

308892



PATENTE DE INVENCION

Case 1924
37/LL/MK

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la producción de derivados de
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno"

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

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

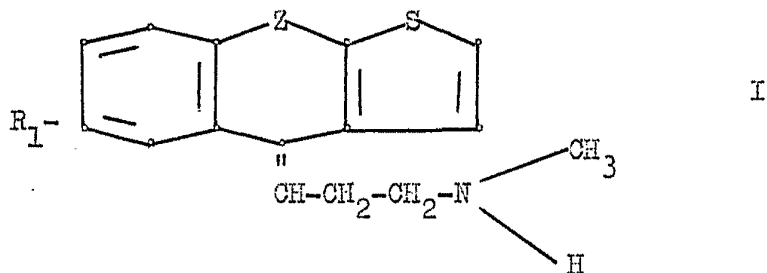
La presente invención proporciona deri-
vados de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno de fór-

3 08892



-2-

fórmula I,

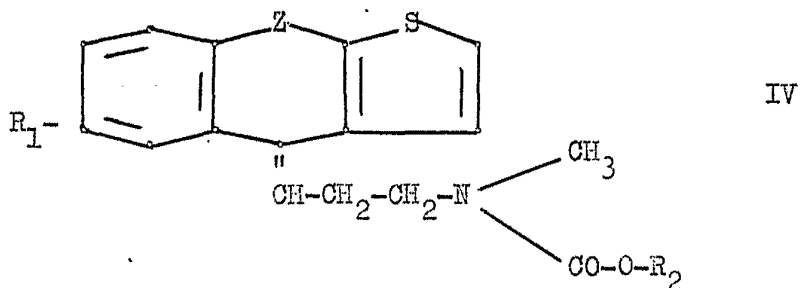


en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o átomo halógeno de número atómico superior a 9 pero inferior a 53, y Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

5. Los átomos halógenos pertinentes comprendidos en el alcance de R_1 son cloro y bromo.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de fórmula IV,

10.



en la que R_1 y Z tienen los significados arriba indicados y R_2 significa un radical alquilo inferior o radical aralquilo inferior.

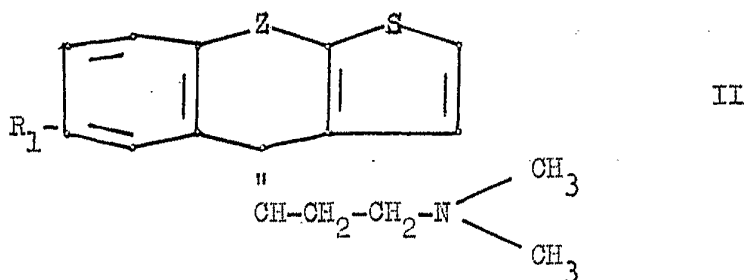
La palabra "inferior" tal como se usa



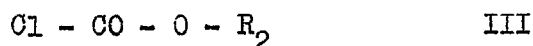
-3-

aquí designa radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y radicales aralquilo que contienen de 7 a 10 átomos de carbono inclusive.

5. Los compuestos de fórmula IV pueden introducirse haciendo reaccionar un derivado de 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tió-feno de fórmula II,



10. en la que R_1 y Z tienen los significados antes indicados, con un éster del ácido clorofórmico de fórmula III,



en la que R_2 tiene el significado antes indicado.

15. Un método ventajoso para producir los compuestos de fórmula IV consiste en añadir un compuesto II, disuelto en un disolvente orgánico anhidro inerte, preferentemente benceno, tolueno, heptano, tetracloruro de carbono o tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, a una solución de un éster del ácido clorofórmico, por ejemplo éster etílico del ácido clorofórmico o éster bencílico del ácido clorofórmico,
20. disuelto en una cantidad adicional

3 08892



-4-

del mismo disolvente. Para completar la reacción se calienta aún la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 1 a 3 horas. El compuesto IV resultante se aísla y purifica en forma conocida.

