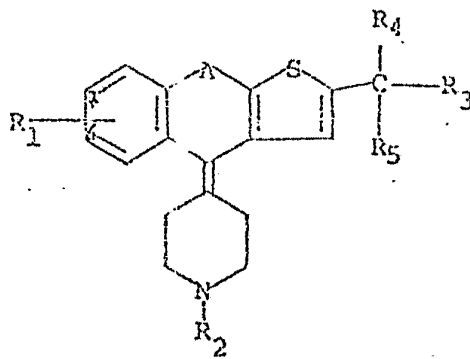
-----  
*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basi-  
lea, Suiza.

-----  
La presente invención se relaciona con derivados  
de 4H-benzo [ 4,5 ]ciclohepta [ 1,2-b ]tiofeno según pro-  
ducidos por el procedimiento e).

La presente invención proporciona compuestos de  
fórmula I,

5

**POOR  
QUALITY**



I

en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o cloro en la posición 6 ó 7 de la estructura del anillo,

R<sub>2</sub> es alquilo inferior,

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior,

5

R<sub>4</sub> es hidrógeno o hidroxilo, y

R<sub>5</sub> es hidrógeno, o, cuando R<sub>4</sub> es hidroxilo, también significa alquilo inferior, o

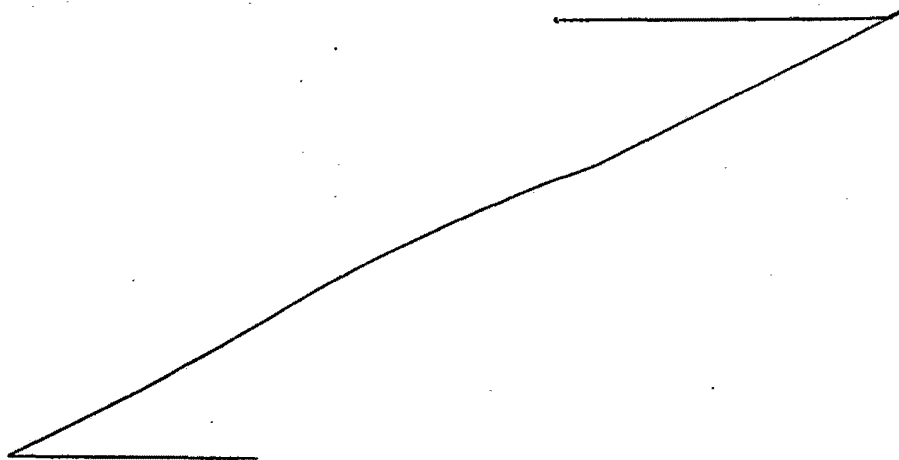
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntas son oxígeno, y

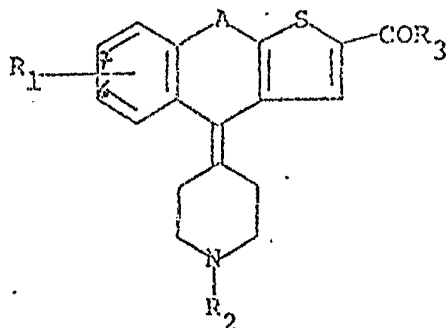
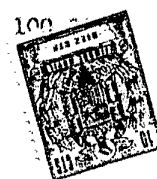
A es etileno o vinileno.

10

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

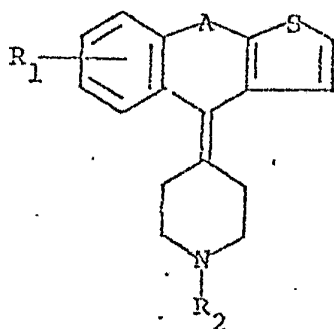
a) se produce un compuesto de fórmula Ia,





Ia

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados  
arriba indicados,  
mediante acilación de un compuesto de fórmula II,

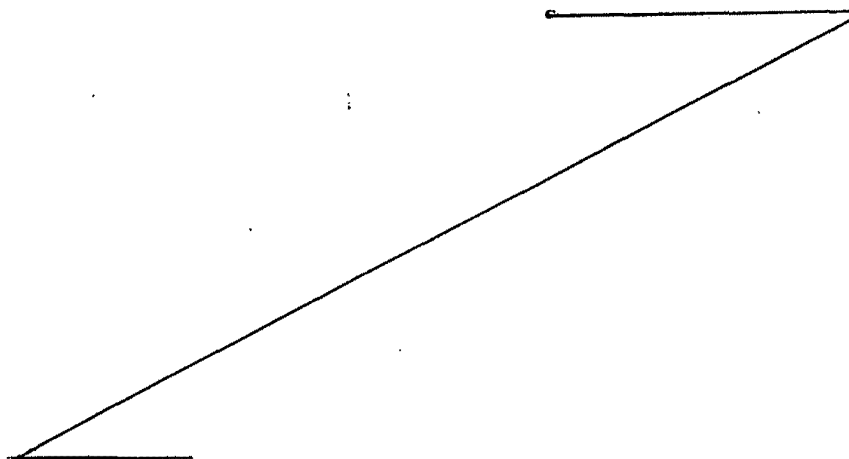


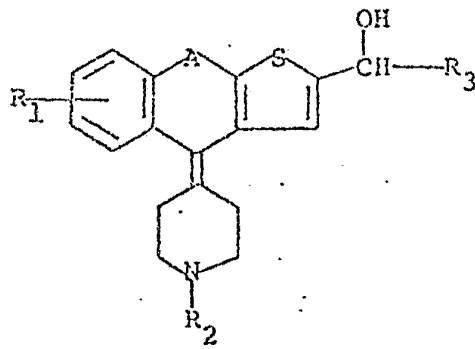
II

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

5

o b) se produce un compuesto de fórmula Ib,



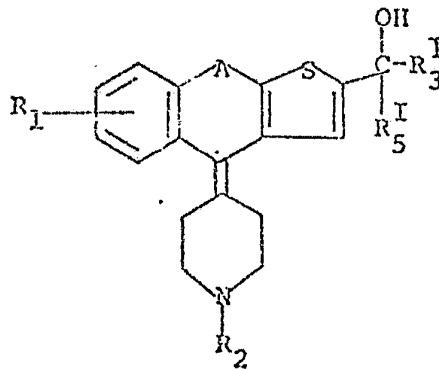


Ib

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados arriba indicados,

mediante reducción de un compuesto de fórmula Ia,

o c) se produce un compuesto de fórmula Ic,



Ic

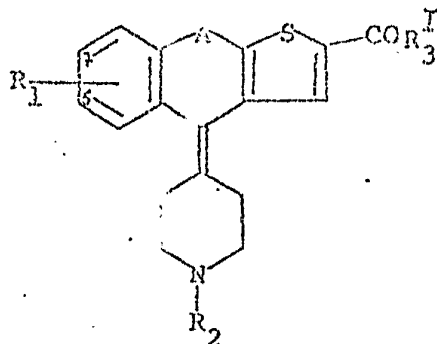
5

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

$R_3^I$  es alquilo inferior, y

$R_5^I$  es alquilo inferior,

mediante reacción de un compuesto de fórmula Id,



Id

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3^I$  y A tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto organometálico de fórmula III,



