

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Case 2270. 37/KU/MK.

334 197



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para preparar derivados de 9, 10-
-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofeno".

=====

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

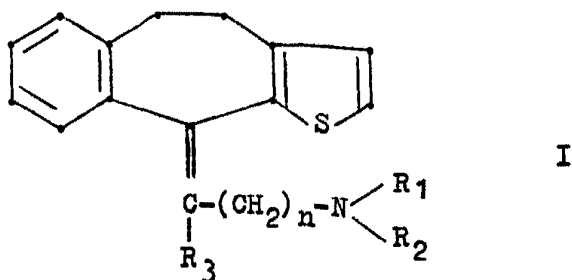
=====

La presente invención se relaciona con nuevos
derivados de 9, 10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-
-b]tiofeno y con un procedimiento para su producción.

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

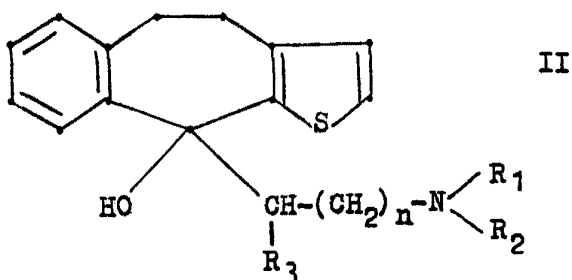


fórmula general I,



5. en la que R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes significan un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, R_3 significa un átomo de hidrógeno, y n significa el número 1 o 2, o R_2 junto con R_3 significa una cadena etilénica, n significa el número 1, y R_1 significa un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido.

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 trata un derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol de fórmula II,





en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados, con un agente deshidratante, y se convierte opcionalmente el compuesto resultante en sus sales de adición de ácido.

5. Son ejemplos de agentes para eliminar agua que pueden usarse: los ácidos minerales, ácidos orgánicos fuertes, anhídrido acético, cloruro tionílico, oxocloruro de fósforo, o una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético glacial. Se aísla el compuesto resultante de la mezcla de la reacción y se purifica mediante cristalización y/o conversión en una sal adecuada.

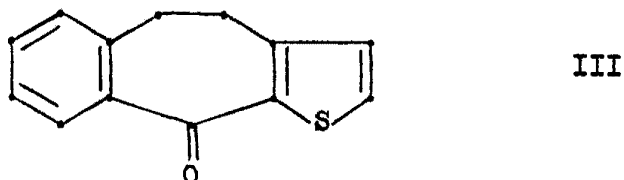
10. Los compuestos I son compuestos básicos, que con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I: ácido clorhídrico, sulfúrico, malónico, succínico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico, metanosulfónico y p-toluenosulfónico.

15. Los compuestos de fórmula II usados como materiales iniciales también son nuevos y pueden producirse por los siguientes procedimientos que también forman parte de la presente invención:

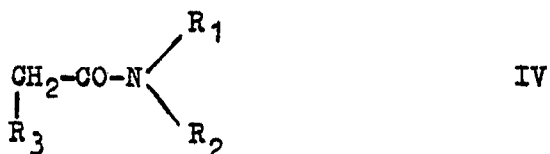
20. Los compuestos de fórmula II, en la que R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, significan un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono y R_3 significa un átomo de hidrógeno, o R_2 juntamente con R_3 significa una cadena etilénica y R_1 significa un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de car
- 25.
- 30.



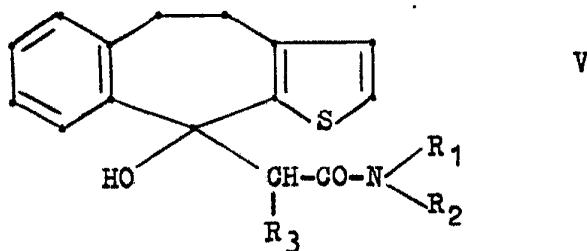
bono, y n significa el número 1, pueden producirse haciendo reaccionar una cetona de fórmula III,



con una amida o lactama ácida de fórmula general IV,



5. en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo una amida de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, se hidroliza la sal de metal alcalino resultante y se reduce el compuesto resultante de fórmula general V,



10. en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados.



Un método para efectuar el procedimiento es como sigue:

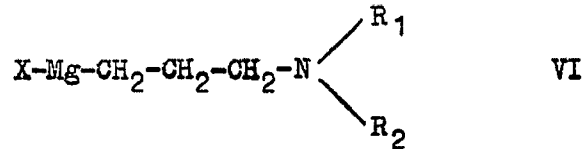
- Se añade un derivado de acetamida o pirrolidona-(2) de fórmula IV, por ejemplo 1-metil-pirrolidona-(2), a una suspensión de una amida de metal alcalino, por ejemplo amida de litio, de sodio o de potasio, en amoníaco líquido, y seguidamente se añade
5. 9, 10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ona disuelta en un disolvente adecuado, por ejemplo
10. éter dietílico. Después de agitar a -35°C durante media hora a una hora, se añade a la mezcla de la reacción cloruro de amonio y un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter dietílico, se deja evaporar el amoníaco a continuación y luego se agita la mezcla
15. de la reacción con agua helada y un disolvente que sea adecuado para la extracción, por ejemplo cloruro metilénico, éter dietílico y benceno.

- La reducción del radical carbonilo del compuesto V resultante se efectúa ventajosamente con hidruro
20. de litio-aluminio o diborano en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrurofurano. A continuación se descompone el complejo de la reacción con una solución saturada de sulfato sódico, se separan los
25. compuestos inorgánicos por filtración y se aísla el producto de reducción de fórmula II del filtrado.

- Los compuestos de fórmula II, en la que R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, significan un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, R_3 significa un átomo de hidrógeno y n significa
30. el número 2, se producen haciendo reaccionar una



cetona de fórmula III con un compuesto de Grignard de fórmula VI,



5. en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, e hidrolizando el producto de la reacción.

10. El procedimiento puede efectuarse añadiendo por gotas una solución de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ona (III) en un disolvente orgánico adecuado, preferentemente tetrahidrofurano o éter dietílico, a un compuesto orgánico de magnesio halógeno VI preparado en el mismo disolvente, y agitando la mezcla durante 15 a 30 minutos o calentando hasta la temperatura de ebullición del disolvente.

15. Seguidamente se hidroliza el producto de la reacción en frío con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrae con un disolvente orgánico no miscible con agua, preferentemente cloruro metilénico, éter dietílico o benceno.

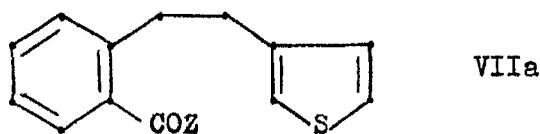
20. El derivado de 4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol resultante se purifica mediante cristalización y se convierte opcionalmente en una sal adecuada con un ácido orgánico o inorgánico o se sigue trabajando como tal.

La cetona de fórmula III usada como material

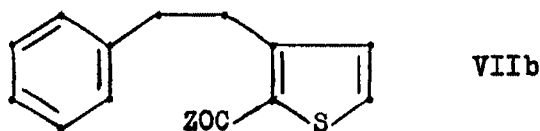


inicial es nueva y puede producirse mediante el procedimiento siguiente que también forma parte de la invención:

5. Se cicliza ácido 2- \sqrt{Z} -(3-tienil)-etil-7-benzoico de fórmula VIIa,



en la que Z significa un radical hidroxilo, o ácido 3-fenetiltiofen-2-carboxílico de fórmula VIIb,



10. en la que Z tiene el significado arriba indicado, mediante calentamiento hasta 70 a 170°C durante aproximadamente 30 minutos a 3 horas con ácido polifosfórico. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción en agua helada, se filtra la solución y se extrae con un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloruro metilénico o éter dietílico.

15. De acuerdo con otro método de este procedimiento se convierte primero el ácido con cloruro tionílico en el cloruro del ácido VIIa o VIIb, en los que Z significa un átomo de cloro, y se cicliza éste a con-



tinuación mediante calentamiento con cloruro de cinc, tricloruro de aluminio o tetracloruro de estaño en benceno absoluto, disulfuro de carbono o nitrobenzeno.

5. Se aisla la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofén-4-ona resultante y se purifica mediante destilación en un alto vacío y subsiguiente cristalización.

10. El ácido 2-(3-tienil)-etil-7-benzoico nuevo de fórmula VIIa puede producirse ventajosamente mediante uno de los procedimientos siguientes:

15. a) Se reacciona bromuro 3-tienílico con fosfito trietílico para dar fosfonato 3-tienil-dietílico. Se reacciona éste con ácido ftalaldehídico en presencia de un alcoholato de metal alcalino para dar el ácido 2-(3-tienil)-vinil-7-benzoico de fórmula VIII,

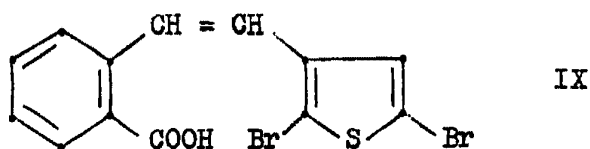


20. y se reduce éste al ácido de fórmula VIIa (Z = OH). Esta reducción se efectúa ventajosamente con ácido yodhídrico y fósforo rojo, amalgama sódica y etanol o mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo sobre un catalizador de paladio. El ácido resultante puede opcionalmente convertirse en el cloruro de ácido correspondiente con cloruro tionílico.

25. b) Se hace reaccionar 2,5-dibromo-3-clorometil- o -3-bromometiltiofeno en forma análoga a la descrita

6 DIC 1968

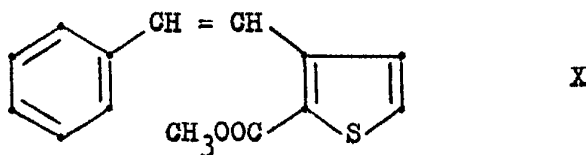
en la sección a) arriba indicada para dar ácido 2-[2-(2,5-dibromo-3-tienil)-vinil]-benzoico de fórmula IX,



5. Al calentar con ácido yodhídrico y fósforo rojo se obtiene el ácido de fórmula VIIa (Z = OH) en una etapa. Al efectuar la hidrogenación catalítica con paladio se obtiene primero el ácido de fórmula VIII y luego el ácido de fórmula VIIa (Z = OH).

10. El ácido 3-fenetil-tiofen-2-carboxílico de fórmula VIIb también es nuevo y puede ser producido mediante el procedimiento siguiente:

- Se broma 2-metoxicarbonil-3-metil-tiófeno con N-bromosuccinimida y se hace reaccionar el compuesto 3-bromometílico resultante con fosfito trietilico. Luego se hace reaccionar el fosfonato 2-metoxicarbonil-3-tenil-dietílico resultante con benzaldehído en presencia de un alcoholato de metal alcalino, con lo cual se forma el 2-metoxicarbonil-3-estiril-tiófeno de fórmula X,





- Luego se reduce éste al ácido de fórmula VIIb ($Z = OH$), con lo cual se saponifica simultáneamente el éster al reducir con amalgama sódica. La hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio proporciona el éster,
5. el que se saponifica a continuación, o se saponifica primero el éster no saturado al correspondiente ácido no saturado y se hidrogena éste. El ácido resultante de fórmula VIIb puede reaccionarse opcionalmente con cloruro tionílico para dar el cloruro de acilo.
10. En ensayos efectuados con animales los compuestos de fórmula I exhiben valiosas propiedades farmacodinámicas, es decir son de alta efectividad en los ensayos que indican una actividad antideprimente. Así, por ejemplo, inhiben la ptosis y catalepsia producidas por la tetrabenacina y la hipotermia de la reserpina y
15. tienen marcadas propiedades de potenciación de las aminas y pronunciados efectos anticolinérgicos centrales y vegetativos periféricos. Las propiedades sedantes y neurolépticas son considerablemente reducidas. El uso
20. de los compuestos está indicado en la terapia, especialmente en el tratamiento clínico o ambulante de enfermedades neuróticas y psicóticas, especialmente condiciones de depresión, y en el tratamiento de desórdenes psicósomáticos. Se aplican preferentemente en la
25. forma de sus sales hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, en una dosificación diaria de 5 a 500 mg.
- Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse,
30. por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el



fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

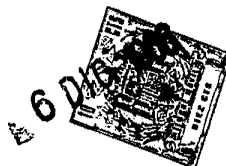
5. para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
10. para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

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

15. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son sin corregir.

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

- Se calientan al reflujo durante 30 minutos 9,1 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol en una mezcla de 90 cc de ácido acético glacial y 35 cc de ácido clorhídrico concentrado, y luego se evapora la mezcla hasta sequedad a 15 mm de Hg. Se disuelve el residuo resinoso en 50 cc de agua, se trata la solución con carbón animal, se filtra y se alcaliniza
- 25.
- 30.



5. con una solución concentrada de hidróxido sódico. Se sacude perfectamente la suspensión acuosa con éter, se filtra la emulsión resultante a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se separa la capa de éter. Después de secar sobre carbonato potásico y de evaporar el disolvente, se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual destila la base a 0,04 mm de Hg y a una temperatura de baño de 170-190°.

10. Maleato ácido: Se añade una solución caliente de 4,03 g de ácido maleico en 8 cc de etanol a una solución de 10,0 g de la base destilada en 20 cc de etanol. Se separa la sal que cristaliza al enfriar por filtración y se recristaliza primero en etanol/éter de petróleo y luego en isopropanol/éter. El maleato ácido tiene un P.F. de 111-112° (isómero α puro).

15. El 4-(3-dimetilaminopropil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol usado como material inicial se produce como sigue:

20. Se cubren 2,2 g de magnesio activado con yodo con una capa de 10 cc de tetrahidrofurano absoluto y se añaden unas cuantas 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 absoluto de tal modo que hierva el disolvente y seguidamente se calienta la mezcla hasta ebullición durante otras dos horas. Seguidamente se añade por gotas a 20° una solución de 8,2 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ona en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y se calienta la mezcla hasta ebullición duran

25.

30.



te otros 10 minutos. Se vierte la mezcla de la reacción enfriada sobre 200 cc de una solución de cloruro de amonio al 20 %, se extrae la suspensión acuosa con cloruro metilénico, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación. Después de recristalizar el residuo sólido en acetona éste tiene un P.F. de 112-113°.

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

10. Se añaden en porciones a 115° 40,0 g de ácido 2-[2-(3-tienil)-etil]-7-benzoico a 400 g de ácido polifosfórico en el transcurso de 30 minutos. Se agita a 115° durante otros 30 minutos y luego se vierte el producto de la reacción caliente en 4000 cc de agua helada. Se extrae la suspensión acuosa con éter y se lava la solución de éter primero con una solución de hidróxido sódico 2 N y luego con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se evapora el éter y se somete el aceite resultante a una destilación fraccionada, con lo cual destila la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ona a 0,1 mm de Hg y entre 172 y 176°. Después de cristalizar en éter de petróleo/éter el compuesto tiene un P.F. de 57-59°.

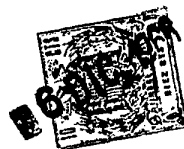
15. El ácido 2-[2-(3-tienil)-etil]-7-benzoico usado como material inicial se produce como sigue:

Método A

a) Fosfonato 3-tienil-dietílico.

20. Se añaden en el transcurso de 20 minutos 87,8 g de fosfito trietilico a 87,8 g de bromuro 3-tienílico

25.



- que se calientan rápidamente hasta 140°, con lo cual la temperatura sube hasta aproximadamente 165°. El bromuro etílico resultante se destila durante la adición. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta 160° durante 2 horas y luego se somete a una destilación fraccionada, con lo cual destila el fosfonato 3-tienil-dietílico a 0,1 mm de Hg y entre 99 y 100°; $n_D^{24} = 1.4980$.
5. b) Acido 2- \int 2-(3-tienil)-vinil \int -benzoico.
10. Se añade por gotas a -10° en el transcurso de 15 minutos una solución de 66,2 g de fosfonato 3-tienil-dietílico y 45,2 g de ácido ftalaldehídico en 110 cc de dimetilformamida a una suspensión de 33,9 g de metilato sódico en 110 cc de dimetilformamida. Se agita a 25° durante otros 15 minutos y luego se vierte la mezcla de la reacción en 2000 cc de agua helada. Para separar los productos laterales se extrae la emulsión acuosa con tolueno y luego se acidifica lentamente hasta un pH de 4 a 10°. Se separa la precipitación resultante por filtración, se seca y se recristaliza en benceno. P.F. 166-168°.
15. c) Acido 2- \int 2-(3-tienil)-etil \int -benzoico.
20. 1) Se añaden a 70° 3,35 g de fósforo rojo y 17 cc de ácido yodhídrico (57 %) a una solución de 3,35 g de ácido 2- \int 2-(3-tienil)-vinil \int -benzoico en 35 cc de ácido acético glacial. Se calienta la mezcla de la reacción hasta 110° durante 10 minutos y luego se filtra en caliente a través de una placa de filtración de vidrio. Parte del ácido 2- \int 2-(3-tienil)-etil \int -benzoico cristaliza al enfriar, el resto se obtiene agi-
- 25.
- 30.



tando con 400 cc de agua helada. Después de recristalizar en benceno y tetracloruro de carbono el ácido tiene un P.F. de 129-130°.

5. 2) Se sacude a 80° durante 4 horas una solución de 10,0 g de ácido 2-2-(3-tienil)-vinil7-benzoico en 100 cc de dimetilformamida con 1,0 g de un catalizador de paladio/carbón (10 % de paladio) e hidrógeno. Luego se separa el catalizador por filtración y se vierte el filtrado en 1000 cc de agua. Se separa la precipitación resultante por filtración, se seca y se recristaliza en benceno y tetracloruro de carbono. P.F. 129-130°.
- 10.

Método B

- a) 2,5-dibromo-3-bromometil-tiófeno.
15. Se añade en porciones a 75° en el transcurso de 5 minutos una mezcla de 10,5 g de N-bromosuccinimida y 0,2 g de peróxido dibenzofílico a una solución de 15,0 g de 2,5-dibromo-3-metil-tiófeno y 0,2 g de peróxido dibenzofílico en 40 cc de tetracloruro de carbono. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción al reflujo durante 3 horas, se separa la succinimida resultante por filtración y se concentra el filtrado mediante evaporación. Se sigue trabajando el residuo oleoso sin mayor purificación.
- 20.
- b) Fosfonato 2,5-dibromo-3-tienil-diético.
25. Se añaden en el transcurso de 10 minutos 12,9 g de fosfito triético a 20,0 g de 2,5-dibromo-3-bromometil-tiófeno que se calientan rápidamente hasta 140°. El bromuro etílico resultante se destila durante la
30. adición. Seguidamente se calienta la mezcla de la reac



ción hasta 130° durante 3 horas y luego se somete a una destilación fraccionada. P.E. a 0,08 mm de Hg: 131-135°; $n_D^{24} = 1.5469$.

5. c) Acido 2- \int 2-(2,5-dibromo-3-tienil)-vinil-7-benzoico.

Se añade por gotas a -10° en el transcurso de 10 minutos una solución de 11,4 g de fosfonato 2,5-dibromo-3-tienil-dietílico y 4,72 g de ácido ftalaldehídico en 12 cc de dimetilformamida a una suspensión de 3,5 g de metilato sódico en 12 cc de dimetilformamida. Se agita a 25° durante otros 15 minutos y luego se vierte la mezcla de la reacción en 250 cc de agua helada. Se extrae esta emulsión acuosa con tolueno y luego se acidifica lentamente hasta un pH de 4 a 10°. Se separa la precipitación resultante por filtración y se recristaliza en etanol. P.F. 191-192°.

15. d) Acido 2- \int 2-(3-tienil)-etil-7-benzoico.

20. Se añaden 4,0 g de fósforo rojo y 20 cc de ácido yodhídrico (57 %) a una solución de 3,0 g de ácido 2- \int 2-(2,5-dibromo-3-tienil)-vinil-7-benzoico en 40 cc de ácido acético glacial. Se calienta la mezcla de la reacción hasta 110° durante 10 minutos y luego se filtra a través de una placa de filtración de vidrio. Seguidamente se vierte el filtrado en 200 cc de agua helada y se separa la precipitación resultante por filtración, se seca y se recristaliza en tetracloruro de carbono y benceno. P.F. 129-130°.

25. La 9,10-dihidro-4H-benzo \int 4,5 \int ciclohepta \int 2,1-b \int -tiofen-4-ona también puede producirse en la forma si-

30.



guiente:

- Se añaden 10,0 g de ácido 3-fenetil-tiofen-2-carboxílico a 100 g de ácido polifosfórico a 130° en el transcurso de 30 minutos. Se agita durante aproximadamente 30 minutos y luego se vierte la mezcla en 1000 cc de agua helada. Se extrae la suspensión acuosa con éter, se lava el extracto con una solución de hidróxido sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se somete el aceite resultante a una destilación fraccionada, con lo cual destila la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ona a 0,1 mm de Hg y entre 172 y 176°. Después de cristalizar en éter/éter de petróleo el compuesto tiene un P.F. de 57-59°.
5. El ácido 3-fenetil-tiofen-2-carboxílico usado como material inicial se produce como sigue:
10. a) Fosfonato 2-metoxicarbonil-3-fenil-dietílico.
Se añade en porciones una mezcla de 28,6 g de N-bromosuccinimida y 0,54 g de peróxido dibenzoylico a una solución hirviente de 23,8 g de 2-metoxicarbonil-3-metil-tiofeno y 0,54 g de peróxido dibenzoylico en 70 cc de tetracloruro de carbono. Después de calentar hasta ebullición durante 3 horas se enfría, se separa la succinimida por filtración y se evapora el disolvente. El 2-metoxicarbonil-3-bromometil-tiofeno
15. bruto resultante se sigue trabajando sin mayor purificación.
20. Se añaden en el transcurso de 10 minutos 25,8 g de fosfito trietílico a 38,1 g de 2-metoxicarbonil-3-bromometil-tiofeno bruto que se calientan rápidamente
- 25.
- 30.



5. hasta 140°, y el bromuro etílico resultante se destila continuamente, con lo cual la temperatura sube hasta aproximadamente 165°. Luego se calienta la mezcla de la reacción hasta 140° durante 3 horas y se somete a una destilación fraccionada, con lo cual destila el fosfonato 2-metoxicarbonil-3-tenil-dietílico a 0,06 mm de Hg y entre 134 y 138°; $n_D^{24} = 1.5144$.

b) 2-metoxicarbonil-3-estiril-tiófeno.

10. Se añade por gotas a 0-15° en el transcurso de 15 minutos una solución de 27,1 g de fosfonato 2-metoxicarbonil-3-tenil-dietílico y 10,25 g de benzaldehído en 35 cc de dimetilformamida a una suspensión de 10,75 g de metilato sódico en 35 cc de dimetilformamida. Se agita a 25° durante otros 15 minutos y luego se vierte la mezcla de la reacción en 700 cc de agua helada. Se extrae con tolueno, se lava ^{el} extracto con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Después de recristalizar el residuo sólido en etanol éste tiene un P.F. de 78-79°.

20. c) Acido 3-fenetil-tiofen-2-carboxílico.

25. Se funden 0,75 g de sodio bajo 5 cc de tolueno absoluto, después de lo cual se añaden 50 g de mercurio mientras se agita bien de tal modo que hierva el tolueno. Luego se calienta la mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como se ha separado todo el tolueno mediante evaporación se enfría hasta 60°. Se vierte sobre la amalgama homogénea una solución de 2,1 g de 2-metoxicarbonil-3-estiril-tiófeno en 25 cc de etanol al 95 % y se agita la mezcla primero a 25° durante una hora, luego al reflujo durante

30.



- 3 horas y finalmente a 25° durante otras 48 horas. Luego se separa el mercurio y se diluye la solución de etanol con 300 cc de agua helada. Se ajusta el pH de esta solución acuosa a 1 mediante la lenta adición de ácido clorhídrico 2 N mientras se agita. Después de varias horas se separa el ácido precipitado por filtración y se recristaliza en etanol; P.F. 152-154°.
5. EJEMPLO 2: 4-(1-metil-3-pirrolidinilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tíofeno.
10. Se hierven al reflujo durante 30 minutos 5,5 g de 4-(1-metil-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tíofen-4-ol en una mezcla de 65 cc de ácido acético glacial y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado y seguidamente se evapora la mezcla hasta sequedad a 15 mm de Hg. Se recristaliza el residuo con carbón animal en etanol, luego en tricloroetileno y finalmente en acetona. El clorhidrato del compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 250-252°.
15. Bromhidrato: Se destila la base obtenida del clorhidrato en un alto vacío, con lo cual destila a 0,04 mm de Hg y a una temperatura de baño de 135-145°. Se disuelve esta base en etanol, se añade a la solución la cantidad calculada de bromuro de hidrógeno en etanol y se evapora hasta sequedad. Se recristaliza sucesivamente el residuo resinoso en isopropanol, etanol y acetona. P.F. 236-240° (descomp.).
20. El 4-(1-metil-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-4H-
- 25.
- 30.