5. Con el fin de producir compuestos de fórmula I, se reemplaza hidrolíticamente el radical $-CO-O-R_2$ en un compuesto de fórmula IV con un átomo de hidrógeno. Esto puede efectuarse, por ejemplo, calentando el compuesto IV en un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, preferentemente n-butanol, con un hidróxido de metal alcali, por ejemplo hidróxido potásico, durante varias horas. Sin embargo, la disociación del radical $-CO-O-R_2$ puede también efectuarse en un medio ácido,
10. por ejemplo mediante calentamiento con un ácido inorgánico fuerte. Es ventajoso trabajar en una atmósfera inerte, por ejemplo en un atmósfera de nitrógeno, con el fin de obtener un mejor rendimiento. El compuesto de fórmula I puede ser aislado de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida y puede ser purificado por cristalización o por conversión en una sal adecuada.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de fórmula I se distinguen por fuertes efectos que son característicos en los antidepresivos; en ensayos efectuados con animales producen inter alia una inhibición de los síntomas vegetativos y motrices producidos por la reserpina y la tetrabenacina, una potenciación del efecto de la noradrenalina y ciertos efectos sedantes y anticolinérgicos. Si bien los compuestos de
- 25.
- 30.



- fórmula I poseen algunas propiedades neurolépticas, éstas no son muy pronunciadas y, por lo tanto, los compuestos I tienen un efecto antidepresivo específico. La toxicidad de los compuestos de fórmula I es relativamente baja, por lo que está indicado su uso en el tratamiento de trastornos neuróticos y psicóticos, especialmente condiciones de depresión, y también en el tratamiento terapéutico de trastornos psicósomáticos. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse especialmente en forma de sus sales fisiológicamente aceptables e hidrosolubles.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de fórmula I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse entérica o parentéricamente. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
- 15.
- 20.

- tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
25. supositorios : aceites naturales o endurcidos y ceras.

- Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.
- 30.

3 08892



-6-

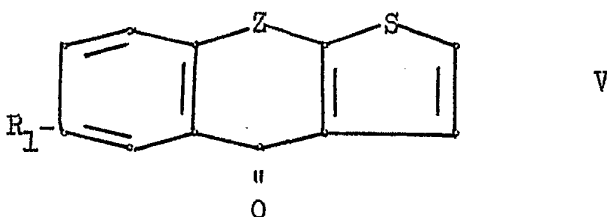
Por lo tanto, la presente invención proporciona además preparaciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula I.

5. Los derivados de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno de fórmula II se describen y reivindican en

10. Pueden ser producidos mediante el procedimiento siguiente: Se condensa fosfonato 2-tienil-dietílico en un disolvente orgánico anhidro adecuado y en presencia de un agente de condensación alcalino con un ácido *o*-ftalaldehídico, el que opcionalmente puede estar sustituido en la posición 5 por un átomo de
15. cloro o bromo, se reduce el ácido 2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico o su derivado halógeno resultante para dar el ácido 2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico o su derivado correspondiente y éste se somete a un cierre de anillo intramolecular, con lo cual se
20. obtiene 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona o un derivado de la misma sustituido en la posición 6 por un átomo de cloro o bromo. Como agente de reducción puede usarse por ejemplo amalgama sódica en un alcohol acuoso y como agente de condensación para el cierre de anillo ácido polisfosfórico o ácido sulfúrico. La deshidrogenación en la posición 9,10 puede efectuarse ventajosamente, si se desea, como sigue: Se calienta la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona o su derivado sustituido en la posición 6 por un átomo de
- 25.
- 30.



5. cloro o bromo, arriba obtenido, con N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono absoluto y en presencia de una cantidad catalítica de peróxido dibenzóilico y a continuación se calienta el producto de la reacción resultante con una amina trialquílica. Luego se hace reaccionar el derivado resultante de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula V,



10. en la que R₁ y Z tienen los significados antes indicados, con un haluro 3-dimetilaminopropil-magnésico, en el que haluro significa cloro, bromo o iodo, se hidroliza el producto de la reacción y a continuación se trata el derivado resultante de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol con un agente para disociar agua, con lo cual se obtiene el compuesto deseado de fórmula II.
- 15.

