



283569

PATENTE DE INVENCION

Case 1613

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados de
6H [b,e] tiepina".

=====

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

=====

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para su obtención.

Esta invención proporciona derivados de
5. 6H-dibenzo [b,e] tiepina que se ajustan a la fór-

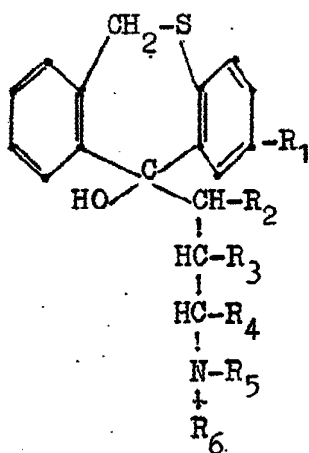


compuesto I y/o una sal de adición con ácidos - del mismo.

También proporciona esta invención un - procedimiento para la producción de compuestos

- 5. I y sus sales de adición con ácidos, caracteri- zado porque se trata un derivado de 11-hidroxi- -6H-dibenzo [b,e] tiepina de fórmula IV,

10.

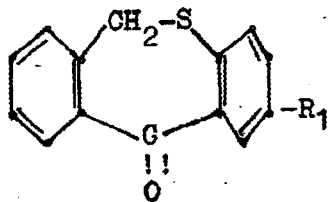


IV

15.

en la que R₁ a R₆ tienen los respectivos signifi- ficados anteriores, con un agente para excindir el agua y, cuando se requiere una sal de adición con ácidos, se salifica el compuesto I resultan- te con un ácido orgánico o inorgánico. Los com- puestos IV pueden producirse haciendo reaccio - nar un derivado de 6H-dibenzo [b,e] tiepin-11- ona de fórmula II,

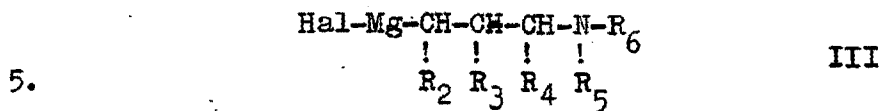
20.



II



en la que R_1 tiene el significado anterior, con un compuesto magnésico de fórmula III,



10. en la que R_2 a R_6 tienen los respectivos significados anteriores, y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo, e hidrolizando el producto de reacción resultante.

Los compuestos de esta invención pueden, por ejemplo, producirse del modo siguiente:

15. Se añade una solución de un derivado halogenoalquílico, correspondiente al compuesto III arriba indicado, en tetrahydrofurano o éter dietílico, a limaduras de magnesio cubiertas con tetrahydrofurano o éter dietílico, respectivamente. En lugar de magnesio es posible usar una aleación de cobre-magnesio (de acuerdo con Gilman). La formación del reagente de Grignard es preferentemente catalizada por la adición de una pequeña cantidad de bromuro etilénico, bromuro etílico o ioduro metílico y una pizca de iodo.

20. Si se desea se calienta la mezcla de reacción al reflujo para completar la reacción. El reagente de Grignard resultante se mezcla luego con un compuesto II disuelto en el mismo disolvente usado para el reagente de Grignard y la mezcla se agita y calienta para completar la

25.

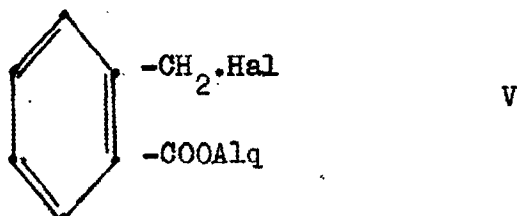
30.



- macéuticos; por lo menos algunos de ellos tienen un efecto potenciador de narcosis, sedativo, antipirético, hipotérmico, adrenolítico, antihistamínico o inhibidor de la serotonina. Por ejemplo, la 2-metil-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')] -6H-dibenzo [b,e] tiepina tiene una acción inhibidora de la serotonina particularmente pronunciada, mientras que la 2-cloro-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')] -6Hdibenzo [b,e] tiepina tiene un efecto antihistamínico muy marcado.

Los compuestos de fórmula II son nuevos y pueden producirse del modo siguiente: Un éster alquílico del ácido 2-halógeno-metil-benzoico de fórmula V,

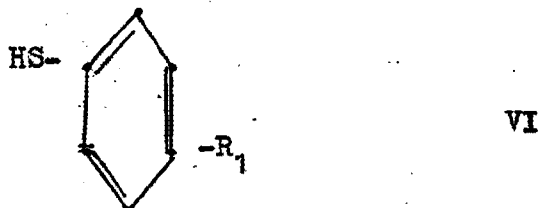
15.



20.

