

PATENTE DE INVENCION

Case 4-7559/4

403911

Memoria Descriptiva

sobre:

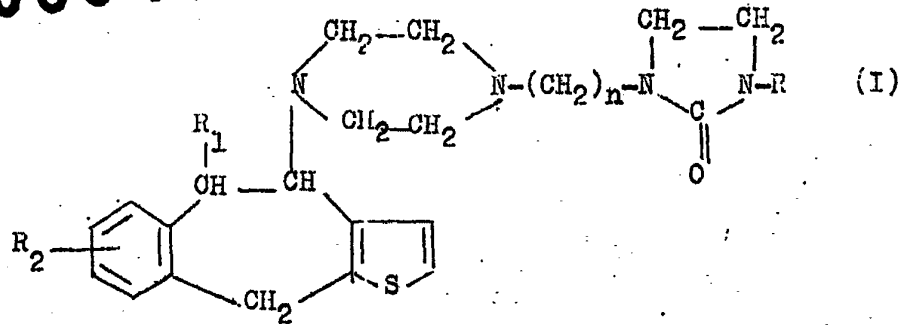
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
IMIDAZOLIDINONA.-

Solicitante CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.-

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de imidazolidinona, de fórmula general I,

403911

- 2 -



5.

en la que R significa un grupo alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono. R_1 significa hidrógeno o el grupo metilo, R_2 significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, trifluorometilo, un grupo alquilo o alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo di-alquilo inferior-sulfamoilo, cuyos grupos alquilo inferior, en cada caso, contienen 1 a 4 átomos de carbono y n representa 2 ó 3, así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

15.

En los compuestos de fórmula general I, R, como grupo alquilo inferior, puede significar también R_2 , por ejemplo, el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.butilo o el grupo terc.butilo. Como grupo alcoxi inferior, R_2 es, por ejemplo, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o el grupo isobutoxi y como grupo di-alquilo inferior-sulfamoilo, por ejemplo, el grupo dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo o el grupo dibutilsulfamoilo.

20.

Estos compuestos, especialmente 1-[2-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, 1-[2-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-isopropil-2-imidazolidinona, 1-[2-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-

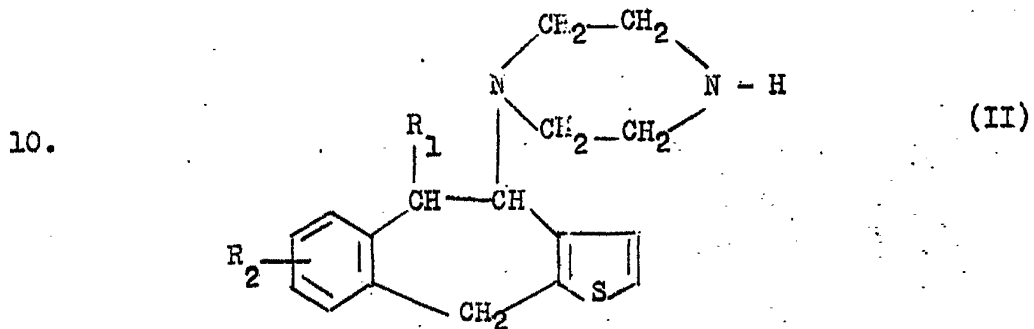
25.

30.

- piperazinil-7-etil-3-butil-2-imidazolidinona, 1-3-4-(5, 10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-propil-3-metil-2-imidazolidinona, 1-3-4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-propil-3-butil-2-imidazolidinona, 1-2-4-(5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-etil-3-metil-2-imidazolidinona, 1-3-4-(5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-propil-3-butil-2-imidazolidinona,
5. 1-2-8-cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-etil-3-metil-2-imidazolidinona, 1-3-8-cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-propil-3-metil-2-imidazolidinona, 1-2-7-cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-etil-3-metil-2-imidazolidinona, así como 1-3-7-cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-propil-3-metil-2-imidazolidinona, así como sus sales, poseen valiosas propiedades farmacológicas y un elevado índice terapéutico. Actúan, en administración peroral, rectal o parenteral, como amortiguadores del sistema central, por ejemplo, teniendo un efecto inductor de la narcosis, es decir, un efecto hipnótico, potencian la narcosis y actúan como relajantes musculares.
10. Estas cualidades de actividad, que se recogen mediante ensayos standard seleccionados /véase M.J.Thuillier y R. Domenjoz, "Der Anästhesist" 6, 163 (1957), R. Domenjoz y W. Theobald, "Arch. int. Pharmacodyn." 120, 450 (1959) y W. Theobald et al. "Arzneimittelforsch." 17, 561 (1967) caracterizan a estos compuestos como sedantes, hipnóticos
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

y tranquilizantes para el tratamiento de las perturbaciones del sueño, así como de estados de tensión y excitación.

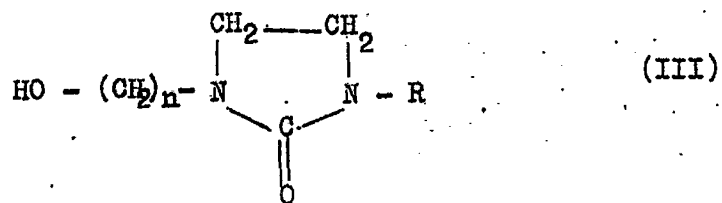
5. Para obtener, según la presente invención, un compuesto de fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II



15.

en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados bajo la fórmula I, o un derivado de metal alcalino de un compuesto de estos, con un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general III

20.



25.

en la que R y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I, y, en caso dado, el producto de reacción se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

30. Esteres reactivos adecuados de los compuestos de fórmula general III son, por ejemplo, los haluros, ta-

403911

les como los cloruros o bromuros, además los sulfonatos, por ejemplo, los metanosulfonatos o los o- o p-toluenosulfonatos.

5. Estos ésteres se hacen reaccionar con la base libre de fórmula II, preferentemente en presencia de un disolvente. Disolventes adecuados son aquellos que, bajo las condiciones de reacción, son inertes, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, los hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo,
10. los líquidos eterados, tales como éter o dioxano, así como los alcanonas inferiores, tales como acetona, metiletilcetona o dietilcetona. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos 50 - 150°C, preferentemente el punto de ebullición del disolvente empleado.
15. En la reacción, según la presente invención, de un equivalente molar de éster reactivo con un equivalente molar de base libre, se disocia un equivalente molar de ácido.
20. Este ácido se puede ligar a la base en exceso de fórmula general II o al producto de reacción dibásico. Preferentemente, sin embargo, a la mezcla de reacción se le agrega un aceptor de ácido. Aceptores de ácido adecuados son, por ejemplo, los carbonatos de metal alcalino, tales como el carbonato de sodio o de potasio, además,
25. las bases orgánicas terciarias, tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina o N,N-disopropil-etilamina. Se pueden utilizar también como disolventes, bases terciarias en exceso.
30. Empleando en la reacción, según la presente invención, en lugar de la base libre de fórmula general II,

un derivado de metal alcalino de una de estas, por ejemplo, un derivado de sodio, potasio o litio, es ventajoso efectuar la reacción en un hidrocarburo, por ejemplo, en benceno o tolueno.

