

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3993

3700/RA/HP

Int. Cl.<sup>2</sup>: C 0 7 D

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE  
PIPERIDINA.

=====

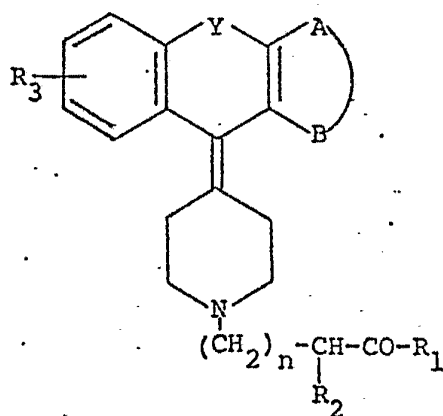
*Solicitante:*

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

=====

La presente invención se relaciona  
con un procedimiento para preparar nuevos compuestos  
heterocíclicos.

De acuerdo con la invención se pro  
5 ..... porcionan nuevos compuestos de fórmula I,



en donde n es 1, 2 ó 3,

R<sub>1</sub> es alquilo inferior,

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

R<sub>3</sub> es hidrógeno, cloro, bromo, flúor,

5                    trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquiltio inferior,

A y B junto con el doble enlace forman un anillo de benceno, o un anillo de benceno substituido por cloro, bromo, flúor,

10                    trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquiltio inferior, o

A es azufre y

A y B junto con el doble enlace forman un anillo de tiófono, o un anillo de tiófono

15                    substituido en la posición α con relación al azufre por cloro, bromo o alquilo inferior, e

Y es etileno o vinileno,

cuando A y B junto con el doble enlace  
forman un anillo de benceno, o un anillo de  
benceno substituido por cloro, bromo, flúor,  
5 trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi  
inferior o alquiltio inferior, o

cuando A es azufre y A y B junto con el  
doble enlace forman un anillo de tiófenos, o  
un anillo de tiófenos substituido en la  
10 posición  $\alpha$  con relación al azufre por  
cloro, bromo o alquilo inferior, o

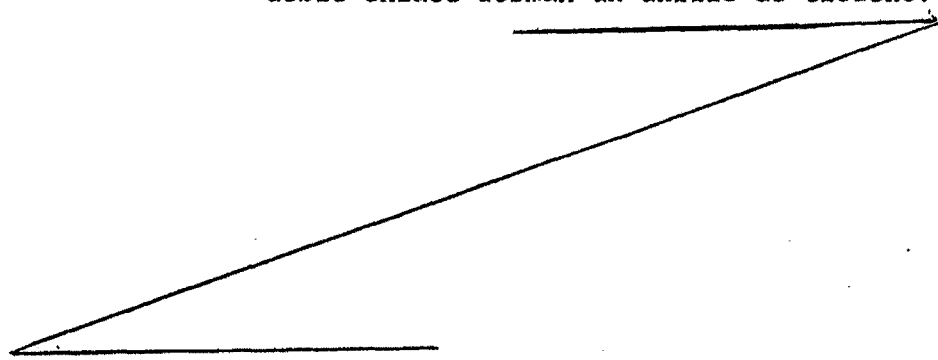
Y es oxígeno, metilenoxi, metilenotio o

un grupo  $C \begin{matrix} \diagup R_4 \\ \diagdown R_5 \end{matrix}$ ,

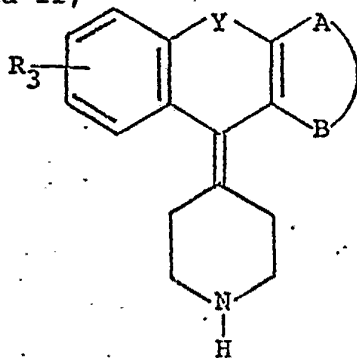
en donde  $R_4$  y  $R_5$  independientemente son  
15 alquilo inferior, cuando A y B  
junto con el doble enlace forman  
un anillo de benceno, o un  
anillo de benceno substituido  
por cloro, bromo, flúor, tri-  
20 fluorometilo, alquilo inferior,  
alcoxi inferior o alquiltio  
inferior, o

Y es azufre,

cuando A es azufre y A y B junto con el  
25 doble enlace forman un anillo de tiófenos.

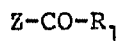


Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se alquila un compuesto de fórmula II,



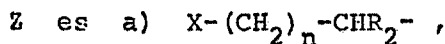
II

5 en donde A, B, Y y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, y



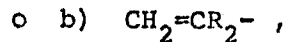
10

en donde R<sub>2</sub> y n tienen los significados arriba indicados, y

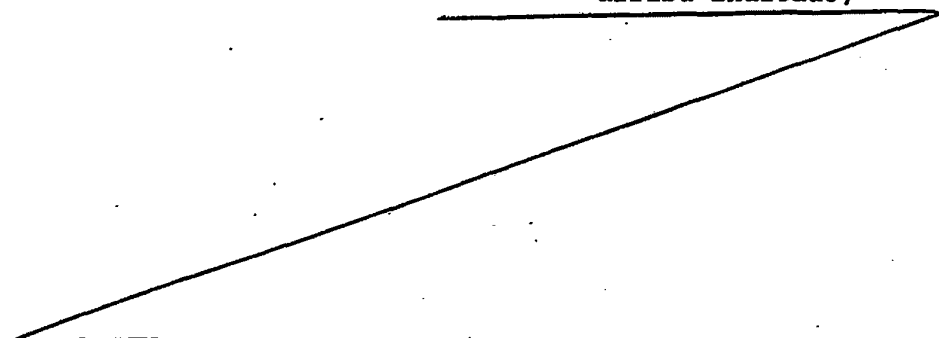
X es el radical ácido de un éster reactivo,

para producir un compuesto de fórmula I,

15

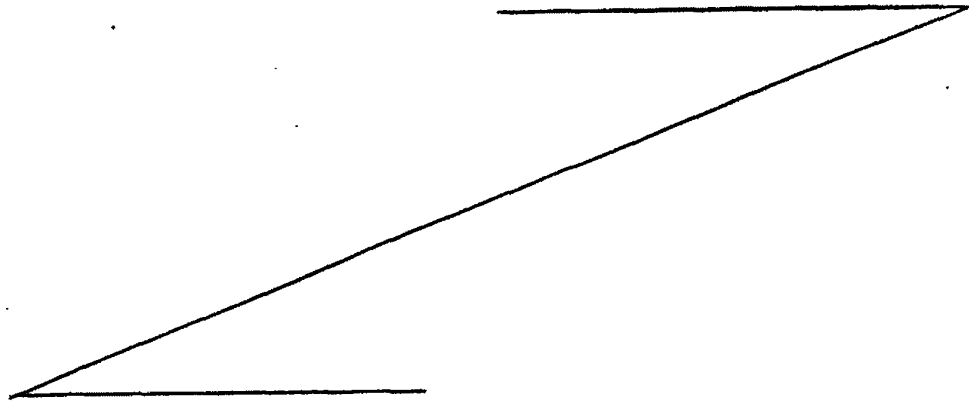


en donde R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado,



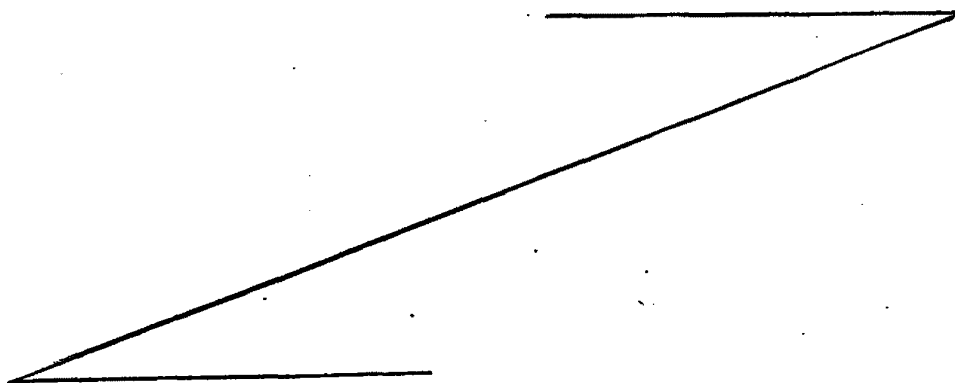
para producir un compuesto de  
fórmula I, en donde  $n$  es 1.

El sustituyente  $R_2$  en los compuestos de  
fórmula I preferentemente significa hidrógeno. Cuando  
5  $R_2$  es alquilo inferior, este grupo alquilo preferente-  
mente contiene de 1 a 4 átomos de carbono y especial-  
mente significa metilo. El radical  $R_1$  preferentemente  
contiene de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.  
El sustituyente  $R_3$  preferentemente significa hidrógeno  
10 o cloro. Cuando  $R_3$  es alquilo inferior, éste preferente-  
mente contiene de 1 a 4 átomos de carbono, cuando  $R_3$  es  
alcoxi inferior o alquiltio inferior, estos grupos pre-  
ferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y  
especialmente significan metoxi o metiltio. Cuando A y B  
15 junto con el doble enlace forman un anillo de benceno,  
éste preferentemente es no sustituido. Cuando el anillo  
de benceno tiene un sustituyente, éste preferentemente  
es cloro. Cuando el sustituyente del anillo de benceno  
es alquilo inferior, éste preferentemente contiene de  
20 1 a 4 átomos de carbono y especialmente significa metilo;  
cuando el sustituyente del anillo de benceno es alcoxi  
inferior o alquiltio inferior, estos grupos preferente-  
mente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especial-  
mente significan metoxi o metiltio.

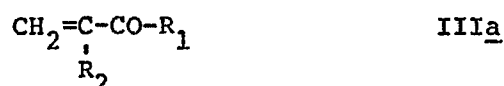


Cuando A es azufre, y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de tiófono, éste preferentemente es no sustituido. Cuando el anillo de tiófono tiene un sustituyente, éste preferentemente es cloro. Cuando el  
5 sustituyente del anillo de tiófono es alquilo inferior, éste preferentemente contiene de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente significa metilo; cuando el sustituyente del anillo de tiófono es alcoxi inferior, éste preferentemente contiene de 1 a 3 átomos de carbono y especial-  
10 mente significa metoxi. Y preferentemente significa oxígeno o azufre. Cuando Y es un grupo  $C \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , los grupos alquilo  $R_4$  y  $R_5$  preferentemente contienen  $R_5$  de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan grupos metilo. El número n preferentemente es 1 ó 2.

15 Los compuestos preferidos son aquellos en donde  $R_1$  es metilo y  $R_2$  es hidrógeno. Compuestos especialmente adecuados son aquellos en donde  $R_1$  es metilo y  $R_2$  es hidrógeno, y A es azufre y junto con B y el doble enlace forma un anillo de tiófono no sustituido, y o  $R_3$  es  
20 hidrógeno o cloro e Y es azufre, o  $R_3$  es hidrógeno e Y es un grupo vinileno. También son compuestos especialmente adecuados aquellos en donde  $R_1$  es metilo,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno e Y es oxígeno, y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de benceno no sustituido.

