

302440



PATENTE DE INVENCION

=====
Case 1822.-37/LI/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de
compuestos heterocíclicos".

==.==.==.==.==.==.==

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

==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona derivados
5. de 9,10-dihidro-4H-benzol[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno

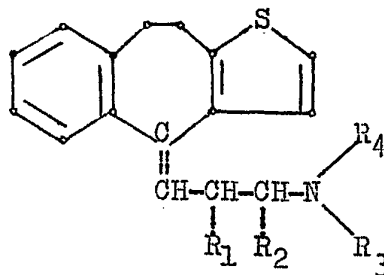
302440

- 2 -



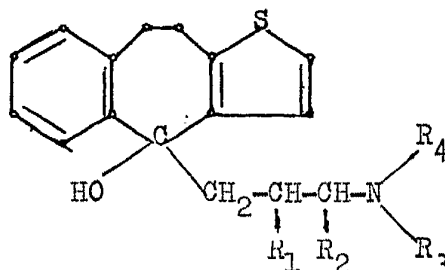
27

de fórmula I,



I

5. en la que cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, y cada una de R_3 y R_4 significa un radical alquilo inferior, con la condición de que R_3 y R_4 juntas pueden significar el radical tetrametileno o pentametileno, y con la condición adicional de que cuando R_1 significa hidrógeno, R_3 junto con R_2 puede significar el radical trimetileno o tetrametileno y cuando R_2 significa hidrógeno, R_3 junto con R_1 puede significar el radical dimetileno o trimetileno, y sus sales de adición de ácido. La palabra "inferior" tal como se emplea en la presente indica radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.
- 10.
15. La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, que comprende el disociar los elementos de agua de un derivado de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol de
20. fórmula III,

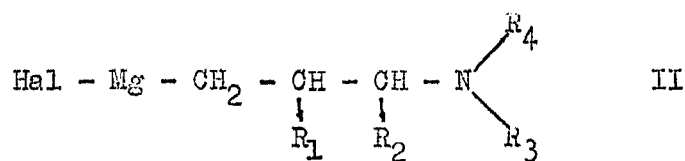


III

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados antes indicados y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar con ácido orgánico o inorgánico; los siguientes son ejemplos de tales ácidos:

5. ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, malónico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico y *p*-toluensulfónico.

10. Los compuestos III arriba indicados pueden producirse mediante hidrólisis del producto de la reacción de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona con un compuesto Grignard de fórmula II,



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados antes indicados, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

15. La formación de los compuestos III puede efectuarse ventajosamente mediante la adición por gotas de una solución de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en un disolvente orgá-

302440

- 4 -



- nico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, a una solución del compuesto Grignard II antes indicado en una cantidad adicional del mismo disolvente y dejando reposar la mezcla de la reacción resultante a la temperatura ambiente hasta que haya tenido lugar la reacción; a continuación puede calentarse hasta ebullición para completar la reacción.
- 5.

- Los siguientes son ejemplos de compuestos Grignard que pueden usarse en la producción de los compuestos III: haluros 3-dialquil(C_1-C_4)-amino-propil-magnésicos, por ejemplo haluros 3-dimetilamino- o 3-dietilamino-magnésicos, haluros 3-(1'-pirrolidil)-, 3-(1'-piperidil)-propil- o 3-dimetilamino-2-metil-propil-magnésicos, haluros 2- \lceil 1'-alquil(C_1-C_4)-piperidil-(2') \rceil - o 2- \lceil 1'-alquil(C_1-C_4)-pirrolidil-(2') \rceil -etil-magnésicos, haluros (1-alquil(C_1-C_4)-3-pirrolidil)- o (1-alquil(C_1-C_4)-3-piperidil)-metil-magnésicos, siendo ejemplos específicos de haluros los cloruros, bromuros y yoduros, y ejemplos específicos de radicales alquilo (C_1-C_4) los radicales metilo, etilo e isopropilo.
- 10.
- 15.
- 20.