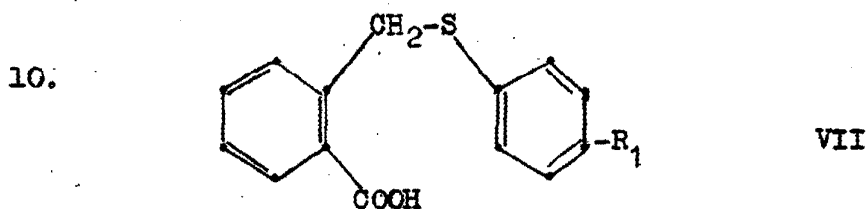
En la que Hal representa un átomo de -- cloro o bromo y Alq representa un radical alquilo (C₁-C₄), se condensa por calentamiento con un derivado de tiofenál de fórmula VI,

25.





5. en la que R₁ tiene el significado anterior, en presencia de un alcohol alifático de peso molecular bajo, por ejemplo etanol, y la cantidad calculada de hidróxido sódico para la formación de una sal sódica para dar un derivado de éster alquílico del ácido 2-(feniltiometil)-benzoico y a continuación se saponifica para dar el ácido libre de fórmula VII,



15. en la que R₁ tiene el significado anterior. La subsiguiente ciclización para dar un compuesto - II puede llevarse a cabo ya sea usando el ácido libre VII o un haluro de ácido correspondiente. Cuando se usa el ácido libre el procedimiento de ciclización se lleva a cabo como sigue: Se añade

20. el ácido VII en porciones a ácido polifosfórico (que puede ser obtenido mezclando ácido ortofosfórico concentrado y pentóxido fosfórico) a aproximadamente 100-200°C. Con el fin de completar la ciclización, se mantiene la mezcla de reacción

25. a la misma temperatura durante varias horas. Después de añadir hielo, se extrae la mezcla de reacción con benceno. El producto final se aísla y purifica por un método de por sí conocido. La ciclización usando un haluro de ácido se lleva

30. a cabo del modo siguiente: Primero se hace -

20DIG



- 8 - 283569

- reaccionar el ácido libre de fórmula VII con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro tiónílico o bromuro tiónílico, y se ciciliza el haluro de ácido resultante por calentamiento con
5. cloruro aluminico en disulfuro de carbono o un hidrocarburo clorinado, por ejemplo 1,1,2,2-tetracloretano.
- En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centigrados y los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.
10. EJEMPLO 1: 2-metil-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo[b,e]tiepina.
- a) 2-metil-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidroxil-6H-dibenzo[b,e]tiepina.
15. Se cubren 2,4 g de magnesio, que ha sido activado con yodo, con un poco de tetrahidrofureno y se añade 0.1 cc de bromuro de etileno. Cuando empieza la reacción, se añade gota por gota, a un ritmo tal que hierva el disolvente, una solución de 13,4 g de 1-metil-4-cloro-piperidina en 20 cc de tetrahidrofurano. A continuación se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante tres horas. Luego se añade una solución de 12,0 g de 2-metil-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona en 40 cc de tetrahidrofurano durante el transcurso de 45 minutos a esta solución de Grignard y se calienta luego hasta ebullición durante dos horas, mientras se agita.
20. Después de enfriar se vierte la mezcla de la
- 25.
- 30.



- reacción dentro de una solución de 45 g de cloruro amónico en 300 cc de agua, se diluye con 300 cc de éter y se filtra a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar
5. la fase etérica, se sacude la parte acuosa tres veces cada vez con 300 cc de éter. Las soluciones etéricas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. Se disuelve el residuo oleoso en 30 cc de acetona con lo
10. cual comienza a cristalizar la 2-metil-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidroxi-6H-dibenzo b,e tiepina. Después de recrystalizar a partir de acetona, el compuesto funde a 181-183°.
- b) 2-metil-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H -
15. -dibenzo [b,e] tiepina.
- Se calienta hasta ebullición durante 30 minutos una solución de 3,0 g de 2-metil-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina en 30 cc de ácido acético glacial con 12-
20. cc de ácido clorhídrico concentrado y luego se evapora a una presión de 15 mm Hg. Se alcaliniza el residuo con hidróxido sódico 2N y se sacude tres veces, cada vez con 50 cc de cloroformo. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato magnésico,
25. se evapora el extracto clorofórmico hasta sequedad y se satura una solución del residuo en 20 cc de etanol con bromuro de hidrógeno gaseoso, con lo cual se separa el hidrobromuro de 2-metil-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo [b,e]
30. tiepina en forma cristalina. Después de recrystalizar



lizar a partir de etanol, el hidrobromuro funde a 294-297°.

La 2-metil-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona, empleada como material inicial, se produce del modo siguiente:

5.

éster etílico del ácido 2-(p-toliltiometil)-benzoico.

10.