5. La formación de los derivados de metal alcalino del primero de los componentes de reacción se efectúa ventajosamente "in situ", por ejemplo, mediante reacción de como mínimo un equivalente molar de hidruro de metal alcalino, amida de metal alcalino o un compuesto orgánico de metal alcalino, cuando se parte de un equivalente molar de base libre. Por ejemplo, se emplean como amidas de metal alcalino la amida de sodio y de litio, como hidruros de metal alcalino el hidruro sódico y como compuesto orgánico de metal alcalino el fenil-litio o el butil-litio.
- 10.
- 15.

De los compuestos de partida de fórmula general II, se ha descrito el compuesto en el cual R_1 y R_2 significan hidrógeno [véase M. Rajsner et al., "Coll. Czechoslov. Chem. Commun." 34, 468 (1969)].

20. El compuesto correspondiente de fórmula general II, en la que R_1 significa el grupo metilo y R_2 significa hidrógeno, se puede obtener de la manera siguiente: El o-(2-tenil)-fenil-acetonitrilo, conocido por la literatura citada, se hace reaccionar con carbonato de dietilo y sodio al correspondiente derivado de α -etoxicarbonilo, de cuyo compuesto sódico, por condensación con yoduro metílico y ulterior hidrólisis alcalina parcial, se obtiene el o-(2-tenil)-hidratropanitrilo. Este se saponifica con lejía potásica alcohólica al correspondiente ácido o-(2-tenil)-hidratropáico, éste se hace reaccionar con
- 25.
- 30.

403911

- cloruro de tionilo al correspondiente cloruro de ácido que, con tetracloruro de estaño, se condensa a la 5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona. La reducción con borohidruro de sodio dá el alcohol correspondiente que, por reacción con ácido clorhídrico seco, disuelto en benceno, dá el 4-cloro-5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno del que, por reacción con 1-piperazincarboxilato de etilo y ulterior saponificación alcalina, se obtiene la 1-(5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-piperazina.
- 5.
- 10.

- Otros productos de partida correspondientes a la fórmula II son, por ejemplo, aquellos en los cuales R₁ significa hidrógeno y R₂ significa un átomo 7-cloro o un átomo 8-bromo. Tales compuestos se pueden obtener, por ejemplo, de la manera siguiente:
- 15.

- A partir de anhídrido de ácido 4-cloroftálico, se obtiene, en forma conocida [C.p.V.Weinmayr, JACS 74, 4353-4357 (1952)], por reacción con un reactivo de Grignard, preparado a partir de 2-bromotiofeno y virutas de magnesio, una mezcla compuesta de las sales de magnesio de los ácidos 4-cloro- y 5-cloro-2-(2-tenoil)-benzoicos que se separan por precipitación fraccionada, una vez con ácido acético, después con ácido clorhídrico, en los 4-cloro- y 5-cloro-isómeros de los ácidos [C.p. loc.cit.]. Mediante reducción con un reactivo preparado a partir de polvo de cinc, amoníaco y sulfato de cobre se transforma el ácido 4-cloro-2-(2-tenoil)-benzoico en el ácido tenil-benzoico correspondiente del cual, por reducción, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio, se obtiene el correspondiente alcohol bencílico y de éste, por reacción con tribromuro
- 20.
- 25.
- 30.

- de fósforo en benceno, se obtiene el bromuro de bencilo correspondiente. Este se transforma entonces, por reacción con cianuro sódico en etanol acuoso, en el correspondiente cianuro bencílico del que, por saponificación con lejía potásica alcohólica, se obtiene finalmente el ácido
5. 4-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético, cuya transformación en el 4,8-dicloro-4,5-dihidro-1OH-benzo/a/tieno/2,3-d/ciclohepteno y ulterior reacción con 1-piperazincarboxilato de etilo, con ulterior saponificación alcalina, da la 1-(8-
10. cloro-5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tien-4-il)-piperazina, análogamente a las indicaciones antes efectuadas. En forma en principio igual se transforma el ácido 5-cloro-2-(2-tenoil)-benzoico en el 4,7-dicloro-4,5-dihidro-1OH-benzo/a/tieno/2,3-d/ciclohepteno y éste finalmente
15. en la 1-(7-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tien-4-il)-piperazina.

El segundo componente de reacción del procedimiento de la presente invención son los ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general III. De estos compuestos se conocen, por ejemplo, la 1-(2-cloro-etil)- y

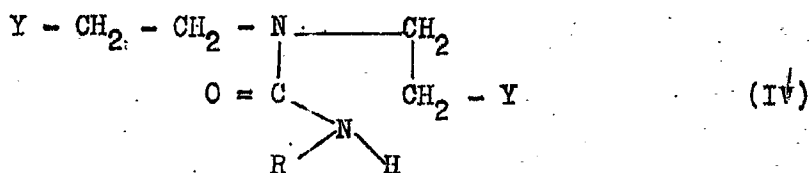
20. 1-(3-cloro-propil)-3-metil-2-imidazolidinona, así como la 1-(2-cloroetil)-3-butil-2-imidazolidina y se pueden obtener según diferentes procedimientos. Ulteriores compuestos de este tipo se pueden obtener en forma análoga.

Según un segundo procedimiento de la presente invención, los compuestos de fórmula general I, cuyo símbolo n es 2, se obtienen si un compuesto de fórmula general II o un derivado de metal alcalino de un compuesto de estos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

25. general IV

30.

403911



5. en la que Y significa halógeno y R tiene el significado indicado bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de estos, y en caso dado, el producto de reacción se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.
10. El resto Y de la fórmula general IV es, como halógeno, preferentemente cloro o bromo. La reacción según la presente invención de las bases libres de fórmula general II, o de sus derivados de metal alcalino, con los derivados de urea o bien sus derivados de metal alcalino, se puede efectuar en los mismos disolventes o diluyentes y a las mismas temperaturas de reacción como en el primero de los procedimientos.
15. En la reacción de un equivalente molar de base libre con un equivalente molar de derivado de urea libre se dosocian dos equivalentes molares de haluro de hidrógeno, que también se pueden ligar con los mismos aceptores de ácido. Ambos componentes de reacción se pueden emplear también como derivados de metal alcalino, por ejemplo, como derivados del sodio, potasio o litio, en el procedimiento de la presente invención. Estos derivados de metal alcalino se pueden obtener de forma análoga a los derivados de metal alcalino del primero de los procedimientos, preferentemente in situ.
20. Un producto de partida que cae bajo la fórmula
- 25.
- 30.

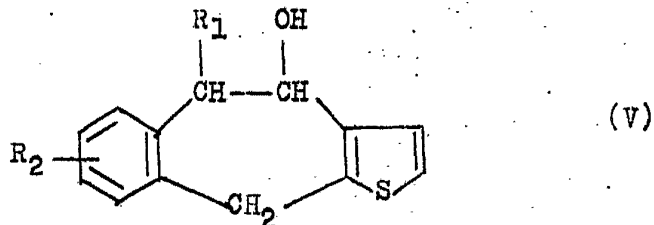
403911

general IV es la 1-metil-3,3-bis-(2-cloro-etil)-urea que se puede obtener, por ejemplo, partiendo de dietanolamina. La dietanolamina suministra, con 1-metilisocianato, la 1-metil-3,3-bis-(2-hidroxi-etil)-úrea que se hace reaccionar con

5. cloruro de tionilo bajo disociación de dióxido de azufre y cloruro de hidrógeno. Ulteriores productos de partida de fórmula general IV se pueden obtener en forma análoga.