- La hidrólisis de los productos de la reacción de los compuestos Grignard con 9,10-dihidro-4H-benzo \lceil 4,5 \rceil ciclohepta \lceil 1,2-b \rceil tiofen-4-ona puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento con solución acuosa de cloruro amónico, helada, para dar los derivados de 9,10-dihidro-4H-benzo \lceil 4,5 \rceil ciclohepta \lceil 1,2-b \rceil tiofen-4-ol III que pueden ser aislados en forma de por sí conocida.
- 25.

- Los compuestos I pueden obtenerse de los compuestos III resultantes mediante la acción de un
- 30.



- adecuado agente para extraer agua, por ejemplo un ácido mineral, un ácido orgánico fuerte, anhídrido de ácido acético, cloruro tionílico u oxiclорuro fosfórico. Los compuestos I pueden convertirse en sus sales de adición de ácido inorgánico u orgánico mediante la reacción en forma de por sí conocida de un compuesto I con un ácido orgánico o inorgánico.
5. Los compuestos I y sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen propiedades farmacológicas interesantes y/o son intermedios para la producción de compuestos que poseen tales propiedades. Por lo menos algunos de los compuestos I tienen propiedades antidepresivas y/o neurolépticas. En ensayos efectuados con animales estas propiedades principales de los compuestos I, indicados en los ejemplos, se manifiestan de una parte por una acción inhibidora sobre la catalepsia causada por la perfenacina y por un antagonismo hacia los efectos centrales y periféricos de la reserpina (por ejemplo inhibición de la ptosis reserpínica en los animales de ensayo); de otra parte, las propiedades de los compuestos se manifiestan en una acción potenciadora de la narcosis y/o una inhibición sobre las reacciones condicionales y emocionales y/o una reducción de la actividad motriz en los animales de ensayo. Por lo menos algunos de los compuestos I tienen propiedades adrenolíticas. Los efectos farmacológicos arriba indicados son especialmente pronunciados en el caso de 4-(3'-dimetilamino-propilideno)- y 4-{2'-[1"-metil-piperidil-(2")]-etilideno}-9,10-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- usado como material inicial y que también forma parte de la presente invención, puede ser producido como sigue: Se condensa fosfonato 2-tenil-dietílico con ácido o-ftalaldehídico en un disolvente orgánico anhidro y en presencia de un agente de condensación alcalino, el ácido o-[2'-tienil-(2')-vinil]-benzoico resultante se reduce al ácido o-[2'-tienil-(2')-etil]-benzoico y este ácido se somete al cierre de anillo intramolecular, con lo cual se obtiene 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona. Puede usarse como agente de reducción, por ejemplo, amalgama sódica en alcohol acuoso, y como agente de condensación ácido polifosfórico o ácido sulfúrico. Este método para la producción de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona y cada etapa del mismo también forma parte de la presente invención.

- Se ha encontrado que una dosificación adecuada es la de 20 mg dos a seis veces por día per os, es decir una dosificación diaria de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 120 mg de un compuesto I, o una sal no tóxica del mismo.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

25. EJEMPLO 1: 4- {2'-[1"-metil-pirrolidil-(2'')]etilideno}-
9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta
[1,2-b]tiofeno.
- a) 4- {2'-[1"-metil-pirrolidil-(2'')]etil} -9,10-

3 2440

- 8 -



dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

- Se cubre con una capa de 10 cc de tetra-
hidrofurano 1.64 g de magnesio que ha sido activado con
iodo y se añaden algunas gotas de bromuro etilénico.
5. Después de haber empezado la reacción, se añade por
gotas una solución de 9.6 g de 1-metil-2-(β-cloro-
etil)-pirrolidina en 10 cc de tetrahidrofurano de modo
que hierva el disolvente y a continuación se calienta
hasta ebullición durante otros 45 minutos. Se añade
10. por gotas una solución de 7.8 g de 9,10-dihidro-4H-
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 15 cc de
tetrahidrofurano a 20° durante el curso de 15 minutos
y se calienta hasta ebullición durante otros 15 minu-
tos mientras se agita. Después de enfriar, se vierte
15. la mezcla de la reacción dentro de 200 cc de una solu-
ción de cloruro amónico al 20%, se añaden 200 cc de
cloruro metilénico y se filtra todo a través de tierra
de diatomeas altamente purificada. Después de separar
la fase orgánica, se sacude la porción acuosa dos ve-
ces más con cloruro metilénico, se lavan las soluciones
20. combinadas de cloruro metilénico con agua, se seca
sobre sulfato magnésico y se evapora a 15 mm Hg. Se
tritura el residuo con una pequeña cantidad de éter,
se separa la substancia precipitada por filtración y
25. se recristaliza de hexano. 4- {2'-[1"-metil-pirrolidil-
(2")]-etil } -9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]
tiofen-4-ol funde a 105-106°.
- b) 4- {2'-[1"-metil-pirrolidil-(2")]-etilideno } -9,10-
dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
30. Se disuelven 3.27 g de 4- {2'-[1"-metil-