Se añaden gota a gota 165,0 g de éster etílico del ácido 2-clorometil-benzoico (producido a partir de éster etílico del ácido p -toluico, cloruro sulfurílico y peróxido dibenzoilico; punto de ebullición 85-88°/0.03 mm Hg) a una solución de 104,0 g de p -tiocresol (punto de ebullición 75°/16 mm Hg) y 33,4 g de hidróxido sódico en 170 cc de agua y 635 cc de etanol. Se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante una hora.

15.

Después de enfriar, el precipitado de cloruro sódico resultante se filtra y el filtrado se reduce de volumen en un vacío de 12 mm Hg. Se recoge el residuo en 800 cc de cloroformo, se sacude con

20.

160 cc de una solución de hidróxido sódico N en friada con hielo, se lava hasta que esté neutro y se seca sobre sulfato magnésico. Después de retirar el cloroformo y de separar la primera fracción de destilación que destilan a 13 mm Hg, se destila el éster etílico del ácido 2-(p-toliltiometil)-benzoico resultante a una temperatura de baño de aire de 145-150° bajo una presión de 0,02 mm Hg.

25.

Acido 2-(p-toliltiometil)-benzoico:

30.

Se calientan hasta ebullición durante 75-



- minutos 460,0 g de éster etílico del ácido 2-(p-toliltiometil)-benzoico en una solución de 72,0 g de hidróxido sódico en 510 cc de agua y 590 cc de etanol. Luego se reduce la solución de la reacción de volúmen a una presión de 12 mm Hg, se diluye con 1200 cc de agua y se lava con 500 cc de cloroformo. Se acidifica la solución alcalina acuosa con ácido clorhídrico 5 N y se extracta con 3000 cc de cloroformo. Después de lavar el extracto clorofórmico con agua y secar sobre sulfato magnésico, se reduce de volúmen hasta cierto grado y se añade pentano, con lo cual se separa el ácido 2-(p-toliltiometil)-benzoico resultante. Después de recrystalizar a partir de etanol/pentano, el compuesto funde a 130-131°.
5. 2-metil-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona: Se añaden 300 g de pentóxido fosfórico a 207 cc de ácido fosfórico al 85 % a 80-100°, mientras se agita bien. Luego se mantiene la temperatura a 100°.
10. Se añaden 105.0 g de ácido 2-(p-toliltiometil)-benzoico durante el transcurso de 10 minutos al ácido polifosfórico resultante y se agita la mezcla de la reacción durante 75 minutos a 100°. Luego se vierte la mezcla mientras todavía está caliente sobre un kilo de hielo y se diluye con 600 cc de benceno. Después de filtrar a través de tierra de diatomeas altamente purificada, se separa la solución bencénica y se sacude la fase acuosa dos veces, cada vez con 200 cc de benceno.
15. Se extraen los extractos bencénicos combinados -
- 20.
- 25.
- 30.



- tres veces, cada vez con 100 cc de una solución de hidróxido sódico 2N, se lavan con agua hasta neutro y se secan sobre sulfato magnésico. Después de retirar el disolvente en un vacío, se purifica la solución del residuo cristalino en etanol hirviente con carbón animal y se enfría, con lo cual precipita la 2-metil-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona resultante en forma cristalina. Después de recrystalizar a partir de etanol, el compuesto funde a 121-122°.
5. 10.

EJEMPLO 2: 2-metil-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')]6H-dibenzo[b,e]tiepina.

a) 2-metil-11-[1'-dimetilaminopropil-(3')]11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e]tiepina.

15. Se cubren 2.4 g de magnesio, activado con iodo, con un poco de tetrahydrofurano y se añade 0.1 cc de bromuro etilénico. Cuando empieza la reacción se añade una solución de 12.2 g de cloruro 3-dimetilamino-1-propílico en 20 cc de tetrahydrofurano a un ritmo tal que hierva el disolvente. Luego se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante 2 horas. A continuación se añade una solución de 12,0 g de 2-metil-6H-dibenzo b,e tiepin-11-ona en 40 cc de tetrahydrofurano durante un periodo de 30 minutos a esta solución de Grignard y se agita durante otros 10 minutos a esta temperatura. Se procede luego como en el ejemplo 1, a). Después de purificar con carbón animal y recrystalizar a partir de acetona, la 2-metil-11-[1'-dimetila
20. 25. 30.



minopropil-(3') -11-hidroxi-6H-dibenzo b,e tiepi
na funde a 139 - 142°.

b) 2-metil-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')]
-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

5. Se calienta hasta ebullición durante una
hora una solución de 4.0 g de 2-metil-11- 1'-dime
tilaminopropil-(3') -11-hidroxi-6H-dibenzo b,e
tiepina en 40 cc de ácido acético glacial con 16
cc de ácido clorhídrico concentrado. Se procede-

10. de luego como en el ejemplo 1, b). La 2-metil-11-
-[1'-dimetilamino-propilideno-(3')]-6H-dibenzo
[b,e] tiepina oleosa resultante es hecha reaccio-
nar con ácido oxálico etanólico. Después de re -
cristalizar a partir de etanol, el oxalato ácido
15. funde a 189-192°.

