

277719

PATENTE DE INVENCION

SC. 2033/2155.



Memoria Descriptiva

sobre:

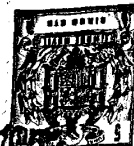
" Procedimiento de preparación de nuevos deri-
" vados heterocíclicos ".

Solicitante:

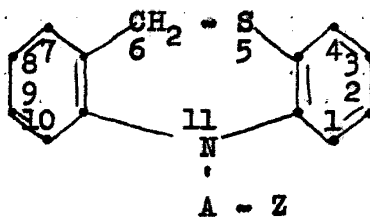
RHONE-POULENC, S.A. entidad francesa, residente
en :
21, Rue Jean Goujon, PARIS, Francia.

La presente invención se refiere a
un procedimiento de preparación de nuevos deri-
vados de la dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepi-
na [1,4] que responden a la fórmula general si-
5. guiente.

26 MAY 1942



277719

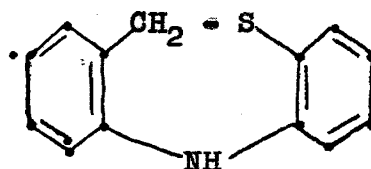


(1)

- en la que A representa un radical hidrocarbonado saturado divalente de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y Z un radical amino, monoalcoholamino dialcoholamino o un heterociclo nitrogenado unido por el átomo de nitrógeno al radical A tal como acetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperacino, pudiendo el radical piperacino ser sustituido por uno o varios radicales alcoholos; conteniendo los radicales alcoholos mencionados menos de 5 átomos de carbono.

Según el invento, el procedimiento de preparación de los nuevos derivados de la fórmula (1) comprenden las variantes siguientes :

15. 1ª) - Reacción con la dihidro-6,11 dibenzo [b,e]tiacepina [1,4] de la fórmula



(2)

de un éster reactivo de fórmula general :

26 MAY 1954

277719

Y - A - Z

(3)

- en la que A y Z se definen como anteriormente e Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno, un resto de éster sulfúrico, por ejemplo alcohiloxisulfoniloxi o un resto de éster sulfónico, en particular, alcanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo o p.toluenosulfoniloxilo.
- 5.

- La reacción puede efectuarse con o sin disolvente en presencia o no de un agente de condensación. Es conveniente operar en un disolvente del grupo de los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo tolueno o xileno), éteres, (por ejemplo, el éter etílico) o amidas terciarias (por ejemplo, la dimetilformamida) en presencia de un agente de condensación de preferencia del grupo de los metales alcalinos y de sus derivados (tales como por ejemplo, hidruros, amiduros, hidroxidos, alcoholatos, metales alcohilos o arilos) y más particularmente el sodio y el potasio metálicos, el amiduro de sodio, el hidróxido de sodio o de potasio en polvo, el hidruro de litio o de sodio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el fenilitio o el fenilsodio. Se trabaja de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Es particularmente conveniente utilizar el éster reactivo Y - A - Z en forma de base libre en solución por ejemplo, en el benceno, el tolueno o el xileno y añadirle a la mezcla de otros reactivos en el que la dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [I,4] utilizada puede ya
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

26 MAY

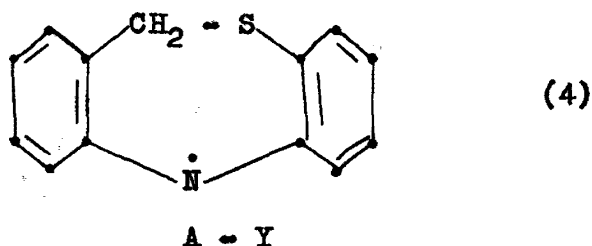


- 4 -

277719

- presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede igualmente efectuarse con una sal del éster Y - A - Z, pero en este caso, es preciso evidentemente poner una proporción de agente de condensación mayor de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.
- 5.

2º) Reacción de un derivado de fórmula general :



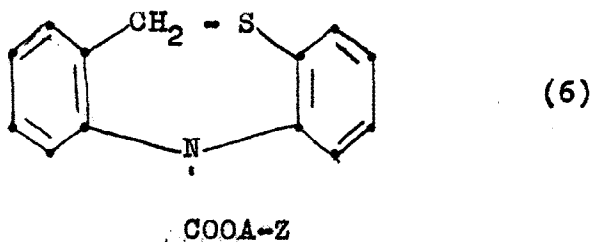
con un derivado de la fórmula general :



10. definiendose A, Y y Z como anteriormente.