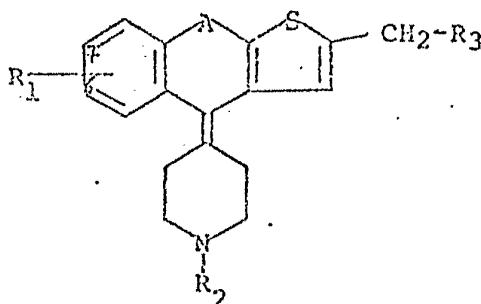
en donde  $R_5^I$  tiene el significado arriba indicado, y

Z es litio, o un radical de halógeno-magnesio  $-MgX$ ,

en donde X es cloro, bromo o yodo,

e hidrólisis del producto de la reacción,

o d) se produce un compuesto de fórmula Ie,



Ie

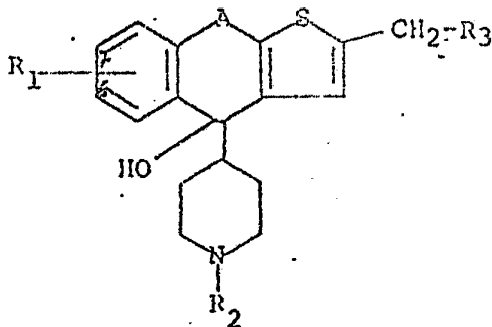


en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados arriba indicados,

mediante reducción de un compuesto de fórmula Ia,

o e) se produce un compuesto de fórmula Ie mediante des-

5 hidratación de un compuesto de fórmula IV,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados arriba indicados.

El grupo alquilo inferior  $R_2$  preferentemente tiene de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente es metilo. Cuando  $R_3$  es alquilo inferior, a saber  $R_3^I$ , éste preferentemente contiene de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Cuando  $R_5$  es alquilo inferior, a saber  $R_5^I$ , éste preferentemente contiene de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

La expresión "inferior" cuando se usa en la presente Memoria en relación con un radical conteniendo carbono y cuando no se define particularmente, preferentemente se refiere a hasta 4 átomos de carbono.



La acilación de un compuesto de fórmula II de acuerdo con la variante a) del procedimiento puede efectuarse en forma conocida, p.ej. mediante reacción de un compuesto de fórmula II con un haluro de ácido o anhídrido de ácido de un ácido de fórmula V,



V

5 en donde  $R_3$  tiene el significado arriba indicado, o con el ácido de fórmula V en forma libre en presencia de un agente de condensación ácido. Así, p.ej., puede dejarse reaccionar un compuesto de fórmula II con un ácido de fórmula V o un  
10 anhídrido del mismo, en presencia de un ácido fuerte, p.ej. ácido fosfórico, sulfúrico o polifosfórico. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura elevada, p.ej. a una temperatura desde aprox. 40 hasta 150°C, preferentemente 50 a 150°C. La reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, p.ej. un disolvente de hidrocarburo, tal  
15 como benceno, tolueno, xileno y tetralina o metilencloruro. Alternativamente, puede reaccionarse un compuesto de fórmula II en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, p.ej. tricloruro de aluminio o tetracloruro de estannio, con una cantidad  
20 preferentemente de 1 a 2 veces mayor de un haluro de ácido o anhídrido de ácido de un ácido de fórmula V, bajo las condiciones de reacción de una reacción de Friedel-Crafts. La reacción puede efectuarse, p.ej. en un disolvente orgánico inerte, tal como  
25 disulfuro de carbono o tetracloroetano. La reacción puede efectuarse a una temperatura preferentemente desde 20 hasta 100°C. Cuando se



desea producir un compuesto de fórmula Ia, en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, puede reaccionarse un compuesto de fórmula II con una mezcla de cloruro de hidrógeno y monóxido de carbono en lugar de un haluro de formilo, de acuerdo con el método de Gattermann/Koch, p.ej. en presencia de tricloruro de aluminio o cloruro cuproso. Alternativa-  
mente, los compuestos de fórmula II pueden formarse en forma conocida de acuerdo con el método de Vilsmeier y Haack, usando una formamida substituida, p.ej. dimetilformamida, formilmetil-anilina o formilpiperidina, y oxiclорuro de fósforo.

La reducción de acuerdo con la invención de un compuesto de fórmula Ia de acuerdo con la variante b) del procedimiento puede efectuarse, p.ej., con un hidruro de metal o metaloide, p.ej. en un disolvente inerte, p.ej. un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano. Los siguientes son ejemplos de hidruros adecuados: hidruros de aluminio complejos, tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil-aluminio, hidruros de trialcoxi-litio y aluminio o dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sodio, o hidruros de boro, tales como diborano o borohidruro de litio, o preferentemente borohidruro de sodio usado en un medio acuoso o en una mezcla de agua y un alcohol inferior, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando se desea producir un compuesto de fórmula Ib, en donde A es un grupo etileno, la reducción también puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica. La hidrogenación puede efectuarse, p.ej., en presencia de un catalizador de paladio



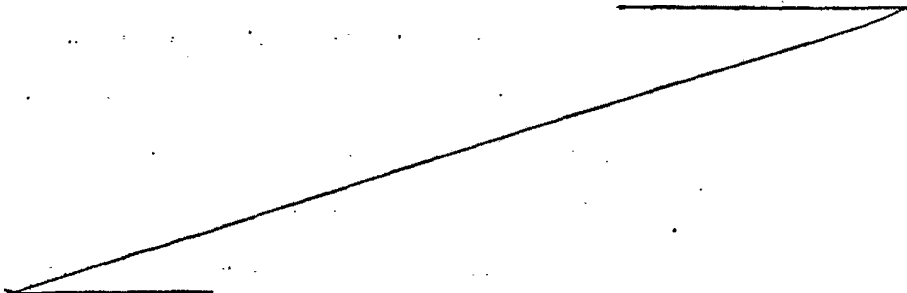
o un catalizador de óxido de platino. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte, p.ej. acetato de etilo, un alcohol inferior, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metanol o etanol, convenientemente en presencia de un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico. La presión de la reacción convenientemente es una presión de hidrógeno de 1 a 10 atmósferas. La temperatura de la reacción puede ser de apr. 20 a 100°C.

La variante c) del procedimiento de la invención puede efectuarse preferentemente en un disolvente orgánico adecuado para reacciones de Grignard o de alquilo-litio, p.ej. un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, o un hidrocarburo aromático tal como benceno. La temperatura de la reacción puede ser de -20 a +80°C, preferentemente de +20 a +50°C. La hidrólisis del complejo organometálico formado como intermediario puede efectuarse en forma conocida, p.ej. con una solución acuosa de cloruro de amonio.

