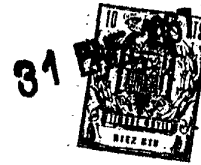


336293

PATENTE DE INVENCION

Case 2321.

37/KU/MK.
=====



Memoria Descriptiva

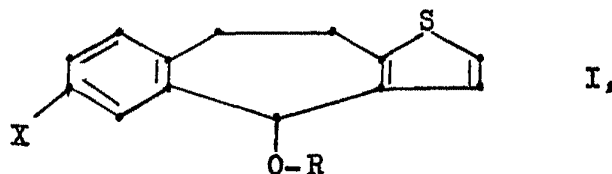
sobre:

"Procedimiento para preparar éteres de benzociclohepta-tiófeno".

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

La presente invención se relaciona con nuevos éteres de benzociclohepta-tiófeno básicos y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona
5. éteres de benzociclohepta-tiófeno de fórmula general I,



336293



en la que X significa un átomo de hidrógeno o de cloro, y

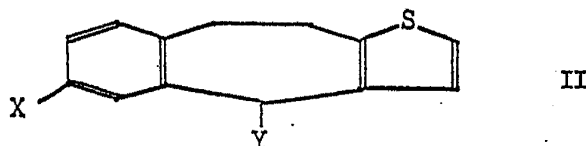
R significa un radical nortropanil-(3) substituído en el átomo de nitrógeno por un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alquilaminoetilo, en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5

y sus sales de adición de ácido.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de benzociclohepta-tiófeno de fórmula general II,

10



en la que X tiene el significado arriba indicado, e

Y significa un radical hidroxilo o un átomo halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi,

15 con un compuesto de fórmula general III,



en la que R tiene el significado arriba indicado, e

Y significa el radical hidroxilo cuando Y en la fórmula II significa un átomo halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi, o

20

Y significa un átomo halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi cuando Y en la fórmula II significa el radical hidroxilo,



336293

en un disolvente anhidro y en presencia de un agente ligador de ácidos, a la temperatura de ebullición del disolvente, y se salifica opcionalmente el compuesto resultante de fórmula general I.

5 Los compuestos de fórmula II también son nuevos y junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención. Los compuestos de fórmula II, en la que Y significa un radical hidroxilo, pueden producirse de la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona correspondiente mediante reducción con zinc e hidróxido sódico, con un hidruro de metal complejo, por ejemplo 10 borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio, o mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio a una presión elevada.

15 Los compuestos de fórmula II, en la que Y significa un átomo halógeno o un radical, aril- o alquil-sulfonilo, se obtienen de los compuestos hidroxilo correspondientes mediante tratamiento con un haluro de hidrógeno, un haluro tionílico o un haluro aril- o alquil-sulfonílico, por ejemplo cloruro p-toluenosulfonílico o cloruro metano-sulfonílico.

20 Por lo tanto, son ejemplos de compuestos de fórmula II que pueden usarse como materiales iniciales el 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol y el correspondiente derivado 6-cloro, 4-halógeno- y 4-sulfonilo-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofeno, por ejemplo 4-cloro- y 4,6-dicloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno o 4-(p-toluenosulfonilo)-9,10- 25 dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.

Los siguientes son ejemplos de compuestos de fórmula III que pueden usarse como materiales iniciales: tropina, 2-metilamino-etanol



336293

31

y 2-isopropilamino-etanol, sus ésteres aril- y alquil-sulfonílicos, por ejemplo éster p-toluenosulfonílico, y los cloruros o bromuros correspondientes.

Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue: Se satura una solución de un benzociclohepta-tiofen-4-ol en benceno absoluto con cloruro de hidrógeno seco a una temperatura de 10° a 20°C, se seca la solución sobre cloruro de calcio y se filtra. Alternativamente puede añadirse por gotas la cantidad calculada de cloruro tionílico y agitarse a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El 4-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiófeno es inestable y se sigue usando para reacción ulterior en la solución sin purificación. Sin embargo, el derivado 4,6-dicloro es estable y puede ser aislado y purificado mediante cristalización. Luego se añade a la solución del derivado 4-cloro al punto de ebullición una solución de un compuesto III, en el que Y significa el radical hidroxilo, y un agente ligador de ácidos, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico o amina trietilica, o un exceso del compuesto III, en xileno absoluto, y se calienta hasta ebullición durante otra media hora a 5 horas. Después de enfriar, se sacude la solución con agua.