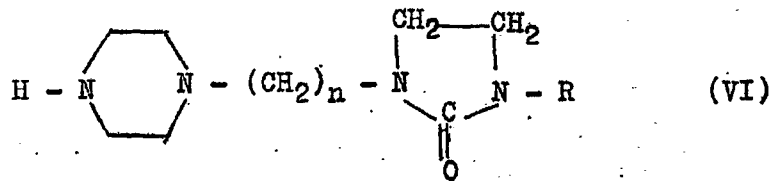
Según un tercer procedimiento de la presente invención, se hace reaccionar un éster reactivo de un compuesto de fórmula general V

10.



en la que R₁ y R₂ tienen el significado indicado bajo la fórmula I, con un compuesto de fórmula general VI

15.



25. en la que R y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de estos, y el producto de reacción obtenido se transforma, en caso dado, con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición.

30. Esteres reactivos adecuados de estos compuestos

403911

de fórmula general V son, por ejemplo, los haluros, tales como los cloruros o bromuros, además, los ésteres de ácido sulfónico, tal como el metanosulfonato, el o- ó p-toluenosulfonato o el o-cloro- ó p-cloro-bencenosulfonato.

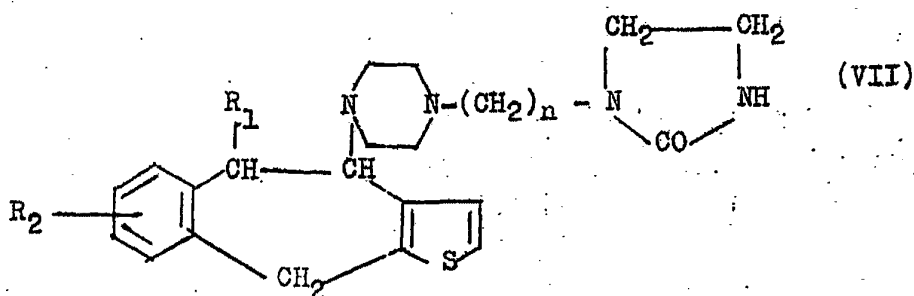
5. La reacción según la presente invención de las bases libres o de sus derivados de metal alcalino con los ésteres capaces de reacción, se puede efectuar en el mismo disolvente o bien diluyente y bajo las mismas temperaturas de reacción como en el primero de los procedimientos.
10. En la reacción de un equivalente molar de base libre con un equivalente molar de éster reactivo se disocia un equivalente molar de ácido, que se puede ligar con los mismos aceptores de ácido como en el primero de los ejemplos.
15. En lugar de las bases libres, se pueden emplear, en el procedimiento de la presente invención, sus derivados de metal alcalino, por ejemplo, los derivados de sodio, potasio o litio, preferentemente formados in situ. Estos derivados de metal alcalino se pueden obtener de forma análoga a los derivados de metal alcalino del primero de los procedimientos.
20. Un éster reactivo de un compuesto de fórmula V, necesario como producto de partida, el 4-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]diclohepta[1,2-b]tiofeno, se ha descrito en la literatura citada. La obtención del compuesto 5-metilo correspondiente se indica a continuación del primero de los procedimientos. Ulteriores ésteres reactivos de este tipo se pueden obtener según las indicaciones antes efectuadas en forma en sí conocida.
25. Además se conocen como representantes de los compuestos de fórmula general VI, por ejemplo, la 1- $\sqrt{2}$ -(1-piperz
- 30.

perazinil)-etil-3-metil-2-imidazolidinona, la 1-3-(1-piperazinil)-propil-3-metil-2-imidazolidinona, así como los correspondientes compuestos 3-etilo; se obtienen según diferentes procedimientos. Ulteriores compuestos de este tipo se obtienen en forma análoga.

5.

Según un cuarto procedimiento, de acuerdo con la presente invención, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general VII

10.



15.

en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I, en presencia de un aceptor de ácido, o un derivado de metal alcalino de un compuesto de estos, con un éster reactivo de un compuesto de fórmula general VIII

20.



en la que R tiene el significado indicado bajo la fórmula I y el producto de reacción obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición. Las reacciones según la presente invención se efectúan bajo calor, preferentemente entre unos 60° - 120°, o bien a la temperatura de ebullición del medio de reacción en el caso de que esta sea inferior, en un disolvente orgánico inerte.

25.

30.

Como aceptores de ácido entran especialmente en

403911

- consideración las sales de metal alcalino de reacción básica, tales como por ejemplo, el carbonato sódico o potásico. Como compuestos de metal alcalino de los productos de partida de fórmula general VII se emplean los compuestos de litio o bien de sodio obtenibles, por ejemplo, in situ, por reacción con amida de litio, hidruro de sodio o amida de sodio. Como disolventes orgánicos inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como hexano, ciclohexano, decahidronaftaleno, benceno o tolueno; o los disolventes eterados, tales como dietiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano, dioxano o anisol, y al emplear aceptores de ácido, tales como, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, también las cetonas y los alcoholes inferiores, tales como, por ejemplo, acetona, metiletilcetona o bien metanol o etanol.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los productos de partida de fórmula general VII son, a su vez, productos nuevos. Se pueden obtener por ejemplo, por reacción de los compuestos de fórmula general II más arriba indicada, en la que R_1 y R_2 tienen los significados allí indicados, con 2-(2-cloroetil)- ó 2-(3-cloropropil)-2-imidazolidinona, de forma análoga al procedimiento mencionado en primer lugar para la obtención de los compuestos de fórmula I.
- 20.

- La 2-(2-cloroetil)-2-imidazolidinona se ha descrito en la patente US nº 2.787.619; en forma análoga se obtiene el compuesto (3-cloropropil).
- 25.

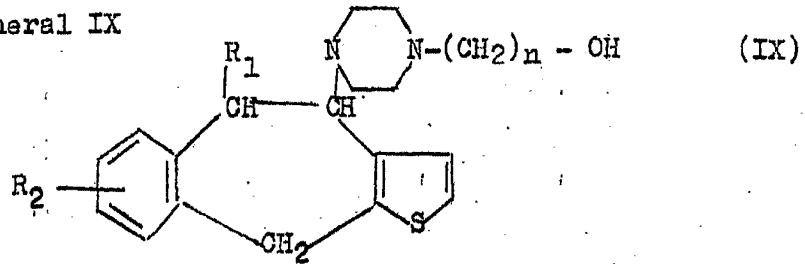
- Como ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general VIII entran especialmente en consideración sus ésteres de hidrácidos halogenados, por ejemplo, los
- 30.

bromuros y yoduros así como, en caso dado efectuando la reacción en recipiente cerrado, los cloruros. También son adecuados los ésteres de ácido sulfónico, por ejemplo, arensulfonatos, tal como el p-toluenosulfonato o alcanosulfonatos, tal como el metanosulfonato, así como los ésteres de ácido sulfúrico, especialmente el dimetilsulfato y el dietilsulfato.

5.

Según un quinto procedimiento de la presente invención, se hace reaccionar un éster reactivo de un compuesto de fórmula general IX

10.



en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I, con un compuesto de fórmula general X

15.



en la que R tiene el significado indicado bajo la fórmula I, en presencia de un aceptor de ácido, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de estos y el producto de reacción obtenido se transforma, en caso dado, con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.