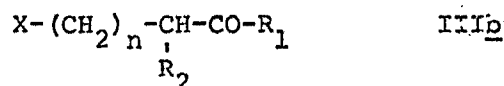


La reacción de la invención de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III puede efectuarse, p.ej., en un disolvente orgánico inerte. La adición de un compuesto vinílico de fórmula IIIa,




5            en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados  
                 arriba indicados,

a un compuesto de fórmula II se efectúa usando como disolvente, p.ej., un alcohol inferior tal como etanol, o un éter, p.ej. dioxano, y la temperatura de la reacción  
10            preferentemente es entre aprox. 20 y 100°C. La reacción puede catalizarse convenientemente mediante la adición de una base fuerte, p.ej. hidróxido de benciltrimetil-amonio. La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IIIb,



15            en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n y X tienen los significados  
                 arriba indicados,

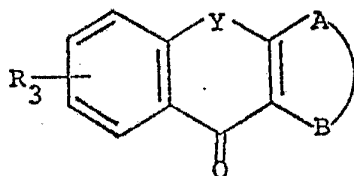
se efectúa preferentemente en presencia de un agente ligador de ácidos. Disolventes inertes adecuados son, p.ej., los alcoholes inferiores tal como etanol, los  
20            hidrocarburos alifáticos clorados tal como cloroformo, o los hidrocarburos aromáticos tal como tolueno, o dimetilformamida. Los agentes ligadores de ácidos que



pueden usarse son, p.ej., los carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sodio o de potasio, o una base de nitrógeno terciario tal como trietilamina. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura entre aprox. 50 y aprox. 150°C, especialmente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción. X en los compuestos de fórmula IIIb preferentemente significa cloro, bromo, yodo, o el radical ácido de un ácido sulfónico orgánico, p.ej. el radical metilsulfoniloxi o el radical p-toluenosulfoniloxi.

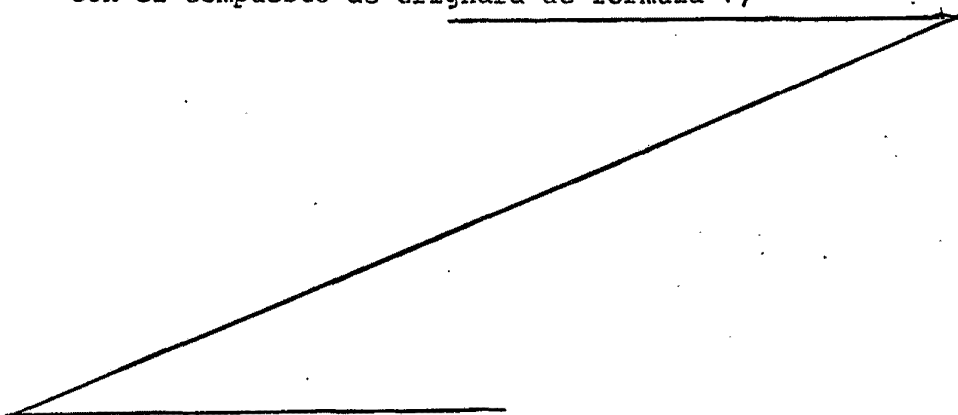
Los compuestos de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse en forma conocida, las bases libres pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido de las mismas en la forma usual y viceversa.

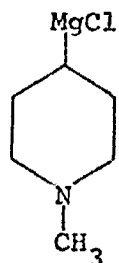
Los materiales iniciales de fórmula II, pueden obtenerse, p.ej., reaccionando una cetona de fórmula IV,



IV

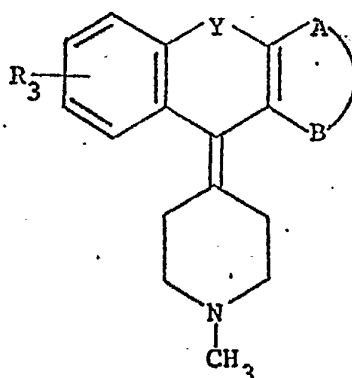
en donde A, B, Y y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, con el compuesto de Grignard de fórmula V,





V

hidrolizando el complejo resultante, separando agua a continuación y disociando el grupo metilo en forma conocida del compuesto resultante de fórmula VI,



VI

en donde A, B, Y y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados,

5

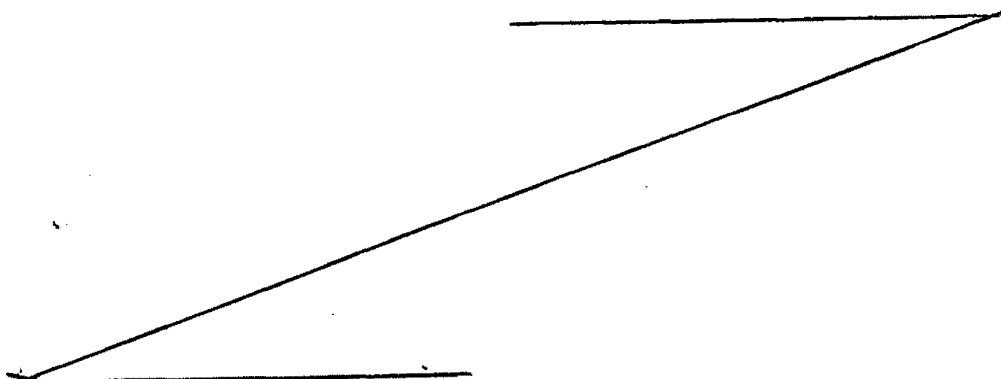
p.ej. mediante acilación con un compuesto de fórmula VII,

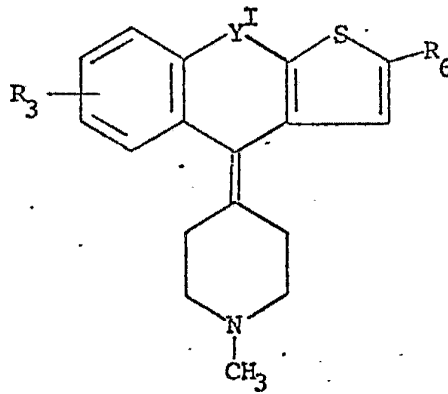
Cl-COO-alquilo

VII

e hidrólisis del uretano resultante en forma conocida.

Los compuestos de fórmula VIa,





VIa

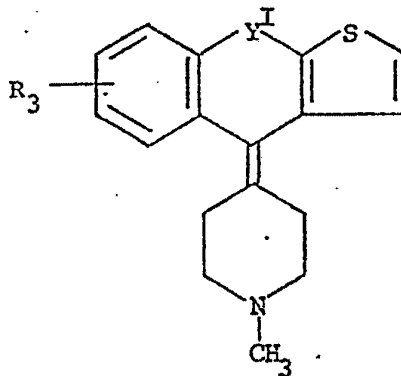
en donde R<sub>3</sub> tiene el significado arriba indicado,

Y<sup>I</sup> es etileno o vinileno, y

R<sub>6</sub> es alquilo inferior,

pueden obtenerse alternativamente, p.ej., acilando un

5 compuesto de fórmula VIb,

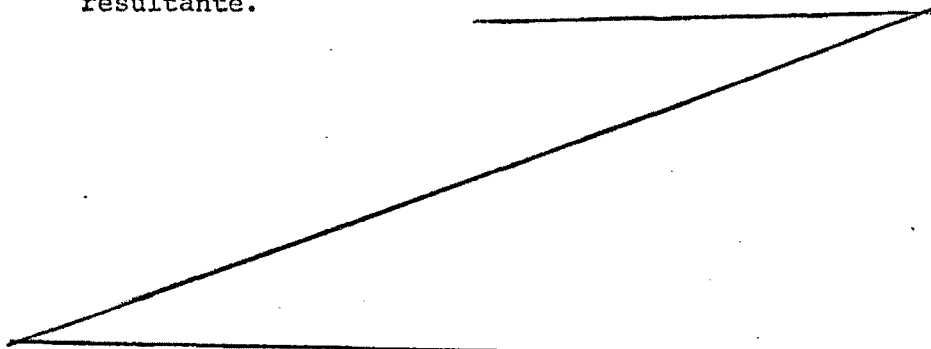


VIb

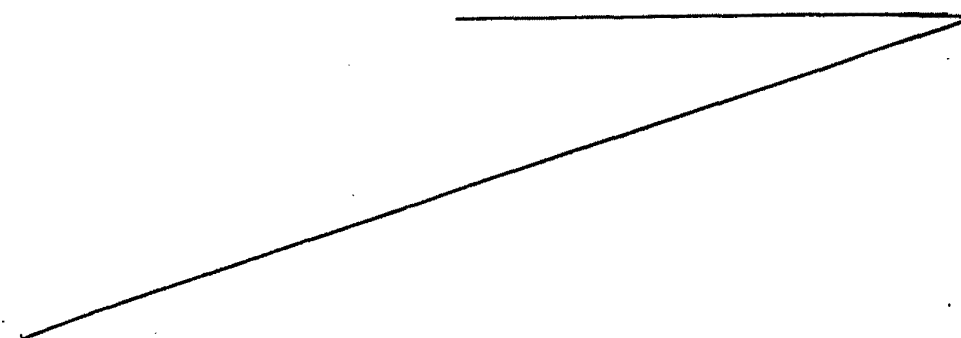
en donde Y<sup>I</sup> y R<sub>3</sub> tienen los significados

arriba indicados,

y a continuación reduciendo el producto de acilación resultante.