EJEMPLO 3: 2-cloro-11-[1'-metil-piperidilideno-
-(4')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

a) 2-cloro-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidro
xi-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

20. Se cubren 2.4 g de magnesio, activado -
con iodo, con un poco de tetrahidrofurano y se -
añade 0.1 cc de bromuro etilénico. Cuando empie-
za la reacción se añade, gota a gota, una solu -
ción de 13,4 g de 1-metil-4-cloro-piperidina en-

25. 20 cc de tetrahidrofurano a un ritmo tal que -
hierva el disolvente. Luego se calienta la mez -
cla de la reacción hasta ebullición durante tres
horas. Se añade una solución de 13.0 g de 2-clo-
ro-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona en 30 cc de te -
30. trahidrofurano durante el transcurso de 30 minu-

20 DIC 1962



tos a 0^o, a esta solución de Grignard y luego se agita durante otros 30 minutos a la misma temperatura. Se procede luego en la forma descrita en el ejemplo 1, a).

5. Después de purificar con carbón animal y recristalizar a partir de acetona, la 2-cloro-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidroxi-6H-dibenzo b,e tiepina resultante funde a 182-184^o.

10. b) 2-cloro-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo b,e tiepina.

- Se calienta hasta ebullición durante 1 hora una solución de 6,0 g de 2-cloro-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina en 60 cc de ácido acético glacial con 18 cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego se procede en la forma descrita en el ejemplo 1, b). Después de recristalizar a partir de acetona, la 2-cloro-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina resultante funde a 161-164^o.

20. La 2-cloro-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona, empleada como material inicial, se produce del modo siguiente.

Ester etílico del ácido 2-(p-clorofeniltiometil)-benzoico:

25. Se añaden 120 g de éster etílico del ácido 2-clorometil-benzoico (punto de ebullición 85-88^o/0.03 mm Hg), gota a gota, a una solución de 88,0 g de p-clorotiofenol, 24,3 g de hidróxido sódico en 145 cc de agua y 540 cc de etanol.

30. Se calienta la mezcla hasta ebullición al refluo

283569



jo durante 75 minutos. Se procede luego en la forma descrita en el ejemplo 1, b). (Producción del material inicial). El éster etílico del ácido 2-(p-clorofeniltiometil)-benzoico destila a 176 -178º bajo una presión de 0,1 mm Hg.

Acido 2-(p-clorofeniltiometil)-benzoico:

Se calienta hasta ebullición durante una hora 139.0 g de éster etílico del ácido 2-(p-clorofeniltiometil)-benzoico en una solución de 21,0 g de hidróxido sódico en 125 cc de agua y 105 cc de etanol. Luego se procede en la forma descrita en el ejemplo 1, b). (Producción del material inicial). Después de recrystalizar a partir de cloroformo/pentano, el ácido funde a 134-135º.

2-cloro-6H-dibenzo[b,e]tiopin-11-ona.

La ciclización de ácido 2-(p-clorofeniltiometil)-benzoico con ácido polifosfórico se lleva a cabo en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b), (Producción del material inicial). Después de recrystalizar a partir de etanol, el compuesto funde a 134-136º.

La ciclización también se puede llevar a cabo con cloruro aluminico en 1,1,2,2-tetracloretano. Se usa el procedimiento siguiente: Se añaden, gota a gota, 48,5 g de cloruro 2-(p-clorofeniltiometil)-benzoico punto de ebullición 178-180º/0,1 mm Hg; producido a partir de ácido 2-(p-clorofeniltiometil)-benzoico y cloruro tionílico a 57,0 g de cloruro aluminico -

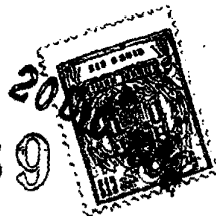


- en 320 cc de 1,1,2,2-tetracloreto durante el -
 transcurso de 1 ½ horas a 90° y se agita durante
 24 horas a la misma temperatura. Luego se retira
 el disolvente por destilación al vacío, se añaden
 5. 500 cc de benceno al residuo y, mientras se
 enfría, se añaden 500 g de hielo con 80 cc de -
 ácido clorhídrico concentrado. Se separa la so-
 lución bencénica y se sacude la fase acuosa con
 otros 200 cc de benceno. Se sacuden los extrac-
 10. tos bencénicos combinados dos veces, cada vez -
 con 100 cc de hidróxido sódico 2N y se lava con
 agua hasta neutro. Después de secar sobre sulfa-
 to magnésico, se separa el benceno por destilao-
 ción. Con fines de purificación se hierve el pro-
 15. ducto en bruto en etanol con carbón animal, se -
 filtra a través de tierra de diatomeas altamente
 purificada y el filtrado se reduce de volúmen -
 hasta cierto punto, con lo cual la 2-cloro-6H-di-
 benzo [b,e] tiepin-11-ona resultante se separa. -
 20. Después de recrystalizar a partir de etanol, el
 compuesto funde a 134-136°.