El benzociclohepta-tiofen-4-ol se produce, por ejemplo, disolviendo la cetona correspondiente en etanol hirviente. Luego se añaden a la solución en porciones hidróxido sódico y polvo de zinc, y se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante 1 a 2 horas, después de lo cual se separa el residuo inorgánico. Después de acidificar el filtrado, puede aislarse y purificarse el benzociclohepta-tiofen-4-ol en forma de pos sí conocida. El carbinol deseado

- 5 -
336293



2321

también puede obtenerse mediante reducción con un hidruro de metal complejo. Así, por ejemplo, se añaden borohidruro de sodio acuoso e hidróxido de sodio a una solución de la cetona en metanol y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 a 5 horas y seguidamente a 5 60°C durante 1 a 2 horas, después de lo cual se aísla el carbinol de la mezcla de la reacción y se purifica en forma de por sí conocida.

De acuerdo con otro método del invento el procedimiento se efectúa como sigue: Se añade lentamente un benzociclohepta-tiofen-4-ol a una suspensión de amida o hidruro de sodio, de potasio o de litio en 10 benceno absoluto, seguidamente se calienta la solución resultante al reflujo durante 1 a 4 horas. Luego se añade por gotas al punto de ebullición una solución de un éster de fórmula III, en la que Y significa un átomo halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi, en benceno absoluto, y se calienta hasta ebullición durante 3 a 10 horas. 15 Después de enfriar, se sacude la solución con agua. Se aísla el compuesto resultante de fórmula I de la mezcla de la reacción y se purifica en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante destilación en un alto vacío y/o conversión en una sal adecuada.

Los compuestos de fórmula I son compuestos básicos; con 20 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, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, malónico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico y 25 p-toluenosulfónico.

En ensayos efectuados con animales los compuestos de fórmula I exhiben efectos inhibidores de la histamina, la acetilcolina y la

- 6 -
336293



2321

serotonina. El 6-cloro-4-(3 α -tropaniloxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-
ciclohepta[1,2-b]tiófono se caracteriza especialmente por un efecto
inhibidor de la acetilcolina muy pronunciado. Este compuesto también
refuerza el efecto de la adrenalina sobre la presión sanguínea de los
5 perros. Los compuestos de fórmula I tienen además una fuerte actividad
broncolítica. Esta propiedad es especialmente pronunciada en el caso de
6-cloro-4-(2-isopropilamino-etoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclo-
hepta[1,2-b]tiófono. Este compuesto refuerza el efecto de la tiramina
sobre la presión sanguínea de los perros. Los compuestos de fórmula I
10 tienen además efectos de reducción de la presión sanguínea.

El uso de los compuestos del invento está indicado en el
tratamiento de diversas enfermedades alérgicas y condiciones asmáticas,
en el tratamiento de desórdenes vagotónicos (por ejemplo espasmos de
los músculos lisos, hipersecreción, bradicardia, disfunción gastro-
15 intestinal, espasmos del tracto urogenital) y en el tratamiento de la
hipertonía. Los compuestos se aplican preferentemente en la forma de
sus sales hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, en una
dosificación diaria de 5 a 100 mg.

Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como
20 productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales
apropiadas para aplicarse, 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
25 adyuvantes:

336293



para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

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

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el

10 asunto.

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

336293



EJEMPLO 1: 4-(3 α -tropaniloxi)-9,10-dihidro-4H-
benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

Se disuelven a 40° 9.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-
ciclohepta[1,2-b]tiefen-4-ol en 240 cc de xileno absoluto y se satura
5 la solución resultante con cloruro de hidrógeno seco a 10°. Luego se
seca la solución 2 veces sobre 10 g de cloruro de calcio pulverizado y
se filtra. Después de la adición de una tercera porción de 10 g de
cloruro de calcio, se separa el exceso de cloruro de hidrógeno a 15 mm
de Hg en una atmósfera de nitrógeno (tiempo: aproximadamente 4 horas).
10 Se filtra la solución resultante a través de carbón activo y se añade
por gotas en el transcurso de una hora y media a una suspensión
hirviente de 10.5 g de tropina y 14 g de carbonato sódico en 40 cc de
xileno absoluto. Seguidamente se calienta la mezcla hasta ebullición
durante otra media hora, se enfría, se separa la porción insoluble por
15 filtración y se lava con xileno. Se lavan las soluciones combinadas de
xileno con agua hasta que la solución acuosa sea neutra y se seca
sobre sulfato magnésico.