La reducción de un compuesto de fórmula Ia de acuerdo con la variante d) del procedimiento puede efectuarse de acuerdo con los métodos usuales para la reducción del grupo carbonilo al grupo  $-CH_2-$ . Los procedimientos de reducción adecuados son, p.ej., la reducción de acuerdo con Clemmensen, o el método de acuerdo con Wolff-Kishner y modificaciones del mismo. Así, p.ej., un compuesto de fórmula Ia puede reducirse de acuerdo con Clemmensen con cinc amalgamado/ácido clorhídrico, convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo aromático



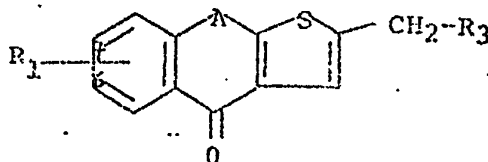
tal como tolueno, o un disolvente miscible con agua, p.ej. un alcohol inferior, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, ácido acético, o un éter tal como dioxano. Alternativamente, un compuesto de fórmula Ia puede convertirse primero en una hidrazona del mismo de acuerdo con Wolff-Kishner, y esta hidrazona puede a continuación tratarse con una base fuerte, p.ej. un alcoholato o hidróxido de metal alcalino, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. La reducción según Wolff-Kishner se efectúa preferentemente de acuerdo con la variante del procedimiento de Huang-Minlon, p.ej. mediante reacción de un compuesto de fórmula Ia con hidrato de hidracina en presencia de un hidróxido de metal alcalino y un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, convenientemente de alto punto de ebullición, p.ej. un poli-alcohol preferentemente de hasta 1 a 6 átomos de carbono, tal como glicol di- o trietilénico. La temperatura de reacción inicial convenientemente es desde aprox. 50 hasta 150°C, y luego la mezcla de la reacción se calienta convenientemente hasta una temperatura desde aprox. 200 a 250°C después de separar el agua resultante mediante destilación. De acuerdo con otro método puede reaccionarse primero un compuesto de fórmula Ia de acuerdo con el método descrito en Chem. Ind. 1964, 153 con preferentemente para-tosilhidracina para obtener la tosilhidrazona correspondiente, y ésta puede a continuación reducirse con borohidruro de sodio.





La separación de agua de un compuesto de fórmula IV de acuerdo con la variante e) del procedimiento puede efectuarse en forma conocida para alcoholes análogos, p.ej. mediante acción de un agente separador de agua adecuado sobre un compuesto de fórmula IV. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte. Los siguientes son ejemplos de agentes para separar agua: los ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes, p.ej. ácido clorhídrico concentrado/ácido acético glacial, ácido trifluoroacético o ácido bencenosulfónico, o un anhídrido de ácido o haluro de ácido, p.ej. anhídrido de ácido acético o cloruro de tionilo. La separación de agua se efectúa preferentemente a una temperatura desde aprox. 0° hasta 100°C.

Los compuestos iniciales de fórmula IV, usados en la variante e) del procedimiento, pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de una cetona de fórmula VI,



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y A tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de Grignard de fórmula VII,

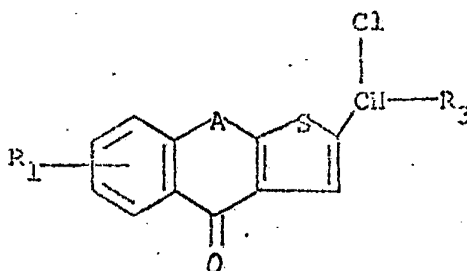


en donde R<sub>2</sub> y X tienen los significados arriba indicados, e hidrólisis del complejo resultante. La reacción se efectúa



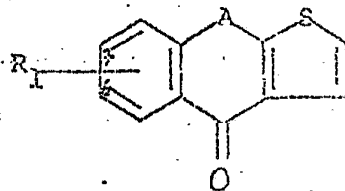
preferentemente en un disolvente orgánico adecuado para una  
reacción de Grignard, p.ej. un éter tal como éter dietílico o  
tetrahidrofurano. La hidrólisis del complejo organometálico  
formado como intermediario puede efectuarse en forma conocida,  
5 p.ej. con una solución acuosa de cloruro de amonio.

Un compuesto de fórmula VI puede obtenerse, p.ej.,  
mediante reducción de un compuesto de fórmula VIII,



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y A tienen los significados arriba indicados.  
La reducción de un compuesto cloroalquílico de fórmula VIII puede  
10 efectuarse, p.ej., con cloruro estannoso o facultativamente  
cloruro cuproso en un medio ácido, p.ej. en presencia de ácido  
clorhídrico, y facultativamente en un disolvente orgánico inerte,  
preferentemente un disolvente miscible con agua, p.ej. dioxano o  
etanol, a una temperatura preferentemente desde aprox.  
15 temperatura ambiente hasta 80°C.

Un compuesto de fórmula VIII puede obtenerse, p.ej.,  
mediante cloroalquilación de un compuesto de fórmula IX,



IX



en donde  $R_1$  y A tienen los significados arriba indicados, p.ej. dejando reaccionar una mezcla de un compuesto de fórmula IX y un aldehído de fórmula X,

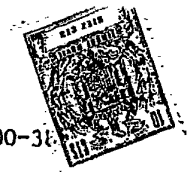


5 en donde  $R_3$  tiene el significado arriba indicado, o un polímero del mismo en una solución ácida, p.ej. ácido fosfórico, acético o clorhídrico acuoso, convenientemente mientras se pasa gas de cloruro de hidrógeno, o en una solución de ácido clorhídrico concentrado, a una temperatura convenientemente desde aprox.  $-20$  hasta  $+80^\circ\text{C}$ , preferentemente  $-10$  a  $+15^\circ\text{C}$ .

10 Un compuesto de fórmula II usado como material inicial en la variante a) del procedimiento puede producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula VII bajo condiciones de reacción de Grignard como las arriba mencionadas, y el compuesto resultante puede a continuación  
15 deshidratarse bajo condiciones análogas a las descritas con relación con la variante e) del procedimiento.

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

Los compuestos de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse en forma conocida. Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional y viceversa.  
25



418859

Los ácidos adecuados para la formación de sales de adición de ácido incluyen los ácidos clorhídrico, fumárico, oxálico, acético, sulfúrico y fosfórico.

5 Los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos. Particularmente exhiben propiedades deprimentes centrales demostradas por los experimentos usuales con ratones.

10 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes deprimentes centrales. Una dosificación diaria adecuada indicada es de aprox. 150 a aprox. 300 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene desde aprox. 30 hasta aprox. 150 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

15 Además, los compuestos exhiben propiedades analgésicas demostradas por los experimentos usuales con ratones.

20 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes analgésicos. Para este uso, una dosis diaria indicada es de aprox. 50 a aprox. 500 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene desde aprox. 12 a aprox. 250 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos exhiben además propiedades anticolinérgicas, demostradas por una inducción de un efecto de midriasis en ratones y un antagonismo hasta los efectos de la oxotremorina.



Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes anticolinérgicos. Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 80 hasta aprox. 150 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única conteniendo desde aprox. 20 hasta aprox. 75 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

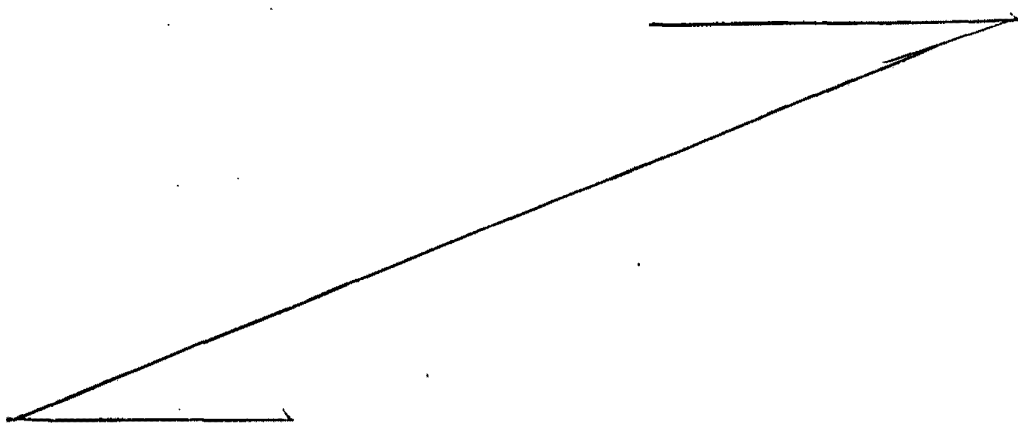
Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de adición de sal/de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma convencional. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, p.ej., en forma de una solución o una cápsula.

$R_1$  se encuentra preferentemente en la posición 6.

$R_1$  preferentemente es hidrógeno. A preferentemente es etileno.

En una clase de compuestos  $R_4$  y  $R_5$  juntas son oxígeno.

Un compuesto preferido es: 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona.

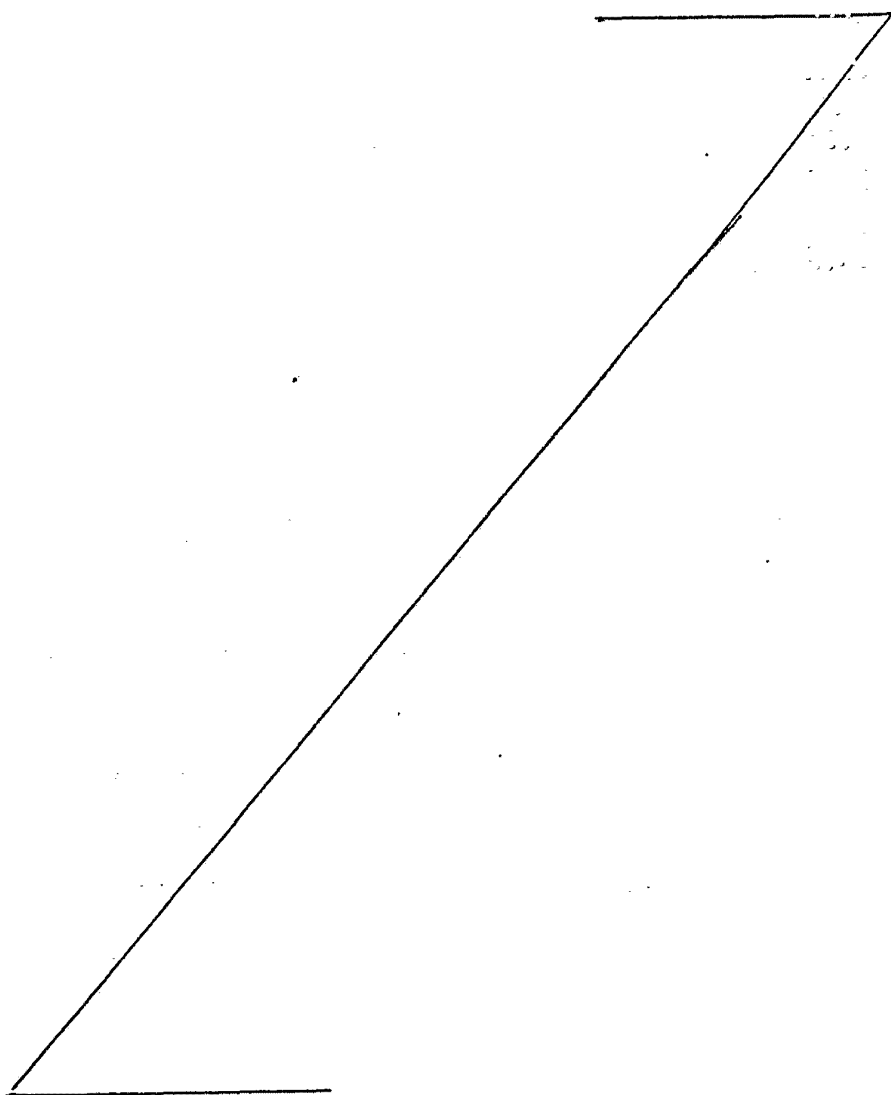




En otra clase de compuestos  $R_4$  es hidroxil. Un compuesto preferido es: 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-( $\alpha,\alpha$ -dimetilmetanol).

En otra clase de compuestos A es etileno y  $R_4$  y  $R_5$  juntas son hidrógeno.

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



418859

100-38



EJEMPLO 1: 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona  
[variante a) del procedimiento]

25 cc de ácido fosfórico al 85 % se añaden por gotas  
5 en el transcurso de 30 minutos, sin enfriamiento, a una suspensión  
de 50,0 g de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno en 250 cc de anhídrido acético.  
Una vez finalizada la reacción exotérmica, la solución resultante  
se agita a 125 a 130° durante 4 horas, se enfría y se vierte lenta-  
10 mente dentro de 2 litros de agua helada. Después de la adición de  
600 cc de cloruro de metileno, se ajusta el pH de la mezcla a 12  
con una solución concentrada de sosa cáustica, la fase orgánica se  
separa y la solución acuosa se extrae nuevamente con cloruro de  
15 metileno. Los extractos combinados se lavan con agua hasta que  
queden neutros, se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente  
se separa mediante evaporación. Después de recrystalizar 2 veces de  
acetona, el compuesto del título resultante tiene un P.F. de  
170-172°.

EJEMPLO 2: 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
20 [4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno-2-carboxaldehído

17,5 g de oxiclорuro de fósforo se añaden por gotas  
a 0 a 5° en el transcurso de 45 minutos a una solución de 16,0 g  
de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]tiofeno en 100 cc de dimetilformamida. La mezcla  
25 de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y a



80° durante 8 horas, se enfría, se añaden nuevamente 7,0 g de oxiclорuro de fósforo por gotas a 0 a 5° y se continúa agitando durante 5 horas a 80°. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción sobre 800 g de hielo y se extrae varias veces con 5 cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa mediante evaporación. El residuo se disuelve en frío en éter/hexano (1:1), se trata con carbón activo y el éter se separa mediante evaporación. Después de recrystalizar nuevamente de éter/hexano, el compuesto del título 10 cristalino resultante tiene un P.F. de 165-167°.

EJEMPLO 3: 6-cloro-9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-etil-cetona

Una solución de 5,1 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno 15 y 2,3 g de ácido propiónico en 8 cc de cloruro de metileno se añade por gotas en el transcurso de 1 hora, con agitación, a 30,0 g de ácido polifosfórico previamente calentado hasta 45°. La mezcla de la reacción se agita luego a 45° durante 1 hora más, se vierte sobre 200 cc de agua, el pH se ajusta 9 a 10 mediante la 20 adición de carbonato de potasio y se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan con agua hasta que queden neutros, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación. El compuesto del título, obtenido como residuo, se recrystaliza 2 veces de éter/éter de petróleo. P.F. 151-152°.

