

311259

31



PATENTE DE INVENCION

Case 1949

37/LI/MK

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos hidrobencocicloheptatofénicos".

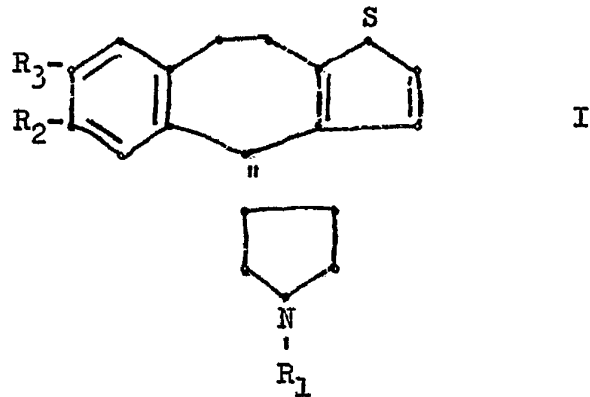
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos hidrobencocicloheptatofénicos, y con un procedimiento para su obtención.

5.

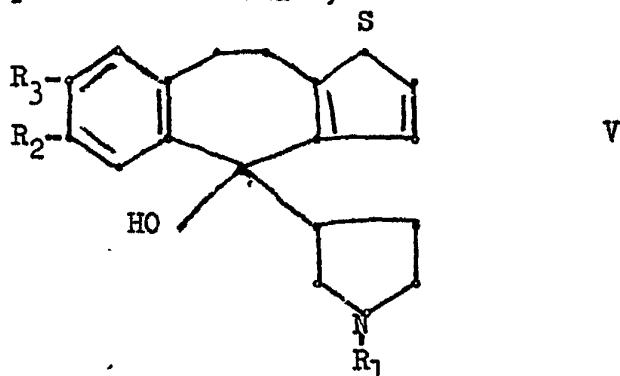
Concretamente del 9,10-dihidro-4H-

benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno de fórmula I,



5. en la que R_1 significa un radical alquilo inferior, cada una de R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o una de ellas significa un átomo de hidrógeno y la otra un átomo halógeno de número atómico superior a 9 pero inferior a 53, y sus sales de adición de ácido. La expresión "alquilo inferior" tal como se usa aquí significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, siendo el radical metilo el preferido. Los átomos halógenos que se mencionan en la presente son cloro y bromo.

10. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se disocia agua de un compuesto de fórmula V,

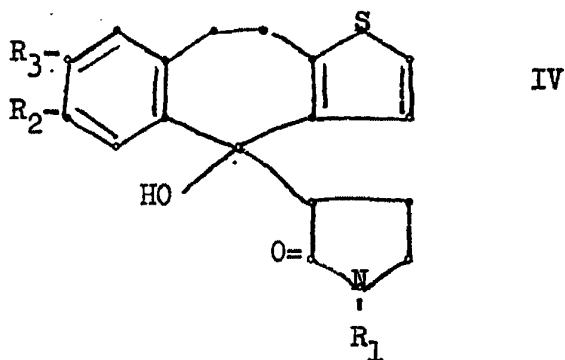


311259

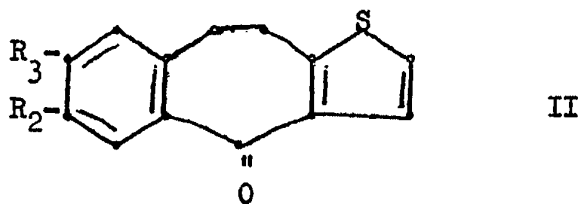
- 3 -



- en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y cuando se requiere una sal de adición de ácido se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico. Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula IV,



- en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, para dar un compuesto de fórmula V. Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse haciendo reaccionar una 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula II,



en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un derivado de pirrolidona-(2) de fórmula III,





en la que R_1 tiene el significado antes indicado, en presencia de una amida álcalina o un hidruro álcalino.

5. Los compuestos de las fórmulas IV y V, así como las sales de adición de ácido del último de los citados, son nuevos y también forman parte de la presente invención.