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

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

- a) Se añade por gotas una solución de 5.7 g de 4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno en 25 cc de benceno absoluto a una solución de 6.5 g de éter etílico del ácido clorofórmico en 25 cc de benceno ab-
- 25.

3 08892



-8-

- soluto a la temperatura ambiente en el transcurso de media hora. A continuación se calienta la mezcla hasta ebullición mientras se agita durante otras dos horas, después de enfriar se lava tres veces con ácido clorhídrico 2-n y dos veces más con agua y se seca la solución bencénica sobre sulfato magnésico.
5. Después de evaporar el disolvente se obtiene 4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno puro.
10. $n_D^{25} = 1.5857$
- b) Se calienta hasta ebullición y mientras se agita durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno una solución de 6.2 g de 4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y 5 g de hidróxido potásico en 55 cc de n-butanol. Después se evapora el disolvente, se disuelve el residuo a 60° en una mezcla de 65 cc de ácido sulfúrico 2-n y 55 cc de agua y se enfría la solución. Se sacude la solución ácida con 55 cc de hexano, con lo cual se obtienen tres capas. Las dos capas inferiores se separan y la capa superior de hexano se lava una vez más con 20 cc de ácido sulfúrico 1-n. Las soluciones acuosas combinadas se alcalinizan fuertemente con solución de hidróxido sódico y se extraen tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y luego se evapora. Luego se disuelve el residuo resultante en isopropanol y se añade una solución isopropanólica de cloruro de hidrógeno a la solución resultante. Después de algunas
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



FEB 1965

horas se separa el hidrocloreuro de 4-(3-metilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno por filtración y se recrystaliza de etanol/isopropanol. P.F. 236,5-238.5° (descomp.).

5.

El 4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno usado como material inicial se produce como sigue:

Acido 2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico

10.

Se añaden 30 g de metilato sódico pulverizado bien seco a una solución de 117 g de fosfonato tenil-dietílico (P.E. 120-124°/0,06 mm Hg) en 200 cc de formamida dimetílica recién destilada, con lo cual la temperatura de la solución sube a 45-50°.

15.

Luego se coloca el matraz en un baño de hielo y se añade por gotas una solución de 80 g de ácido o-ftalaldehídico en 200 cc de formamida dimetílica de modo que la temperatura se mantenga entre los 35 y los 40°, y se agita luego durante otros 30-60 minutos a la temperatura ambiente. Luego se añaden 1600 cc

20.

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 la solución con carbonato potásico, con lo cual el aceite se vuelve a disolver, se sacude la solución de color pardo rojizo tres veces con benceno y se añade cuidadosamente

25.

ácido clorhídrico a 10-15° para ajustar el valor pH de la solución acuosa a 4. Después de algunas horas en el refrigerador se separa el ácido precipitado por filtración, se seca y se recrystaliza de

301

benceno. El ácido 2-[2-(2-tienil)-vinil]benzoico

3 08892

-10-



resultante tiene un P.F. de 133-135°. Se sacude el liquor madre tres veces con cloruro metilénico, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora a 15 mm Hg. Se cristaliza el residuo de benceno con lo cual se obtiene una porción adicional de ácido con un P.F. de 133-135°.

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

308892

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Se funden 7.5 g de sodio bajo tolueno anhidro, después de lo cual se añaden por gotas 375 g de mercurio purificado mientras se sacude frecuentemente de modo tal que el tolueno hierva. Luego se calienta la mezcla a 120-140° mientras se agita y tan pronto como todo el tolueno se ha destilado se enfría a 50°. Luego se vierte una solución de 20 g de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)-vinil $\sqrt{7}$ -benzoico en 150 cc de etanol al 95% sobre la amalgama homogénea 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 de agua. Se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se acidifica con ácido clorhídrico y se enfría a 5°. Después de algunas horas se separa el ácido precipitado por filtración y se cristaliza de cloroformo/hexano. P.F. 110-111°.