-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol usado como material inicial se produce como sigue:

- Se añaden aproximadamente 0,03 g de nitrato férrico a 100 cc de amoníaco líquido, luego se añaden en porciones 1,62 g de sodio, y se agita la mezcla de color azul oscuro resultante a -35° . Tan pronto como ha desaparecido el color azul (después de aproximadamente 30 minutos) se añaden 4,16 g de 1-metil-2-pirrolidona. Después de otra hora se añade por gotas una solución de 5,0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ona en 20 cc de éter absoluto y se agita a continuación durante 2 horas. Seguidamente se añaden en porciones a la mezcla de la reacción 4,2 g de cloruro de amonio y 50 cc de éter y luego se deja evaporar el amoníaco. Cuando la temperatura ha subido a 10° se agita con 300 cc de cloruro metilénico, se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. El residuo es el 4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol bruto (aceite), el que se sigue trabajando sin mayor purificación.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se añade por gotas a $5-10^{\circ}$ mientras se agita una solución de 15,2 g de 4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol bruto en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 6,0 g de hidruro de litio-aluminio en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto. Seguidamente se agita la mezcla a 20° durante 30 minutos y a la temperatura del reflujo durante 30 minutos, se enfría
- 25.
- 30.



- y se añaden por gotas 10 cc de una solución saturada de sulfato sódico mientras se enfría. Se separa la precipitación resultante por filtración y se hierve varias veces con tetrahidrofurano. Se concentran los
5. filtrados de tetrahidrofurano combinados mediante evaporación. Se recoge el residuo en éter y se extrae esta solución con ácido tartárico 2 N. Luego se alcaliniza el extracto de ácido tartárico con una solución concentrada de hidróxido sódico, se recoge la
10. base precipitada en cloruro metilénico, se seca la solución de cloruro metilénico sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación. Se cristaliza el 4-(1-metil-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofen-4-ol bruto oleoso en etanol.
15. Después de recristalizar en etanol el compuesto tiene un P.F. de 131-133°.

Ejemplo de una preparación galénica: tabletas.

Maleato ácido de 4-(3-dimetilaminopropilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiofeno.	0,0282 g
estearato magnésico.	0,0020 g
polivinil pirrolidona.	0,0040 g
talco.	0,0060 g
almidón de maiz.	<u>0,0198 g</u>
para una tableta de	0,0600 g

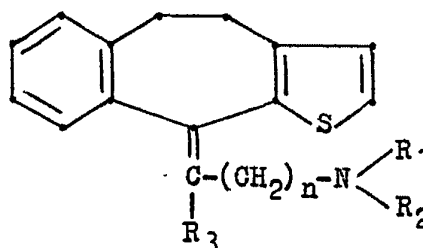
N O T A

20. 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 fun-



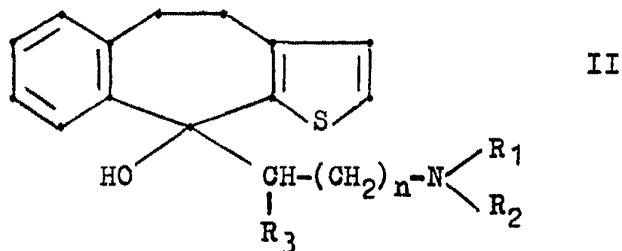
- damental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, con fechas 8 de diciembre de 1965, nº 16916/65; 13 de diciembre de 1965, nº 17137/65 y 13 de diciembre de 1965, nº 17138/65; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios 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 PREPARAR DERIVADOS DE 9,10-DIHIDRO-4H-BENZO[4,5]CICLOHEPTA[2,1-b]TIOFENO"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1a.- "Procedimiento para preparar derivados de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiófeno", de fórmula general I,



- en la que R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, significan un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, R_3 significa un átomo de hidrógeno, y n significa el número 1 o 2, o R_2 junto con R_3 significa una cadena etilénica, n significa el número 1, y R_1 significa un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, caracterizado porque se trata un

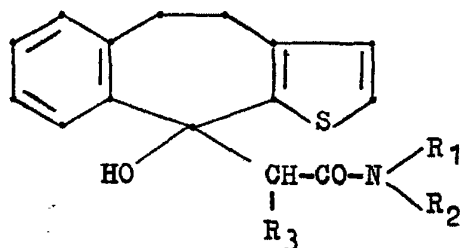
compuesto de fórmula general II,



en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados, con un agente deshidratante.