418859



EJEMPLO 4: 9,10-dihidro-4-(1-n-propil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de 10,0 g de 9,10-dihidro-  
5 4-(1-n-propil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b]-  
tiofeno, 50 cc de anhídrido acético y 5 cc de ácido fosfórico al  
85 %, y a continuación se aísla en forma de clorhidrato a partir  
de etanol.

| Análisis:     | % C  | % H | % N | % S |
|---------------|------|-----|-----|-----|
| 10 Calculado: | 75,6 | 7,5 | 3,8 | 8,8 |
| Hallado:      | 75,4 | 7,5 | 3,9 | 8,7 |

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- a) Una reacción de Grignard con 1-n-propil-4-cloropiperidina y  
9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona  
15 proporciona 9,10-dihidro-4-(1-n-propilpiperidil)-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol, e hirviendo éste en  
ácido acético glacial/ácido clorhídrico concentrado (3:1),  
se obtiene 9,10-dihidro-4-(1-n-propil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno. P.F. de la forma de  
20 hidrogenmalato 184-185°.

EJEMPLO 5: 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-2-il-n-propil-cetona

El compuesto del título se produce en forma análoga a la  
descrita en el Ejemplo 3, a partir de 6,2 g de 4-(1-metil-4-  
25 piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno, 2,7 g de

418859



cloruro de ácido n-butírico, 10 cc de cloruro de metileno y 35,0 g de ácido polifosfórico, y se convierte en <sup>su</sup> forma de clorhidrato, la cual se recrystaliza de etanol/éter. P.F.: a partir de 280° con descomp.

5 EJEMPLO 6: 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de 5,5 g de 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno [producido en forma análoga al Ejemplo 4 a), P.F. de la forma de clorhidrato 217-218°], 28 cc de anhídrido acético y 2,8 cc de ácido fosfórico al 85 %, y se convierte en su forma de hidrogenfumarato. Esta se cristaliza de etanol/isopropanol. P.F. 221-222°.

15 EJEMPLO 7: 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-n-propil-cetona

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, a partir de 5,8 g de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno [producido en forma análoga al Ejemplo 4 a), P.F. 103-105°], 2,1 g de cloruro de ácido n-butírico, 10 cc de cloruro de metileno y 30,0 g de ácido polifosfórico, y se convierte en su forma de clorhidrato, la que se recrystaliza 2 veces de etanol/metanol.

|    |            |      |     |      |     |
|----|------------|------|-----|------|-----|
| 20 | Análisis:  | % C  | % H | % Cl | % S |
|    | Calculado: | 63,8 | 5,6 | 16,3 | 7,4 |
| 25 | Mallado:   | 63,6 | 5,7 | 16,1 | 7,4 |

418859

100



EJEMPLO 8: 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno-2-( $\alpha$ -metilmetanol)  
[variante b) del procedimiento]

5 5,0 g de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-  
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona se disuel-  
ven en 60 cc de etanol y 40 cc de metanol a 60°. A la solución así  
obtenida se le añade por gotas una solución de 3,0 g de borohidru-  
ro de sodio en 10 cc de una solución de hidróxido de sodio al 1% a  
temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se agita a 40°  
10 durante 2 horas y al punto de ebullición durante 1 hora y luego se  
evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 300 cc de  
cloroformo y 300 cc de agua, la fase orgánica se separa, se lava  
con agua hasta que quede neutra, se seca sobre sulfato de sodio, y  
el disolvente se separa mediante evaporación. El compuesto del  
15 título, obtenido como residuo sólido, se recristaliza de acetona.  
P.F. 170-171°.

EJEMPLO 9: 6-cloro-9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno-2-( $\alpha$ -etilmetanol)

El compuesto del título se produce de acuerdo con el  
20 Ejemplo 8, a partir de 2,1 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4-(1-metil-  
4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-etil-  
cetona en 22 cc de etanol y 15 cc de metanol y 1,1 g de boro-  
hidruro de sodio en 4 cc de una solución de hidróxido de sodio al  
1%. Después de la purificación cromatográfica sobre gel de  
25 sílice/cloruro de metileno, se produce la forma de hidrogen-



fumarato en metanol y se recristaliza de metanol/etanol.

P.F.: a partir de 205° con descomp.

EJEMPLO 10: 9,10-dihidro-4-(1-n-propil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiófeno-2-(α-metilmetanol)

5 Una solución de 3,6 g de 9,10-dihidro-4-(1-n-propil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiófeno-2-il-metil-cetona en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto se añade por gotas a temperatura ambiente a una suspensión de 0,8 g de hidruro de litio y aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla

10 de la reacción se calienta hasta ebullición durante 2 horas, se enfría hasta 5°, y se añaden por gotas 4,8 cc de una solución saturada de sulfato de sodio. El precipitado se separa mediante filtración, se lava con tetrahidrofurano, las soluciones orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa

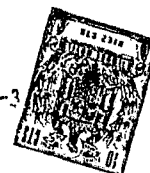
15 mediante evaporación. El compuesto del título se convierte en su forma de hidrogenfumarato, la que se cristaliza de etanol.

|            |      |     |     |     |
|------------|------|-----|-----|-----|
| Análisis:  | % C  | % H | % N | % S |
| Calculado: | 67,1 | 6,9 | 2,9 | 6,6 |
| Hallado:   | 66,9 | 6,9 | 2,8 | 6,7 |

20 EJEMPLO 11: 4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiófeno-2-(α-metilmetanol)

El compuesto del título se produce en la forma descrita en el Ejemplo 8, a partir de 4,5 g de 4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiófeno-2-il-metil-cetona en 60 cc de etanol y 40 cc de metanol y 3,0 g de

25



borohidruro de sodio en 10 cc de una solución de hidróxido de sodio al 1 %, y se convierte en la forma de fumarato neutro. Esta se recristaliza de metanol/etanol. P.F. 215-216°.

5 EJEMPLO 12: 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno-2-( $\alpha$ -n-propilmetanol)

El compuesto del título se produce de acuerdo con el Ejemplo 8, a partir de 4,8 g de 6-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-n-propil-cetona en 60 cc de etanol y 40 cc de metanol y 3,0 g de borohidruro de sodio en 10 cc de una solución de hidróxido de sodio al 1 %, y se convierte en su forma de hidrogenoxalato, la que <sup>se</sup> cristaliza de etanol/éter.

|               |      |     |      |     |
|---------------|------|-----|------|-----|
| Análisis:     | % C  | % H | % Cl | % S |
| 15 Calculado: | 60,4 | 5,9 | 7,4  | 6,7 |
| Hallado:      | 60,5 | 5,8 | 7,2  | 6,9 |

20 EJEMPLO 13: 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno-2-( $\alpha,\alpha$ -dimetilmetanol) [variante c) del procedimiento]

Una solución de 15 g de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona en 240 cc de benceno anhidro se añade por gotas en el transcurso de 1 hora a 20 a 30° a una mezcla de 60 cc de una solución de metilo-litio al 4,4 % en éter y 240 cc de éter anhidro. 25 La mezcla de la reacción se agita luego a temperatura ambiente



5 durante 18 horas; se vierte sobre 600 cc de una solución de cloruro de amonio al 20 %, la fase orgánica se separa y la solución acuosa se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa mediante evaporación. El compuesto del título, obtenido como residuo sólido, se recristaliza 2 veces de acetato de etilo. P.F. 154-156°.