9,10-dihidro-4H-benzo $\sqrt{4,5}$ /ciclohepta/1,2-b $\sqrt{7}$ tiofen-4-ona

- 30.
- Primero se agita a 125-130° durante 30 minutos 59 cc de un ácido fosfórico al 84% y 86 g de pentóxido fosfórico. Luego se añaden 20 g de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)-etil $\sqrt{7}$ -benzoico pulverizado a la mis-

3 0 8 8 9 2



-11-

- ma temperatura en el transcurso de 30 minutos. Se agita la mezcla de la reacción durante otras dos horas a 125-130°, se vierte en 1000 cc de agua, se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se extrae tres veces con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica con solución de carbonato sódico 2-n, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la
10. 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona a 125-140°/0,05 mm Hg en forma de un aceite verde. $n_D^{24} = 1.6559$.
- 4-(3-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.
15. 2.2 g de magnesio que han sido activados con yodo se cubren con 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
20. cloruro 3-dimetilaminopropílico en 20 cc de tetrahidrofurano de modo que hierva el disolvente y a continuación se calienta hasta ebullición durante otras dos 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
25. en 30 cc de tetrahidrofurano en el transcurso de 10 minutos y se calienta hasta ebullición durante otros 10 minutos mientras se agita. Después de enfriar se vierte la mezcla de la reacción en una solución de 30 g de cloruro amónico en 200
30. cc de agua, se añaden 200 cc de cloruro meti-

3 08892



-12-

- lénico y se filtra la mezcla 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, las soluciones de cloruro metilénico combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a 15 mm Hg. Se cristaliza el residuo oleoso de éter/éter de petróleo.
5. El 4-(3-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo-4,5ciclohepta1,2-btiófen-4-ol resultante funde a 101°.
10. 4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo4,5ciclohepta1,2-btiófen
Se calientan al reflujo durante 30 minutos 8 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo4,5ciclohepta1,2-btiófen-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 hidrocioruro precipitado por filtración y se recristaliza de etanol/éter. El hidrocioruro de 4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo-4,5ciclohepta1,2-btiófen resultante funde a 222-224° (descomp.).
15. EJEMPLO 2 - 6-cloro-4-(3-metilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo4,5ciclohepta1,2-btiófen
a) El 6-cloro-4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo4,5ciclohepta1,2-btiófen ($n_D^{25} = 1.5881$) se obtiene de 2 g de 6-cloro-
20. EJEMPLO 2 - 6-cloro-4-(3-metilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo4,5ciclohepta1,2-btiófen
25. EJEMPLO 2 - 6-cloro-4-(3-metilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo4,5ciclohepta1,2-btiófen
30. EJEMPLO 2 - 6-cloro-4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo4,5ciclohepta1,2-btiófen ($n_D^{25} = 1.5881$) se obtiene de 2 g de 6-cloro-



- 4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo-
 $\langle 4,5 \rangle$ ciclohepta $\langle 1,2-b \rangle$ tiófono y 2,1 g de éster etílico
 del ácido clorofórmico en 25 cc de benceno absoluto
 en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a).
5. b) El compuesto mencionado en el título de este
 ejemplo se obtiene mediante calentamiento de una so-
 lución de 2 g de 6-cloro-4-(3-metil-3-etoxi-carbonil-
 amino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo $\langle 4,5 \rangle$ ciclo-
 hepta $\langle 1,2-b \rangle$ tiófono y 1.45 g de hidróxido potásico
 10. en 16 cc de n-butanol en forma análoga a la descrita
 en el Ejemplo 1 b).
- El hidrocloruro se produce mediante la
 adición de una solución saturada etérea de cloruro de
 hidrógeno a la solución etérea de la base. El hidro-
 cloruro de 6-cloro-4-(3-metilamino-propilideno)-
 15. 9,10-dihidro-4H-benzo $\langle 4,5 \rangle$ ciclohepta $\langle 1,2-b \rangle$ tiófono
 precipitado funde a 215-217° (descomp.) después de
 recristalizar de isopropanol.
- El 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-
 20. 9,10-dihidro-4H-benzo $\langle 4,5 \rangle$ ciclohepta $\langle 1,2-b \rangle$ tiófono
 usado como material inicial se produce como sigue:
Acido 5-cloro-2- $\langle 2 \rangle$ -(2-tienil)-vinil $\langle 7 \rangle$ -benzoico
- Se añaden por gotas 1 a 2 cc de una so-
 lución de 70 g de ácido 5-cloro-ftalaldehídico
 25. (P.F. 136-138°) y 89 g de fosfonato tenil-dietílico
 en 135 cc de formamida dimetílica a una suspensión
 de 45,6 g de metilato sódico en 135 cc de formamida
 dimetílica, con lo cual la temperatura de la mezcla
 sube a 35-40°. Luego se coloca el matraz en un baño
 30. de hielo y se añade por gotas el resto de la solución