Maleato de hidrógeno: Se añade una solución de 4.8 g de ácido maleico
en 140 cc de éter a la solución resultante de xileno. Después de
20 reposar durante varias horas a 0°, se decanta el disolvente y se
disuelve el residuo aceitoso en metanol a la temperatura ambiente.
Después de la adición de 40 cc de isopropanol, se evapora el metanol a
30° a presión reducida y se enfría a 0°. Después de recrystalizar el
maleato de hidrógeno precipitado una vez más de metanol/isopropanol,
25 éste tiene un P.F. de 151.5-152.5° con descomposición.

El 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiefen-4-ol
usado como material inicial puede producirse como sigue:

- 9 -
336293



2321

I) Se añaden en porciones 60.0 g de hidróxido sódico a una solución de 50.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 500 cc de etanol al 95 % hirviente, y se calienta hasta ebullición hasta que se obtiene una solución clara. Luego se añaden lentamente en porciones 90.0 g de polvo de zinc y se calienta hasta ebullición durante otra hora y media. Se separa el residuo inorgánico por filtración, se lava con etanol y se concentra el filtrado mediante evaporación a presión reducida. Se tritura el residuo sólido con 200 cc de agua y se ajusta el valor pH de la suspensión a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido mientras se enfría. Se extrae la mezcla varias veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos orgánicos con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. Después de recrystalizar de hexano se obtiene el 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol puro con un P.F. de 111-112°.

II) Se añade por gotas una solución de 35.2 g de borohidruro sódico en 130 cc de agua y 2.2 cc de hidróxido sódico al 38 % a una solución de 50.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 900 cc de metanol. Se agita la solución resultante a la temperatura ambiente durante 2 horas y media y seguidamente a 60° durante una hora y media, luego se enfría y se diluye lentamente con 900 cc de agua mientras se agita. Se separa el producto precipitado por filtración, se lava con ácido acético diluido y agua y se seca a 60° en un vacío de chorro de agua. Después de recrystalizar varias veces de hexano, el carbinol resultante tiene un P.F. de 111-112°.

336293



EJEMPLO 2: 6-cloro-4-(3 α -tropaniloxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

a) 4,6-dicloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

Se satura una solución de 10.0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno en 150 cc de benceno absoluto con cloruro de hidrógeno seco a una temperatura de 15-20°. Luego se separa el agua resultante secando sobre 2 porciones de cloruro de calcio, se filtra la solución orgánica a través de carbón activo y se evapora el disolvente a 40° y a presión reducida. Después de secar en un vacío a 30-40° durante varias horas, se recrystaliza el residuo de ligroina (P.E. 80-110°). El 4,6-dicloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno analíticamente puro tiene un P.F. de 121-122° con descomposición.

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

Se añade por gotas en el transcurso de media hora una solución de 6.6 g de 4,6-dicloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno en 40 cc de xileno absoluto a una solución hirviente de 5.0 g de tropina y 10.0 g de carbonato sódico en 30 cc de xileno absoluto, y seguidamente se calienta hasta ebullición durante una hora y media. Después de enfriar, se filtra y se lava el filtrado 3 veces con agua. Luego se sacude la fase orgánica 3 veces, cada vez con 50 cc de ácido clorhídrico 1 N, se alcaliniza el extracto ácido mediante la adición de hidróxido sódico a 10° y se sacude con cloruro metilénico. Se lavan las soluciones de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación.



336293

Maleato de hidrógeno: Se disuelven 5.0 g del residuo aceitoso en 25 cc de acetona. Se añaden 1.5 g de ácido maleico, se calienta hasta que se obtiene una solución clara, y luego se añaden 10 cc de isopropanol. Seguidamente se separa la acetona mediante evaporación a presión reducida y se deja reposar la solución resultante a la temperatura ambiente. Se separa el maleato de hidrógeno precipitado por filtración y se recrystaliza de metanol/isopropanol. El compuesto analíticamente puro tiene un P.F. de 194-197° con descomposición.