302440

- 9 -



27

- pirrolidil-(2")7-etil } -9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 10 cc de una solución 2N isopropanólica de ácido clorhídrico, se diluye con 15 cc de isopropanol y se calienta hasta 50° durante 5 minutos. Se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente mientras se agita, se filtra la solución a través de carbón animal y se evapora el disolvente a 15 mm Hg. Se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución con solución de hidróxido sódico mientras se enfría y se extrae tres veces con éter. Se lava el extracto de éter con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Se disuelve el residuo en 10 cc de isopropanol y se añade una solución de 1.0 g de ácido fumárico en 4 cc de isopropanol. Después de enfriar, se separa el fumarato precipitado por filtración y se recristaliza de metanol/isopropanol. Se obtiene el fumarato de hidrógeno de 4- { 2'-[1]-metil-pirrolidil-(2")7-etilideno } -9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno con un punto de fusión de 203-205° (descomposición).

La 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona usada como material inicial puede ser obtenida como sigue:

Fosfonato 2-tenil-dietílico.

25. Se calientan hasta 150°, 133 g de cloruro 2-tenílico (punto de ebullición 73-75°/15 mm Hg), después de lo cual se añade lentamente por gotas fosfito trietílico frescamente destilado mientras se agita a la misma temperatura y se calienta hasta 160-170° durante otras 2 horas mientras se agita.

302440

- 10 -



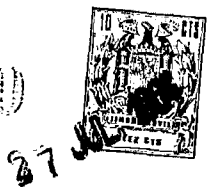
Luego se destila la mezcla de la reacción en un alto vacío. El fosfonato 2-tenil-dietílico hierve a 120-124°/0.06 mm Hg.

Acido o- α -tienil-(2')-vinil γ -benzoico.

5. Se añaden 30 g de metilato sódico pulverizado, bien seco, a una solución de 117 g de fosfonato 2-tenil-dietílico (punto de ebullición 120-124°/0.06 mm Hg) en 200 cc de formamida dimetánica frescamente destilada, con lo cual la temperatura de la solución
10. se eleva a 45-50°. Luego se coloca el matraz sobre un baño de hielo y se añade por gotas una solución de 80 g de ácido o-ftalaldehídico en 200 cc de formamida dimetánica de modo que la temperatura permanezca entre 35-40° y luego se continúa agitando durante 30-60 minutos a la temperatura ambiente. Luego
15. se añaden 1600 cc de agua (temperatura 10-15°) a la solución de la reacción mientras se enfría bien, con lo cual se separa un aceite rojo. Luego se alcaliniza con carbonato potásico, después de lo cual el aceite
20. se vuelve a disolver; se sacude la solución pardo-rojiza tres veces con benceno y se ajusta la solución acuosa cuidadosamente a un valor pH de 4 a 10-15° con ácido clorhídrico. Después de varias horas en un refrigerador, se separa el ácido precipitado por filtración, se seca y se recrystaliza de benceno. Punto
25. de fusión del ácido o- α -tienil-(2')-vinil γ -benzoico 133-135°. Se sacude el licor madre tres veces con cloruro metilénico, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora a 15 mm Hg. Se crystaliza
30. el residuo de benceno, con lo cual se obtiene una

352440

- 11 -



porción adicional de ácido con un punto de fusión de 133-135°.

Acido o- $\sqrt{2}$ -tienil-(2')-etil $\sqrt{7}$ benzoico.