3 08892



1965

-14-

- de ácido 6-cloro-ftalaldehídico y fosfonato tenil-dietílico tan rápidamente como sea posible de modo que la temperatura interna se mantenga entre los 35 y los 40°. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añaden lentamente 4300 cc de agua a la solución de la reacción a 10-15° mientras se enfría bien y se sacude la solución acuosa resultante con 300 cc de benceno. Luego se añade cuidadosamente ácido clorhídrico 2-n a 10-15° para ajustar el valor pH de la solución acuosa a 3 a 4. Después de algunas horas se separa el ácido precipitado por filtración y se seca.
- P.F. 152-153° de benceno.
- Acido 5-cloro-2- $\overline{2}$ -(2-tienil)-etil $\overline{7}$ -benzoico
15. P.F. 134-135° de etanol. El ácido se produce en forma análoga a la del ácido 2- $\overline{2}$ -(2-tienil)-etil $\overline{7}$ -benzoico (Ejemplo 1).
- 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo $\overline{4,5}$ ciclohepta $\overline{1,2-b}$ tiofén-4-ona
20. P.F. 107-108° de éter. El compuesto se produce en forma análoga a la de 9,10-dihidro-4H-benzo $\overline{4,5}$ ciclohepta $\overline{1,2-b}$ tiofen-4-ona (Ejemplo 1).
- 5-cloro-4-(3-dimetilamino-propil)-9,10-dihidro-4H-benzo $\overline{4,5}$ ciclohepta $\overline{1,2-b}$ tiofén-4-ol
25. P.F. 140.5-141.5° de etanol. El compuesto se produce en forma análoga a la de 4-(3-dimetilamino-propil)-9,10-dihidro-4H-benzo $\overline{4,5}$ ciclohepta $\overline{1,2-b}$ tiofén-4-ol (Ejemplo 1).



6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno

- Se calientan al reflujo durante una hora 5 g del compuesto de cloro de la etapa precedente en una mezcla de 75 cc de ácido acético glacial y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado, luego se evapora la mezcla de la reacción a 15 mm Hg hasta la mitad de su volumen, se diluye con 600 cc de agua y se alcaliniza fuertemente con solución de hidróxido sódico.
5. Luego se extrae la solución alcalina-acuosa tres veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos de cloruro metilénico combinados con agua y se secan sobre sulfato magnésico. Después de evaporar el disolvente se cristaliza el residuo oleoso de ligroína (P.E. 70-80°). El 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno funde a 106-107°.
10. EJEMPLO 3 - 4-(3-metilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno
15. a) El 4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno ($n_D^{25} = 1.5075$) se obtiene de 4.46 g de 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno y 5.1 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 40 cc de benceno absoluto en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a).
20. b) El 4-(3-metilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno se obtiene mediante calentamiento de 4.2 g de 4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno
- 25.
- 30.

308892

-16-



- y 3.40 g de hidróxido potásico en 40 cc de n-butanol.
- Hidrocioruro: Se añade una solución isopropanólica de cloruro de hidrógeno a una solución de la base en isopropanol. Después de algunas horas se recristaliza el hidrocioruro precipitado de etanol/isopropanol.
5. P.M. 219-220° (descomp.).
- El 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno usado como material inicial se produce como sigue:
10. Se deshidrogena en la posición 9,10 la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofén-4-ona (P.M. 125-140°/0.05 mm Hg; $n_D^{24} = 1.5559$), cuya producción ha sido descrita en el Ejemplo 1. El procedimiento se efectúa como sigue:
15. 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofén-4-ona.
- Se calienta hasta ebullición durante 4 horas una mezcla de 32.1 g del compuesto dihidro, 26.7 g de N-bromosuccinimida y 0.3 g de peróxido benzóilico en 250 cc de tetracloruro de carbono absoluto.
20. Después de enfriar a 50° se filtra la mezcla de la reacción a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se evapora el disolvente a 15 mm Hg. Luego se calienta el residuo oleoso resultante durante dos horas juntamente con 200 cc de amina trietífica
25. mientras se agita. Después de evaporar la amina trietífica no convertida se añaden 250 cc de cloruro metilénico al residuo y se lava la solución resultante tres veces con ácido clorhídrico 2-n y dos veces con agua. Después de secar la solución sobre sulfato magnésico se separa el disolvente a presión reducida.
- 30.



- Se destila el residuo en alto vacío, con lo cual destila la 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofén-4-ona a 173-180°/0.1 mm Hg en forma de aceite y cristaliza al enfriar. P.F. 109-110° después de recristalizar de etanol.
5. 4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-
[1,2-b]tiofén-4-ol.
P.F. 121-122° de etanol o etanol/hexano.
- El compuesto se produce en forma análoga a la del compuesto 9,10-dihidro correspondiente en el Ejemplo 1.
10. 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
Se calienta a ebullición durante 6 horas una solución de 4 g del compuesto obtenido arriba en 250 cc de anhídrido acético. Después de haberse destilado aproximadamente 200 cc de disolvente se vierte el residuo en 1200 cc de agua mientras se agita, se filtra la solución acuosa a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se alcaliniza fuertemente con una solución de hidróxido sódico al 20% y se extrae la solución alcalina tres veces con éter. Los extractos de éter combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y luego se evaporan.
15. El residuo resultante se destila en un alto vacío, con lo cual destila el 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno a 160-165°/0.1 mm Hg.
- 20.
- 25.

3 08892

-18-



EJEMPLO 4 - 6-cloro-4-(3-metilamino-propilideno)-4H-
benzo/4,5/ciclohepta/1,2-b/tiófeno.

5. a) Se añade por gotas una solución de 5.0 g de 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo/4,5/ciclohepta/1,2-b/tiófeno en 40 cc de benceno absoluto a una solución de 5.25 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 30 cc de benceno absoluto a 15-20° en el transcurso de media hora. Seguidamente se calienta la mezcla hasta ebullición durante dos horas mientras se agita, después de enfriar se lava tres veces con ácido clorhídrico 2-n, luego dos veces más con agua y se seca la solución bencénica con sulfato magnésico. Después de evaporar el disolvente se obtiene el 6-cloro-4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino-propilideno)-4H-benzo/4,5/ciclohepta/1,2-b/tiófeno puro. $n_D^{25} = 1.6095$.
10. b) Se calienta hasta ebullición en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas mientras se agita una solución de 5.4 g de 6-cloro-4-(3-metil-3-etoxicarbonilamino)-propilideno-4H-benzo/4,5/ciclohepta/1,2-b/tiófeno y 3.7 g de hidróxido potásico en 40 cc de n-butanol. A continuación se evapora el disolvente a 15 mm Hg. se disuelve el residuo a 60° en una mezcla de 65 cc de ácido sulfúrico 2-n y 55 cc de agua y se enfría la solución. Luego se sacude la solución ácida con 55 cc de hexano, con lo cual se obtienen tres capas. Las dos capas inferiores se separan y la capa superior de hexano se lava una vez más con 20 cc de ácido sulfúrico 2-n. Las soluciones acuosas
- 15.
- 20.
- 25.