EJEMPLO 4: 2-cloro-11-[1'-dimetilaminopropilide-
 no-(3')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

- a) 2-cloro-11-[1'-dimetilaminopropil-(3')]-11-hi-
 25. droxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

Se obtiene el compuesto deseado en forma
 análoga a la descrita en el ejemplo 1, a), a par-
 tir de cloruro 3-dimetilamino-1-propílico y 2-clo-
 ro-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona por Grignardiza-
 30. ción y subsiguiente hidrólisis. Después de purifi



car con carbón animal y recristalizar a partir de etanol/pentano, la 2-cloro-11-[1'-dimetilamino-propil-(3')] -11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina funde a 154-155°.

5. b) 2-cloro-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')] - 6H-dibenzo [b,e] tiepina.

Se calienta hasta ebullición una solución de 5,0 g de 2-cloro-11-[1'-dimetilamino-propil-(3')] -11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina en 50 cc de ácido acético glacial con 20 cc de ácido clorhídrico concentrado durante una hora. Se procede a continuación en la forma descrita en el ejemplo 1, b). Se hace reaccionar la 2-cloro-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')] -6H-dibenzo [b,e] tiepina, obtenida en forma de aceite, con ácido oxálico etanólico. Después de recristalizar a partir de etanol, el oxalato ácido funde a 215-216°.

15. EJEMPLO 5: 2-cloro-11-[1'-piperidinopropilideno-(3')] -6H-dibenzo [b,e] tiepina.

20. a) 2-cloro-11-[1'-piperidinopropil-(3')] -11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a), se obtiene el compuesto deseado a partir de cloruro piperidinopropílico y 2-cloro-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona por Grignardización y subsiguiente hidrólisis. Después de purificar con carbón animal y recristalizar a partir de etanol, la 2-cloro-11-[1'-piperidinopropil-(3')] -11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina resultante funde a 195-

30.



1979.

b) 2-cloro-11-[1'-piperidinopropilideno-(3')] -
-6H-dibenzo[b,e]tiepina.

5. Se calienta hasta ebullición durante una hora solución de 4,0 g de 2-cloro-11-[1'-piperidinopropil-(3')] -11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e] tiepina en 40 cc de ácido acético glacial con 16 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se procede a continuación en la forma descrita en el ejemplo 1, b).

10. Después de purificar con carbón animal, la 2-cloro-11-[1'-piperidinopropilideno-(3')] -6H-dibenzo[b,e] tiepina resultante, que forma un aceite, se convierte en el fumarato ácido con ácido fumárico etanólico. Después de recristalizar a partir de etanol, el fumarato ácido funde a 240-245°.

15. EJEMPLO 6: 2-cloro-11-{\beta - [1'-metil-piperidil-(2')-etilideno]} -6H-dibenzo[b,e] -
tiepina.

20. a) 2-cloro-11-{\beta - [1'-metil-piperidil-(2')-etil]} -11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e] tiepina.

25. En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a), se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite a partir de 1-[1'-metil-piperidil-(2')] -2-cloretano y 2-cloro-6H-dibenzo[b,e] tiepin-11-ona, por Grignardización y subsiguiente hidrólisis. Este se purifica cromatográficamente sobre óxido de aluminio y se eluye con benceno.

30.



b) 2-cloro-11- β -[1'-metil-piperidil-(2')-etilideno]} 6H-dibenzo[b,e] tiepina.

Se excinde el agua del compuesto 11-hidroxi en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b). Después de finalizar la preparación, se satura una solución del residuo resultante en 20 cc de etanol con bromuro de hidrógeno y gaseoso, con lo cual se separa el hidrobromuro de

2-cloro-11- β -[1'-metil-piperidil-(2')-etilideno]} -6H-dibenzo[b,e] tiepina en forma cristalina. Después de recristalizar a partir de etanol, el hidrobromuro funde a 245 - 260°.

EJEMPLO 7: 2-metiltio-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')] -6H-dibenzo[b,e] tiepina.

15. a) 2-metiltio-11-[1'-dimetilaminopropil-(3')] -11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e] tiepina.

En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a), se obtiene el compuesto deseado a partir de cloruro 3-dimetilamino-1-propílico y 2-metiltio-6H-dibenzo b,e tiepin-11-ona por Grignardización y subsiguiente hidrólisis. La 2-metiltio-11-[1'-dimetilaminopropil-(3')] -11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e] tiepina resultante funde a 137-138° después de recristalizar de acetona.

25. b) 2-metiltio-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')] -6H-dibenzo[b,e] tiepina.