- Se funden 7.5 g de sodio bajo tolueno anhidro,
5. luego se añade por gotas 375 g de mercurio puro mientras se sacude a intervalos frecuentes de modo que hierva el tolueno. Luego se calienta la mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como se ha destilado todo el tolueno, se enfría hasta una temperatura de 50°. Luego se cubre la amalgama homogénea
10. con una solución de 20 g de ácido o- $\sqrt{2}$ -tienil-(2')-vinil $\sqrt{7}$ -benzoico en 150 cc de etanol al 95% y se sacude la mezcla durante 30 minutos. Luego se separa el mercurio, se lava dos veces con etanol y se diluyen las soluciones etanólicas combinadas con 1200 cc de agua.
15. Se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se acidifica con ácido clorhídrico y se enfría hasta 5°. Después de varias horas, se separa el ácido precipitado por filtración y se
20. cristaliza de cloroformo/hexano. Punto de fusión 110-111°.

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

- Se agitan primero 59 cc de ácido fosfórico al 84% y 86 g de pentóxido fosfórico durante 30 minutos a 125-130°. Luego se añaden 20 g de ácido o- $\sqrt{2}$ -tienil-(2')-etil $\sqrt{7}$ -benzoico pulverizado durante el curso de 30 minutos a la misma temperatura. Se agita la mezcla de la reacción durante otras 2 horas a 125-130°, luego se vierte dentro de 1000 cc de agua, se filtra
25. la solución a través de tierra de diatomeas altamente
- 30.

302440

- 12 -



5. purificada y se extrae tres veces con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica con solución 2N de carbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se separa el disolvente por evaporación y se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en forma de aceite verde a 125-140°/0.05 mm Hg.
- EJEMPLO 2: 4-(3'-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
10. tiofeno.
- a) 4-(3'-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.
15. Se cubren 2.2 g de magnesio que ha sido activado con yodo con una capa consistente de una pequeña cantidad de tetrahidrofurano y se añaden algunas gotas de bromuro etilénico. Después de haber comenzado la reacción, se añade por gotas una solución de 10.8 g de cloruro 3-dimetilaminopropílico en 20 cc de tetrahidrofurano de modo que hierva el disolvente
20. y se calienta luego hasta ebullición durante otras 2 horas. Se añade por gotas una solución de 8.2 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 30 cc de tetrahidrofurano durante el curso de 10 minutos y se calienta hasta ebullición durante
25. otros 10 minutos mientras se agita.
30. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción dentro de una solución de 30 g de cloruro amónico en 200 cc de agua, se añaden 200 cc de cloruro metilénico y se filtra todo a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar



- la fase orgánica, se sacude la porción acuosa dos veces más con cloruro metilénico. Se lavan con agua los extractos de cloruro metilénico combinados, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a 15 mm Hg.
5. Se cristaliza el residuo oleoso de éter/éter de petróleo. El 4-(3'-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol funde a 101^o.
- b) 4-(3'-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
10. Se calientan al reflujo durante 30 minutos 8 g de 4-(3'-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol, 80 cc de ácido acético glacial y 32 cc de ácido clorhídrico concentrado, se evapora la mezcla de la reacción a 15 mm Hg y se tritura el residuo con etanol/éter (1:1). Se separa el clorhidrato precipitado por filtración y se recristaliza de etanol/éter. El clorhidrato de 4-(3'-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno funde a 222-224^o (descomposición).
15. Se separa el clorhidrato precipitado por filtración y se recristaliza de etanol/éter. El clorhidrato de 4-(3'-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno funde a 222-224^o (descomposición).
20. EJEMPLO 3: 4- { 2'-[1"-metil-piperidil-(2")]-etilideno }-
9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta [1,2-b]
tiofeno.
- Se cubre 1.2 g de magnesio que ha sido activado con iodo, con una capa de tetrahidrofurano y se añaden algunas gotas de bromuro etilénico. Después de haber comenzado la reacción, se añade por gotas una solución de 7.9 g de cloruro 2-[1'-metil-piperidil-(2')]-etilico en 10 cc de tetrahidrofurano de modo que hierva el disolvente y se calienta hasta ebulli-
25. Se cubre 1.2 g de magnesio que ha sido activado con iodo, con una capa de tetrahidrofurano y se añaden algunas gotas de bromuro etilénico. Después de haber comenzado la reacción, se añade por gotas una solución de 7.9 g de cloruro 2-[1'-metil-piperidil-(2')]-etilico en 10 cc de tetrahidrofurano de modo que hierva el disolvente y se calienta hasta ebulli-
30. Se cubre 1.2 g de magnesio que ha sido activado con iodo, con una capa de tetrahidrofurano y se añaden algunas gotas de bromuro etilénico. Después de haber comenzado la reacción, se añade por gotas una solución de 7.9 g de cloruro 2-[1'-metil-piperidil-(2')]-etilico en 10 cc de tetrahidrofurano de modo que hierva el disolvente y se calienta hasta ebulli-