10. Un método para producir los compuestos de fórmula I es el siguiente: Se añade un derivado de pirrolidona-(2) de fórmula III, por ejemplo l-metil-pirrolidona-(2), a una suspensión de una amida álcalina, por ejemplo amida lítica, sódica o potásica, en amoníaco líquido y luego se añade un compuesto de fórmula II disuelto en un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico.
15. Después de agitar durante media hora a una hora a -35°C se añade a la mezcla de la reacción cloruro amónico y un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter dietílico, se deja evaporar el amoníaco y a continuación se agita la mezcla de la reacción con agua helada y un disolvente adecuado para la extracción, por ejemplo diclorometano, éter dietílico o benceno. Luego se aísla y purifica el producto de la condensación resultante de fórmula IV.
20. La reducción del compuesto carbonílico se efectúa ventajosamente con hidruro de litio-aluminio o diborano en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano. Seguidamente se descompone el complejo resultante con solución saturada de sulfato sódico, se separan
- 25.
- 30.



- los compuestos inorgánicos por filtración y se aísla el producto de la reducción de fórmula V del filtrado. Puede ser purificado por cris-
talización y, si fuere necesario, puede ser con-
5. vertido en una sal de adición de ácido. El compuesto requerido de fórmula I puede luego ser obtenido del compuesto de fórmula V mediante la acción de un agente deshidratante. Los siguientes son ejemplos de agentes deshidratantes que pueden usarse: ácidos minerales, ácidos orgánicos fuertes, anhídrido acético, cloruro tionílico, cloruro acetílico, cloruro de zinc y oxiclорuro fosfórico. El compuesto resultante de fórmula I se aísla de la mezcla de la reacción y se purifica mediante cristalización y/o
10. mediante conversión, en una sal de adición del ácido.
- 15.

- Ejemplos de ácidos preferidos para la formación de sales de adición de ácido son:
20. ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, metano-sulfónico, acético, malónico, fumárico, maleico, tartárico, hexahidrobenczoico y p-toluenosulfónico.

- Los compuestos de fórmula I poseen
25. propiedades farmacodinámicas valiosas que no podrían preverse a raíz de la constitución de los mismos; ejercen fuertes efectos que son característicos de los antidepresivos. En ensayos efectuados con animales ejercen inter alia un efecto
30. inhibidor de los síntomas motores y vegetativos



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

5. La presente invención, por lo tanto, proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan además de un soporte fisiológicamente aceptable un compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido del mismo.
10. Los derivados de la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona II usados como materiales iniciales se han descrito y reivindicado en la patente No. Dichos derivados pueden producirse mediante el procedimiento siguiente:
15. 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, que puede estar substituído en la posición 4 o 5 por un átomo de cloro o bromo,
20. se reduce el ácido 2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico o su derivado de cloro o bromo resultante para dar el ácido 2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico correspondiente y se somete éste a un cierre intramolecular de anillo, con lo cual se obtiene la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona o su derivado substituído en la posición 7 o 6 por un átomo de cloro o bromo. Como agente para la reducción puede usarse, por ejemplo, amalgama sódica en alcohol acuoso y como agente de condensación para el -
- 25.
- 30.



3 1 1 2 5 9

cierre de anillo ácido polifosfórico.

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

5. EJEMPLO 1:

a) 4-hidroxi-4-[1-metil-2-oxopirrolidinil-(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tión-feno.

10. Se añaden aproximadamente 0,03 g de nitrato férrico a 100 cc de amoníaco líquido, seguidamente se añaden en porciones 0,49 g de litio y se agita la mezcla resultante de color azul oscuro a -35° durante media hora. Luego se añaden 4,56 g de 1-metil-pirrolidona-(2) a la sus
15. pensión gris resultante de amida de litio. Después de agitar la mezcla a -35° durante media hora se añade por gotas una solución de 5.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 15 cc de éter absoluto y se agita durante
20. otras dos horas. Luego se añaden en porciones a la mezcla de la reacción 4.2 g de cloruro amónico y 50 cc de éter. Después de evaporar el amoníaco, con lo cual la temperatura sube a +10°, se agita la mezcla de la reacción con 300 cc de agua helada y 100 cc de diclorometano. Se separa la capa
25. orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se recristaliza el residuo en isopropanol. Punto de fusión 73-86° (mezcla de diaestereoisómeros).
30. b) 4-hidroxi-4-[1-metil-pirrolidinil-(3)]-9,10-di-

3 1 1 2 5 9 - 9 -



hidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno

- Se añade por gotas y mientras se agita a 5-10° una solución de 5,2 g de 4-hidroxi-4-[1-metil-2-oxopirrolidinil-(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno en 15 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 0,95 g de hidruro de litio-aluminio en 15 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se calienta, la mezcla a reflujo hasta ebullición durante otra hora, se enfría y se añade por gotas 5 cc de solución saturada de sulfato sódico mientras se enfría. Se filtra el precipitado resultante y se extrae haciendo hervir varias veces con tetrahidrofurano. Se evaporan los filtrados de tetrahidrofurano combinados, se recoge el residuo en 40 cc de éter y se extrae la solución con una solución de ácido tartárico 2-n. Luego se alcaliniza el extracto de ácido tartárico con una solución de hidróxido sódico al 30%, se recoge la base precipitada en éter, se seca la solución éterea sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente. Se recristaliza el residuo varias veces en benceno. El 4-hidroxi-4-[1-metil-pirrolidinil-(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno funde a 155-159°.
25. c) 4-[1-metil-pirrolidinilideno-(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno
- Se añaden 17 cc de ácido clorhídrico concentrado a una solución de 3.8 g de 4-hidroxi-4-[1-metil-pirrolidinil-(3)]-9,10-dihidro-4H-
- 30.



- benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófono en 50 cc de ácido acético glacial, se hace hervir durante un minuto y se evapora hasta sequedad a 12 mm Hg.
- Luego se recoge el residuo en 20 cc de etanol, se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en acetona. Después de la adición de 1-2 cc de éter el hidrocloreto cristaliza de la solución de acetona en forma de una mezcla de cis- y trans-isómeros; se recristaliza esta mezcla varias veces en etanol. P.F. 258-260° (descomp).

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

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

- 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°. 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 tal modo que la temperatura se mantenga entre los 35-40° y luego se agita durante 30-60 minutos a la temperatura ambiente. Luego 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 la solución con carbonato potásico, con lo cual el aceite se vuelve a disolver, se sacude la solución pardo rojiza tres



- veces con benceno y se añade cuidadosamente ácido clorhídrico a 10-15° para ajustar el vapor pH de la solución acuosa a 4. Después de varias horas en el refrigerador se separa el ácido precipitado por filtración, se seca y se recristaliza en benceno. El ácido 2-[2-(2-tienil)vinil]-benzoico tiene un P.F. de 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 cristaliza el residuo en benceno, con lo cual se obtiene una porción adicional de ácido con un P.F. de 133-135°.

Acido 2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico.

- Se funden 7,5 g de sodio bajo tolueno anhidro, después de lo cual se añaden por gotas 375 g de mercurio puro mientras se sacude frecuentemente, de tal modo que el tolueno hierva. Luego se calienta la mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como todo el tolueno se haya destilado se enfría a 50°: Luego se vierte una solución de 20 g de ácido 2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico en 150 cc de etanol al 95% sobre la amalgama homogénea y se sacude la mezcla durante media hora. Luego se separa el mercurio, se lava dos veces con etanol y se diluyen las soluciones etanólicas combinadas con 1200 cc 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 varias horas se separa el ácido precipitado por filtración



311259

y se cristaliza en cloroformo/hexano. P.F. 110-111°.