Es conveniente efectuar esta reacción en un disolvente tal como un hidrocarburo aromático o un alcohol y utilizar como agente de condensación un exceso del compuesto H - Z.

15. 3º) Descarboxilación de un derivado de la fórmula general :



26 MAY
277719



en la que A y Z se definen como anteriormente.

Esta descarboxilación se efectúa por calentamiento a una temperatura superior a 100° y de preferencia comprendida entre 150 y 220°. Se

5. puede operar sin disolvente o en presencia de un diluyente inerte tal como difenilo, óxido de difenilo, hidrocarburo aromático clorado o en un diluyente clásico de descarboxilación, por ejemplo, la quinoleina o las bases débiles con punto de ebullición suficientemente elevado.
- 10.

Los nuevos derivados heterocíclicos de fórmula (1) pueden eventualmente purificarse por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de una sal, cristalización, después descomposición de esta sal en medio alcalino). En este último caso, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición a observar, que la sal sea bien definida y fácilmente cristallizable.

15.

20.

Los nuevos derivados heterocíclicos de la fórmula (1) pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en derivados amonio cuaternario.

25. Las sales de adición pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ácidos en disolventes apropiados. Como disolventes orgánicos, se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados : como disolvente mineral, se utiliza convenientemente el agua. La sal
- 30.



formada se precipita después de concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación. Los derivados amonio cuaternario pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente por ligero calentamiento.

5.

Los nuevos derivados según la invención presentan propiedades farmacodinámicas interesantes : son antideprimentes muy notables. Además, algunos de ellos han demostrado ser particularmente activos como espasmolíticos. Se trata principalmente de los compuestos en los cuales la cadena -A - Z representa un grupo dietilaminoetilo, piperidinoetilo o dietilamino-2 propilo.

10.

15.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo demuestran como puede ejecutarse el invento en la práctica :

EJEMPLO 1

20.

A una solución hirviendo de 10,66 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] en 120 cm³ de xileno anhidro, se añaden de una vez 2,4 g. de amiduro de sodio. Después de 30 minutos de calentamiento a reflujo, se añade gota a gota, en 10 minutos, una solución de 7,3 g. de dimetilamino-1 cloro-3 propano en 30 cm³ de xileno anhidro. Se continúa después el calentamiento a reflujo durante 3 horas.

25.

30.

Después de enfriamiento, se añaden con precaución 100 cm³ de agua y se separa después la

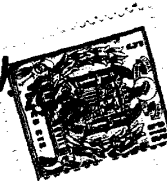
277719

26 MAY 1962



- capa xilénica por decantación. Se la agota utilizando en total 100 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se alcaliniza la fase acuosa ácida mediante adición de 12 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33) y
5. se extrae la base liberada, utilizando en total 100 cm³ de éter. Se seca la solución etérea en sulfato de sodio y se la concentra en seco al baño María. El aceite residual se seca en un vacío de 0,5 mm. de mercurio, alrededor.
10. Se disuelve este aceite que pesa 15 g. en 300 cm³ de ciclohexano y se filtra la solución a través de una columna de 200 g. de alumina especial para cromatografía. Se elue después con 250 cm³ de ciclohexano y después con 800 cm³ de mezcla
15. ciclohexano-benceno (1 : 1). Se evaporan los filtrados a una presión de 20 mm. de mercurio, alrededor.
- Se obtienen así 2,2 g. de (dimetilamino-3 propil)-11 dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4]. El picrato, preparado en etanol y después recristalizado en metanol, es un polvo cristalino anaranjado que funde a 126 - 127°.
20. El oxalato, preparado en acetona y recristalizado en etanol, es un polvo cristalino blanco que funde a 110 - 111°.
25. La dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] utilizada como producto de partida se ha preparado por ciclización del (amino-2 fenil) (bromo-2 bencil) sulfuro según la patente francesa nº 1.176.115.
- 30.

26 MAY



277719

EJEMPLO 2.