302440

- 14 -



27

5. ción durante otra hora. Se añade por gotas una solución de 5.2 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 10 cc de tetrahidrofurano durante el curso de 15 minutos y se calienta hasta ebullición durante otros 15 minutos mientras se agita.

10. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción dentro de una solución de 30 g de cloruro amónico en 150 cc de agua, se diluye con 150 cc de cloruro metilénico y se filtra todo a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la fase orgánica, se extrae la fase acuosa dos veces con cloruro metilénico, se lavan con agua los extractos combinados de cloruro metilénico, se seca sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente a 15 mm Hg. Se disuelve el residuo oleoso en ácido clorhídrico al 18%, se lava la solución dos veces con éter, se alcaliniza con carbonato sódico mientras se enfría y se extrae tres veces con cloruro metilénico. Se secan sobre carbonato potásico los extractos de cloruro metilénico combinados, se evapora el disolvente a 15 mm Hg y se recristaliza el residuo de etanol. El 4- { 2'-[1"-metil-piperidil-(2")]-etilideno } -9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno funde a 115-115.5°.

25. EJEMPLO 4: 4-(3'-dietilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

a) 4-(3'-dietilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

30. Se cubre 1.64 g de magnesio que ha sido activado con yodo con una capa de 10 cc de tetrahidrofurano



- y se añaden algunas gotas de bromuro etilénico. Después de haber comenzado la reacción, se añade por gotas una solución de 9.8 g de cloruro 3-dietilaminopropílico en 10 cc de tetrahidrofurano de modo que
5. hierva el disolvente y se calienta luego hasta ebullición durante otra 1 $\frac{1}{2}$ hora, Se añade por gotas una solución de 7.8 g de 9,10-dihidro-4H-benzo 4,5 ciclohepta1,2-btiófen-4-ona en 15 cc de tetrahidrofurano a 20° durante el curso de 15 minutos y se calienta hasta ebullición durante otros 30 minutos
10. mientras se agita.

- Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción dentro de 200 cc de una solución saturada de cloruro amónico, se añaden 200 cc de cloruro metilénico y se filtra todo a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la fase orgánica, se extrae la porción acuosa dos veces más con cloruro metilénico, se lavan con agua los extractos combinados de cloruro metilénico, se seca sobre
15. sulfato magnésico y se evapora a 15 mm Hg. Se recristaliza el residuo de isopropanol, lo cual proporciona
20. 4-(3'-dietilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo 4,5 ciclohepta1,2-btiófen-4-ol con un punto de fusión de 104.5-105.5°.

25. b) 4-(3'-dietilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo 4,5 ciclohepta 1,2-btiófen-4-ol.

- Se calientan al reflujo durante una hora 6 g de 4-(3'-dietilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo 4,5 ciclohepta1,2-btiófen-4-ol, 80 cc de ácido acético glacial y 32 cc de ácido clorhídrico concen-
- 30.

302440



- 16 -

- trado, se evapora la mezcla de la reacción a 15 mm Hg y se disuelve el residuo en agua. Se alcaliniza la solución acuosa fuertemente con solución de hidróxido sódico, luego se extrae tres veces con éter, se seca el extracto sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo oleoso en acetona, se añade una solución etérea de cloruro de hidrógeno y se recristaliza el clorhidrato precipitado de isopropanol. Punto de fusión 175.5-177°.
- 5.
10. EJEMPLO 5: 4-(3'-dimetilamino-2'-metil-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
- a) 4-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.
15. Este compuesto se produce de 1.64 g de magnesio, 8.8 g de cloruro 3-dimetilamino-2-metil-propílico y 7.8 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 35 cc de tetrahidrofurano en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a). Punto de fusión 115-116° después de recristalizar de hexano.
20. b) 4-(3'-dimetilamino-2'-metil-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
- Este compuesto se produce de 7.5 g de 4-(3'-dimetilamino-2'-metilpropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 80 cc de ácido acético glacial y 32 cc de ácido clorhídrico concentrado mediante calentamiento hasta ebullición durante una hora en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b). Punto de fusión del clorhidrato 229-231° (descomposición), después de recristalizar de isopropanol.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 6: 4- β '-(1"-pirrolidil)-propilideno γ -9,10-
dihidro-4H-benzo α , β 7ciclohepta α ,2- β 7
tiofeno.