Las reacciones se efectúan preferentemente en la forma indicada para el cuarto de los procedimientos y en los disolventes allí mencionados.

25.

Como ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general IX entran en consideración, por ejemplo, los ésteres de hidrácidos halogenados, especialmente los cloruros, y los sulfonatos, por ejemplo, arensulfonatos, tal como el p-toluenosulfonato o los alcanosulfonatos, tales

30.

- como el metanosulfonato. Los ésteres reactivos se obtienen de los compuestos de fórmula general IX en forma en si conocida, por ejemplo, los cloruros mediante calentamiento con cloruro de tionilo. Los compuestos de fórmula general IX se obtienen, a su vez, por ejemplo, por reacción de ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general V más arriba indicada en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados bajo la fórmula I, con piperazinoetanol o 1-piperazinoopropanol de forma análoga al procedimiento mencionado en tercer lugar para la obtención de los compuestos de fórmula general I. De los productos de partida de fórmula general X algunos son conocidos, otros se obtienen análogamente a los conocidos.

- Los compuestos de fórmula general I obtenidos según los procedimientos de la presente invención se transforman a continuación, en caso deseado, en la forma usual en las sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo se mezcla una solución de un compuesto de fórmula general I, en un disolvente orgánico, con el ácido deseado como componente de la sal o con una solución del mismo. Preferentemente se seleccionan para la reacción disolventes orgánicos en los cuales la sal que se forma sea de difícil solubilidad para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes o bien mezclas de disolventes son, por ejemplo, metanol, acetona, metil-etilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter. Para su empleo como medicamentos se pueden emplear, en lugar de las bases libres, las sales de adición de ácido de compatibilidad farmacéutica, es decir, las sales de aquellos ácidos cuyos aniones en las dosificaciones que

entran en consideración no son tóxicos. Además es ventajoso si las sales a emplear como medicamentos se puedan cristalizar bien y no sean higroscópicas o solo muy poco higroscópicas. Para la formación de sal con los compuestos

5. de fórmula general I se pueden emplear, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el
10. ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido emboico.

- Los nuevos productos activos se administran, como
15. ya se ha mencionado anteriormente, en forma peroral, rectal o parenteral. La dosificación depende de la forma de aplicación, de las especies, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales de compatibilidad farmacéutica del mismos oscilan en los seres de sangre caliente entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg. Las
20. formas de dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen preferentemente 5 - 200 mg de una sustancia activa de la presente invención.

- Las formas de dosificación para aplicación peroral contienen como sustancia activa preferentemente entre
25. un 10 y 90 % de un compuesto de fórmula general I ó de una sal farmacéuticamente compatible de la misma. Para su obtención se combina la sustancia activa, por ejemplo, con materiales de carga sólidos, pulverulentos, tales como
30. lactosa, sacarosa, sorbita, manita, féculas, tales como fé-

403911

- culas de patata, féculas de maiz o aminopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa de cítricos; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar que pueden contener por ejemplo, además, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca que esta disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos de fácil volaticidad. A estos revestimientos se les pueden agregar colorantes, por ejemplo, para caracterizar las diferentes dosis de sustancia activa.
- 5.
- 10.

- Como ulteriores formas de unidad de dosificación son adecuadas las cápsulas de gelatina dura, así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un plastificante tal como glicerina. Las cápsulas duras contienen la sustancia activa, preferentemente como granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maiz y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores, tales como metabisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas está la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tal como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose asimismo haber agregado estabilizadores.
- 15.
- 20.
- 25.

- Como formas de unidad de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de una sustancia activa con una masa básica para supositorios. Como
- 30.

403911

- masa básica para supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafinados, los polietilenglicoles o los alcoholes superiores. Además son adecuadas las cápsulas rectales de gelatina, que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica. Como masa básica son adecuadas, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, los polietilenglicoles o los hidrocarburos parafinados.
- 5.
10. Las ampollas para aplicación parenteral, especialmente administración intramuscular, contienen preferentemente una sal hidrosoluble de una sustancia activa en una concentración de preferentemente un 0,5 a 5 %, en caso dado junto con un estabilizador adecuado y sustancias de tampón, en solución acuosa.
15. Las instrucciones a continuación explican con más detalle la obtención de tabletas, gregreas, cápsulas, supositorios y ampollas:
- a) 250 g de 1-[2-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiazin-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona se mezclan con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 160 g de fécula de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato de magnesio y 32 g de dióxido de silicio coloidal y con la mezcla se prensan 10 000 tabletas de 100 mg de peso cada una y 25 mg de contenido en sustancia activa que en caso dado se dotan de muescas parciales para adaptar más finamente la dosificación.
- 20.
- 25.
- 30.

- b) De 250 g de 1- β -4-(5,10-dihidro-4H-benzo β , δ -ciclohepta β , δ -tien-4-il)-1-piperazinil β -etil β -3-isopropil-2-imidazolidinona, 175,90 g de lactosa y de la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un granulado que después de secar se mezcla con 56,60 g de dióxido de silicio coloidal, 165 g de talco, 20 g de fécula de patata y 2,50 g de estearato de magnesio y se prensa a 10000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábiga, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se seca. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 120 mg y contienen, cada una, 25 mg de sustancia activa.
- 5.
- 10.
- c) Para obtener 1000 cápsulas con 25 mg de contenido en sustancia activa cada una se mezclan 25 g de 1- β -4-(5,10-dihidro-4H-benzo β , δ -ciclohepta β , δ -tien-4-il)-1-piperazinil β -propil β -3-metil-2-imidazolidinona con 248,0 g de lactosa, la mezcla se humedece igualmente con una solución acuosa de 2,0 g de gelatina y se granula a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, tamiz III seg. Ph.Helv.V).
- 15.
- 20.
- El granulado se mezcla con 10,0 g de fécula de maíz seca y 15,0 g de talco y se llena igualmente en 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
- d) Se prepara una masa básica de supositorios de 2,5 g de 1- β -4-(5,10-dihidro-4H-benzo β , δ -ciclohepta β , δ -tien-4-il)-1-piperazinil β -propil β -3-butil-2-imidazolidinona y 167,5 g de Adeps solidus y con ello se cuellan 100 supositorios con un contenido de 25 mg de sustancia activa cada uno.
- 25.
- e) Una solución de 25 g de dimetanosulfonato de 1- β -4-(5,
- 30.

403911

10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil-7-etil-3-metil-2-imidazolidinona en un litro de agua se llena en ampollas y se esteriliza. Una ampolla contiene una solución al 2,5 % de 25 mg de sustancia activa.

5.

Los ejemplos siguientes explican con más detalle la obtención de los nuevos compuestos de fórmula I sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

10.