EJEMPLO 14: 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno-2-(α-etil-α-metilmetanol)

10 El compuesto del título se produce de acuerdo con el Ejemplo 13, a partir de 24 cc de una solución de etilo-litio al 3,6 % en benceno y 120 cc de éter anhidro y 3,0 g de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona en 50 cc de benceno anhidro, y se  
15 convierte en su forma de hidrogenfumarato, la que se recristaliza de metanol/etanol.

|            |      |     |     |     |
|------------|------|-----|-----|-----|
| Análisis:  | % C  | % H | % N | % S |
| Calculado: | 67,1 | 6,9 | 2,9 | 6,6 |
| Hallado:   | 67,3 | 7,0 | 2,9 | 6,6 |

20 EJEMPLO 15: 6-cloro-9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno-2-(α-etil-α-metilmetanol)

25 El compuesto del título se produce de acuerdo con el Ejemplo 13, a partir de 7,5 cc de una solución de metilo-litio al 4,4 % en éter y 30 cc de éter anhidro y 2,1 g de 6-cloro-9,10-

418859

100



dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-2-il-etil-cetona en 30 cc de benceno anhidro, y se  
convierte en su forma de fumarato néutro, el que se recristaliza  
de metanol/etanol. P.F.: a partir de 198° con descomp.

5 EJEMPLO 16: 4-(1-n-butyl-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-  
ciclohepta[1,2-b]tiofeno-2-( $\alpha,\alpha$ -dimetilmetanol)

1,0 g de magnesio activado con yodo se cubre con una  
capa de 10 cc de éter absoluto, y se añade por gotas una solución  
de 6,1 g de yoduro de metilo en 30 cc de éter absoluto, de tal modo  
10 que hierva el disolvente. La mezcla de la reacción se calienta luego  
hasta ebullición durante 1 hora, se enfría hasta temperatura  
ambiente, y se añade una solución de 7,0 g de 4-(1-n-butyl-4-  
piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-  
cetona en 70 cc de éter absoluto en el transcurso de 1 hora.  
15 Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte  
la mezcla de la reacción sobre 200 cc de una solución de cloruro de  
amonio al 20 % y se extrae con acetato de etilo. La solución  
orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se con-  
centra mediante evaporación. El compuesto del título, obtenido como  
20 aceite, se convierte en su forma de fumarato néutro en  
metanol/etanol.

| Análisis:  | % C  | % H | % N | % S |
|------------|------|-----|-----|-----|
| Calculado: | 71,9 | 7,4 | 3,1 | 7,1 |
| Hallado:   | 72,1 | 7,3 | 3,0 | 7,1 |



418859

EJEMPLO 17: 9,10-dihidro-2-metil-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno  
[variante d) del procedimiento]

Una mezcla de 3,0 g de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno-2-carboxaldehído, 1,8 g de hidróxido de potasio y 1,8 cc de hidrato de hidracina en 40 cc de dietileno-glicol se agita primero a 150° (reflujo) durante 1 hora, y a continuación a 200 a 205° durante 3 horas, con lo cual se separa el agua resultante mediante destilación. Después de enfriar, se le añaden a la mezcla de la reacción 200 cc de agua y la suspensión resultante se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua hasta que queden neutros, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa mediante evaporación. El residuo se cristaliza 2 veces de acetona. P.F. del compuesto del título 119-121°.

EJEMPLO 18: 2-etil-9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno

Una mezcla de 12,9 g de 9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno-2-il-metil-cetona, 7,5 g de hidróxido de potasio y 7,5 cc de hidrato de hidracina en 250 cc de dietileno-glicol se reacciona en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17. Tiempo de reacción: 10 horas a 200 a 205°, P.F. del compuesto del título 131-133° (de acetona).



EJEMPLO 19: 6-cloro-9,10-dihidro-4-(1-metil-4-piperidilideno)-  
2-n-propil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el  
Ejemplo 18, a partir de 14,0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4-(1-metil-  
5 4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-  
cetona, 7,5 g de hidróxido de potasio y 7,5 cc de hidrato de  
hidracina en 250 cc de dietileno-glicol. Tiempo de reacción:  
10 horas.

|    |            |      |     |      |     |
|----|------------|------|-----|------|-----|
|    | Análisis:  | % C  | % H | % Cl | % S |
| 10 | Calculado: | 71,1 | 7,0 | 9,5  | 8,6 |
|    | Hallado:   | 71,3 | 6,9 | 9,4  | 8,6 |

EJEMPLO 20: 2-etil-9,10-dihidro-4-(1-n-propil-4-piperidilideno)-  
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el  
15 Ejemplo 18, a partir de 6,5 g de 9,10-dihidro-4-(1-n-propil-4-  
piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-  
cetona, 3,8 g de hidróxido de potasio y 3,8 cc de hidrato de  
hidracina en 150 cc de dietileno-glicol. Tiempo de reacción:  
10 horas.

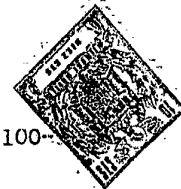
|    |            |      |     |     |     |
|----|------------|------|-----|-----|-----|
| 20 | Análisis:  | % C  | % H | % N | % S |
|    | Calculado: | 78,6 | 8,3 | 4,0 | 9,1 |
|    | Hallado:   | 78,6 | 8,1 | 4,1 | 9,2 |

EJEMPLO 21: 2-metil-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-  
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

25 Una mezcla de 3,0 g de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-

418859

100



4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono-2-carboxaldehído, 1,8 g de hidróxido de potasio y 1,8 cc de hidrato de hidracina en 100 cc de dietileno-glicol se agita primero a 150° al reflujo durante una hora, y a continuación a 200-205° durante 3 horas, con lo cual el agua resultante se separa mediante destilación. Después de enfriar se le añaden a la mezcla de la reacción 300 cc de agua y la suspensión resultante se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua hasta que queden neutros, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa mediante evaporación. El residuo se recoge en etanol y se acidifica con una solución de cloruro de hidrógeno en éter, con lo cual precipita el clorhidrato del compuesto del título. Este se recristaliza de metanol/isopropanol.

|               |      |     |      |     |
|---------------|------|-----|------|-----|
| Análisis:     | % C  | % H | % Cl | % S |
| 15 Calculado: | 69,9 | 6,4 | 10,3 | 9,3 |
| Hallado:      | 70,0 | 6,3 | 10,1 | 9,3 |

El 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófono-2-carboxaldehído, usado como material inicial, puede producirse como sigue [variante a) del procedimiento]:

8,7 g de oxiclорuro de fósforo se añaden primero por gotas en el transcurso de 15 minutos a 25 cc de dimetilformamida enfriada a 0°, y luego se añade por gotas, en el transcurso de 45 minutos, una solución de 8,0 g de 4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono

418859

106

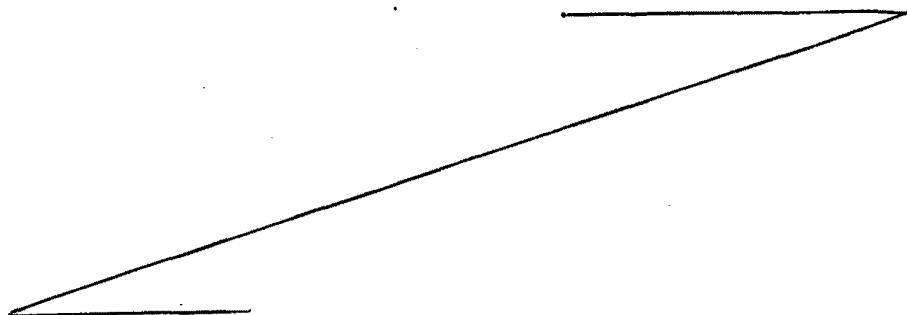


en 50 cc de dimetilformamida, de tal modo que la temperatura no exceda 5°. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y a 50° durante 8 horas, se enfría, se añaden nuevamente por gotas a 0-5° 3,5 g de oxiclورو de fósforo y se continúa agitando a 50° durante 8 horas. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción sobre 400 g de hielo, se alcaliniza con carbonato de potasio y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua hasta que queden neutros, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El compuesto del título, obtenido como residuo, se purifica mediante descoloramiento de la solución etérea con carbón activo y recristalizando varias veces de éter/hexano.

| Análisis:  | % C  | % H | % N | % S  |
|------------|------|-----|-----|------|
| Calculado: | 74,8 | 5,9 | 4,3 | 10,0 |
| Hallado:   | 74,6 | 6,0 | 4,3 | 9,9  |

EJEMPLO 22: 2-etil-4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

Una mezcla de 6,8 g de 4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-2-il-metil-cetona, 3,8 g de hidróxido de potasio y 3,8 cc de hidrato de hidracina en 125 cc de dietileno-glicol se reacciona en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 21. Tiempo de reacción: 10 horas a 200-205°. El compuesto del título se cristaliza como base de éter/éter de petróleo.



418859

100-3850



|            |      |     |     |     |
|------------|------|-----|-----|-----|
| Análisis:  | % C  | % H | % N | % S |
| Calculado: | 79,4 | 8,0 | 3,8 | 8,8 |
| Hallado:   | 79,3 | 7,9 | 3,6 | 8,9 |

5 EJEMPLO 23: 9,10-dihidro-2-metil-4-(1-metil-4-piperidilideno)-  
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno  
 [variante e) del procedimiento]

Una solución de 5,0 g de 9,10-dihidro-2-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 60 cc de ácido acético glacial y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado se calienta hasta ebullición durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación a presión reducida, se diluye con 200 cc de agua, se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua hasta <sup>que</sup> queden neutros, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa mediante evaporación. El compuesto del título resultante se recrystaliza de acetona. P.F. 119-121°.

El material inicial puede producirse como sigue:

a) Una mezcla de 100 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 700 cc de ácido clorhídrico concentrado y 57 cc de una solución de formaldehído al 40 % se satura con cloruro de hidrógeno durante 8 horas mientras se agita enérgicamente y se enfría (10-15°). La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 14 a 18 horas, se vierte sobre 2 litros y medio de agua helada y se extrae varias veces con cloroformo.



Después de secar sobre cloruro de calcio, se concentran los extractos mediante evaporación, y la 2-clorometil-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona resultante se recristaliza de éter. P.F. 82-83°.

- 5 b) Una solución de 25 g del producto arriba obtenido en 250 cc de dioxano se añade por gotas a temperatura ambiente a una mezcla de 75 g de cloruro estannoso en 400 cc de dioxano y 200 cc de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, y a continuación a 50°
- 10 durante 10 minutos, se enfría, se diluye con agua y se extrae con éter. La solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa mediante evaporación. La 9,10-dihidro-2-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ona, obtenida como aceite viscoso, se destila con fines
- 15 de purificación. P.E. 200-215°/1-2 mm Hg.
- c) 1,9 g de magnesio activado con yodo se cubren con una capa de 15 cc de tetrahidrofurano absoluto, y se añade una pequeña cantidad de bromuro de etileno. Una vez comenzada la reacción, se añade, por gotas, una solución de 10,0 g de 4-cloro-1-
- 20 metilpiperidina en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto, de tal modo que hierva el disolvente, y la mezcla se calienta luego hasta ebullición durante una hora y media más. A continuación se añade por gotas una solución de 9,5 g de 9,10-dihidro-2-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 50 cc de tetra-
- 25 hidrofurano absoluto en el transcurso de 30 minutos, mientras



se enfría a una temperatura de 20-25°, la mezcla se agita primero a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego al punto de ebullición durante 30 minutos. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción dentro de 250 cc de una solución de cloruro de amonio al 20 %, se extrae con cloruro de metileno, y los extractos se evaporan hasta sequedad después de lavar con agua y de secar sobre sulfato de sodio. El 9,10-dihidro-2-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol bruto, obtenido como residuo, se usa para la reacción siguiente sin mayor purificación.

EJEMPLO 24: 2-etil-4-(1-n-butil-4-piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

El compuesto del título se produce de acuerdo con el Ejemplo 23, a partir de 5,5 g de 2-etil-4-(1-n-butil-4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 60 cc de ácido acético glacial y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado.

|            |      |     |     |     |
|------------|------|-----|-----|-----|
| Análisis:  | % C  | % H | % N | % S |
| Calculado: | 79,0 | 8,5 | 3,8 | 8,7 |
| Hallado:   | 79,0 | 8,4 | 3,9 | 8,7 |

El material inicial puede producirse como sigue:

- a) 2-(1-cloroetil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, producida en forma análoga al Ejemplo 23 a), a partir de 20 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 4,0 g de paracetaldehído, 120 cc de ácido clorhídrico concentrado y cloruro de hidrógeno. El producto



es inestable y se usa inmediatamente para la reacción siguiente sin mayor purificación.

b) 2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, producida en forma análoga al Ejemplo 23 b).

5 P.E. 195-210°/1-2 mm Hg.

c) 2-etil-4-(1-n-butil-4-piperidil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol, producido en forma análoga al Ejemplo 23 c), a partir de 1,5 g de magnesio activado, 10,8 g de 1-n-butil-4-cloropiperidina y 5,6 g de 2-etil-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona. El producto resultante se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

10

EJEMPLO 25: 2-metil-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno

El compuesto del título se produce de acuerdo con el Ejemplo 23, a partir de 5,0 g de 2-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 60 cc de ácido acético glacial y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado, y se cristaliza como clorhidrato a partir de metanol/etanol.

15

|               |      |     |      |     |
|---------------|------|-----|------|-----|
| Análisis:     | % C  | % H | % Cl | % S |
| 20 Calculado: | 69,9 | 6,4 | 10,3 | 9,3 |
| Hallado:      | 70,0 | 6,3 | 10,1 | 9,3 |

El material inicial puede producirse como sigue:

a) 2-clorometil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, producida en forma análoga al Ejemplo 23 a), a partir de

25 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona. P.F. 162-164°



(metanol/etanol).

b) 2-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, producida en forma análoga al Ejemplo 23 b). P.F. 112-115° (de hexano).