5. a) 4- β '-(1"-pirrolidil)-propil γ -9,10-dihidro-4H-benzo
 α , β 7ciclohepta α ,2- β 7tiofen-4-ol.

10. Este compuesto se produce de 2.13 g de magnesio, 12.5 g de cloruro 3-(1'-pirrolidil)-propílico y 10.3 g de 9,10-dihidro-4H benzo α , β 7ciclohepta α ,2- β 7tiofen-4-ona en 50 cc de tetrahidrofurano, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a). Punto de fusión 130-133° después de recrystalizar de etanol al 95%.

15. b) 4- β '-(1"-pirrolidil)-propilideno γ -9,10-dihidro-
4H-benzo α , β 7ciclohepta α ,2- β 7tiofeno.

20. Este compuesto se produce de 8 g de 4- β '-(1"-pirrolidil)-propil γ -9,10-dihidro-4H-benzo α , β 7ciclohepta α ,2- β 7tiofen-4-ol en 80 cc de ácido acético glacial y 32 cc de ácido clorhídrico concentrado, mediante calentamiento hasta ebullición durante una hora, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b). Punto de fusión del clorhidrato 215-217° (descomposición) después de recrystalizar de isopropanol/éter.

25. EJEMPLO 7: 4- β '-(1"-piperidil)-propilideno γ -9,10-
dihidro-4H-benzo α , β 7ciclohepta α ,2- β 7
tiofeno.

a) 4- β '-(1"-piperidil)-propil γ -9,10-dihidro-4H benzo
 α , β 7ciclohepta α ,2- β 7tiofen-4-ol.

Este compuesto se produce de 1.64 g de mag-

302440

- 18 -



nosio, 10.5 g de cloruro 3-(1'-piperidil)-propílico y 7.8 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 40 cc de tetrahidrofurano, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a). Punto de fusión 129-130° después de recrystalizar de etanol al 80%.

b) 4-[3'-(1''-piperidil)-propilideno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

Este compuesto se produce de 8 g de 4-[3'-(1''-piperidil)-propil]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 80 cc de ácido acético glacial y 32 cc de ácido clorhídrico concentrado, mediante calentamiento hasta ebullición durante una hora, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b). Se destila la base en un alto vacío; punto de ebullición 205-210°/0.3 mm Hg. Se disuelve el destilado en acetona, se satura la solución con gas de cloruro de hidrógeno y después de 8 a 10 horas se separa el clorhidrato que cristaliza por filtración; punto de fusión 169-170° después de recrystalizar de etanol/isopropanol.

EJEMPLO 8: 4-[1'-metil-3'-pirrolidil)-metileno]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

a) 4-[1'-metil-3'-pirrolidil)-metil]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

Este compuesto se produce de 2.46 g de magnesio, 13.11 g de cloruro (1-metil-3-pirrolidil)-metílico y 11.7 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclo-



hepta[1,2b]tiofen-4-ona en 60 cc de tetrahidrofurano, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a). Punto de fusión 173-174° después de recristalizar de etanol al 80%.

5. b) 4-[1'-metil-3'-pirrolidil)-metileno]7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

Este compuesto se produce de 9 g de 4-[1'-metil-3'-pirrolidil)-metil]7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 80 cc de ácido acético glacial y 32 cc de ácido clorhídrico concentrado, mediante calentamiento hasta ebullición durante una hora, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b). Punto de fusión del clorhidrato 189-190° después de recristalizar de isopropanol/éter, 172-173° de dioxano.