El 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol usado como material inicial puede producirse como sigue:

I) De 55.0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona, 500 cc de etanol al 95 %, 60.0 g de hidróxido de sodio y 90.0 g de polvo de zinc, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, I). Después de recrystalizar de éter/hexano, el 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol puro tiene un P.F. de 131-133°.

II) De 50.0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 800 cc de metanol y 30.6 g de borohidruro de sodio en 115 cc de agua y 2.0 cc de hidróxido sódico al 38 %, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, II). P.F. 131-133° (de éter/hexano).

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

Se disuelven 15.0 g de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 350 cc de xileno a 40° y se satura la solución resultante con cloruro de hidrógeno seco a 10°. Luego se seca

336293



la solución dos veces sobre 10 g de cloruro de calcio pulverizado y se filtra. Después de la adición de una tercera porción de 10 g de cloruro de calcio, se separa el exceso de cloruro de hidrógeno a 15 mm de Hg en una atmósfera de nitrógeno (tiempo: aproximadamente 4 horas).

5 Se filtra la solución resultante a través de carbón activo y se añade por gotas en el transcurso de 2 horas a una solución hirviente de 5.6 g de 2-metilamino-etanol y 10 g de carbonato sódico en 50 cc de xileno absoluto. Seguidamente se calienta hasta ebullición durante otra media hora, se enfría a 10°, se separa el material insoluble por filtración y

10 se lava con xileno. Se lavan las soluciones combinadas de xileno con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. Seguidamente se destila el residuo aceitoso en un alto vacío, con lo cual destila el 4-(2-metilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno en forma de aceite amarillento a

15 190-210°/0.1 mm de Hg.

Maleato de hidrógeno: Se disuelven 3.6 g de la base en 15 cc de isopropanol y se añade una solución de 1.5 g de ácido maleico en 10 cc de etanol. Se separa el maleato de hidrógeno precipitado por filtración y se recristaliza 2 veces de etanol/isopropanol. P.F. 124-126.5°.

20 EJEMPLO 4: 6-cloro-4-(2-isopropilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

Se añade por gotas al punto de ebullición una solución de 4.2 g de 2-isopropilamino-etanol en 10 cc de xileno absoluto a una solución de 5.3 g de 4,6-dicloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-

25 [1,2-b]tiófeno en 60 cc de xileno absoluto y se calienta hasta ebullición durante otras 3 horas. Después de enfriar, se lava la mezola

336293



de la reacción varias veces con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Luego se destila el residuo aceitoso en un alto vacío, con lo cual destila el 6-cloro-4-(2-isopropilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno a 190-205°/0.05-0.1 mm de Hg.

Maleato de hidrógeno: Se disuelven 5.0 g de la base destilada en 5 cc de isopropanol y se añade una solución de 1.75 g de ácido maleico en 5 cc de isopropanol. Después de la adición de unas cuantas gotas de éter se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 2 a 3 horas y luego en un refrigerador durante varias horas. El maleato de hidrógeno precipitado, analíticamente puro, tiene un P.F. de 125.5-127.5° con descomposición.

EJEMPLO 5: 6-cloro-4-(2-isopropilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno.

Se añaden lentamente 10.0 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-4-ol a una suspensión de 4.0 g de amida sódica en 100 cc de benceno absoluto y seguidamente se calienta la solución resultante al reflujo durante 2 horas. Luego se añaden por gotas al punto de ebullición en el transcurso de 15 minutos una solución de 10.0 g de cloruro 2-isopropilaminoetilico en 50 cc de benceno absoluto y se calienta hasta ebullición durante otras 5 horas. Después de enfriar, se filtra la mezcla de la reacción a través de tierra de diatomeas altamente purificada y se evapora el disolvente a presión reducida. Se destila el residuo aceitoso en un alto vacío, con lo cual destila el 6-cloro-4-(2-isopropilaminoetoxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno a 190-205°/0.05-0.1 mm de Hg.