9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona

- 5. Primero se agitan 59 cc de un ácido fosfórico al 84% y 86 g de pentóxido fosfórico a 125-130° durante media hora. Luego se añaden a la misma temperatura en el transcurso de media hora 20 g de ácido 2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico pulverizado.
- 10. 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 en cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica con una solución de carbonato sódico 2-n,
- 15. se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se destila el residuo a alto vacío, con lo cual destila la 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.
- 20.

EJEMPLO 2 :

a) 7-cloro-4-hidroxi-4-[1-metil-2-oxopirrolidinil-(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

- 25. Se añaden aproximadamente 0,03 g de nitrato férrico a 100 cc de amoníaco líquido, a continuación se añaden en porciones 0,49 g de litio y se agita la mezcla resultante de color azul oscuro a -35° durante media hora. Luego se añaden
- 30. 4.56 g de 1-metil-pirrolidona-(2) a la suspen-



- si3n gris resultante de amida de litio. Despu3s de agitar la mezcla a -35° durante media hora se a3ade por gotas una soluci3n de 5.8 g de 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen
5. 4-ona en 60 cc de 3ter absoluto y se agita luego durante ptras dos horas. Luego se a3aden en porciones a la mezcla de la reacci3n 4,2 g de cloruro am3nico y 50 cc de 3ter. Despu3s de evaporar el amoniaco, con lo cual la temperatura sube a
10. $+10^{\circ}$, se agita la mezcla de la reacci3n con 300 cc de agua helada y 100 cc de diclorometano. Se separa la capa org3nica, se seca sobre sulfato s3dico y se evapora. Se recrystaliza el residuo en isopropanol y metanol. P.F. 165-167 $^{\circ}$.
15. b) 7-cloro-4-hidroxi-4-(1-metil-pirrolidinil)-(3)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno
20. Se a3aden por gotas 80 cc de una soluci3n et3rea de hidruro de litio-aluminio 0,661 molar a una soluci3n de 11.5 g del compuesto obtenido en la secci3n a) que antecede en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto a 5° . A continuaci3n se agita la mezcla de la reacci3n, durante media hora a la temperatura ambiente, se enfria a 5° y se a3aden por gotas 10 cc de una soluci3n saturada de -
25. sulfato s3dico mientras se enfria. Se filtra el precipitado resultante y se lava varias veces con tetrahidrofurano. Se evaporan los filtrados combinados de tetrahidrofurano, se recoge el residuo en
30. 120 cc de 3ter y se extrae la soluci3n con una so-



lución de ácido sulfúrico 2-n. Luego se ajusta el extracto de ácido sulfúrico a un pH de 11 con una solución de hidróxido sódico al 30% y se recoge la base precipitada en cloruro metilénico.

5. Después de secar la solución de cloruro metilénico sobre sulfato sódico y de evaporar el disolvente se recristaliza la base en benceno. P.F. 90-94°.

10. c) 7-cloro-4-[1-metil-pirrolidinilideno-(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-no.

15. Se añaden 16 cc de ácido clorhídrico concentrado a una solución de 4.0 g del compuesto obtenido en la sección b) que antecede en 50 cc de ácido acético glacial, se calienta a 100° durante 5 minutos y se evapora hasta sequedad a 12 mm Hg. Luego se recoge el residuo en 20 cc de etanol, se evapora el disolvente y se tritura el residuo con 10 cc de acetona. Se recristaliza el hidrocloreuro cristalino resultante en etanol. P.F. 235-237° (descomp). (mezcla de cis- y trans-isómeros).

20.

La 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-4-ona usada como material inicial se produce como sigue:

25. 3-bromo-5-cloro-ftaluro

30. Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 22 horas una mezcla de 72.5 g de 5-cloro-ftaluro, 76,6 g de N-bromo-succinimida y 0,25 g de peróxido dibenzoílico, en 4300 cc de tetracloruro de carbono absoluto. Después de