- A una solución de 10,66 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] en 50 cm³ de dimetilformamida se añade gota a gota, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 1,44 g. de hidruro de sodio en 8,3 g. de aceite "Bayol 85 " y 20 cm³ de tolueno. Terminada la adición, se agita aún durante 24 horas, después se añade rápidamente una solución de 9,97 g. de dimetil-amino-1 metilsulfonilo-3 propano en 80 cm³ de tolueno. Se prosigue la agitación durante 24 horas. Se vierte entonces la mezcla reaccional en 500 cm³ de agua y se separa la capa toluénica por decantación. Se extrae la capa acuosa utilizando en total 300 cm³ de éter. Las soluciones toluénica y etérea se reúnen y se agotan utilizando en total 80 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se alcaliniza la fase acuosa ácida por adición de 9 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33) y se extrae la base libre utilizando en total ¹⁵⁰/cm³ de éter. Se seca la solución etérea en sulfato de sodio y se la concentra en seco al baño María. El aceite residual que pesa 12,9 g. se disuelve en 250 cm³ de ciclohexano y la solución obtenida se filtra a través de una columna de 250 g. de alumina especial para cromatografía. Se elue después con 1250 cm³ de mezcla ciclohexano-benceno (1 : 1). Se evapora el filtrado a una presión de 20 mm. de mercurio alrededor.

Se obtienen así 8,07 g. de (dimetilamino-3 propil)-11 dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiace-

26 MAY



277719

pina [1,4] cuyo picrato es un polvo cristalino anaranjado que funde a 126 - 127°.

EJEMPLO 3.

5. A una solución de 5,33 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] en 25 cm³ de dimetilformamida se añade gota a gota, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 0,72 g. de hidruro de sodio en 4,1 g. de aceite " Bayol 85 " y 14 cm³ de tolueno. La adición terminada, se prosigue la agitación durante 24 horas más. Se añade entonces rápidamente una solución
10. de 3,35 g. de dimetilamino-1 cloro-3 propano en 40 cm³ de tolueno. Se prosigue la agitación durante 24 horas.
15. La base aislada como en el ejemplo 2, se purifica por destilación en un vacío de 0,2 mm. de mercurio. Se obtienen así 4 g. de (dimetilamino-3-propil)-11 dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] que hierve a 170 - 175° a 0,2 mm. de mercurio.
- 20.

El fumarato preparado y recristalizado en etanol, es un polvo cristalino blanco que funde a 150°.

EJEMPLO 4.

25. Operando como en el ejemplo 3, pero a partir de 10,66 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] y de 7,46 g. de dietilamino-1 cloro-2 etano, se obtienen después de destilación en vacío, 14 g. de (dietilamino-2 etil)-11 dihidro-6,11
30. dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] en forma de un

277719



aceite hirviendo a 170° a 0,2 mm. de mercurio.

El fumarato preparado en etanol, es un polvo cristalino blanco que funde a 162 - 163°.

EJEMPLO 5.

5. Operando como en el ejemplo 3, pero a partir de 10,66 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e]tiacepina [1,4] y de 9,72 g. de (metil-4 piperacino)-1 cloro-3 propano, se obtienen 9 g. de una base bruta que se disuelve en 200 cm³ de ciclohexano.
10. Se filtra la solución así obtenida a través de una columna de 200 g. de alumina especial para cromatografía. Se elue después con 700 cm³ de benceno y luego con 100 cm³ de mezcla benceno-acetato de etilo (9 : 1), 100 cm³ de mezcla benceno-acetato de etilo (4 : 1), 100 cm³ de mezcla benceno-acetato de etilo (1 : 1) y por último 500 cm³ de acetato de etilo puro. Se evaporan los filtrados reunidos a una presión de 20 mm. de mercurio alrededor.
15. El residuo se recristaliza después dos veces en el hexano. Se obtienen así 4 g. de [(metil-4 piperacino)-3 propil]-11 dihidro-6,11 dibenzo [b,e]tiacepina [1,4] en forma de un polvo cristalino blanco que funde a 91°.

EJEMPLO 6.

25. Operando como en el ejemplo 3, pero a partir de 21,30 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e]tiacepina [1,4] y de 16,24 g. de piperidino-1 cloro-2 etano, se obtienen 17,5 g. de una base bruta que se disuelve en 350 cm³ de ciclohexano. Se filtra la solución así obtenida a través de una colum-
- 30.



277719

na de 400 g. de alumina especial para cromatografía. Se elue después sucesivamente con 250 cm³ de mezcla ciclohexano-benceno (9 : 1), 250 cm³ de mezcla ciclohexano-benceno (4 : 1), 1000 cm³ de mezcla ciclohexano-benceno (1 : 1) y por último 750 cm³ de benceno puro. Se evaporan los filtrados reunidos a una presión de 20 mm. de mercurio.

5. Se obtienen así 13,8 g. de (piperidino-2 etil)-11 dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] en forma de un aceite amarillo.

10. El fumarato preparado y después recristalizado en etanol es un polvo blanco que funde a 220°.

EJEMPLO 7.

15. Operando como en el ejemplo 3, pero a partir de 21,3 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] y de 16,4 g. de dietilamino-1 cloro-2 propano, se obtienen después de destilación en vacío, 25,5 g. de (dietilamino-2 propil)-

20. 11 dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] en forma de un aceite anaranjado que hierve a 170-190° a 0,3 mm. de mercurio.

25. El oxalato preparado en acetona y recristalizado en etanol, es un polvo blanco que funde a 171 - 172°.

EJEMPLO 8.

30. Operando como en el ejemplo 3, pero a partir de 10,66 g. de dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiacepina [1,4] y de 7,35 g. de pirrolidino-1 cloro-2 etano, se obtienen 4,0 g. de una base bruta

26 MAY



277719

que se disuelve en 80 cm³ de benceno. Se filtra la solución así obtenida a través de una columna de 80 g. de alumina especial para cromatografía. Se elue con 200 cm³ de benceno y se evapora el filtrado a una presión de 20 mm. de mercurio alrededor.

5. Se obtiene así 2,5 g. de (pirrolidino-2 etil)-1,1 dihidro-6,11 dibenzo [b,e] tiaceina [1,4] en forma de un aceite anaranjado.

10. El fumarato preparado y recristalizado en etanol, es un polvo cristalino blanco que funde a 204°.

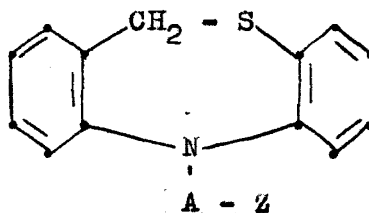
N O T A
=====

15. 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 por el que se solicita Patente de Invención por 20 años en España es :

20.

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS " caracterizándose por lo siguiente.

25. 1º.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados heterociclicos, de la fórmula

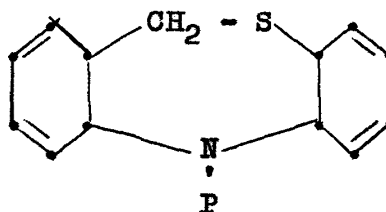


277719



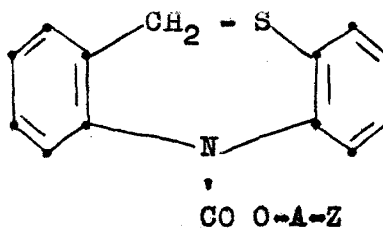
en la que A representa un radical hidrocarbonado saturado divalente de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y Z representa un radical amino, monoalcohilamino dialcohilamino o

5. un radical heterocíclico nitrogenado unido por el átomo de nitrógeno al radical A, conteniendo cada uno de los radicales alcoholos mencionados menos de 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



10. con un compuesto de la fórmula Q-Z representando los símbolos P y Q, uno, un átomo de hidrógeno y el otro un radical Y-A-, representando Y un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de ester sulfúrico o sulfónico.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque según una variante, se calienta un compuesto de la fórmula



277719 26 MAY



(en la que A y Z tienen las mismas definiciones que anteriormente) hasta el final del desprendimiento de anhídrido carbónico.

5. 3*.- " Procedimiento de preparación de nuevos derivados heterocíclicos "; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 MAY. 1962

REONE-POULEN, S.A.

J. GÓMEZ/ACEBO Y MODEY