336293

EJEMPLO 6: 6-cloro-4-(3 α -tropaniloxi)-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tíofeno.

Se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas una solución de 11.95 g de 6-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta-
5 [1,2-b]tíofen-4-ol y 10.5 g de cloruro p-toluenosulfónico en 50 cc de piridina absoluta. Seguidamente se separa la piridina por destilación a 15 mm de Hg y se separa totalmente azeotrópicamente añadiendo agua 3 veces, cada vez 100 cc. Seguidamente se disuelve el residuo en 50 cc de cloroformo y se sacude la solución 3 veces,
10 cada vez con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación. Se añaden 12.8 g de tropina en 50 cc de xileno absoluto y se calienta la solución hasta ebullición al reflujó durante media hora. Seguidamente se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 40 cc de hidróxido sódico 1 N. Luego se separa
15 la fase de xileno y se sacude la fase acuosa 2 veces más con éter, cada vez 30 cc. Se lavan los extractos combinados de xileno y éter con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se purifica sobre carbón animal. Después de separar el disolvente por destilación, se convierte el residuo aceitoso en el maleato de
20 hidrógeno en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2.
P.F. 194-197° (descomposición).

336293



Ejemplo de una preparación galénica: tabletas.

	Maleato de hidrógeno de 6-cloro-4-(3 α -tropaniloxi)-	
	9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófeno	0.0010 g
	Acido esteárico	0.0020 g
5	Pirrolidona polivinílica	0.0050 g
	Talco	0.0050 g
	Almidón de maíz	0.0100 g
	Lactosa	<u>0.0270 g</u>

para una tableta de 0.0500 g

356293

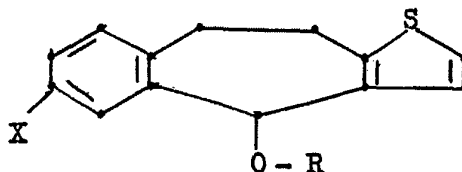
N O T A



31

- 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 una solicitud de patentes presentadas en Suiza con fechas 2 de febrero de 1966 y 16 de febrero de 1966, bajo los números 1440/66 y 2259/66, acogiéndose por 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 ETERES DE BENZOCICLOHEPTA-TIOFENO; Caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
 - 10.
 - 15.

- 20. 1ª.- Procedimiento para preparar éteres de benzociclohepta-tiófeno, de fórmula general I,



I

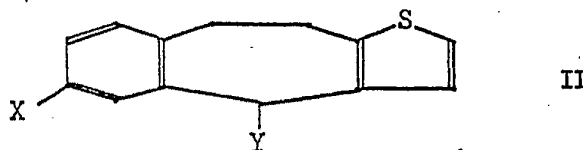


en la que X significa un átomo de hidrógeno o cloro, y

R significa un radical nortropanil-(3) substituído en el átomo de nitrógeno por un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alquilaminoetilo en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5

caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de benzocicloheptatiófono de fórmula general II,



en la que X tiene el significado arriba indicado, e

10

Y significa un radical hidroxilo o un átomo de halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi,

con un compuesto de fórmula general III,



en la que R tiene el significado arriba indicado, e

15

Y significa el radical hidroxilo cuando Y en la fórmula II significa un átomo de halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi, o

Y significa un átomo de halógeno o un radical aril- o alquil-sulfoniloxi cuando Y en la fórmula II significa el radical hidroxilo,

20

en un disolvente anhidro y en presencia de un agente ligador de ácidos, a la temperatura de ebullición del disolvente.

336293



2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula II, en la que Y significa un radical hidroxilo, reduciendo la 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona correspondiente.

3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque se efectúa la reducción con cinc e hidróxido sódico, con un hidruro de metal complejo o mediante hidrogenación catalítica.

4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se producen los compuestos de fórmula II, en la que Y significa un átomo de halógeno o un radical aril- o alquil- sulfoxilo, tratando el compuesto hidroxilo correspondiente con un haluro de hidrógeno, un haluro tionílico o un haluro aril- o alquil- sulfónilico.

5ª.- Procedimiento para preparar éteres de benzociclohepta-tiófeno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

31 ENE. 1967

Madrid,

SANDOZ, A. G.
J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: GARCIA BRAVO