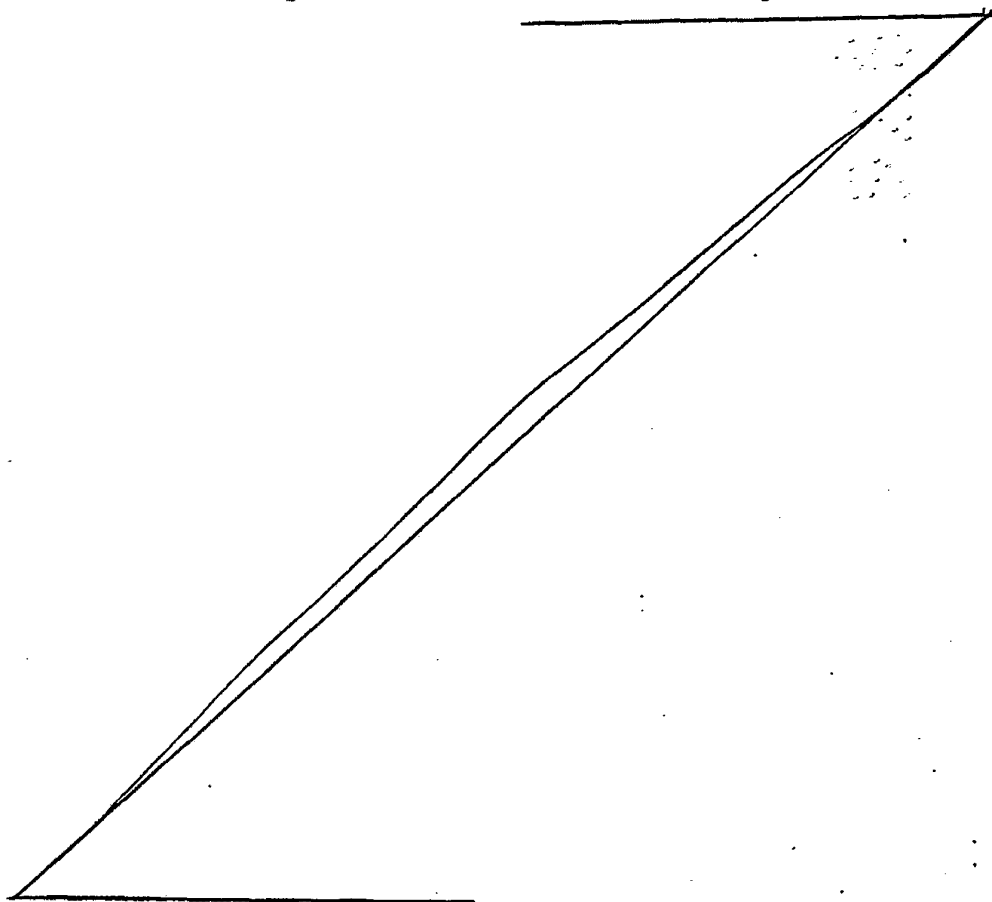
La acilación de los compuestos de fórmula VIb puede efectuarse en forma conocida, p.ej. mediante reacción de los compuestos con haluros de ácido o anhídridos de ácido adecuados en presencia de un agente de condensación ácido, p.ej. un ácido fuerte tal como ácido fosfórico, a una temperatura elevada, facultativamente con la adición de un disolvente orgánico inerte, o mediante acilación de los compuestos de fórmula VIb en una reacción de Friedel-Crafts en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts. Una formilación puede llevarse a cabo en forma conocida con una mezcla de cloruro de hidrógeno y monóxido de carbono de acuerdo con el método de Gattermann/Koch. Los compuestos de fórmula VIb pueden formilarse alternativamente de acuerdo con el método de Vilsmeier y Haack con una formamida substituida y oxiclорuro de fósforo. La reducción de los productos de acilación puede efectuarse de acuerdo con los métodos usuales para la reducción del grupo carbonilo al grupo  $\text{CH}_2$ . Procedimientos de reducción adecuados son, p.ej., la reducción de acuerdo con Clemmensen, p.ej. con cinc/ácido clorhídrico, o el método de acuerdo con Wolff-Kishner y modificaciones del mismo, p.ej. conversión de los compuestos acílicos en sus hidrazonas y subsiguiente tratamiento con una base fuerte.



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

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual y viceversa. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico y  
10 bromhídrico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen el ácido fumárico.

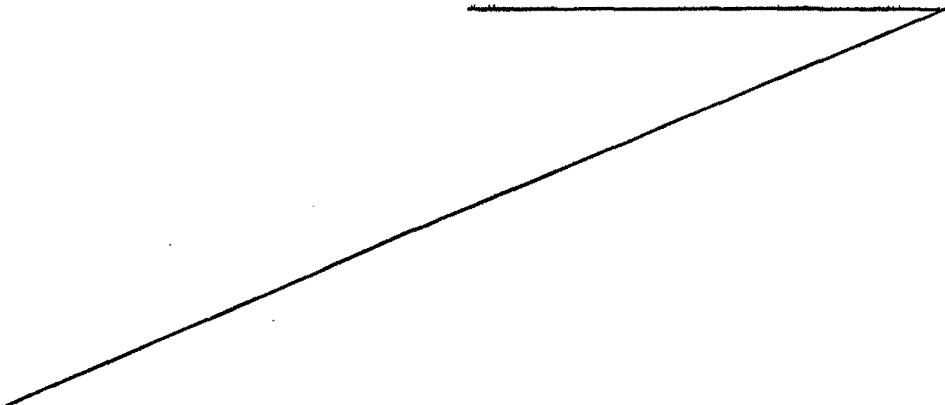
En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.



EJEMPLO 1: 5-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-  
2-pentanona

7,2 g de 5-bromo-2-pentanona en 50 cc de  
cloroformo se añaden por gotas a una suspensión de  
5 10,0 g de 4-(9-xantenilideno)piperidina [P.F. 147-149°,  
producida a partir de N-metil-4-(9-xantenilideno)piperidina]  
y 9,25 g de carbonato de sodio en 200 cc de cloroformo. La  
mezcla de la reacción se hierve al reflujo durante  
17 horas, se filtra, se concentra mediante evaporación,  
10 el residuo de la evaporación se coloca sobre una columna  
de 100 g de gel de sílice y se eluye con cloroformo con-  
teniendo 1 % de metanol. El residuo de la evaporación  
del producto de la elución se disuelve en acetona y se  
acidifica débilmente al rojo Congo con cloruro de  
15 hidrógeno en éter. El clorhidrato de 5-[4-(9-  
xantenilideno)piperidino]-2-pentanona que precipita  
inmediatamente se recrystaliza de alcohol.  
P.F. 248-251° (descomp.).

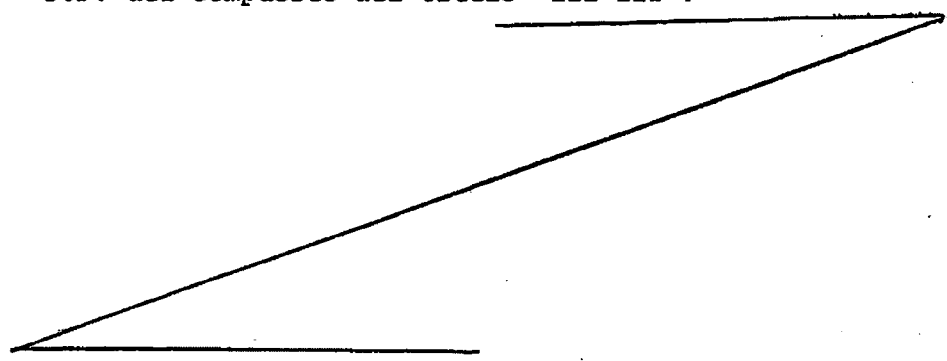
Los siguientes derivados de [4-(9-  
20 xantenilideno)piperidino]alcanona también pueden  
obtenerse en forma análoga a la descrita en el  
Ejemplo 1, mediante reacción de una halogeno-alcanona  
con un derivado de 4-(9-xantenilideno)piperidina  
correspondientemente substituido:



- 4-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-3-metil-2-butanona,  
5-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-3-pentanona,  
5-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-2-metil-3-pentanona,  
5 6-[4-(3-cloro-9-xantenilideno)piperidino]-2-hexanona,  
5-[4-(2-trifluorometil-9-xantenilideno)piperidino]-  
2,2-dimetil-3-pentanona,  
4-[4-(2-cloro-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(2-fluoro-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,  
10 4-[4-(3-metoxi-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(2-metiltio-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(2-metil-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(2,7-dicloro-9-xantenilideno)piperidino]-2-pentanona.

EJEMPLO 2: 4-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona

- 15 Una gota de hidróxido de tribencilmetilamonio  
se añade a una solución de 7 g de 4-(9-xantenilideno)-  
piperidina en 70 cc de etanol, luego se añaden por gotas  
4,38 cc de metilvinilcetona, y se agita a 50° durante  
4 horas. La mezcla de la reacción se concentra luego  
20 mediante evaporación en vacío, el residuo se disuelve  
en cloroformo, se extrae con agua, y después de secar  
sobre sulfato de magnesio se concentra mediante evapora-  
ción. El residuo parcialmente cristalino se tritura con  
éter/éter de petróleo 1:1 y se recristaliza de etanol.  
25 P.F. del compuesto del título 111-112°.

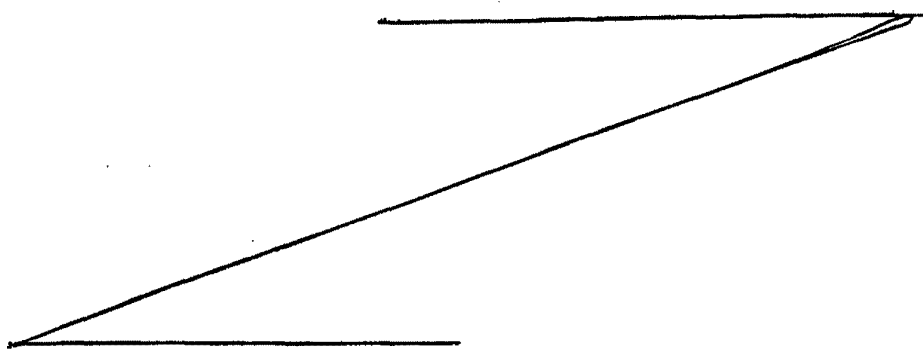


EJEMPLO 3: 4-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-  
3-metil-2-butanona

El compuesto del título bruto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, a partir de  
5 2 g de 4-(9-xantenilideno)piperidina y 1,3 g de isopropenilmetilcetona. Después de la cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice, se produce el clorhidrato con cloruro de hidrógeno en éter. Después de  
10 cristalizar de metanol/acetona el clorhidrato tiene un P.F. de 192-193°.

Los siguientes derivados de [4-(9-xantenilideno)piperidino]alcanona también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, mediante reacción de una alquilvinilcetona con un deriva-  
15 do de 4-(9-xantenilideno)piperidina correspondientemente substituido:

- 4-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,
- 5-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-3-pentanona,
- 5-[4-(9-xantenilideno)piperidino]-2-metil-3-pentanona,
- 20 6-[4-(3-cloro-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,
- 5-[4-(2-trifluorometil-9-xantenilideno)piperidino]-2,2-dimetil-3-pentanona,
- 4-[4-(2-cloro-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,
- 4-[4-(2-fluoro-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,
- 25 4-[4-(2-metoxi-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,



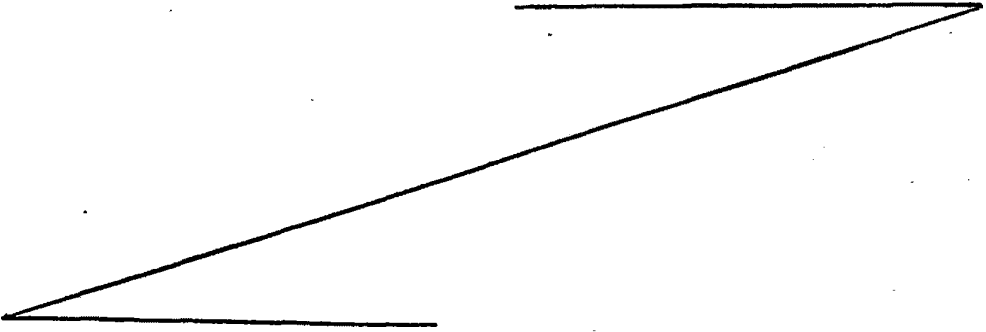
4-[4-(2-metiltio-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(3-metil-9-xantenilideno)piperidino]-2-butanona.

EJEMPLO 4: 5-[4-(9,10-dihidro-9,9-dimetil-10-  
antraceniilideno)piperidino]-2-pentanona

5                   7,2 g de carbonato de sodio se añaden a una  
solución de 8,5 g de 4-(9,10-dihidro-9,9-dimetil-10-  
antraceniilideno)piperidina en 200 cc de cloroformo.  
Luego se añaden por gotas 5,86 g de 5-bromo-2-pentanona  
en 40 cc de cloroformo, y la mezcla se hierve luego al  
10           reflujo durante 17 horas. Después de enfriar, se separa  
el precipitado mediante filtración, se extrae el filtrado  
2 veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se  
concentra mediante evaporación. El residuo se filtra  
sobre una columna de 150 g de gel de sílice. La fracción  
15           eluida con cloroformo conteniendo 1 % de metanol se di-  
suelve en isopropanol y se acidifica con cloruro de  
hidrógeno en éter, después de lo cual cristaliza el clor-  
hidrato del compuesto del título. P.F. 280-284°  
(descomp.) después de la reacristalización a partir de  
20           metanol/éter.

El material inicial se produce como sigue:

a) Una solución de 9,5 g de 4-(9,10-dihidro-  
9,9-dimetil-10-antraceniilideno)-1-metilpiperidina en  
100 cc de tolueno se añade por gotas a 90° en el trans-  
25           curso de 1 hora a una solución de 8,2 cc de éster etílico



del ácido clorofórmico en 30 cc de tolueno, y la mezcla se hierve luego al reflujo durante 17 horas. Después de enfriar, se extrae 3 veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación.

5 El residuo se hierve luego durante 1 hora con una solución de 13,3 g de hidróxido de potasio en 90 cc de n-butanol. Después de enfriar, se diluye con medio litro de agua y se extrae 4 veces con benceno. Los extractos combinados se lavan con solución saturada de sal común,

10 se secan y se concentran mediante evaporación. El residuo, un aceite viscoso de color amarillo pardo, es 4-(9,10-dihidro-9,9-dimetil-10-antracencilideno)piperidina bruta, la que se usa para la reacción siguiente en forma de producto bruto.

15 Los derivados siguientes de [4-(9,10-dihidro-9,9-dialquil-10-antracencilideno)piperidino]alcanona también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, mediante reacción de una halogéno-

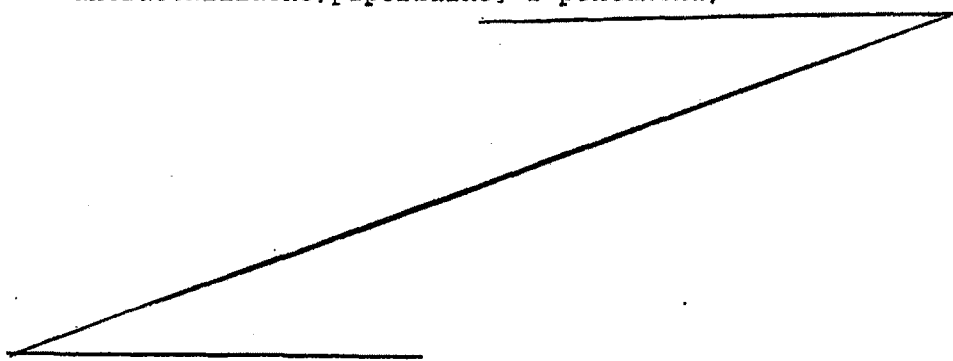
alcanona con un derivado de 4-(9,10-dihidro-9,9-

20 dialquil-10-antracencilideno)piperidina correspondiente-mente substituido:

4-[4-(9,10-dihidro-9,9-dimetil-10-antracencilideno)-piperidino]-2-butanona,

5-[4-(2-cloro-9,10-dihidro-9,9-dimetil-10-

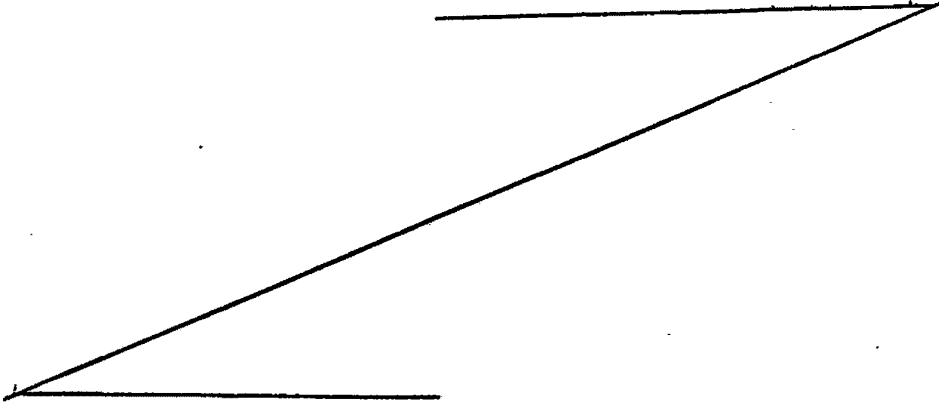
25 antracencilideno)piperidino]-2-pentanona,



- 5- [4- (2,7-dicloro-9,10-dihidro-9,9-dimetil-10-antracenilideno) piperidino]-3-pentanona,  
6- [4- (9,10-dihidro-2-metoxi-9,9-dimetil-10-antracenilideno) piperidino]-2-metil-3-hexanona,  
5 4- [4- (9,10-dihidro-9,9-dimetil-1-metiloxi-10-antracenilideno) piperidino]-3-metil-2-butanona,  
5- [4- (9,10-dihidro-2,9,9-trimetil-10-antracenilideno)-piperidino]-2-pentanona.

10 EJEMPLO 5: 4-[4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]-cicloheptenilideno) piperidino]-2-butanona

5,1 g de metilvinilcetona se añaden por gotas, a 70°, a una solución de 10 g de 4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno) piperidina [P.F. 113-114°, producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4a)  
15 a partir de 4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)-1-metilpiperidina] en 100 cc de etanol, y la mezcla se hierve al reflujo durante 1 1/2 hora. La mezcla de la reacción se concentra luego mediante evaporación en vacío, el residuo se disuelve en acetona, la  
20 solución se acidifica con cloruro de hidrógeno en éter, se concentra nuevamente mediante evaporación, y el residuo se cristaliza primero de acetona/éter y luego de isopropanol/éter. El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de más de 300°.



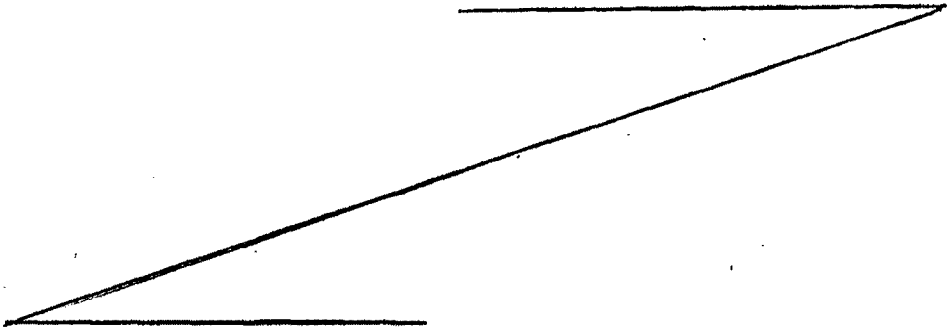
EJEMPLO 6: 4-[4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)piperidino]-3-metil-2-butanona

El compuesto del título bruto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, a partir de  
5 2 g de 4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)-piperidina y 1,25 g de isopropenilmetilcetona. Después de la cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice, se produce el clorhidrato con cloruro de hidrógeno en éter y se recristaliza de metanol/acetona.

10 P.F. más de 275°.

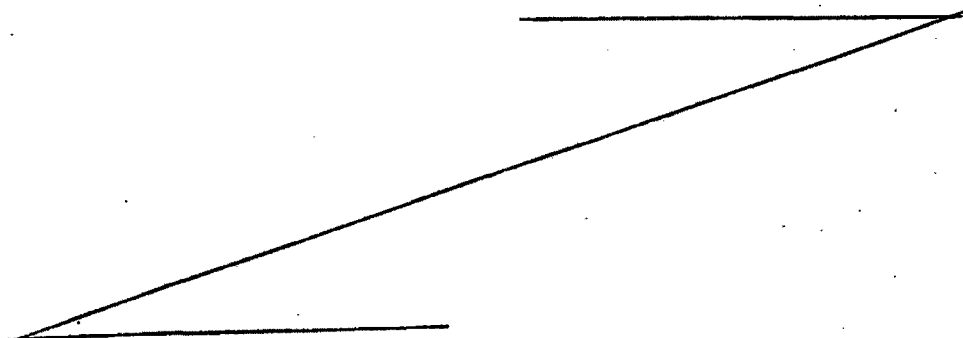
Los siguientes derivados de [4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)piperidino]-alcanona o de [4-(5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)-piperidino]alcanona también pueden obtenerse en forma  
15 análoga a la descrita en el Ejemplo 5, mediante reacción de una halogeno-alcanona con un derivado de 4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)piperidina o de 4-(5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)piperidina correspondientemente substituido:

20 4-[4-(5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(3,7-dicloro-10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)piperidino]-3-metil-2-butanona,  
5-[4-(2-metoxi-5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)-  
25 piperidino]-3-pentanona,



- 5- [4- (10,11-dihidro-2-metil-5-dibenzo [a,d]ciclo-  
heptenilideno)piperidino]-2-metil-3-pentanona,  
4- [4- (10,11-dihidro-3-metoxi-5-dibenzo [a,d]ciclo-  
heptenilideno)piperidino]-2-butanona,  
5 4- [4- (3-metil-5-dibenzo [a,d]cicloheptenilideno)-  
piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (3-fluoro-10,11-dihidro-5-dibenzo [a,d]ciclo-  
heptenilideno)piperidino]-2-butanona,  
10 4- [4- (10,11-dihidro-3-trifluorometil-5-dibenzo-  
[a,d]cicloheptenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (3-trifluorometil-5-dibenzo [a,d]ciclo-  
heptenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (3-fluoro-5-dibenzo [a,d]cicloheptenilideno)-  
piperidino]-2-butanona,  
15 4- [4- (2-cloro-10,11-dihidro-5-dibenzo [a,d]ciclo-  
heptenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (10,11-dihidro-3-metiltio-5-dibenzo [a,d]-  
cicloheptenilideno)piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (3-cloro-5-dibenzo [a,d]cicloheptenilideno)-  
20 piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (3-metiltio-5-dibenzo [a,d]cicloheptenilideno)-  
piperidino]-2-butanona.

EJEMPLO 7: 5- [4- (10,11-dihidro-5-dibenzo [a,d]-  
cicloheptenilideno)piperidino]-2-pentanona  
25 9,2 g de carbonato de sodio se añaden a una



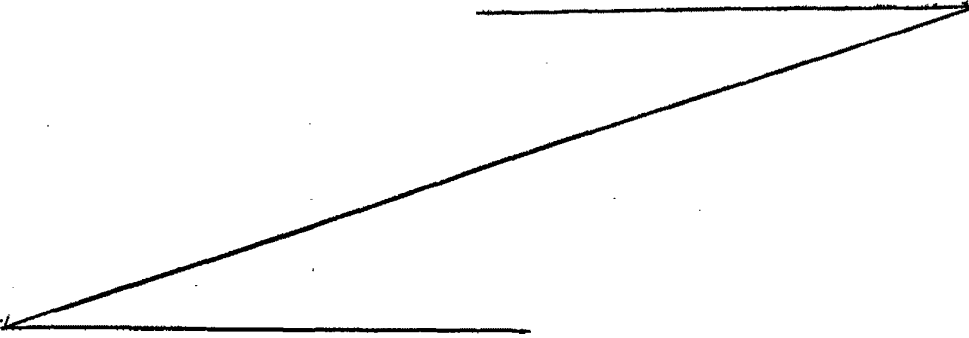
solución de 10 g de 4-(10,11-dihidro-5-dibenzo[a,d]-  
cicloheptenilideno)piperidina en 100 cc de cloroformo,  
luego se añade por gotas en el transcurso de 20 minutos  
una solución de 7,2 g de 5-bromo-2-pentanona en 50 cc de  
5 cloroformo, y la mezcla se hierve a continuación al re-  
flujo durante 17 horas. Después de enfriar, se separa el  
precipitado mediante filtración, se extrae el filtrado  
2 veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se  
concentra mediante evaporación. El residuo se filtra  
10 sobre una columna de 170 g de gel de sílice. La fracción  
eluida con cloroformo conteniendo 1 % de metanol se  
disuelve en acetona y se acidifica con cloruro de  
hidrógeno en éter. Después de la adición de una cantidad  
adicional de éter, cristaliza el clorhidrato del com-  
15 puesto del título. P.F. 235-238°.

EJEMPLO 8: 5-[4-(5-dibenzo[a,d]cicloheptenilideno)-  
piperidino]-2-pentanona

Se reacciona 4-(5-dibenzo[a,d]ciclo-  
heptenilideno)piperidina en forma análoga a la descrita  
20 en el Ejemplo 7 con 5-bromo-2-pentanona. P.F. del  
clorhidrato del compuesto del título 206-207° después  
de la cristalización de isopropanol.

EJEMPLO 9: 4-[4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-  
11-ilideno)piperidino]-2-butanona

25 Una solución de 5,3 g de metilvinilcetona



en 10 cc de etanol se añade por gotas en el transcurso de 5 minutos a una solución de 13,8 g de 4-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)piperidina en 50 cc de etanol. La mezcla de la reacción se hierve al reflujo durante 2 horas, se concentra luego completamente a presión reducida, y el residuo aceitoso se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice con una mezcla de cloroformo/etanol 95:5. El compuesto del título así purificado se convierte luego en la forma de hidrogenfumarato.

P.F. 173-175°.

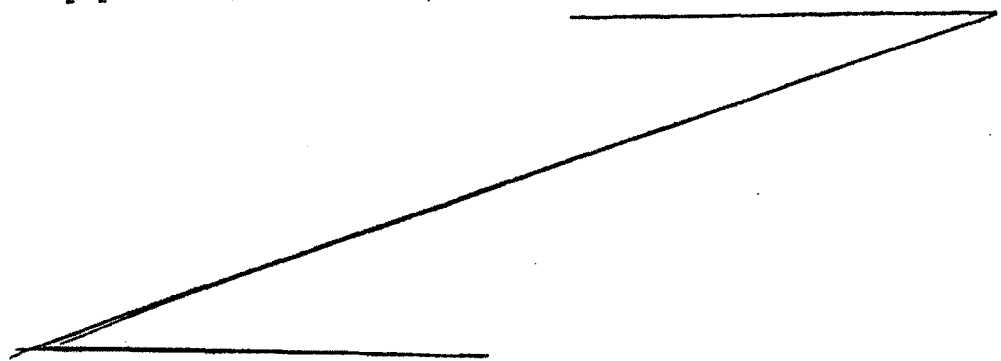
El material inicial puede producirse como sigue:

a) Una solución de 96 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 100 cc de benceno se añade por gotas a una solución de 64 g de 4-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)-1-metilpiperidina en 600 cc de benceno, y la mezcla se calienta en un baño de aceite de 100° durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se filtra a través de tierra de diatomeas, el filtrado se extrae con ácido clorhídrico 2 normal y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra completamente a presión reducida. El uretano resultante se disocia en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4a), con lo cual se obtiene 4-(6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)piperidina bruta en forma de aceite de color pardo amarillo.

EJEMPLO 10: 5-[4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)piperidino]-2-pentanona

Una solución de 10 g de 5-bromo-2-pentanona en 40 cc de cloroformo se añade por gotas en el trans-  
5 curso de 10 minutos a una mezcla de 13,8 g de 4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)piperidina y 12,7 g de carbonato de sodio en 200 cc de cloroformo, y la mezcla se calienta al reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se filtra, el filtrado se lava con agua, se  
10 seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa completamente mediante destilación. El residuo aceitoso se cromatografía luego sobre 250 g de gel de sílice con una mezcla de cloroformo/etanol 95:5, y el compuesto del título así purificado se convierte en la forma de  
15 hidrogenfumarato. P.F. 228-230°.

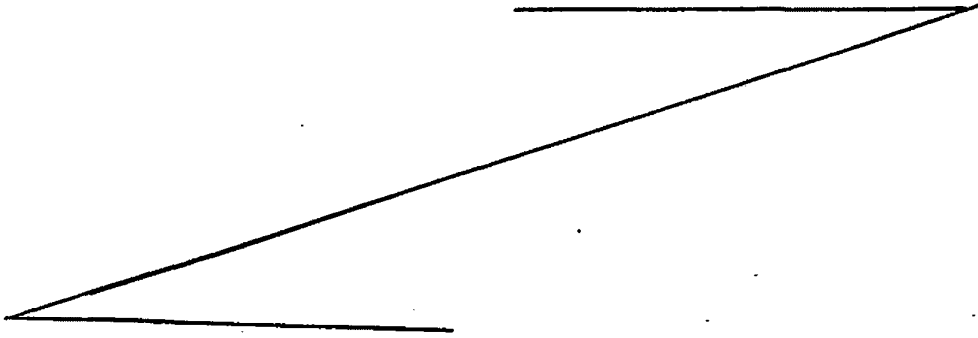
Los siguientes derivados de [4-(6,11-dihidro-  
dibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)piperidino]alcanona también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el  
Ejemplo 10, mediante reacción de una halogeno-alcanona  
20 con un derivado de 4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)piperidina correspondientemente substituido:  
4-[4-(6,11-dihidro-2-trifluorometildibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)piperidino]-3-metil-2-butanona,  
6-[4-(2-fluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-ilideno)-  
25 piperidino]-3-hexanona,



- 5- [4- (2,9-dicloro-6,11-dihidrodibenzo [b,e]oxepin-11-ilideno) piperidino]-2-metil-3-pentanona,
- 5- [4- (6,11-dihidro-2,7-dimetoxidibenzo [b,e]oxepin-11-ilideno) piperidino]-2,2-dimetil-3-pentanona,
- 5 5- [4- (6,11-dihidro-2-metoxidibenzo [b,e]oxepin-11-ilideno) piperidino]-2-pentanona,
- 5- [4- (2-cloro-6,11-dihidrodibenzo [b,e]oxepin-11-ilideno) piperidino]-2-pentanona,
- 4- [4- (6,11-dihidro-4-metildibenzo [b,e]oxepin-11-ilideno) piperidino]-2-butanona,
- 10 5- [4- (6,11-dihidro-2-metildibenzo [b,e]oxepin-11-ilideno) piperidino]-2-pentanona,
- 4- [4- (6,11-dihidro-2-metiltiodibenzo [b,e]oxepin-11-ilideno) piperidino]-2-butanona.

15 EJEMPLO 11: 4-[4-(6,11-dihidrodibenzo [b,e]tiepin-11-ilideno) piperidino]-2-butanona

Una solución de 2,8 g de metilvinilcetona en 5 cc de etanol se añade por gotas en el transcurso de 2 minutos a una solución de 7,8 g de 4-(6,11-dihidro-20 dibenzo [b,e]tiepin-11-ilideno) piperidina [P.F. del fumarato 245-247°, producido en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 9a), a partir de 4-(6,11-dihidro-25 dibenzo [b,e]tiepin-11-ilideno)-1-metilpiperidina] en 25 cc de etanol. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo durante 1 hora, se concentra luego completamente

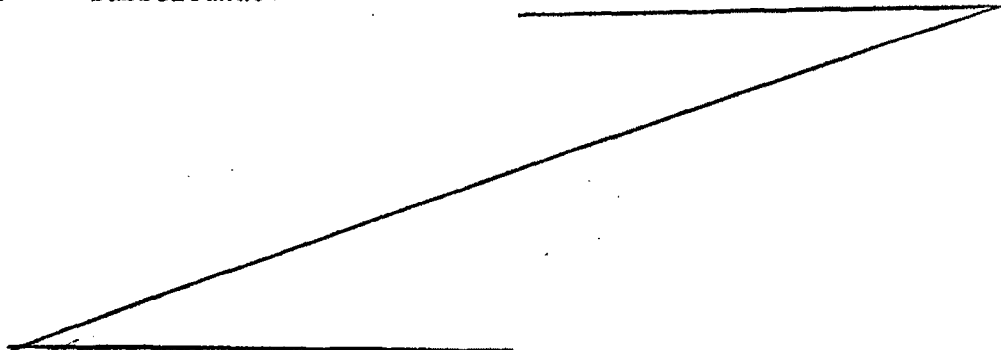


a presión reducida y el residuo aceitoso, el compuesto del título, se convierte en la forma de hidrogenfumarato. P.F. 180-182° (descomp.) de etanol.

5 EJEMPLO 12: 5-[4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ilideno)piperidino]-2-pentanona

Una solución de 10 g de 5-bromo-2-pentanona en 40 cc de cloroformo se añade por gotas en el transcurso de 10 minutos a una mezcla de 14,7 g de 4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ilideno)piperidina y 12,7 g  
10 de carbonato de potasio en 200 cc de cloroformo, y la mezcla se calienta al reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se filtra, el filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa completamente mediante destilación. El residuo aceitoso  
15 se cromatografía luego sobre 200 g de gel de sílica con una mezcla de cloroformo/etanol 9:1, y el compuesto del título así purificado se convierte en la forma de hidrogenfumarato. P.F. 215-218° de etanol.

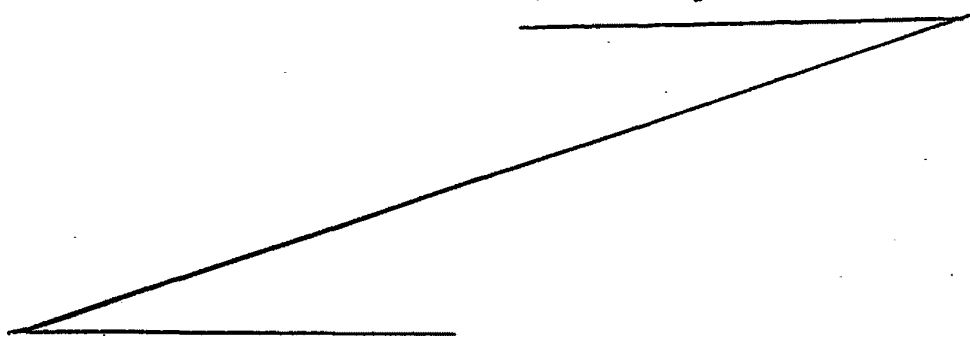
Los siguientes derivados de [4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ilideno)piperidino]alcanona  
20 también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12, mediante reacción de una halogenoalcanona con un derivado de 4-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ilideno)piperidina correspondientemente  
25 substituido:



- 4-[4-(6,11-dihidro-2-trifluorometildibenzo [b,e]tiepin-  
11-ilideno)piperidino]-3-metil-2-butanona,  
6-[4-(2-fluoro-6,11-dihidrodibenzo [b,e]tiepin-11-  
ilideno)piperidino]-3-hexanona,  
5 5-[4-(2,9-dicloro-6,11-dihidrodibenzo [b,e]tiepin-11-  
ilideno)piperidino]-2-metil-3-pentanona,  
5-[4-(6,11-dihidro-2,7-dimetoxidibenzo [b,e]tiepin-  
11-ilideno)piperidino]-2,2-dimetil-3-pentanona,  
5-[4-(6,11-dihidro-2-metoxidibenzo [b,e]tiepin-11-  
10 ilideno)piperidino]-2-pentanona,  
5-[4-(2-cloro-6,11-dihidrodibenzo [b,e]tiepin-11-  
ilideno)piperidino]-2-pentanona,  
4-[4-(3-cloro-6,11-dihidrodibenzo [b,e]tiepin-11-  
ilideno)piperidino]-2-butanona,  
15 5-[4-(6,11-dihidro-2-metildibenzo [b,e]tiepin-11-  
ilideno)piperidino]-2-pentanona,  
4-[4-(6,11-dihidro-2-metiltiodibenzo [b,e]tiepin-11-  
ilideno)piperidino]-2-butanona.

20 EJEMPLO 13: 4-[4-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-  
2-butanona

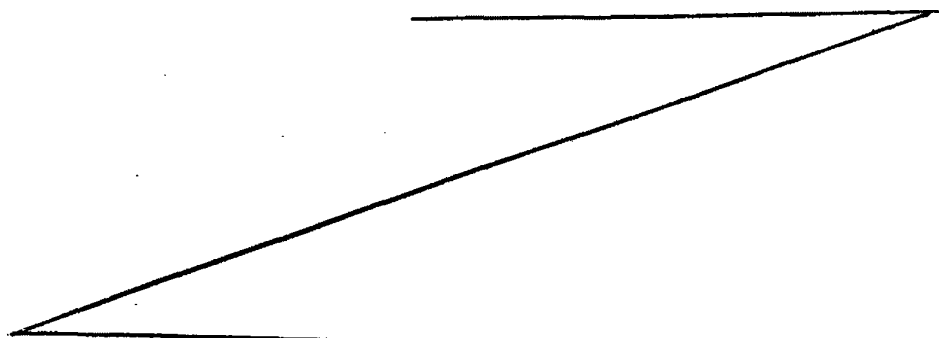
Una solución de 5,8 g de metilvinilcetona en  
15 cc de dioxano se añade por gotas en el transcurso de  
10 minutos a una solución de 15,0 g de 9,10-dihidro-4-  
25 (4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno



en 60 cc de dioxano y 0,3 cc de hidróxido de bencil-trimetilamonio. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se deja reposar durante la noche, se descolora con carbón activo y se evapora hasta sequedad. El residuo aceitoso, el compuesto del título, se convierte en la forma de bromhidrato. P.F. 234-235° de etanol.

Los siguientes derivados de [4-(9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]alcanona o de [4-(4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]alcanona también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 13, mediante reacción de una alquilvinilcetona con un derivado de 9,10-dihidro-4-(4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno o de 4-(4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno correspondientemente substituido:

- 4-[4-(6-fluoro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-3-metil-2-butanona,
- 5-[4-(9,10-dihidro-7-metiltio-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-3-pentanona,
- 5-[4-(7-fluoro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-metil-3-pentanona,
- 5-[4-(9,10-dihidro-6-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2,2-dimetil-3-pentanona,



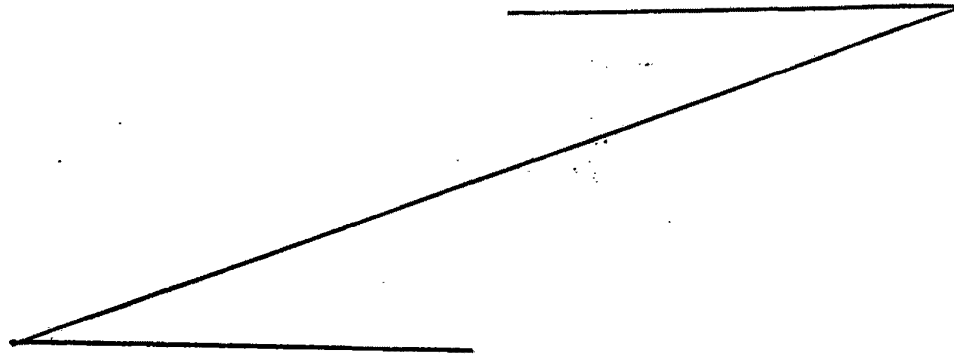
4-[4-(2-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(9,10-dihidro-2-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona,  
5 4-[4-(6-metoxi-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona,  
4-[4-(2,6-dimetil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona.

10 EJEMPLO 14: 4-[4-(4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 13, a partir de 7,5 g de 4-(4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofeno y 0,15 g de hidróxido de benciltrimetilamonio  
15 en 30 cc de dioxano y 2,9 g de metilvinilcetona en 10 cc de dioxano. P.F. de la forma de bromhidrato 133-136° de etanol/éter.

20 EJEMPLO 15: 5-[4-(9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-pentanona

Una solución de 10,0 g de 5-bromo-2-pentanona en 100 cc de cloroformo se añade por gotas en el transcurso de 10 minutos a una mezcla de 18,0 g de bromhidrato de 9,10-dihidro-4-(4-piperidilideno)-4H-  
25 benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y 12,0 g de carbonato



de sodio en 200 cc de cloroformo, y la mezcla se calienta al reflujo durante 7 horas. Después de la adición de otros 5 g de carbonato de sodio, la mezcla se agita al punto de ebullición durante 16 horas, se diluye con 100 cc de dimetilformamida, se filtra mientras está caliente, y el filtrado se lava con agua. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se separa mediante evaporación, y el residuo aceitoso, el compuesto del título, se convierte en la forma de bromhidrato. P.F. 218-220° de etanol.

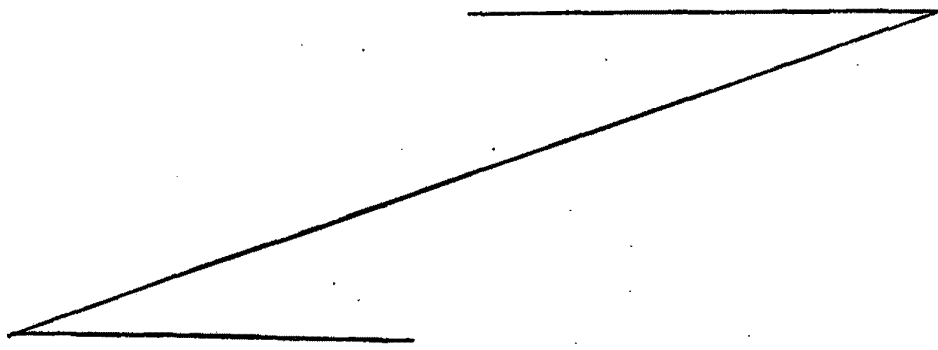
Los siguientes derivados de [4-(9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]alcanona o de [4-(4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]alcanona también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, mediante reacción de una halogeno-alcanona con un derivado de 9,10-dihidro-4-(4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno o de 4-(4-piperidilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno correspondientemente substituido:

4-[4-(6-fluoro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-3-metil-2-butanona,  
5-[4-(9,10-dihidro-7-metiltio-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-3-pentanona,

- 5- [4- (7-fluoro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-metil-3-pentanona,  
5- [4- (9,10-dihidro-6-metil-4H-benzo [4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2,2-dimetil-  
5 3-pentanona,  
4- [4- (2-cloro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (9,10-dihidro-2-metil-4H-benzo [4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona,  
10 4- [4- (6-metoxi-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona,  
4- [4- (2,6-dimetil-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona,  
6- [4- (2-cloro-6-metoxi-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]-  
15 tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-hexanona,  
5- [4- (2-metil-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-pentanona,  
5- [4- (2-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-pentanona.

20 EJEMPLO 16: 5- [4- (4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]-tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-pentanona.