Se calienta hasta ebullición durante una hora una solución de 4,0 g de 2-metiltio-11-[1'-dimetilaminopropil-(3')] 11-hidroxi-6H-dibenzo



- [b,e]tiepina en 40 cc de ácido acético glacial - con 16 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se - procede luego en la forma descrita en el ejemplo 1, b). La 2-metiltio-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')]6H-dibenzo[b,e]tiepina resultante forma un aceite; este se convierte en el oxalato - ácido con ácido oxálico etanólico. Después de re - cristalizar a partir de etanol, el compuesto fun - de a 180 - 185°.
- 5.
10. La 2-metiltio-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona, empleada como material inicial, se produce del modo siguiente:
- Ester etílico del ácido 2-(p-metiltio-feniltiometil)-benzoico.
15. Se añaden gota a gota 39,7 g de éster - etílico del ácido 2-clorometil-benzoico a una so - lución de 31,2 g de p-metiltio-tiofenol (punto - de ebullición 135°/13 mm Hg), 8,0 g de hidróxido - sódico en 40 cc de agua y 150 cc de etanol. Se -
20. calienta la mezcla hasta ebullición durante una - hora al reflujo. Luego se procede en la forma - descrita en el ejemplo 1, b). (Preparación del - material inicial). El compuesto destila a una - temperatura de baño de 160° bajo una presión de
25. 0.01 mm Hg.
- Acido 2-(p-metiltio-feniltiometil)-benzoico:
- Punto de fusión 135-137° a partir de eta - nol/pentano [producido en forma análoga a la des - crita en el ejemplo 1, b). (Producción del mate - rial inicial) a partir de éster etílico corres -
- 30.

20010



pondiente)

2-metiltio-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona:

Se añaden 100 g de ácido 2-(p-metiltiofeniltiometil)-benzoico a una mezcla de 285 g -

5. de pentóxido fosfórico y 190 cc de ácido fosfórico al 85 % en 2000 cc de tolueno, mientras se agita vigorosamente y a la temperatura de ebullición, al reflujo. Se procede luego en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b). (Producción del material inicial).

10.

Punto de fusión 92-94º a partil de etanol.

EJEMPLO 8: 2-metiltio-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo[b,e]tiepina.

a) 2-metiltio-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e]tiepina.

15.

En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a), se obtiene el compuesto deseado a partir de 1-metil-4-cloro-piperidina y 2-metiltio-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona por Grignardización y subsiguiente hidrólisis. La 2-metiltio-11-[1'-metilpiperidil-(4')]-11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e]tiepina resultante, al cristalizarse a partir de acetona, funde a 178-180º.

20.

b) 2-metiltio-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo[b,e]tiepina.

25.

Se excinde el agua del compuesto 11-hidroxi en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b). La 2-metiltio-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo[b,e]tiepina resultante, que forma un aceite, es triturada con

30.



pentano, con lo cual cristaliza el compuesto.

Punto de fusión 154-155°.

EJEMPLO 9: 2-metoxi-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

5. a) 2-metoxi-11-[1'-dimetilaminopropil-(3')]-11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a), se obtiene el compuesto deseado a partir de cloruro 3-dimetilamino-1-propílico y 2-metoxi-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona por Grignardización y subsiguiente hidrólisis. Punto de fusión 123-125° a partir de acetona.

10.

b) 2-metoxi-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

15.

Se excinde el agua del compuesto 11-hidroxi en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b). Se convierte la 2-metoxi-11-[1'-dimetilaminopropilideno-(3')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina, que forma un aceite, en el oxalato ácido con ácido oxálico etanólico. Después de recristalizar a partir de etanol, el oxalato ácido funde a 187-189°.

20.

La 2-metoxi-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona, empleada como material inicial, se produce del modo siguiente:

25.

Ester etílico del ácido 2-(p-metoxifenil-tiometil)-benzoico.

30.

Se añaden gota a gota 39,7 g de éster etílico del ácido 2-clorometil-benzoico a una solución de 28,0 g de p-metoxi-tiofenol (punto de ebullición 105°/14 mm Hg), 8,0 g de hidróxido sódico



5. en 40 cc de agua y 150 cc de etanol. Se calienta la mezcla hasta ebullición durante una hora al -reflujo; se procede luego en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b), (preparación del -material inicial). El compuesto destila a 175 -180°, bajo una presión de 0.05 mm Hg.

Acido 2-(p-metoxifenil-tiometil)-benzoico:

10. Punto de fusión 124-126° de etanol/pentano (producido del éster etílico correspondiente en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, -b), (Preparación del material inicial).

2-metoxi-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona:

15. Se añaden 100 g de ácido 2-(p-metoxifenil-tiometil)-benzoico a una mezcla de 300 g de pentóxido fosfórico y 200 cc de ácido fosfórico al 85 % en 2000 cc de tolueno, mientras se agita -vigorosamente a la temperatura de ebullición y -al reflujo. Se procede a continuación en forma -análoga a la descrita en el ejemplo 1, b), (Preparación del material inicial). Punto de fusión 94-96°, después de recristalizar a partir de etanol.