3 - FEB 1965

- combinadas se alcalinizan fuertemente con solución de hidróxido sódico y se sacuden tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y luego se evaporan.
5. Luego se disuelve el residuo resultante en isopropanol y se añade una solución isopropanólica de cloruro de hidrógeno a la solución resultante. Después de algunas horas a la temperatura ambiente se separa el hidroccloruro de 6-cloro-4-(3-metilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno por filtración y se recristaliza de isopropanol. P.F. 253-255° (descomp.).
10. El 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno usado como material inicial se produce como sigue: 1.0 g de magnesio que ha sido activado con yodo se cubre con tetrahidrofurano y se le añaden algunas gotas de bromuro etilénico. Después de haber comenzado la reacción se añade por gotas una solución de 4,5 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en 10 cc de tetrahidrofurano de tal modo que el disolvente hierva, y luego se calienta hasta ebullición durante otras dos horas. Luego se añade por gotas una solución de 3.8 g de 6-cloro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofón-4-ona en 15 cc de tetrahidrofurano a 20° en el transcurso de 5 minutos y se calienta hasta ebullición durante otra media hora mientras se agita. Después de enfriar se vierte la mezcla de la reacción en 200 cc de una solución de cloruro amónico al 20% y se sacude la solución acuosa tres veces con éter.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

308892



-20-

Los extractos de éter combinados se lavan dos veces más con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a 15 mm Hg. Se cristaliza el residuo oleoso de etanol. El 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-4-ol funde a 164-165°.

Se agita a 30° durante media hora una solución de 3.0 g de 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-4-ol en 10 cc de isopropanol, 50 cc de etanol y 10 cc de un ácido clorhídrico isopropanólico 6-n. Se evapora el disolvente a 15 mm Hg y se disuelve el residuo en 3 cc de acetona. Después de reposar precipita el hidrocloruro de 6-cloro-4-(3-dimetilamino-propil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno; este se separa por filtración y se recristaliza de isopropanol. P.F. 133-136° (descomp.).

N O T A

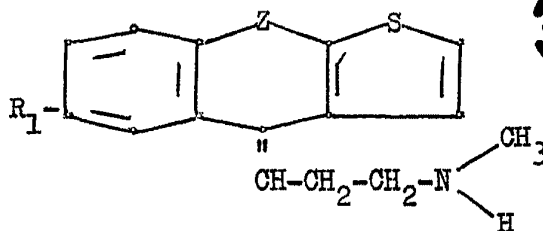
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza nº 1275/64 de 4 de febrero de 1.964 y adición 13245/64 de 13 de octubre de 1.964 accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y



por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno"; caracterizándose por lo siguiente:

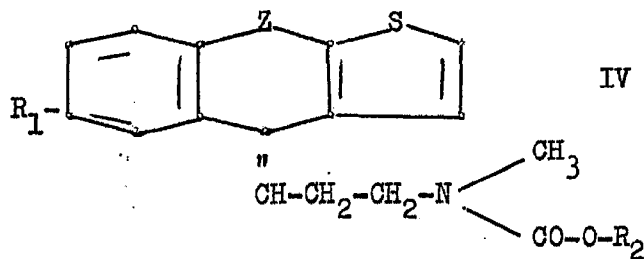
5.

1ª - Procedimiento para la producción de derivados de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, de fórmula I,



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo halógeno de número atómico superior a 9 pero inferior a 53 y Z significa el radical $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de fórmula IV,

10.



en la que R_1 y Z tienen los significados antes indicados y R_2 significa un radical alquilo inferior o radical aralquilo inferior.

15.

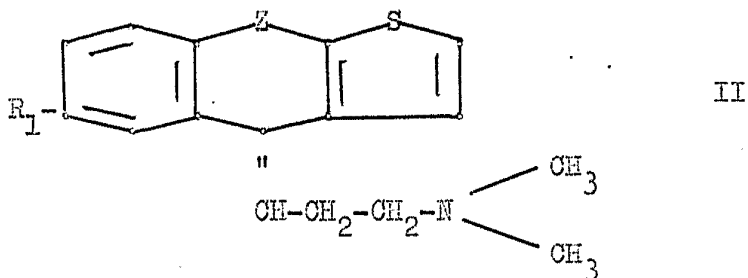
2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de

3 08892

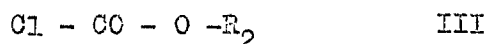


-22-

Fórmula IV se produce haciendo reaccionar un derivado de 4-(3-dimetilamino-propilideno)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno de fórmula II,



5. en la que R_1 y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, con un éster del ácido clorofórmico de fórmula III,



en la que R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª.

10. 3ª - Procedimiento para la producción de derivados de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 3 - FEB. 1965

MAEDA S. A., S.C.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ