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15, a partir de 7,5 g de 4- (4-piperidilideno)-4H-benzo [4,5]ciclohepta-  
25 [1,2-b]tiófeno, 7,1 g de carbonato de sodio y 5,3 g de



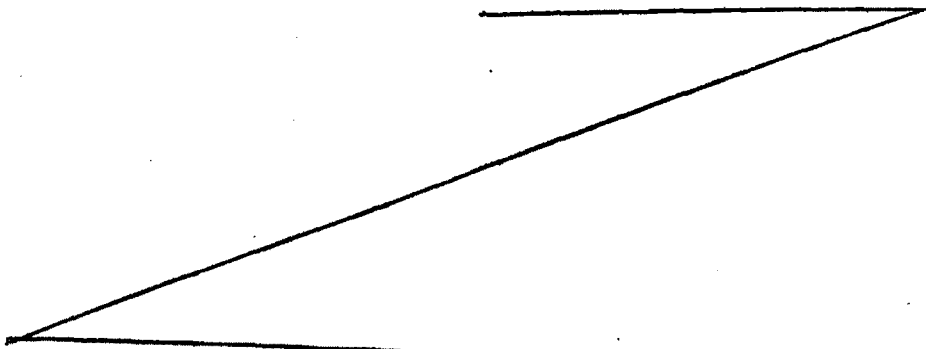
5-bromo-2-pentanona en 300 cc de cloroformo. P.F. de la forma de bromhidrato 248-251° de metanol/etanol.

EJEMPLO 17: 4-[4-(tieno[2,3-b][1]benzotiopiran-4-ilideno)piperidino]-2-butanona

5                   0,3 cc de hidróxido de benciltrimetilamonio se añaden primero a una solución de 11,8 g de 4-(4-piperidilideno)tieno[2,3-b][1]benzotiopirano en 70 cc de dioxano, y luego se añade por gotas en el transcurso de 15 minutos una solución de 5,1 g de metilvinilcetona  
10 en 20 cc de dioxano. La mezcla de la reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a 55° durante 6 1/2 horas, se enfría, se filtra a través de Hyflo y se evapora hasta sequedad. El residuo aceitoso  
15 solución de metanol al 1 % en cloruro de metileno, y el compuesto del título se cristaliza en forma de hidrogenfumarato a partir de metanol/éter. P.F. 144-146° (sinterización a más de 136°).

El material inicial puede producirse como sigue:

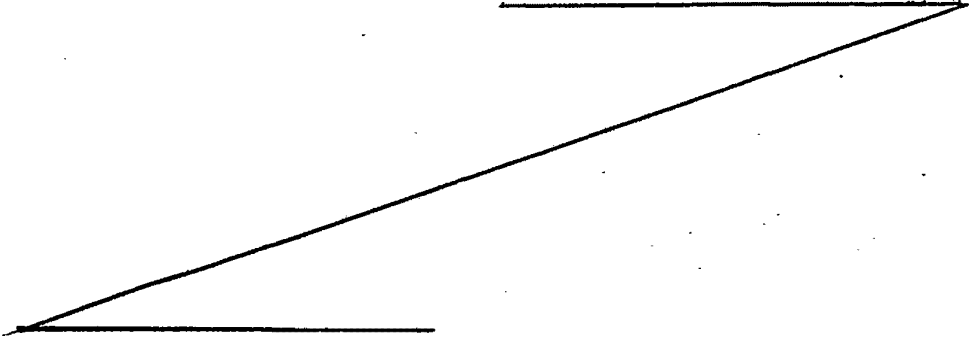
20                   a) Una solución de 21,5 g de 4-(1-metil-4-piperidilideno)tieno[2,3-b][1]benzotiopirano en 150 cc de benceno absoluto se añade por gotas, a 50-60°, a una solución de 25,4 g de éster etílico del ácido cloro-  
25 fórmico en 150 cc de benceno absoluto. La mezcla de la



reacción se calienta luego hasta ebullición durante  
3 1/2 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se  
lava con ácido clorhídrico 1 normal y con agua, se seca  
sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad.  
5 El 4-(1-carbetoxi-4-piperidilideno)tieno[2,3-b][1]benzo-  
tiopirano bruto se usa para la reacción siguiente sin  
purificación.

b) Una mezcla de 19,0 g del producto arriba  
obtenido, 7,6 g de hidróxido de potasio y 120 cc de  
10 n-butanol se calienta hasta ebullición con agitación  
durante 5 1/2 horas. Después de separar el disolvente  
mediante evaporación, se diluye con agua y benceno, la  
fase orgánica se separa, se lava con agua hasta que quede  
neutra y se extrae con ácido tartárico 2 normal. Los  
15 extractos ácidos se lavan con éter, se alcalinizan con  
solución concentrada de sosa cáustica, y el producto  
básico se extrae con cloruro de metileno. Después de  
lavar con agua, de secar sobre sulfato de sodio y de  
separar el disolvente mediante evaporación, se obtiene  
20 4-(4-piperidilideno)tieno[2,3-b][1]benzotiopirano en  
forma de aceite viscoso. P.F. de la forma de hidrogen-  
fumarato 220-222° de metanol.

Los siguientes derivados de [4-(tieno-  
[2,3-b][1]benzotiopiran-4-ilideno)piperidino]alcanona  
25 también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita

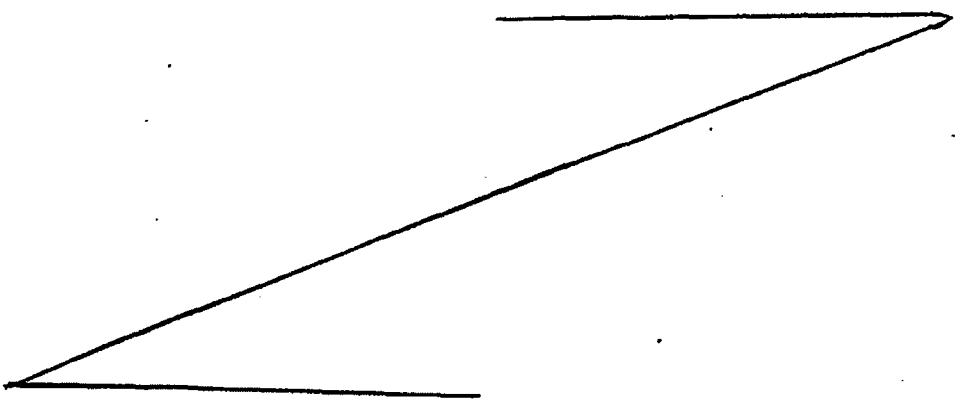


en el Ejemplo 17, mediante reacción de una alquilvinil-  
cetona con un derivado de 4-(4-piperidilideno)tieno-  
[2,3-b][1]benzotiopirano correspondientemente substituido:

- 5 4-[4-(tieno[2,3-b][1]benzotiopiran-4-ilideno)piperidino]-  
3-metil-2-butanona,  
5-[4-(7-trifluorometiltieno[2,3-b][1]benzotiopiran-  
4-ilideno)piperidino]-3-pentanona,  
5-[4-(7-clorotieno[2,3-b][1]benzotiopiran-4-ilideno)-  
piperidino]-2,2-dimetil-3-pentanona.

10 EJEMPLO 18: 5-[4-(tieno[2,3-b][1]benzotiopiran-  
4-ilideno)piperidino]-2-pentanona

Una solución de 6,3 g de 5-bromo-2-pentanona  
en 60 cc de cloroformo se añade por gotas en el trans-  
curso de 10 minutos a una mezcla de 9,0 g de 4-(4-  
15 piperidilideno)tieno[2,3-b][1]benzotiopirano y 8,4 g de  
carbonato de sodio calcinado en 90 cc de cloroformo, y  
la mezcla se calienta hasta ebullición con agitación  
durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura  
ambiente, la parte inorgánica se separa mediante filtra-  
20 ción, el filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo  
se cromatografía sobre óxido de aluminio neutro con una  
solución de metanol al 1 % en cloruro de metileno. El  
compuesto del título se convierte en la forma de hidrogen-  
fumarato en metanol. P.F. 149-151° de metanol/éter.



Los siguientes derivados de [4-(tieno-  
[2,3-b] [1]benzotiopiran-4-ilideno)piperidino]alcanona  
también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita  
en el Ejemplo 18, mediante reacción de una halogeno-  
5 alcanona con un derivado de 4-(4-piperidilideno)tieno-  
[2,3-b] [1]benzotiopirano correspondientemente substituido:  
4-[4-(tieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-4-ilideno)-  
piperidino]-3-metil-2-butanona,  
5-[4-(7-trifluorometiltieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-  
10 4-ilideno)piperidino]-3-pentanona,  
5-[4-(7-clorotieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-4-ilideno)-  
piperidino]-2,2-dimetil-3-pentanona,  
6-[4-(7-clorotieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-4-ilideno)-  
piperidino]-2-hexanona,  
15 5-[4-(6-fluorotieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-4-ilideno)-  
piperidino]-2-pentanona,  
5-[4-(7-metoxitieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-4-ilideno)-  
piperidino]-2-pentanona,  
5-[4-(7-metiltiotieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-  
20 4-ilideno)piperidino]-2-pentanona,  
6-[4-(tieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-4-ilideno)-  
piperidino]-2-metil-3-pentanona.

EJEMPLO 19: 5-[4-(7-clorotieno [2,3-b] [1]benzotiopiran-  
4-ilideno)piperidino]-2-pentanona

25 El compuesto del título se produce en forma



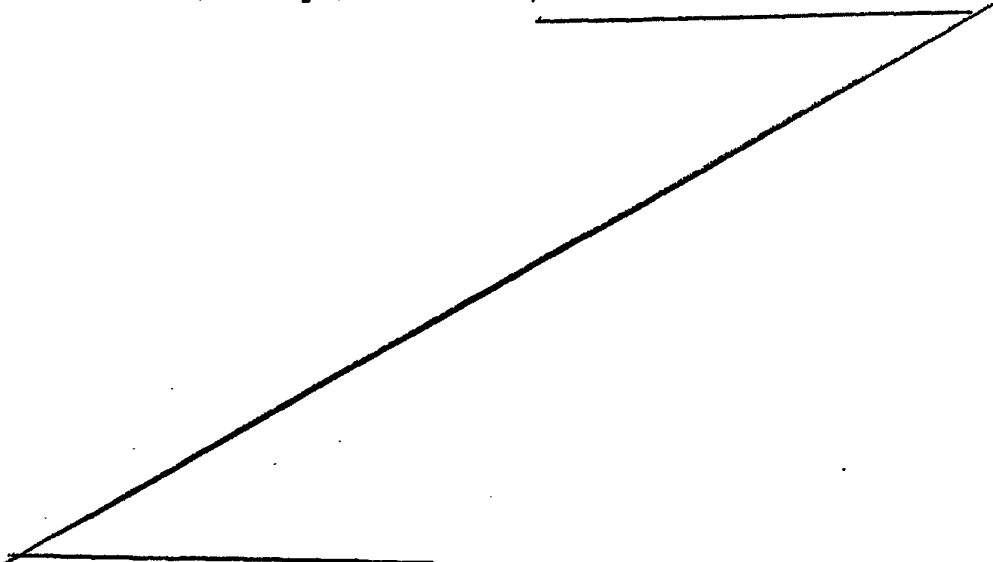
análoga a la descrita en el Ejemplo 18, a partir de 8,5 g de 7-cloro-4-(4-piperidilideno)tieno[2,3-b][1]-benzotiopirano, 7,1 g de carbonato de sodio calcinado y 5,3 g de 5-bromo-2-pentanona en 140 cc de cloroformo, y luego se cromatografía. El compuesto del título se convierte luego en la forma de bromhidrato.

P.F. 180-181° de acetona.

El material inicial puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17 a), b):

10 a) 4-(1-carboxi-4-piperidilideno)-7-cloro-tieno[2,3-b][1]benzotiopirano a partir de 54,0 g de 7-cloro-4-(1-metil-4-piperidilideno)tieno[2,3-b][1]-benzotiopirano y 55,0 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 800 cc de benceno. El producto bruto 15 aceitoso se usa para la reacción siguiente sin mayor purificación.

b) 7-cloro-4-(4-piperidilideno)tieno[2,3-b][1]benzotiopirano a partir de 33,5 g del producto arriba obtenido, 12,1 g de hidróxido de potasio y 200 cc 20 de n-butanol. P.F. de la forma de clorhidrato: superior a 300° (descomp.) de metanol/éter.



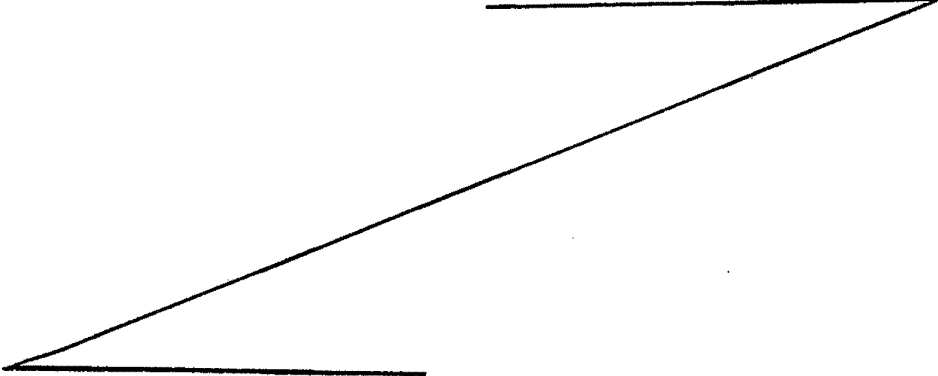
Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Los compuestos particularmente poseen una actividad sedativo-neuroléptica y una actividad relajadora de los músculos demostrada en los ensayos usuales, p.ej. por una reducción de la actividad motora espontánea en ratones y una reducción de la capacidad trepadora en ratones.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes sedativo-neurolépticos y como agentes relajadores de los músculos.

Los compuestos exhiben además una actividad fomentadora del sueño demostrada en los ensayos usuales, p.ej. por una prolongación de la pérdida del reflejo de enderezamiento en ratones en el ensayo con "Pentothal", y una pérdida del reflejo de enderezamiento en ratones tratados previamente con una cantidad de barbital que no es suficiente para suprimir el reflejo de enderezamiento.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes fomentadores del sueño.

Para los usos arriba indicados una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a aprox. 200 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene de aprox. 1 a aprox. 100 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.



Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición 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 usual. 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 de una tableta.

Los compuestos preferidos son 4-[4-(4H-benzo-[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ilideno)piperidino]-2-butanona y 5-[4-(1-clorotieno[2,3-b][1]benzotiopiran-4-ilideno)piperidino]-2-pentanona

En un grupo de los compuestos Y es O, y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de benceno.

En otro grupo de los compuestos  $R_3$  es hidrógeno, cloro, bromo, flúor o alquilo inferior, Y es  $C \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de benceno, o un anillo de benceno substituido por cloro, bromo, flúor o alquilo inferior.

En otro grupo de los compuestos Y es etileno o vinileno, y A y B junto con el doble enlace forman un

anillo de benceno.

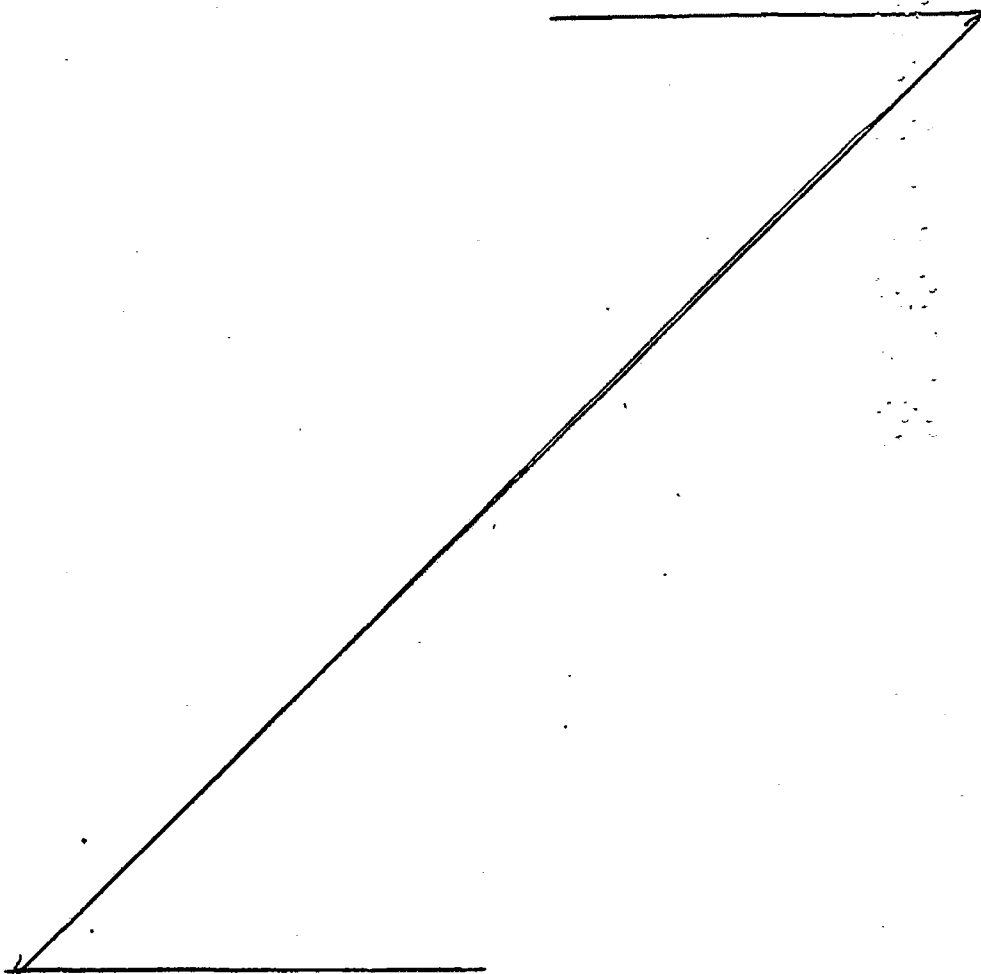
En otro grupo de los compuestos Y es metilenoxi.

5 En otro grupo de los compuestos Y es metilenotio.

En otro grupo de los compuestos Y es etileno o vinileno, A es azufre, y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de tiófeno substituido o no substituido, y  $R_3$  es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo inferior o alcoxi inferior.

10

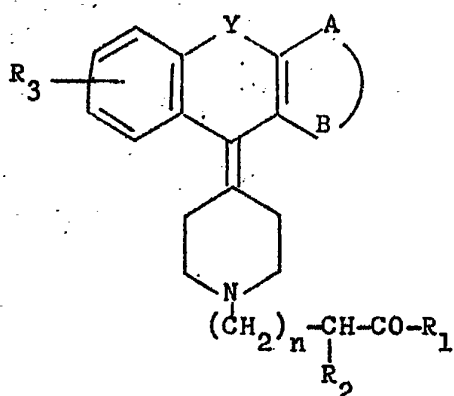
En otro grupo de los compuestos Y es azufre, A es azufre, y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de tiófeno.



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. 7048/73, - 7051/73, 7053/73, 7054/73, 7055/73, 7056/73 y 7057/73, todas de fecha de 17 de mayo de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE PIPERIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de piperidina, de fórmula 1,



en donde n es 1, 2 ó 3, R<sub>1</sub> es alquilo inferior, R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o

30

*[Handwritten signature]*

alquiltio inferior, A y B junto con el doble enlace forman un anillo de benceno, o un anillo de benceno sustituido por cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquiltio inferior, o A es azufre y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de tiófeno, o un anillo de tiófeno sustituido en la posición  $\alpha$  con relación al azufre por cloro, bromo o alquilo inferior, e Y es etileno o vinileno, cuando A y B junto con el doble enlace forman un anillo de benceno, o un anillo de benceno sustituido por cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquiltio inferior, o cuando A es azufre y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de tiófeno, o un anillo de tiófeno sustituido en la posición  $\alpha$  con relación al azufre por cloro, bromo o alquilo inferior, o Y es oxígeno, metilenoxi, metileno-

10

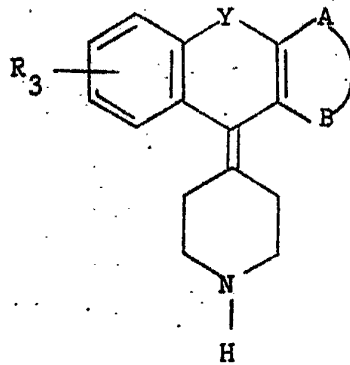
15

20

25

30

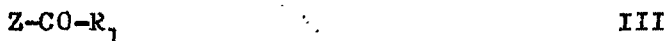
son alquilo inferior, cuando A y B junto con el doble enlace forman un anillo de benceno, o un anillo de benceno sustituido por cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquiltio inferior, o Y es azufre, cuando A es azufre y A y B junto con el doble enlace forman un anillo de tiófeno, caracterizado porque se alquila un compuesto de fórmula II,



II

123

en don de A, B, Y y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba in-  
dicados, con un compuesto de fórmula III,



en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, y Z es

- 5 a) X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CHR<sub>2</sub>- , en donde R<sub>2</sub> y n tienen los significa-  
dos arriba indicados, y X es el radical ácido de un éster  
reactivo, para producir un compuesto de fórmula I, o b)  
CH<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>- , en donde R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado,  
para producir un compuesto de fórmula I, en donde n es 1.

10 2ª.- Procedimiento para la producción de  
derivados de piperidina; tal y como queda sustancialmente  
descrito en la presente Memoria e ilustrado.

Esta Memoria consta de 41 hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 ABR. 1976  
SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y BODET

por p. Firmador L. Goeta Forañada