EJEMPLO 10: 2-metoxi-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo[b,e]tiepina.

25. a) 2-metoxi-11-[1'-metil-piperidil-(4')]-11-hidroxí-6H-dibenzo[b,e]tiepina.

30. En forma análoga a la descrita en el -ejemplo 1, a), se obtiene el compuesto deseado--a partir de 1-metil-4-cloro-piperidina y 2-metoxi-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona por Grignardiza-



ción y subsiguiente hidrólisis. Punto de fusión 182-185° a partir de acetona.

b) 2-metoxi-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

5. Se excinde el agua del compuesto 11-hidroxi en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b). La 2-metoxi-11-[1'-metil-piperidilideno-(4')]-6H-dibenzo [b,e] tiepina resultante forma un aceite. Se añade pentano, con lo cual cristaliza el compuesto. Punto de fusión 120-121°.

EJEMPLO 11: 2-metoxi-11-{β-[1'-metil-piperidil-(2')-etilideno]}-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

15. a) 2-metoxi-{β-[1'-metil-piperidil-(2')-etil]}-11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

20. En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a), se obtiene el compuesto deseado a partir de 1-[1'-metil-piperidil(2')]-2-cloretano y 2-metoxi-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona por Girgnardización y subsiguiente hidrólisis. Punto de fusión 141 - 142°, a partir de acetona.

b) 2-metoxi-11-{β-[1'-metil-piperidil-(2')-etilideno]}-6H-dibenzo [b,e] tiepina.

25. Se excinde el agua del compuesto 11-hidroxi en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, b). Después de finalizar la preparación, se añaden 10 cc de etanol saturado con cloro de hidrógeno gaseoso a una solución del residuo resultante en 10 cc de etanol. Se reduce la solu-
- 30.



- ción del volumen hasta cierto grado, con lo cual precipita el hidrocioruro de 2-metoxi-11- $\{\beta$ -[1'-metil-piperidil-(2')-etilideno] $\}$ -6H-dibenzo[b,e]tiepina en forma cristalina. Después de recristalizar a partir de etanol/éter, el hidrocioruro funde a 204-211 grados.
5. EJEMPLO 12: 2-cloro-11- $\{\beta$ -[1'-metil-pirrolidil-(2')-etilideno] $\}$ -6H-dibenzo[b,e]tiepina.
10. a) 2-cloro-11- $\{\beta$ -[1'-metil-pirrolidil-(2')-etil] $\}$ -11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e]tiepina.
15. Se cubren 4,2 g de magnesio, activado con iodo, con un poco de tetrahidrofurano y se añaden 0,15 cc de bromuro de etileno. Cuando empieza la reacción se añade una solución de 24,7 g de 1-[1'-metil-pirrolidil-(2')]-2-cloretano en 25 cc de tetrahidrofurano a un ritmo tal que hierva el disolvente. A continuación se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante
20. una hora. Luego se añade una solución de 20,0 g de 2-cloro-6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona (punto de fusión 134-136º) en 60 cc de tetrahidrofurano a 0º durante el transcurso de 15 minutos y se agita la mezcla durante 30 minutos a la misma
25. temperatura. Luego se vierte la mezcla de la reacción dentro de una solución de 135 g de cloruro amónico en 400 cc de agua, se diluye con 300 cc de éter y se filtra a través de tierra de diatomeas altamente purificada. Después de separar la
30. fase etérica, se sacude la parte acuosa con otros



200 cc de éter, se lavan las soluciones etéreas combinadas con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. Se añaden 30 cc de etanol al residuo oleoso, con lo cual empieza a cristalizar la 2-cloro-11- β -[1'-metil-pirrolidil-(2')-etil-]-11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina. El compuesto funde a 130-132° después de recristalizar a partir de etanol.

- 5.
- b) 2-cloro-11- β -[1'-metil-pirrolidil-(2')-etilideno]-6H-dibenzo [b,e] tiepina.
- 10.

Se calienta una solución de 4,0 g de 2-cloro-11- β -[1'-metil-pirrolidil-(2')-etil]-11-hidroxi-6H-dibenzo [b,e] tiepina en 40 cc de ácido acético glacial, con 16 cc de ácido clorhídrico concentrado durante una hora hasta ebullición. Luego se separa el disolvente bajo una presión de 15 mm Hg, se alcaliniza el residuo con hidróxido sódico 2N y se sacude tres veces, cada una con 100 cc de éter. Después de lavar el extracto etérico con agua y secar sobre sulfato magnésico, se retira el disolvente y se hace reacción el residuo oleoso de 2-cloro-11- β -[1'-metil-pirrolidil-(2')-etilideno]-6H-dibenzo [b,e] tiepina con la cantidad calculada de ácido oxálico etanólico. El oxalato ácido funde a 185 - 187° después de recristalizar a partir de etanol.