- enfriar la mezcla de la reacción se filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad a presión reducida y a 50°. Después de recrystalizar en acetona se obtiene del residuo cristalino el 3-bromo-5-cloro-ftaluro con un P.F. de 108-110°.
5. Acido 4-cloro-ftalaldehídico
- Se suspenden 59,1 g de 3-bromo-5-cloro-ftaluro en 600 cc de agua y se calienta la suspensión a 100° durante 8 horas mientras se agita bien. Luego se enfria hasta 0°, se separa el ácido 4-cloro-ftalaldehídico por filtración y se lava con agua helada hasta neutralización total. El ácido 4-cloro-ftalaldehídico puro con un P.F. de 184-186° se obtiene sin mayor purificación.
10. Acido 4-cloro-2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico
- Se añade por gotas mientras se agita una solución de una mezcla de 36.9 g de ácido 4-cloro-ftalaldehídico y 47.0 g de fosfonato 2-tienil-dietílico en 130 cc de formamida dimetílica a una suspensión de metilato sódico seco producida de 10.4 g de sodio en 110 cc de formamida dimetílica. La adición por gotas se efectúa de tal modo que la temperatura interna siempre se mantenga en los 35-45°. A continuación se agita durante otros 15 minutos a la temperatura ambiente y luego se vierte la mezcla en 6000 cc de agua. Se añade cuidadosamente ácido clorhídrico diluido para acidificar la solución alcalina acuosa a un pH de 3. Se separa el material precipitado por filtración y después de recrystalizar el producto bruto en etanol
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



31 MAR 1965

se obtiene el ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico puro con un P.F. de 198-200°.

Acido 4-cloro-2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico.

5. Se añade de una vez y a un 50° una suspensión de 18.5 g de ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico en 350 cc de etanol al 95% a una amalgama sódica producida de 7.0 g de sodio y 520 g de mercurio. A continuación se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente y la solución etanólica del producto de la reacción se separa -
10. luego del mercurio. Se evapora hasta sequedad a 60° y a presión reducida y luego se disuelve el residuo en 1000 cc de agua. Se filtra la solución y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae el producto de la reacción
15. con éter, se secan los extractos sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida y a 30°. Se recristaliza el residuo cristalino en etanol, lo cual proporciona ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico puro con un P.F. de 127-
20. 128°.

7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofen-4-ona.

25. Se mezclan 104 g de pentóxido fosfórico y 74 cc de ácido fosfórico al 80% y se calienta la mezcla hasta 140° mientras se agita durante media hora. A continuación se añaden a la misma temperatura 25.7 g de ácido 4-cloro-2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico y se agita durante otras 3 horas a 140°.
30. Luego se vierte la mezcla de la reacción calien

311259

- 17 -

31 MAR



- te en 1400 cc de agua. Se extrae una serie de veces con éter, se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a 30° y a presión reducida. Se destila el residuo viscoso en un baño de aire caliente y a una presión fuertemente reducida. P.E. 170-180°/0.1 mm Hg. Se hace cristalizar el destilado en una mezcla de éter y éter de petróleo. La 7-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona funde a 63-64°.
- 5.
10. EJEMPLO 3 :
- a) 6-cloro-4-hidroxi-4-[1-metil-2-oxopirrolidinil(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno.
15. Este compuesto se obtiene de 5.8 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ona en 35 cc de tetrahidrofurano absoluto en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, a). P.F. 114-115° de tetracloruro de carbono.
20. b) 6-cloro-4-hidroxi-4-[1-metil-pirrolidinil(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno
- Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, b). P.F. 169-171° de acetona
25. (mezcla de diaestereoisómeros).
- c) 6-cloro-4-[1-metil-pirrolidinilideno-(3)]-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b]tiofeno.
30. Se disocia una molécula-gramo de - agua del compuesto obtenido en la sección b) que antecede en forma análoga a la descrita en el Ejemplo

311259



2,c). Luego se disuelve el residuo resultante en etanol, se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo primero en isopropanol y luego en etanol. P.F. del hidrocloreto: 300-305° (descomp.)

5. (mezcla de cis- y trans-isómeros).

La 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]- tiofen-4-ona usada como material inicial se produce como sigue:

Acido 5-cloro-ftalaldehídico.

10. Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 22 horas una mezcla de 60 g de 6-cloro-ftaluro, 61.5 g de N-bromo-succinimida y 0.15 g de peróxido de benzóilico en 4000 cc de tetracloruro de carbono anhidro. Se filtra la solución caliente y se evapora el filtrado a 15 mm Hg. A continuación se calienta el 3-bromo-6-cloro-ftaluro bruto hasta 100° juntamente con 400 cc de agua durante 8 horas y se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada.
15. Después de enfriar se separa el ácido precipitado por filtración, se calienta la tierra de diatomeas una vez más hasta ebullición durante varias horas juntamente con el licor madre, se filtra la solución caliente y se evapora un poco a presión reducida, con lo cual se obtiene una porción adicional de ácido. Después de secar a vacío a 90° el ácido funde a 136-138°.
20. Después de secar a vacío a 90° el ácido funde a 136-138°.
25. Después de secar a vacío a 90° el ácido funde a 136-138°.

Acido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico

30. Se añaden por gotas 1-2 cc de una solución de 70 g de ácido 5-cloro-ftalaldehídico



- y 89 g de fosfonato 2-tenil-dietílico en 135 cc de formamida dimetífica a una suspensión de 45.6 g de metilato sódico en 135 cc de formamida dimetífica, con lo cual la temperatura de la mezcla sube a 35-40°. Luego se coloca el matraz en un baño de hielo y se añade por gotas tan rápidamente como sea posible el resto de la solución de ácido 5-cloro-ftalaldehídico y fosfonato 2-tenil-dietílico a tal velocidad que la temperatura interna se mantenga en los 35-40°. 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 enfria bien, y se sacude la solución acuosa con 300 cc de benceno. Luego se añade cuidadosamente solución de ácido clorhídrico 2-n para ajustar el valor pH de la solución acuosa a 3-4. Después de varias horas se separa el ácido precipitado por filtración y se seca con benceno. P.F. 152-153°
5. Acido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico.
10. Se funden 18.8 g de sodio bajo tolueno anhidro, después de lo cual se añaden por gotas 1250 g de mercurio puro mientras se sacude frecuentemente de tal modo que el tolueno hierva.
15. Luego se calienta la mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como se haya destilado todo el tolueno se enfría hasta 60°. Se cubre la amalgama homogénea con una solución de 50 g de ácido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-vinil]-benzoico en 350 cc de etanol al 95% y se sacude la mezcla vi-
- 20.
- 25.
- 30.



- gorosamente durante 1 1/2 a 2 horas. Luego se separa el mercurio, se lava 3 veces con etanol y se diluyen las soluciones etanólicas combinadas con 5000 cc de agua. Se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se añade lentamente una solución de ácido clorhídrico 2-n mientras se agita y se enfría para ajustar el pH a 1. Después de varias horas se separa el ácido precipitado por filtración y se
5. recristaliza en etanol. P.F. 134-135°.
10. 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofén-4-ona
- Primero se agitan a 125-130° durante media hora 90 cc de ácido fosfórico al 84% y
15. 126 g de pentóxido fosfórico. Luego se añaden a la misma temperatura en el transcurso de media hora 30 g de ácido 5-cloro-2-[2-tienil-(2)-etil]-benzoico finamente pulverizado. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otra hora a 125-
20. 130°, se vierte en 1500 cc de agua helada, se filtra la solución a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se extrae 3 veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava primero con una solución de carbonato sódico 2-n, luego
25. con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se destila el residuo a alto vacío, con lo cual destila la 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona a 185-195°/0,1 mm Hg en forma de un aceite que
30. cris taliza en éter. P.F. 107-108°.