5 c) 2-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ol, producido en forma análoga al Ejemplo 23 c).

El producto resultante se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

EJEMPLO 26: 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-4-piperidilideno)-4H-benzo-  
[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

10 El compuesto del título se produce de acuerdo con el Ejemplo 23, a partir de 5,0 g de 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 60 cc de ácido acético glacial y 50 cc de ácido clorhídrico concentrado, y se convierte en su forma de hidrogenfumarato y se recristaliza de  
15 metanol/isopropanol. P.F. 221-225°.

El material inicial puede producirse como sigue:

a) Una mezcla de 50 g de 6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ona y 6,1 g de paraformaldehído en 85 cc de ácido clorhídrico concentrado, 56 cc de ácido acético glacial y 39 cc  
20 de ácido fosfórico al 85 % se agita a 80° durante 6 horas, se vierte sobre 1 litro de agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua y con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa mediante evaporación. La 6-cloro-2-clorometil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, obtenida como residuo  
25

418859

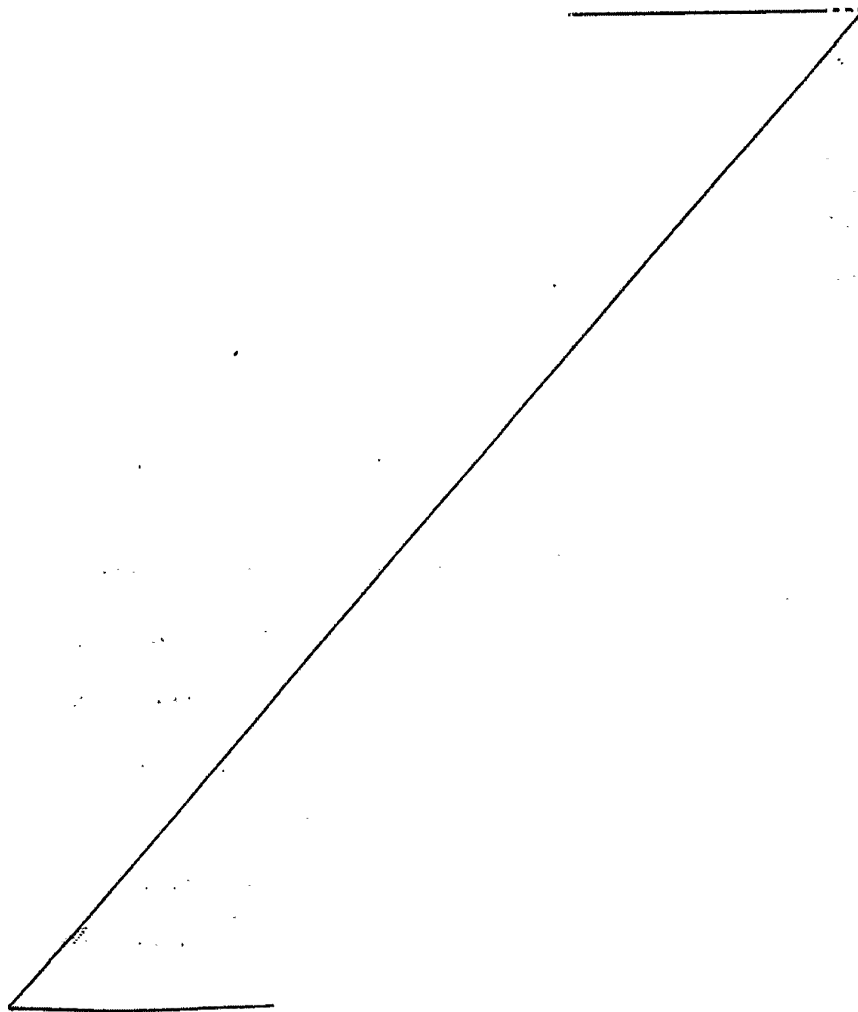


sólido, se recristaliza de benceno. P.F. 175-177°.

b) 6-cloro-2-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona,  
producida en forma análoga al Ejemplo 23 b). P.F. 155-157°.

c) 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-4-ol, producido en forma análoga al Ejemplo 23 c).

El producto resultante se usa para la reacción siguiente  
en estado bruto.



418859

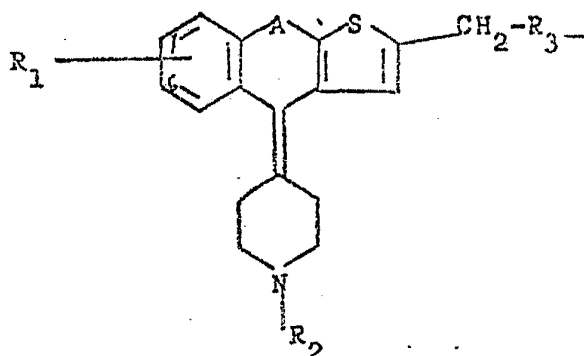


36

NOTA .-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar, que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar, que el invento corresponde a solicitudes de patentes presentadas en Suiza, nos. 13738/72, de 20 de septiembre de 1972, 13739/72, de fecha de 20 de septiembre de 1972, y 14095/72, de fecha de 27 de septiembre de 1972, 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 de derivados de 4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno"; caracterizándose por lo siguiente:

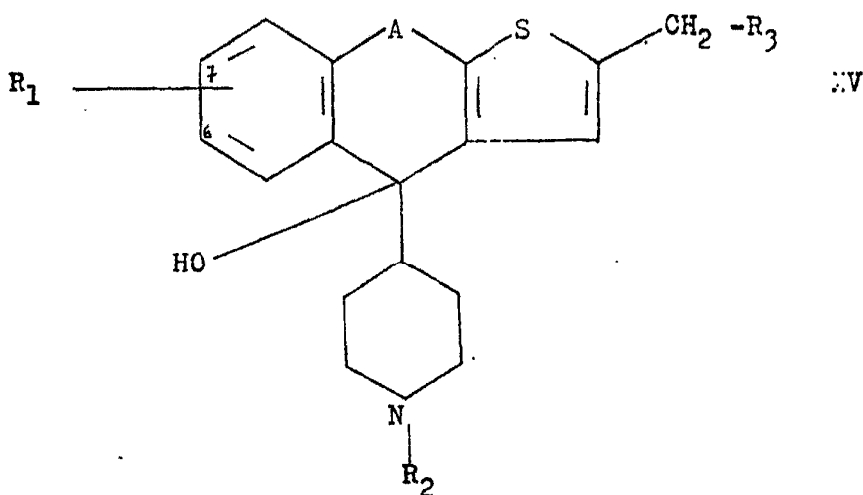
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno, de fórmula Ie,



418859



5 en donde  $R_1$  es hidrógeno o cloro en la posición 6 ó 7, de la estructura del anillo,  $R_2$  es alquilo inferior,  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior, y A es etileno o vinilino caracterizado porque comprende deshidratar un compuesto de fórmula IV,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados arriba indicados, convenientemente en un disolvente orgánico inerte, preferentemente a una temperatura desde 0° hasta 100°C.

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

Esta Memoria consta de 37 hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 NOV. 1975

Madrid, L. GÓMEZ ACEBO Y MODEI  
 Firmados L. Góme Acebo  
 SANDOZ, A.G.