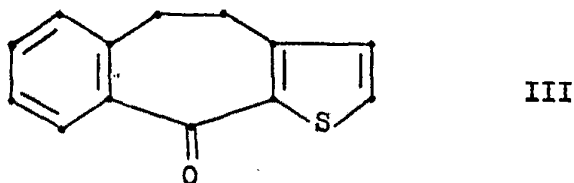
5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidratante es un ácido mineral, un ácido orgánico fuerte, anhídrido acético, cloruro tionílico, oxiclорuro de fósforo, o una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético glacial.

10. 3ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los compuestos de fórmula II, en la que R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, significan un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono y R_3 significa un átomo de hidrógeno, o R_2 junto con R_3 significa una cadena etilénica y R_1 significa un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, y n significa el número 1, se producen reduciendo un compuesto de fórmula general V,

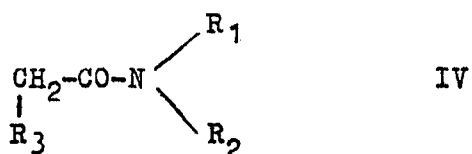


en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico inerte.

5. 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los compuestos de fórmula general V se producen haciendo reaccionar una cetona de fórmula III,



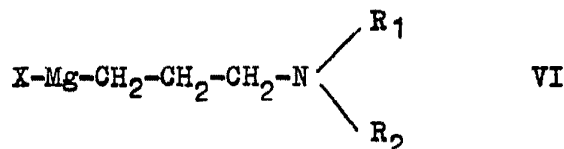
con una amida o lactama ácida de fórmula general V,



10. en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 3, en presencia de un agente de condensación alcalino, hidrolizándose la sal de metal alcalino resultante.

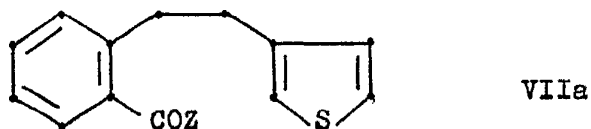


5. 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los compuestos de fórmula II, en la que R₁ y R₂, que pueden ser idénticas o diferentes, significan un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono, R₃ significa un átomo de hidrógeno y n significa el número 2, se producen haciendo reaccionar una cetona de fórmula III con un compuesto de Grignard de fórmula VI,

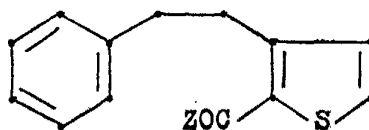


10. en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, hidrolizándose el producto de la reacción.

15. 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado porque se produce la cetona de fórmula III ciclizando ácido 2-(2-(3-tienil)-etil)-7-benzoico de fórmula VIIa.



en la que Z significa un radical hidroxilo, o ácido 3-fenetiltiofen-2-carboxílico de fórmula VIIb,



VIIb

en la que Z tiene el significado arriba indicado, mediante calentamiento hasta 70° a 170°C con ácido polifosfórico.

5. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se efectúa la ciclización convirtiendo primero los ácidos de las fórmulas VIIa y VIIb en los cloruros de ácido correspondientes de las fórmulas VIIa y VIIb respectivamente, en las que Z significa un átomo de cloro, con cloruro tionílico, y ciclizando luego los cloruros de ácido mediante calentamiento con cloruro de cinc, tricloruro de aluminio o tetracloruro de estaño en benceno absoluto, disulfuro de carbono o nitrobenzeno.

15. 8ª.- "Procedimiento para preparar derivados de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[2,1-b]tiófeno", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid

SANDOZ, A.G.

6 DIC. 1955

GÓMEZ ALONSO Y VILLAL
 P. O. Francisco F. Hernández Rúa