Ejemplo 1

A una solución de 16 g (0,07 moles) de 4-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno en 100 cc de benceno absoluto se gotean bajo agitación a 25° en el plazo de 30 minutos una solución de 30 g (0,14 moles) de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidona en 50 cc de benceno absoluto. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente y se hierve durante otras dos horas bajo reflujo. La solución enfriada se vierte sobre 200 g de hielo y se pone alcalino mediante adición de 35 cc de lejía sódica 2-n. Se separa la fase orgánica, ésta se lava neutro con agua y se extrae exhaustivamente con una solución 1-n de ácido metanosulfónico. Los extractos reunidos se ponen alcalinos con lejía sódica 2-n y la mezcla se extrae con cloruro metilénico. Los extractos orgánicos reunidos se lavan neutro con agua y a continuación se seca. Después de evaporar el disolvente en vacío queda un aceite que, después de agregar acetona, solidifica. Después de recrystalizar en acetona se obtiene la 1-[2-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona pura. P.f. 159-160°.

30.

- 8,75 g (0,021 moles) de la base obtenida se disuelven en una mezcla de 150 cc de acetona y 50 cc de metanol, se enfría a 10° y la solución de mezcla con 4,1 g (0,042 moles) de ácido metanosulfónico. La sal precipitada en forma cristalina se separa por succión y se recristaliza en etanol después de lo cual se obtiene el dimetansulfonato puro de la base.

Ejemplo 2

- Análogamente al ejemplo 1 se obtienen los siguientes productos finales:
10. a) de 16 g de 4-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y 34 g de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-isopropil-2-imidazolidinona la 1-[2-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-isopropil-2-imidazolidinona que se recristaliza en acetona. P.f. 118-120°C;
15. de 3,1 g de la base y 1,33 g de ácido metanosulfónico el dimetansulfonato que se recristaliza en acetona/éter; p.f. 187-189°;
20. b) de la misma cantidad de producto de partida y 35,5 g de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-butil-2-imidazolidinona la 1-[2-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-butil-2-imidazolidinona que se recristaliza en bencina; p.f. 120-121°;
25. de 7 g de la misma base y 3 g de ácido metanosulfónico el dimetanosulfonato que se recristaliza en acetona/éter; p.f. 139-141°
30. c) de 21,7 g del mismo producto de partida y 41,7 g de 1-[3-(1-piperazinil)-propil]-3-metil-2-imidazolidinona, la 1-[3-[4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tien-4-

403911

- il)-1-piperazinil-3-propil-2-imidazolidinona que se obtiene como producto en bruto oleinoso;
- de 15 g de la base y 6,7 g de ácido metanosulfónico el mono-metanosulfonato que se recristaliza en acetona; p.f. 150-153;
5. d) de 25 g del mismo producto de partida y 49,5 g de 1-3-(1-piperazinil)-propil-3-butyl-2-imidazolidinona, la 1-3-4-(5,10-dihidro-4H-benzo-5,6-ciclohepta-1,2-b)tien-4-il)-1-piperazinil-3-propil-3-butyl-2-imidazolidinona, que se obtiene como producto en bruto oleinoso;
10. de 18 de la base y 7,5 g de ácido metanosulfónico el dimetanosulfonato que se recristaliza en acetona/éter; p.f. 145-147;

Ejemplo 3

Análogamente al ejemplo 1 se obtienen los siguientes productos finales:

15. a) de 16,2 g de 4-cloro-5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo-5,6-ciclohepta-1,2-b)tiofeno y 27,7 g de 1-2-(1-piperazinil)-etil-3-metil-2-imidazolidinona, la 1-2-4-(5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo-5,6-ciclohepta-1,2-b)tien-4-il)-1-piperazinil-etil-3-metil-2-imidazolidinona que se obtiene como producto en bruto oleinoso;
20. de 12 g de la base y 5,6 cc de ácido clorhídrico etanólico 5-n el mono-hidro-cloruro que se recristaliza en acetona; p.f. 161-164°;
25. b) de 21,6 g de 4-cloro-5,10-dihidro-4-metil-4H-benzo-5,6-ciclohepta-1,2-b)tiofeno y 44,2 g de 1-3-(1-piperazinil)-propil-3-butyl-2-imidazolidinona, la 1-3-4-(5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo-5,6-ciclohepta-1,2-b)tien-4-il)-1-piperazinil-3-propil-3-butyl-2-imidazolidinona que se obtiene como producto en bruto oleinoso;
30. de 15 g de la base y 6,2 cc de ácido clorhídrico etanólico 5-n el mono-hidrocloruro que se recristaliza en acetona.

403911

P.f.166-169°.

El 4-cloro-5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, necesario como producto de partida, se obtiene como sigue:

5. c) se introducen en el plazo de 50 minutos, bajo agitación, a 100°, 16,5 g de sodio (0,72 moles) en 850 cc de dietilcarbonato. A continuación se gotea una solución de 149 g (0,7 moles) de o-(2-tenil)-fenil-acetonitrilo [c.p. M. Rajsner et al: Coll. Czechoslov. Chem. Commun. Vol. 34, 468 (1969)]
10. en 200 cc de dietilcarbonato a 100° a la mezcla de reacción y se sigue agitando durante otras 2 horas a 100° a la mezcla de reacción y se sigue agitando durante otras 2 horas a 100°. El etanol que se forma durante la reacción se separa directamente por destilación de la mezcla de reacción,
15. se enfría esta última a temperatura ambiente y se vierte bajo agitación en 1800 cc de agua. La solución se ajusta con ácido clorhídrico concentrado hasta estar ácida al congo, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae varias veces con éter. Las fases orgánicas reunidas
20. se lavan neutro con agua, se seca y el disolvente se evapora en vacío con lo que se obtiene el ciano-[c-(2-tenil)-fenil]-acetato de etilo en forma de aceite.
d) Se introducen, bajo agitación a temperatura ambiente, 16,1 g (0,69 moles) de sodio en 850 cc de etanol absoluto.
25. A continuación se gotea a la solución a temperatura ambiente una solución de 200 g (0,69 moles) de ciano-[c-(2-tenil)-fenil]-acetato de etilo en 850 cc de etanol absoluto y se sigue agitando durante otra hora a temperatura ambiente. A la solución clara se gotean a continuación 65 cc (0,05 moles) de ioduro metílico y la solución se reacción se hierve
30. durante la noche bajo reflujo. Después de agregar una

- solución de 87 g de hidróxido potásico en 700 cc de agua al preparado de reacción se hierve durante otras 24 horas bajo reflujo y a continuación se separa directamente de la mezcla de reacción el etanol por destilación. Se enfría a temperatura ambiente, la solución se vierte sobre 2000 g de hielo y se extrae varias veces con benceno. Las fase orgánicas reunidas se lavan neutro con agua, se seca y se evapora en vacío. El residuo oleinosos se fracciona en alto vacío con lo que se obtiene el o-(2-tenil)-hidratropanitrilo como aceite. P.eb. 120°/0.003 Tprrr.
- 5.
10. e) A una solución de 227 g (1,0 moles) de o-(2-tenil)-hidratropanitrilo en 980 cc de etanol se gotea bajo agitación, a temperatura ambiente, una solución de 340 g (6,1 moles) de hidróxido de potasio en 450 cc de agua y la solución de reacción se hierve durante la noche bajo reflujo. A continuación se diluye con 2000 cc de agua, la solución se filtra, se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separa por succión, se lava neutro con agua y se seca en el armario secador. La limpieza se efectúa por recristalización en ciclohexano con lo que se obtiene el ácido o-(2-tenil)-hidratropaico puro. P.f. 110-113°.
- 15.
20. f) A una solución de 265 g (1,08 moles) de ácido o-(2-tenil)-hidratropaico en 2400 cc de benceno absoluto se gotea bajo agitación e introduciendo nitrógeno a 10-20° una solución de 129 g (1,08 moles) de cloruro de tionilo en 240 cc de benceno. A continuación se agita la mezcla de reacción bajo introducción de nitrógeno durante 60 minutos a temperatura ambiente y durante 4 horas a 40-45°.
- 25.
30. La solución se deja reposar durante la noche y entonces

403911

se separa el disolvente por evaporación en vacío. El cloruro del ácido o-(2-tenil)-hidratropeico oleinoso, que queda como residuo, se sigue elaborando convenientemente como producto en bruto.

5. g) A una solución de 129 cc (1,08 moles + 10 % de exceso) de tetracloruro de estaño en 960 cc de benceno absoluto se gotea bajo agitación a 0-5° una solución de 286 g (1,08 moles) de cloruro de ácido o-(2-tenil)-hidratropeico en 960 cc de benceno absoluto. A continuación se agita la
10. mezcla de reacción bajo introducción de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración se vierte la solución sobre una mezcla de 4000 g de hielo y 200 cc de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita durante 60 minutos y la fase orgánica se separa.
15. La fase acuosa se extrae varias veces con benceno y las fases orgánicas reunidas se lavan con lejía sódica 2-n, agua y se secan sobre carbonato potásico. El disolvente se separa por evaporación en vacío, el residuo sólido se suspende en 200 cc de éter y se filtra. El filtrado se limpia por recristalización en bencina obteniéndose
20. la 5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona.
- h) En una solución agitada de 50 g (0,22 moles) de 5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno-4-
25. ona en 500 cc de etanol se introducen en porciones a 30-35° en el plazo de 10 minutos 8,3 g (0,22 moles) de borohidruro de sodio. Se agita aún a 65-70° durante una hora y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. A continuación se separa el disolvente por evaporación en
30. vacío, el residuo se mezcla con 500 cc de agua y la solu-

- ción se extrae exhaustivamente con cloroformo. Las fuses de cloroformo reunidas se secan y se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en isopropanol obteniéndose el 5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol puro. p.f. 127-129°.
5. i) En una solución de 25 g (0,106 moles) de 5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 100 cc de benceno absoluto se introduce a una temperatura de 5-10° durante una hora, bajo agitación, una corriente de gas clorhídrico seco. En la solución saturada con hidrógeno clorado se agregan a continuación 10 g de cloruro de calcio pulverulento, la suspensión se agita durante 10 minutos, y el disolvente se separa por evaporación en vacío. El 4-cloro-5,10-dihidro-5-metil-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno en bruto, que queda como residuo, se sigue elaborando convenientemente a continuación.
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 1 se obtienen los siguientes productos finales:

20. a) de 10,75 g de 4,8-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y 23,5 g de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidinona la 1-[2-(8-cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-il)-1-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidinona como producto en bruto, que se recristaliza en acetona. P.f. 168-172°;
25. de 7,13 g de la base y 3,1 g de ácido metanosulfónico el dimetanosulfonato que se recristaliza en etanol-éter; p.f. 192-196°;
30. b) de 10,75 g de 4,8-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno y 19,8 g de 1-[3-(1-piperazinil)-propil]-

403911

-3-metil-2-imidazolidinona la 1- β - β -cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo β , β ciclohepta β ,2- β tien-4-il)-1-piperazinil β -propil β -3-metil-2-imidazolidinona que se obtiene en forma de aceite;

5. de 3,6 g de la base oleaginosa y 3,2 cc de ácido clorhídrico alcohólico 5-n el dihidrocloruro, que se recristaliza en etanol-éter; p.f. 190-195.

El 4,8-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo β , β ciclohepta β ,2- β tiofeno necesario como producto de partida se obtiene como sigue:

10. c) En una mezcla de 800 cc de amoníaco concentrado y 400 cc de agua se introducen bajo agitación 426 g (5,5 moles) 85% de polvo de cinc, se vierten adicionalmente 16 cc de solución saturada de sulfato de cobre y se calienta a 60°. A esta temperatura se gotea en el plazo de 30 minutos una solución de 130 g (0,49 moles) de ácido 4-cloro-2-(2-tenoil)-benzoico β c.p. V. Weinmayr, JACS 74, 4353-4357 (1952) en 800 cc de etanol y se calienta bajo introducción de una débil corriente de amoníaco durante 44 horas a 85-90°.
15. La solución caliente se separa por succión del polvo de cinc, se enfría en el baño de hielo a temperatura ambiente y con ácido clorhídrico concentrado se pone ácido al congo. El ácido precipitado se separa por succión, se lava neutro con agua, se seca en el armario secador de vacío y se recristaliza en ciclohexano, con lo que se obtiene el ácido 4-cloro-2-(2-tenil)-benzoico puro, p.f. 129-134°.
20. d) En una suspensión agitada de 29 g (0,76 moles) de hidruro de litio-aluminio en 1300 cc de éter absoluto se gotea a 5-10° una solución de 127 g (0,50 moles) de ácido 4-cloro-2-(2-tenil)-benzoico en 1300 cc de éter absoluto en el
- 25.
- 30.

403911

- plazo de 70 minutos. Se sigue agitando durante una hora a 5-10° y se calienta durante la noche bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción a 5-10° se mezcla gota a gota con 130 cc de éter húmedo, 80 cc de agua y finalmente con 900 cc de ácido clorhídrico al 15 %. La fase orgánica se separa, se lava con lejía sódica 2-n, después con agua, la fase etérica se seca y se evapora. El residuo se recristaliza en ligroina, obteniéndose el alcohol 4-cloro-2-(2-tenil)-bencílico; p.f. 69-70°.
- 5.
10. e) A una solución de 225 g (0,94 moles) de alcohol 4-cloro-2-(2-tenil)-bencílico en 1200 cc de benceno absoluto se gotea bajo agitación a 0-10° una solución de 117 g (0,43 moles) de tribromuro de fósforo en 120 cc de benceno absoluto. La solución de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y se calienta durante una hora a 50-55°. A continuación se enfría a 0-10° y se mezcla gota a gota con 190 cc de agua. La fase orgánica se separa, se lava neutro con agua, se seca y se evapora en vacío. El producto en bruto obtenido, que represente el bromuro 4-cloro-2-(2-tenil)-bencílico se sigue elaborando como tal.
- 15.
20. f) A una solución de 68 g (1,38 moles) de cianuro sódico en 300 cc de agua y 85 cc de etanol se gotea bajo agitación a 80° desde dos embudos goteadores una solución de 279 g (0,92 moles) de bromuro 4-cloro-2-(2-tenil)-bencílico en bruto en 600 cc de etanol. A continuación se hierve la solución durante la noche bajo reflujo, se enfría a 10-15° y se mezcla con 700 cc de agua. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con éter, se lava neutro con agua, se seca y se evapora en vacío. El
- 25.
- 30.

403911

residuo se fracciona en alto vací obteniéndose el 4-cloro-2-(2-tenil)-fenilacetnitrilo, p.eb. 146-148°/0,005 mm Hg; p.f. 38-40°.

5. g) A una solución de 192 g (0,77 moles) de 4-cloro-2-(2-tenil)-fenilacetnitrilo en 550 cc de etanol se gotea bajo agitación a temperatura ambiente una solución de 195 g (3,4 moles) de hidróxido potásico en 230 cc de agua. La solución de reacción se hierve durante la noche bajo reflujo, se diluye con 2200 cc de agua, se mezcla con carbón activo y la solución caliente se filtra. El filtrado enfriado se pone ácido al congo con ácido clorhídrico concentrado y el ácido precipitado se separa por succión, que se lava neutro con agua y se seca. Después de recristalizar en ligroina se obtiene el ácido 4-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético puro; p.f. 106-108°.
10. h) A una solución de 88 g (0,33 moles) de ácido 4-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético en 870 cc de benceno absoluto se gotea, bajo agitación e introducción de nitrógeno, a 5-10°, una solución de 43 g (0,36 moles) de cloruro de tionilo en 90 cc de benceno absoluto. A continuación se agita la mezcla de reacción bajo introducción de nitrógeno durante 60 minutos a 40-45° y durante la noche a temperatura ambiente. Se extrae el disolvente obteniéndose el cloruro del ácido 4-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético como residuo oleinosos, que convenientemente se sigue elaborando inmediatamente.
15. i) Análogo al ejemplo 3 g) se obtiene de 99,5 g (0,33 moles) de cloruro de ácido 4-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético, 92 g (0,35 moles) de tetracloruro de estaño, 400 cc de benceno absoluto la 8-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclo[1,2-
- 20.
- 25.
- 30.

403911

b/tiofen-4-ona que se recristaliza en isopropanol; p.f. 152-154°.

5. k) Análogo al ejemplo 3 h) se obtiene de 27,5 g (0,11 moles) de 8-cloro-4,5-dihidro-10H-benzo/a/tieno/2,3-d/ciclohepten-4-ona y 4,0 g (0,105 moles) de borohidruro de sodio el 8-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofen-4-ol, que se recristaliza en benceno-éter de petróleo; p.f. 106-108°.

10. l) Análogo al ejemplo 3 i) se obtiene de 10 g (0,039 moles) de 8-cloro-4,5-dihidro-10H-benzo/a/tieno/2,3-d/ciclohepten-4-ol mediante saturación con gas clorhídrico un aceite que convenientemente se sigue elaborando rápidamente como producto en bruto y que representa el 4,8-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofeno.

15. Ejemplo 5

Análogo al ejemplo 1 se obtienen los siguientes productos finales:

20. a) de 5,37 g de 4,7-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofeno y 9,9 g de 1-3-(1-piperazinil)-propil/3-metil-2-imidazolidinona la 1-3-7-cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tien-4-il)-1-piperazinil/7-propil/3-metil-2-imidazolidinona que se obtiene como producto en bruto oleinoso;

25. de 2,0 g de la base y 1,8 cc de ácido clorhídrico alcohólico el dihidrocloruro que se recristaliza en etanol-éter; p.f. 155-158°;

30. b) de 10,75 g de 4,7-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofeno y 23,5 g de 1-2-(1-piperazinil)-etil/3-metil-2-imidazolidinona la 1-2-7-cloro-4-(5,10-dihidro-4H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tien-4-il)-1-pipera-

zini7-etil7-3-metil-2-imidazolidinona que se obtiene como producto en bruto oleginosos; de 7,7 g de la base y 6,9 cc de ácido clorhídrico alcohólico el dihidrocloruro que se recristaliza en isopropanol-éter; p.f. 150-153°.

5.

El 4,7-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo5,6ciclohepta1,2-btiofeno necesario como producto de partida se obtiene como sigue:

- c) Análoga al ejemplo 4 c) se obtiene de 130,5 g (0,49 moles) de ácido 5-cloro-2-(2-tenoil)-benzoico, 426 g (5,55 moles) 85 %) de polvo de cinc, 16 cc de solución saturada de sulfato de cobre el ácido 5-cloro-2-(2-tenil)-benzoico, que se recristaliza en ciclohexano; p.f. 146-150°.
- 10.
- d) Análogo al ejemplo 4 d) se obtiene de 117 g (0,46 moles) de ácido 5-cloro-2-(2-tenil)-benzoico y 26,8 g (0,71 moles) de hidruro de litio-aluminio el alcohol 5-cloro-2-(2-tenil)-bencílico que se sigue elaborando como producto en bruto.
- 15.
- e) Análogo al ejemplo 4 e) se obtiene de 106,5 g (0,44 moles) de alcohol 5-cloro-2-(2-tenil)-bencílico y 55 g (0,20 moles) de triborimuro de fósforo el bromuro 5-cloro-2-(2-tenil)-bencílico que se sigue elaborando como producto en bruto.
- 20.
- f) Análogo al ejemplo f) se obtiene de 134 g (0,45 moles) de bromuro 5-cloro-2-(2-tenil)-bencílico y 33 g (0,67 moles) de cianuro sódico el 5-cloro-2-(2-tenil)-fenilacetónitrilo que se limpia por destilación fraccionada en alto vacío; p.e.b. 139-142°/0,005 mm Hg.
- 25.
- g) Análogo al ejemplo 4 g) se obtiene de 93,3 g (0,38 moles) de 5-cloro-2-(2-tenil)-fenilacetónitrilo y 95 g (1,7 moles) de hidróxido potásico el ácido 5-cloro-2-(2-tenil)-
- 30.

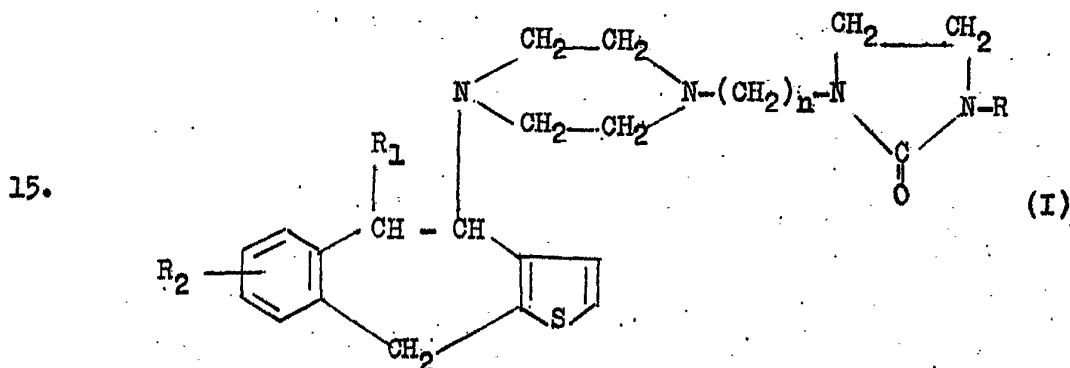
- fenilacético que se recristaliza en bencina; p.f. 96-99°.
- h) Análogo al ejemplo 4 h) se obtiene de 10 g (0,037 moles) de ácido 5-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético y 4,85 g (0,04 moles) de cloruro de tionilo el cloruro de ácido 5-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético que se sigue elaborando como producto en bruto.
5. i) Análogo al ejemplo 3 g) se obtiene de 11,3 g (0,037 moles) de cloruro de ácido 5-cloro-2-(2-tenil)-fenilacético y 10,5 g (0,04 moles) de tetracloruro de estaño la 7-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona que se recristaliza en isopropanol; p.f. 120-121°.
10. k) Análogo al ejemplo 3 h) se obtiene de 40,0 g (0,161 moles) de 7-cloro-4,5-dihidro-10H-benzo[a]tieno[2,3-d]ciclohepten-4-ona y 5,76 g (0,15 moles) de borohidruro de sodio el 7-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno-4-ol- en bruto, que se recristaliza en benceno-éter de petróleo; p.f. 109-112°.
15. l) Análogo al ejemplo 3 i) se obtiene de 10 g (0,039 moles) de 7-cloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol por saturación con gas clorhídrico un aceite que convenientemente se sigue elaborando inmediatamente como producto en bruto y que representa el 4,7-dicloro-5,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno.
- 20.

NOTA

25. 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
30. hace constar que el invento corresponde a una Solicitud

de Patente, presentada en Suiza, con fecha 17 de Junio de 1.971, bajo el número 8822/71; 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 LA OBTENCION DE DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINONA; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de imidazolidinona, de fórmula general I

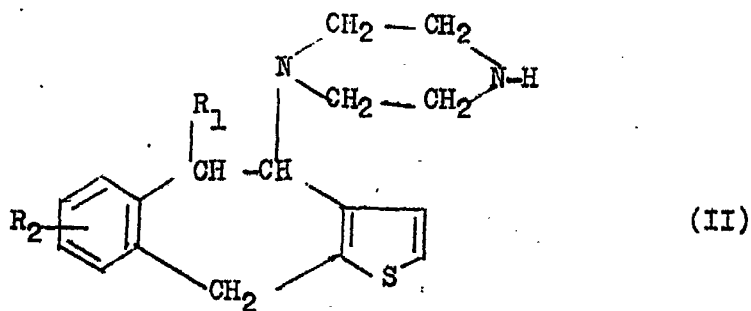


20. en la que R significa un grupo alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, R₁ significa hidrógeno o el grupo metilo, R₂ significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, trifluormetilo, un grupo alquilo o alcoxi

25. inferior con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo di-alquilo inferior-sulfamilo, cuyos grupos alquilo inferior contienen 1 a 4 átomos de carbono en cada caso, y n representa 2 ó 3, así como sus sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto

30. de fórmula general II

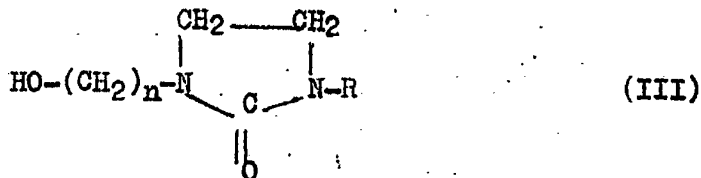
5.



en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la fórmula I, o un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos, se hace reaccionar con un éster reactivo

10.

de un compuesto de fórmula general III



15.

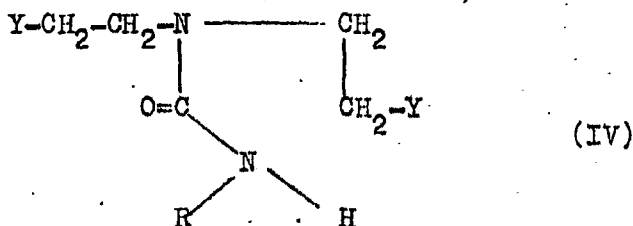
en la que R y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I, y, en caso dado, el producto de reacción se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.

2.-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II, en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos, se hace reaccionar con un compuesto

25.

de fórmula general IV



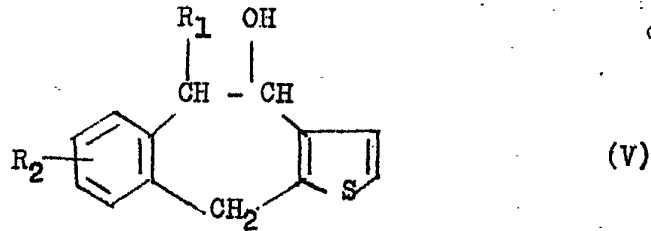
30.

en la que Y significa halógeno y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, o un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos y, en caso dado el producto de reacción se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5.

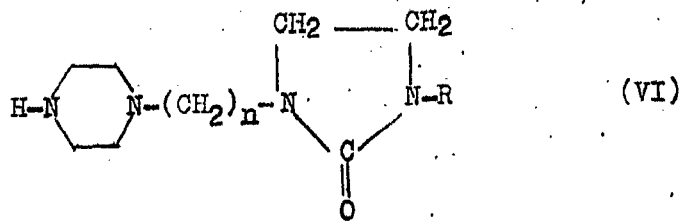
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un éster reactivo de un compuesto de fórmula general V

10.



en la que R₁ y R₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VI

15.

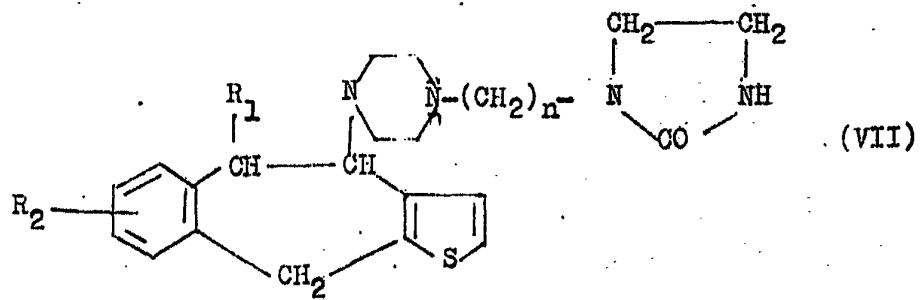


20.

en la que R y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos y, en caso dado, el producto de reacción obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

25.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general VII

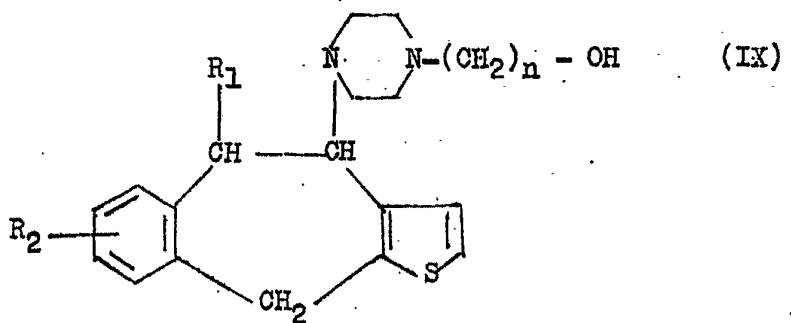


en la que R_1 , R_2 y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, se hace reaccionar en presencia de un aceptor de ácido, o un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos, con un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula VIII

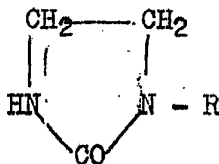


15. en la que R tiene el significado indicado bajo la fórmula I y en caso dado el producto de reacción obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general IX



en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general X



(X)

5. en la que R tiene el significado indicado bajo la fórmula I, en presencia de un aceptor de ácido, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos, y en caso dado el producto de reacción obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.
10. 6.- Procedimiento para la obtención de derivados de imidazolidinona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
15. Esta Memoria consta de 37 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA-GEIGY A.G.-