15. EJEMPLO 9: 4-[1'-metil-3'-piperidil)-metileno]7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

- a) 4-[1'-metil-3'-piperidil)-metil]7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

20. Este compuesto se produce de 1.64 g de magnesio, 9.6 g de cloruro (1-metil-3-piperidil)-metílico y 7.8 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 45 cc de tetrahidrofurano, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a). Punto de fusión 210-211° después de recristalizar de benceno/etanol.

25. b) 4-[1'-metil-3'-piperidil)-metileno]7-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

Este compuesto se produce de 7 g de 4-[1'-

302440

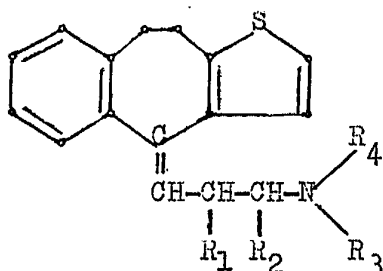
- 20 -



- metil-3'-piperidil)-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 75 cc de ácido acético glacial y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado, mediante calentamiento hasta ebullición durante una hora, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b).
5. Punto de fusión del clorhidrato 175-180° (descomposición) después de recristalizar de n-butanol/éter.

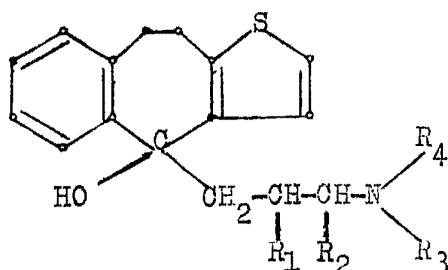
NOTA

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
15. se refiere a las solicitudes de patentes presentadas en Suiza, con fechas 29 de julio de 1963; 20 de diciembre de 1963, y 26 de mayo de 1964; números: 9418/63, 15707/63 y 6858/64, respectivamente, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios
20. Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1ª.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, concretamente de derivados de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno de fórmula I,



I

5. en la que cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, y cada una de R_3 y R_4 significa un radical alquilo inferior, con la condición de que R_3 y R_4 juntas pueden significar el radical tetrametileno o pentametileno, y con la condición adicional de que cuando R_1 significa hidrógeno, R_3 junto con R_2 puede significar el radical trimetileno o tetrametileno y cuando R_2 significa hidrógeno, R_3 junto con R_1 puede significar el radical dimetileno o trimetileno, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se disocian los elementos de agua de un derivado de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]7-tiofen-4-ol de fórmula III,

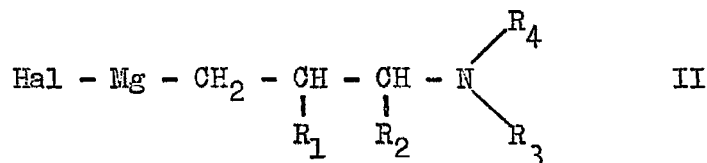


III

15. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico.



- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce el compuesto III mediante hidrólisis del producto de la reacción de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona con un compuesto Grignard de fórmula II,



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

- 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se produce la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona sometiendo el ácido *o*-[2]-tienil-(2')-etil[7]-benzoico al cierre de anillo intramolecular.

- 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se efectúa el cierre de anillo mediante calentamiento con ácido fosfórico dentro del cual se ha introducido pentóxido fosfórico.

- 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 3ª ó 4ª, caracterizado porque se produce el ácido *o*-[2]-tienil-(2')-etil[7]-benzoico mediante reducción del ácido *o*-[7]-tienil-(2')-vinil[7]-benzoico.

- 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 5ª, caracterizado porque se efectúa la reducción con amalgama sódica en un alcohol acuoso.

- 7ª.- Procedimiento, según la reivindicación



5ª o 6ª, caracterizado porque se produce el ácido o-
7-tenil-(2')-vinil-7-benzoico mediante la condensación
de fosfonato 2-tenil-dietílico con ácido o-ftalaldehídico
en un disolvente anhidro y en presencia de un agente de
5. condensación alcalino.

8ª.- "Procedimiento para la producción de
compuestos heterocíclicos"; tal y como queda sustan-
cialmente descrito en la presente memoria.

10. Esta memoria consta de veintitres hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 JUL. 1964

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

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI