

PATENTE DE INVENCION
=====

CIBA. CASE 3258
=====

220308
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

220308

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de heterociclono
"básicamente sustituido".

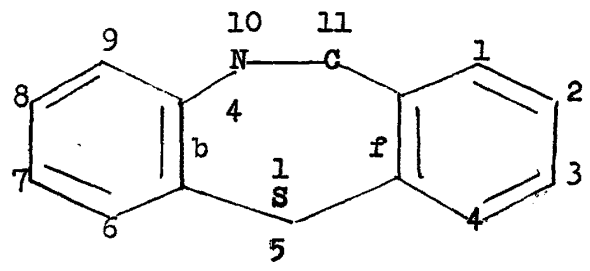
=====

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme, entidad suiza,
domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la invención es la obtención de
compuestos 10-(amino-alkilo)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-
[4]-cicloheptadios-[2,6] con el núcleo de la fórmula

5.



10.

que en la posición 11 presentan un grupo oxo, un grupo oxi



libre y un átomo de hidrógeno o dos átomos de hidrógeno, así como de sus sales y compuestos amonio-cuaternarios.

15. Los nuevos compuestos pueden estar sustituidos en los anillos benzóicos, por ejemplo, por átomos de halógeno, tales como cloro o bromo, grupos nitro o grupos alquílicos o alcoxi bajos.

20. Un resto amino-alquílico es especialmente un resto amino-alquílico terciario, cuya cadena alquilénica puede estar ramificada o recta, especialmente un resto terciario amino-bajo-alquílico. El grupo terciario amino es especialmente un grupo amino bisustituido por un resto alquílico y/o cicloalquílico o un resto alquílico interrumpido, en caso dado, por átomos heteros como oxígeno. Tales restos amino alquílicos son, por ejemplo, dimetilo-amino, dietilcamino, pirrolidino-, piperidino o morfolino-etilo, -propilo, i-propilo-, -butilo, -i-butilo, o pentilo.

25. Compuestos de amonio cuaternarios son especialmente compuestos amonio-alquílicos bajos, por ejemplo, halogeno-alquilatos bajos.
30. Estos nuevos heterociclenos básicamente sustituidos tienen valiosas propiedades farmacológicas y deberán encontrar aplicación como medicamentos.

35. Los nuevos compuestos se obtienen, si a los compuestos dibenzo-[b,f]-thia[1]-aza[4]-cicloheptadios-[2,6], que están insustituidos en la posición 10 y llevan en la posición 11 un grupo oxo o dos átomos de hidrógeno, se les introduce, en la posición 10, directamente, o por etapas, un resto aminoalquílico, si se desea, en los compuestos 11-oxo obtenidos se reduce el grupo oxo, parcial
40. o totalmente, y, si se desea, se transforman las bases



obtenidas en sus sales o compuestos amónicos cuaternarios.

- La introducción directa del resto aminoalquílico se puede efectuar, por ejemplo, preferentemente, de manera tal, que los compuestos 11-oxo, por ejemplo, en forma de
45. sus sales metálicas o en presencia de agentes de condensación, especialmente aquellos que puedan formar con ellos sales metálicas, tales como metales alcalinos o terrosoalcalinos, por ejemplo sosa, litio, calcio, sus amidas, hidridas, compuestos carbono-hidrógenos o alcoholatos, por
50. ejemplo, amida de sodio, hidrido de sodio, litio de butilio, fenilo potásico, fenil-litio, butilato potásico terciario o amilato potásico terciario, se reaccionan con ésteres reaccionables de aminoalcanoles.

- Esteres reaccionables son especialmente aquellos
55. de ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, tales como los de los ácidos de halógeno-hidrógeno o ácidos sulfónicos orgánicos, como el ácido p-toluolsulfónico.

- Con los mismos ésteres se pueden reaccionar también los compuestos que presentan, en la posición 11, 2 átomos
60. de hidrógeno, trabajándose aquí preferentemente, en presencia de un agente ligador de ácido, tal como un exceso del amino utilizado, o cualquier otra base orgánica o inorgánica, tal como aminas terciarias alifáticas o heterocíclicas, por ejemplo, trietiloamina o piridina.

- La introducción por etapas del resto aminoalquílico se puede efectuar, por ejemplo, de manera tal, que las reacciones arriba mencionadas se efectúen con un éster reaccionable de un alcohol, que lleve un sustituyente transportable a un grupo amino, y a continuación, se transforma
70. el sustituyente en un grupo amino. Así, se puede reaccionar,



por ejemplo, con un éster-ácido sulfónico de un halogeno-
alcanol y a continuación transformar el átomo de halógeno,
en manera conocida, por tratamiento con amoniaco, aminas
primarias o secundarias en un grupo amino.

75.

La reducción del grupo oxo se efectúa en la forma
usual para la reducción de grupo amida, por ejemplo, con
hidridos de bi-metal ligero, tal como hidrido de litio-
aluminio, o también catalíticamente con hidrógeno, por
ejemplo, en presencia del catalizador cobre-cromuro.

80.

Según las condiciones del experimento, se consigue interrumpir la reducción en la etapa del carbinol y aislar a éste.

La cuaternización de las bases libres obtenidas
se efectúa igualmente en forma conocida, por ejemplo, por
la transformación con halogenidas alquílicas, sulfatos
dialquílicos o ésteres alquílicos de ácido sulfónico.

85.

Según el proceso de trabajo se obtienen los nuevos compuestos
en forma de sus bases, sales o compuestos cuaternarios.

De las sales se pueden obtener, en forma en sí conocida,
las bases amino- respectivamente amonio- libres. De estas

90.

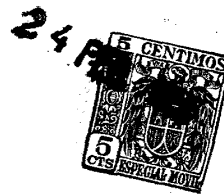
últimas, a su vez, se obtienen, por reacción con ácidos
que son adecuados para la obtención de sales terapéuticamente
utilizables, las sales, tales como por ejemplo de los ácidos
halogeno-hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
ácido rhodan-hidrógeno, ácido acético, ácido propiónico,

95.

ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico,
ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido
oxietano-sulfónico, ácido benzol-sulfónico, ó toluolsulfónico,
o de ácidos terapéuticamente eficaces. Las materias iniciales,

100.

los compuestos de dibenzo-[b,f]-thia[1]-aza-[4]-ciclo-
heptadios[2,6], que en la posición 10 están insustituídos



105. y en la posición 11 llevan un grupo oxo o dos átomos de hidrógeno, son nuevas. Se obtienen por condensación intramolecular de ésteres del ácido N-insustituido 2- amino-difenilosulfuro-2' -carbónico, según el procedimiento de nuestra solicitud nº (Case 3259). Preferentemente se utilizan aquellas materias iniciales y condiciones que forman los compuestos indicados especialmente al principio.

110. La invención abarca asimismo aquellas variaciones del procedimiento en las que se parte de un compuesto que, en cualquier etapa del proceso se obtiene como producto intermedio, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan.

115. Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación como medicamentos, por ejemplo, en forma de productos farmacéuticos que los contengan, o a sus sales en mezcla con material portador orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos se utilizarán aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, gelatina, glucosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colesteroína y otros portadores de medicamentos conocidos. Los productos farmacéuticos pueden presentarse en forma de tabletas, grageas, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, dispersión o emulsión, sales para la variación de la presión osmótica o ahuecadores. Pueden asimismo contener otras materias terapéu-

130.



ticamente valiosas, por ejemplo, materias antibacteriales o antiviruses.

La invención se describe más detalladamente en los siguientes ejemplos. Entre parte en peso y parte en volumen existe la misma relación que entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

135.

EJEMPLO 1.

140.

22,7 partes en peso de 11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6]- y 5 partes en peso de amida de sodio se calientan hasta la ebullición en 400 partes en volumen de xilol, hasta que cesa la formación de amoniaco.

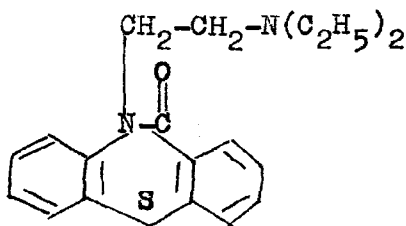
145.

A continuación se deja afluir, en el plazo de 2 horas, la solución de 20 partes en peso de β -dietiloamino-cloruro etílico en xilol y se calienta aún durante 2 horas a 120 - 135°. A continuación se filtra en vacío la masa de reacción enfriada a unos 80° y se destila el xilol en vacío. El residuo de la vaporización se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se extrae la solución con éter y la solución acuosa se mezcla con álcali. La base separada

150.

se disuelve en éter, se seca la solución etérica sobre potasa y se vaporiza. Durante la destilación se obtiene, en buen rendimiento, una fracción Kp. 0,18 165-170° en forma de aceite de color amarillo claro. Este es el 10 (β -dietilo-amino-etilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6]-de la fórmula

155.





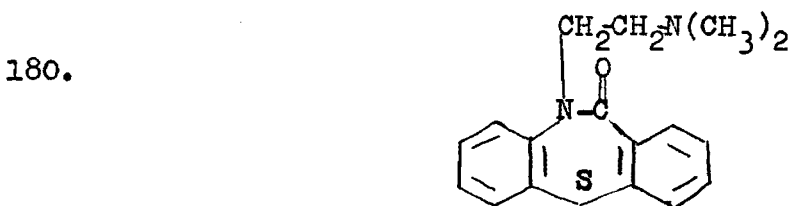
160. Una solución de la base en éster acético, dá, añadiendo la cantidad calculada de ácido clorhídrico ^{alcohólico} / el hidrocioruro incoloro del punto de fusión 168-170°. Es fácilmente soluble en agua.

EJEMPLO 2.

165. 22,7 partes en peso de 11-oxo-dibenzo-[5,6]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] y 5 partes en peso de amida de sodio se calientan con 250 partes en volumen de dioxano durante 90 minutos hasta hervir, durante lo cual se separa el amoniaco. A continuación se añade durante 1 hora una solución de 13 partes en peso de β-dimetiloamino-cloruro etílico en dioxano a temperatura de ebullición y se sigue hirviendo durante 2 horas. Después de efectuada la reacción se destruye el exceso de amida de sodio añadiendo un poco de alcohol. A continuación se filtra en vacío la masa de reacción, se vaporiza el filtrado hasta el secado y el

170. residuo de la vaporización se recristaliza en éster acético.

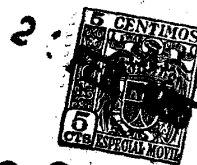
175. De esta manera se obtiene el 10-(β-dimetilo-amino-etilo)-11-oxo-dibenzo-[5,6]-thia-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula



en forma de cristales incoloros del punto de fusión 139-140°. El hidrocioruro incoloro obtenido en la forma usual, del

185. punto de fusión 232-235° se disuelve fácilmente en agua.

En la reacción acabada de mencionar se puede sustituir el dioxano por otro agente disolvente indiferente, como benzol, toluol o xilol.

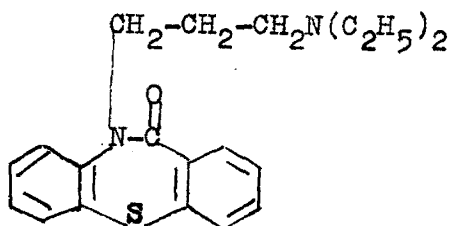


220308

EJEMPLO 3.

190. 22,7 partes en peso de 11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] y 5 partes en peso de amida de sodio se calientan con 250 partes en volumen de dioxano durante 90 minutos hasta la ebullición. En el espacio de tiempo de una hora se añade la solución de 18,7 partes en
195. peso de γ -dietilo-amino-cloruro propílico en dioxano, a temperatura de ebullición y se sigue hirviendo durante 2 horas. A continuación se elimina el exceso de amida de sodio con poco alcohol, se filtra en vacío la mezcla de reacción y el filtrado se vaporiza hasta secar. El residuo de la vaporización se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se extraen de esta solución con éter las pocas materias neutrales y de la solución ácida se precipita la base formada con álcali. Esta base se recibe en éter y se destila el éter, después de secado sobre carbonato de potasio. El restante aceite se
200. destila en alto vacío, durante lo cual, a Kp. 0,18 182-188°, el 10-(γ -dietilo-amino-propilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula
- 205.

210.



se obtiene en forma de aceite viscoso amarillento.

El hidrocioruro obtenido en éster acético con ayuda de ácido clorhídrico alcohólico es un polvo cristalino

215. incoloro del punto de fusión 148-150° que se disuelve con



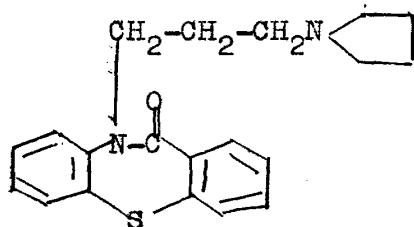
220308

facilidad en agua.

EJEMPLO 4.

220. Si el β -dimetilo-amino-cloruro de etilo del ejemplo 1 se sustituye por 18,2 partes en peso de γ -pirrolidino-cloruro prolífico, entonces se obtiene, después de la elaboración de la solución dioxánica, según el ejemplo 2, una base bruta que, recristalizada de la triple cantidad de i-propileter dá el 10-(γ -pirrolidinio-propilo)-11-oxo-dibenzo- $[\bar{b},\bar{f}]$ -thia- $[\bar{1}]$ -aza- $[\bar{4}]$ -cicloheptadios- $[\bar{2},\bar{6}]$ -puro, de la fórmula

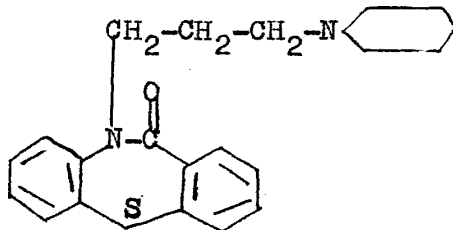
225.



230. en forma de cristales incoloros, del punto de fusión 76-78°.

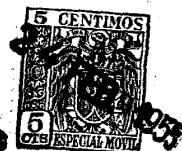
El hidrocioruro cristalizado de una mezcla de éster acético-alcohol tiene un punto de fusión de 197-198°. Es bien soluble en agua. En forma similar se puede obtener el 10-(γ -piperidino-propilo)-11-oxo-dibenzo- $[\bar{b},\bar{f}]$ -thia- $[\bar{1}]$ -aza- $[\bar{4}]$ -cicloheptadios- $[\bar{2},\bar{6}]$ de la fórmula

235.

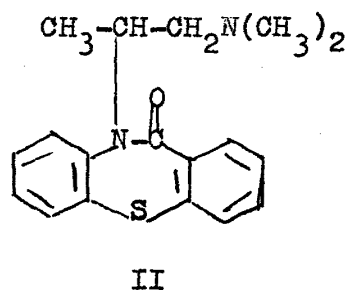
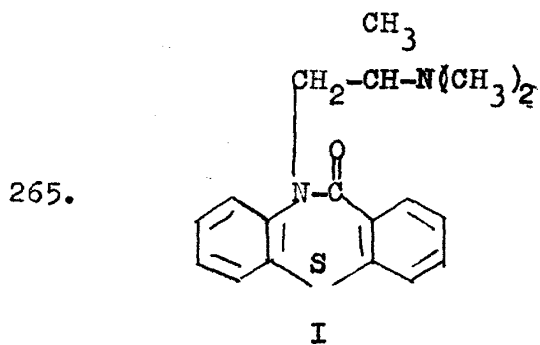


240. EJEMPLO 5.

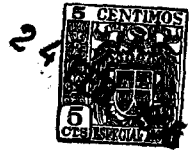
56,7 partes en peso de 11-oxo-dibenzo- $[\bar{b},\bar{f}]$ -thia- $[\bar{1}]$ -aza- $[\bar{4}]$ -cicloheptadios- $[\bar{2},\bar{6}]$ se calientan con 12,5 partes en peso de amida de sodio en 550 partes en peso



- de dioxan hasta que cesa el desarrollo de amoniaco y hasta la ebullición. A continuación se añaden gota a gota , en 90 minutos, una solución de dioxan de 38,0 partes en peso de β -dimetilo-amino- α -metilo-cloruro etílico y se calienta durante otras dos horas hasta la ebullición. Después de terminada la reacción se añade algo de metanol y se filtra en vacío la masa de reacción.
245. El filtrado se vaporiza hasta secar y el residuo de la vaporización se cristaliza de 3 partes en volumen de hexano, con lo cual se obtienen 63 partes en peso de una cristalización que funde a 106-110°; la ulterior limpieza de esta fracción aumenta el punto de fusión a 110-112°. Aparentemente es el 10-(β -dimetilo-amino- β -metilo-etilo)-11-oxo-dibenzo-[6,7]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula I. La otra fracción con punto de fusión más bajo pudiera representar el 10-(β -dimetilo-amino- α -metilo-etilo)-11-oxo-dibenzo-[6,7]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] isomero de la fórmula II.
- 255.
- 260.



- El hidrolcoruro de la base I representada en i-propanol tiene el punto de fusión 150-152°. Es fácilmente soluble en agua.
- 270.

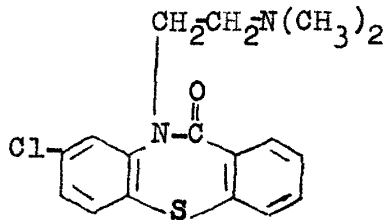


220308

EJEMPLO 6.

39,3 partes en peso de 8-cloro-11-oxo-dibenzo- β, f -thia- $[1]$ -aza- $[4]$ -cicloheptadios- $[2,6]$, 7,5 partes en peso de amida de sodio y 375 partes en volumen de dioxan se calienta hasta hervir, hasta que cesa el desarrollo de amoniaco. A continuación se añaden en una hora, 20,2 partes en peso de β -dimetilo-amino-cloruro etílico y se calienta aún durante 2 horas bajo refrigerador de retorno. Después de añadir poco metanol se filtra en vacío y se vaporiza el filtrado hasta secar. El residuo del secado se disuelve en 4 partes de volumen de eter 1-propílico. Al enfriar se separan en buena cantidad el 8-cloro,10-(β -dimetilo-amino-etilo)-11-oxo-dibenzo- β, f -thia- $[1]$ -aza- $[4]$ -cicloheptadios- $[2,6]$ de la fórmula

285.



comocristales incoloros del punto de fusión 92-94°.

290.

El hidrocioruro, representado en una mezcla de éster acético-alcohol tiene un punto de fusión de F.236-238° y es de fácil solubilidad en agua.

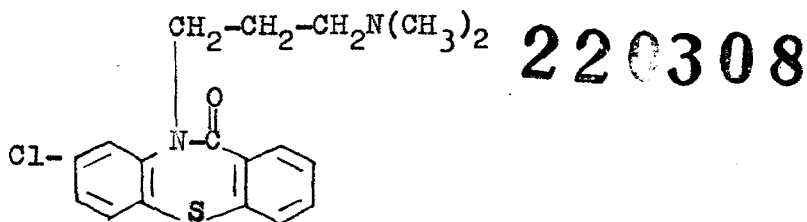
EJEMPLO 7.

El 8-cloro-10-(γ -dimetilo-amino-propilo)-11-oxo-dibenzo- β, f -thia- $[1]$ -aza- $[4]$ -cicloheptadios- $[2,6]$, de la fórmula

295.



300.



se obtiene en forma de cristales incoloros del punto de fusión 111-113°, según los datos del Ejemplo 6, utilizando en lugar del β -dimetilo-amino-cloruro atílico 30,0 partes en peso del γ -dimetiloamino-cloruro propílico.

305.

De la base se obtiene el hidrocioruro neutralizando la solución en éster acético con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico. Funde a 172-174° y se disuelve bien en agua.

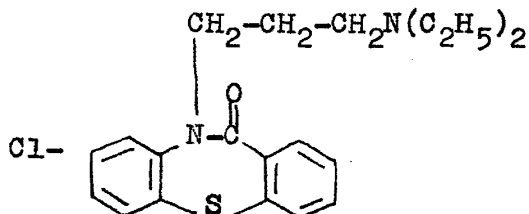
310.

EJEMPLO 8.

El 8-cloro-10-(γ -dietilo-amino-propilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] del punto de fusión 51-53° se obtiene según los datos del ejemplo 6 utilizando, en lugar del β -dimetilo-amino-cloruro etílico, 28,0 partes en peso de γ -dietilo-amino-cloruro propílico. La base se puede recristalizar de hexano. Tiene la siguiente fórmula:

315.

320.



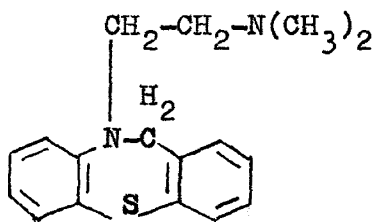
El hidrocioruro se obtiene neutralizando la solución de la base en i-propanol con la cantidad calculada de



ácido clorhídrico alcohólico. Funde a 186-188°.

EJEMPLO 9.

325. En un alambique de agitación, que está provisto de un suplemento de extracción con refrigerador de retorno, se calientan 11,4 partes en peso de hidrido de litio-aluminio en 1000 partes en volumen de éter absoluto hasta hervir, de manera que el éter retornante disuelva, dentro de 2-3 horas, 29,8 partes en peso de 10-(β dimetilo-amino-etilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] que se encuentran en el suplemento de extracción. Después de seguir calentando durante 3 horas, se enfria la mezcla de reacción en hielo, se mezcla con poca agua y se filtra en vacío. Después de secar sobre potasio, se vaporiza la solución etérica y se cristaliza el residuo de poco hexano. En buen rendimiento, se obtiene el 10-(β-dimetilo-amino-etilo)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula
- 340.



345. en forma de cristales incoloros del punto de fusión 58° que se disuelven en los agentes disolventes orgánicos usuales. El hidrocioruro, representado en alcohol-éster acético, funde a 209-210°. En la ejecución de la reacción se puede añadir la arriba mencionada solución oxo en porciones, a la solución de hidrido de litio-aluminio.
- 350.

24 FEB

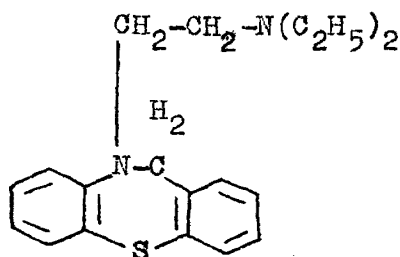


EJEMPLO 10.

220308

Una solución de 3,0 partes en peso de hidrido de litio-aluminio en 200 partes en volumen de éter absoluto se mezclan a 25-35° en el plazo de 30 minutos, con la solución de 13,2 partes en peso de 10-(β-dietilo-amino-etilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] en 50 partes en volumen de éter y se mantiene la mezcla durante 4 horas en ebullición. Se refrigera con hielo, se añade poca agua y se filtra en vacío, la solución etérica. Después de secar sobre potasa se destila el éter y el residuo se destila en alto vacío. Con buen rendimiento se obtiene el 10-(β-dietilo-amino-etilo)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6]- de la fórmula

365.



como aceite amarillo claro de $K_p. 0,18$ 152-158°. Es de fácil solución en los disolventes orgánicos usuales. El metanosulfonato, representado en éter, funde a 139-141°. Se disuelve fácilmente en agua, mientras que el oxalato neutral del punto de fusión 159-161°, se disuelve poco en ella.

375.

EJEMPLO 11.

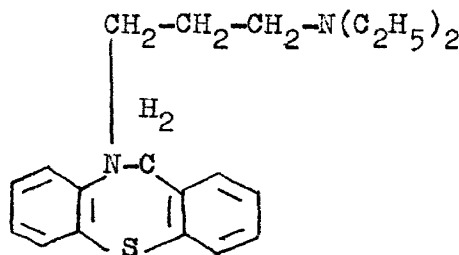
6,4 partes ^{en peso} de hidrido de litio-aluminio, disueltas en 350 partes en volumen de éter absoluto se mezclan en 50 minutos a 25-30° con una solución de 29,0 partes en



380. peso de 10-(γ -dietilo-amino-propilo)-11-oxo-dibenzo-
 [b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] en 150
 partes en volumen de éter y se calienta durante 4 horas
 hasta el punto de ebullición. Después de enfriar con
 hielo se añade poca agua, se filtra en vacío la solución
 etérica, se seca con potasa y se vaporiza el éter. El

385. **aceite** residual se destila ,obteniéndose, con Kp._{0,2}^{178-182°}
 el 10-(γ -dietilo-amino-propilo)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-
 aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula

390.



como aceite amarillo claro. El hidrocioruro, representado
 en éster acético, tiene el punto de fusión 109-111°.

EJEMPLO 12.

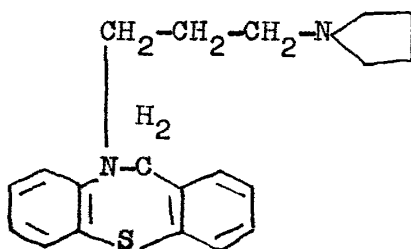
395.

Si el 10-(γ -dietilo-amino-propilo)-11-^{oxo-}dibenzo-
 [b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] citado
 en el ejemplo 11 se sustituye por 28,6 partes en peso
 de 10-(γ -pirrolidino-propilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-
 [1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] entonces se obtiene,

400.

con el mismo proceso de elaboración, el 10-(γ -pirroli-
 dino-propilo)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-ciclohepta-
 dios-[2,6] de la fórmula

405.





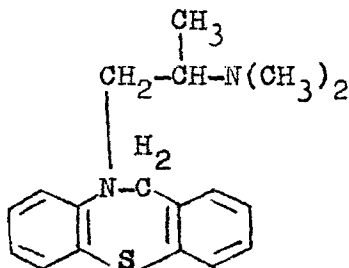
que de hexano o i-eter propílico dá cristales incoloros de P.38. El hidroccloruro representado en éster acético funde a 162-164°. En agua se disuelve fácilmente.

EJEMPLO 13.

410.

Por el proceso de trabajo del ejemplo 9 se obtiene de 31,2 partes en peso de 10-(β-dimetilo-amino-β-metilo-etilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] del punto de fusión 110-112° el 10-(β-dimetilo-amino-β-metilo-etilo)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula

415.



420.

como aceite amarillo claro de Kp._{0,3} 178-185°. El hidroccloruro representado en éster acético funde a 180-182°.

EJEMPLO 14.

425.

Una solución de 5,6 partes en peso de hidrido de litio-aluminio en 375 partes en volumen de éter absoluto se mezclan a 25-30° en 50 minutos con una solución de 26,0 partes en peso de 8-cloro-10-(γ-dimetilo-amino-propilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] en 100 partes en volumen de éter y 50 partes en volumen

430.

de tetrahidrofurano y la masa de reacción se calienta durante 4 horas hasta la ebullición. A continuación se enfria en hielo, se añade poca agua y se filtra en vacío, se lava el residuo del filtrado en vacío bien con éter y las soluciones reunidas se vaporizan hasta secar. El residuo del

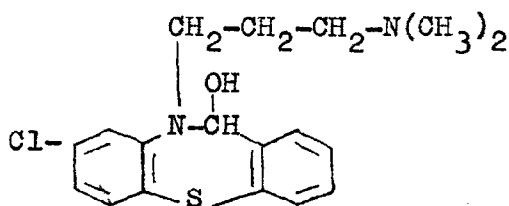
435.

secado se cristaliza de una mezola de 1:1 de pentano e i-éter



propílico, con lo que se obtiene una fracción I del punto de fusión F 75-77°. Después de reducir la lejía madre se obtiene la fracción II del punto de fusión 46-48°.

440. La fracción I es el 8 cloro-10-(γ -dimetilo-amino-propilo)-11-oxi-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula

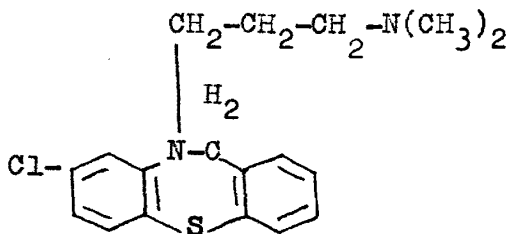


445.

De ello se obtiene el hidrocloreuro de F 189-191°.

La fracción II está libre de oxígeno y es el 8-cloro-10-(γ -dimetilo-amino-propilo)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] de la fórmula

450.



455.

Su hidrocloreuro funde a 135-137°.

EJEMPLO 15.

La solución de 18,8 partes en peso de 8-cloro-10-(γ -diétilo-amino-propilo)-11-oxo-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] en 100 partes en volumen de

460.

éter absoluto se añaden en 75 minutos a la solución hirviendo de 5,7 partes en peso de hidrido de litio-aluminio en 450 partes en volumen de éter absoluto y se hierve la mezcla aún durante 5 horas en el refrigerador de retorno. Se enfría con hielo, se añade poca agua y se filtra el éter en

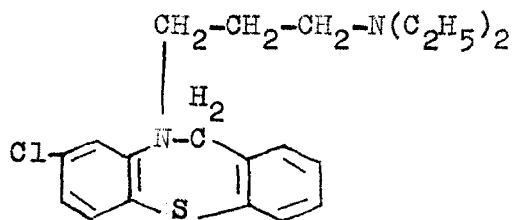
465.

vacío. La solución etérica se seca con potasio y se



vaporiza hasta secar. El aceite que se obtiene se cristaliza de poco hexano ó i-éter propílico y se obtiene así el 3-cloro-10(γ -diétilo-amino-propilo)-dibenzo-[β, f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[$2, 6$] de la fórmula

470.



475.

como cristales incoloros del punto de fusión 37-38°.

EJEMPLO 16.

La solución de 16,5 partes en peso de 10-(β -dimetilo-amino-etilo)-11-oxo-dibenzo-[β, f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[$2, 6$] en 75 partes en volumen de tetrahidro-

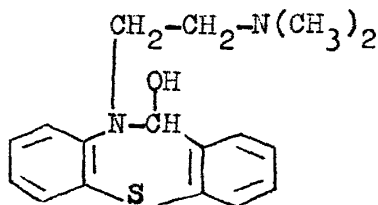
480.

furano se introducen en el plazo de 1 hora a 22-30° en la suspensión de 3,0 partes en peso de hidrido de litio-aluminio en 150 partes en volumen de éter y se calienta aún durante 4 horas hasta la ebullición. Después de la elaboración usual se obtiene del éter un buen rendimiento

485.

de un aceite amarillo claro, que hierve a Kp. 0,18 164-170°. Es el 10-(β -dimetilo-amino-etilo)-11-oxi-dibenzo-[β, f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[$2, 6$] de la fórmula

490.



El hidrobromuro representado en alcohol y recristalizado de i-propanol funde a 134-135°. Se disuelve fácilmente en agua.



495.

N O T A 220308

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

500.

alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 3 de marzo de 1954, nº 2838, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que cons-

505.

tituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años, en España:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE HETEROCICLOENO BÁSICAMENTE SUSTITUIDO"; caracterizándose por lo siguiente:

510.

1ª.- Procedimiento para la obtención de heterocicleno básicamente sustituido, caracterizado porque en los compuestos de dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,5], que en la posición 10 están insustituídos y en la posición 11 llevan un grupo oxo, o 2 átomos de hidrógeno, se introduce en la posición 10, directa o indirectamente,

515.

un resto aminoalquílico, si se desea, en los compuestos 11-oxo obtenidos se reduce el grupo oxo total o parcialmente, y, si se desea, se transforman las bases obtenidas en sus sales o compuestos amónicos cuaternarios.

520.

2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque los compuestos del dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6], que en la posición 10 están insustituídos y en la posición 11 llevan un grupo oxo, o 2 átomos de hidrógeno, se reaccionan con ésteres reaccionables de aminoalcanoles.

525.

3ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª



y 2ª, caracterizándose porque el grupo oxo se reduce con hidridos bi-metal ligero, como hidrido de litio-aluminio.

530. 4ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizándose porque se parte de uno de los compuestos obtenidos en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas que faltan.

535. 5ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizándose porque se obtienen compuestos de 10-(terciarios-amino-alquilo bajos)-dibenzo-[b,f]-thia-[1]-aza-[4]-cicloheptadios-[2,6] así como sus sales y compuestos amónicos cuaternarios que, en la posición 11. presentan un grupo oxo, un grupo oxi libre y un átomo de hidrógeno o dos átomos de hidrógeno.

540. 6ª.- Procedimiento para la obtención de heterocicloeno básicamente sustituido; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

545.

Madrid,

24 FEB. 1955

C I B A, Société Anonyme.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P.P.