319

N O T A

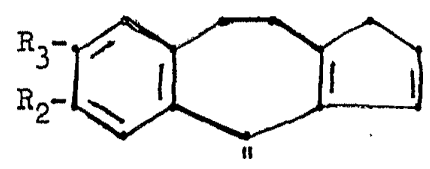


Descrita suficientemente la natu-

raleza del invento, así como la manera de reali-
zarlo en la práctica, debe hacerse constar que

- 5. las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto
no alteren su principio fundamental. También se
hace constar que el invento corresponde a una so-
licitud de Patentes presentadas en Suiza con fechas
- 10. 2 de abril de 1.964 y 21 de enero de 1.965, bajo
los números 4264/64 y 875/65, acogiéndose por tan-
to a los beneficios que conceden los Convenios In-
ternacionales en vigor, siendo lo que constituye
la esencia del referido invento y por lo que se
- 15. solicita Patente de Invención por 20 años en Es-
paña sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
COMPUESTOS HETEROCICLICOS HIDROBENZOCICLOHEPTATIO
FENICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

- 20. 1ª.- Procedimiento para la obten-
ción de compuestos heterociclicos hidrobencociclo
heptatíofénicos, concretamente del 9,10-dihidro-
4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofeno de fórmula
I,

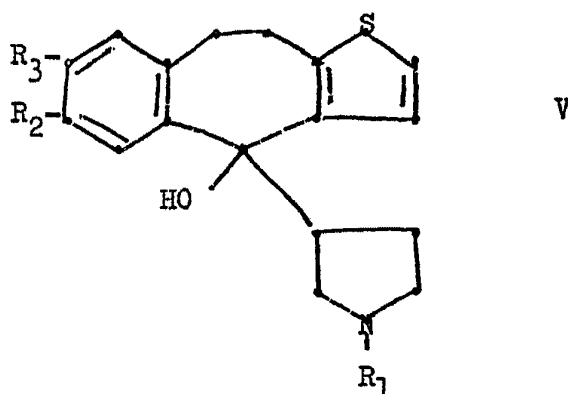


I

31 MAR 1966

en la que R_1 significa un radical alquilo inferior, cada una de R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o una de ellas significa un átomo de hidrógeno y la otra un átomo halógeno de número atómico superior a 9 pero inferior a 53, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se disocia en agua de un compuesto de fórmula V,

5.



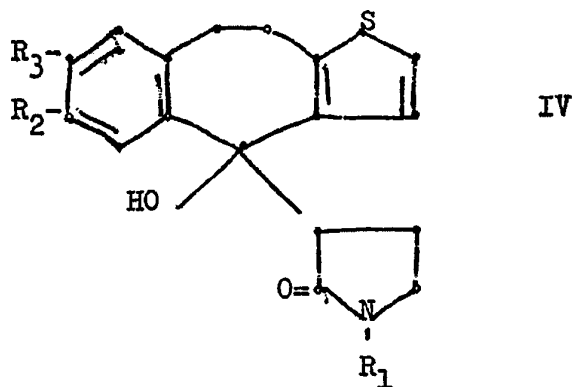
en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y cuando se requiere una sal de adición de ácido se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico.

10.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se obtiene el

15.

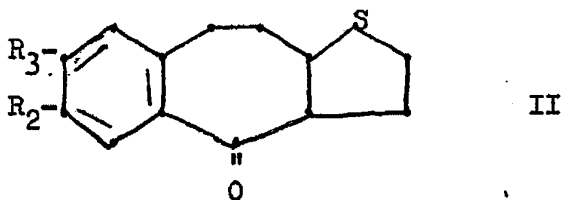
compuesto de fórmula V reduciendo un compuesto de fórmula IV,





en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, para dar un compuesto de fórmula V.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se obtiene el compuesto de fórmula IV haciendo reaccionar una 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona de fórmula II,



10. en la que R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, con un derivado de pirrolidona-(2) de fórmula III,



15. en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, en presencia de una amida de metal álcali o un hidruro de metal álcali.
- 4ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos hidrobencocicloheptatíofénicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

3 1 1 2 5 9

- 24 -



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

Madrid, 31 MAR. 1965

SANDOZ, A.G.,

L. GAZTELLA ALONSO Y MODESTO
C. S.

A large, stylized handwritten signature or scribble that overlaps the typed text. It consists of several overlapping loops and a long vertical stroke that extends downwards. The ink is dark and appears to be from a fountain pen.