- 15.
- 20.
- 25.

La producción del material inicial, la 2-cloro-6H-dibenzo [b,e] tiepin-11-ona, está descrita en el ejemplo 3.

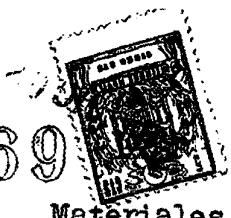
- 30.



Los Ejemplos 13 al 20 han sido compendiados en la Tabla siguiente; en todos estos Ejemplos, el procedimiento es análogo al descrito en el Ejemplo-12.

TABLA I

Ejem plo Nº.	Compuestos de fórmula I	Intermedios de fórmula IV	Materiales Iniciales.
13	2-cloro-11- -[1'-metil-pi- peridil-(3')- -metilideno]- -6H-dibenzo [b,e] tiepina	2-cloro-11-[1'- -metil-piperi- dil-(3')-metil] -11-hidroxi-6H- -dibenzo [b,e] tiepina	1-metil-pipe- ridil-(3)- -clorometano 2-cloro-6H-di- benzo [b,e] tie- pin-11-ona 1)
	Fumarato áci- do p. de fusión 130-135º de etanol	p. de fusión 170-175º de etanol	p. de fusión 134-136º de etanol.
14	2-cloro-11- [1'-piperidi- no-2'-metil- -propilideno- -(3')]-6H-di- benzo [b,e] tie- pina.	2-cloro-11-[1'- -piperidino-2' -metil-propil- -(3')]-11-hi- droxi-6H-diben- zo [b,e] tiepina	1-piperidino -2-metil-3- -cloropropa- no 2-cloro-6H-di- benzo [b,e] tie- pin-11-ona 1)
	Oxalato ácido p. de fusión 211-215º de acetona.	p. de fusión - 163-165º de acetona	p. de fusión 134-136º de etanol
15	2-metil-11- -[1'-metil-pi- peridil-(3')- -metilideno]- -6H-dibenzo [b,e] tiepina	2-metil-11-[1'- -metil-piperi- dil-(3')-metil] -11-hidroxi-6H- -dibenzo [b,e] tiepina.	1-metil-pipe- ridil-(3)- -cloro-meta- no 2-metil-6H-di- benzo [b,e] tie- pin-11-ona 2)
	Fumarato áci- do p. de fusión 215-220º	p. de fusión 157-162º de etanol/pentano	p. de fusión 121/122º de etanol



Ejem plo Nº.	Compuestos de fórmula I	Intermedios de fórmula IV	Materiales Iniciales.
16	2-metil-11- β - [1'-metil-piperi- dil-(2')-etilide no]}-6H-dibenzo (b,e) tiepina	2-metil-11- β -[1'- metil-piperidil -(2')-etil]}-11- hidroxi-6H-di- benzo (b,e) tiepi- na	1-[1'-me - til-piperi dil-(2')]- -2-cloreta no 2-metil-6H-di benzo (b,e) tie pin-11-ona 2)
	Hidrobromuro, p. de fusión 219-225º de acetona	p. de fusión 188-191º de acetona.	p. de fusión 121-122º de etanol
17	2-metil-11- β -[1'- metil-pirrolidil -(2')-etilideno]}- -6H-dibenzo (b,e) tiepina	2-metil-11- β -[1'- metil-pirrolidil -(2')-etil]}-11- hidroxi-6H- -dibenzo (b,e) tie pina	1-[1'-me - til-pirro- lidil(2')] -2-cloreta no 2-metil-6H-di benzo (b,e) tie- pin-11-ona 2)
	Oxalato ácido p. de fusión 170-175º de etanol	p. de fusión 138-145º de etanol	p. de fusión 121-122º de etanol
18	2-metoxi-11-[1'- -metil-piperidil -(3')-metilide no]}-6H-dibenzo (b,e) tiepina	2-metoxi-11-[1'- -metil-piperidil -(3')-metil]-11- -hidroxi-6H-di- benzo (b,e) tiepi- na	1-metil-pi peridil- -(3)-cloro -metano 2-metoxi-6H-di benzo (b,e) tie- pin-11-ona 4)
	Fumarato ácido p. de fusión 200-207º de etanol	p. de fusión 175-180º de etanol	p. de fusión 94-96º de etanol
19	2-metiltio-11- β -[1'-metil-pi peridil-(2')-eti lideno]}-6H-di- benzo (b,e) tiepi na	2-metiltio-11- β -[1'-metil-pi peridil-(2')- -etil]}-11-hidro xi-6H-dibenzo (b,e) tiepina.	1-[1'-me - til-piperi dil(2')]- -2-cloreta no 2-metiltio-6H- -dibenzo (b,e) tiepin-11-ona 3)
	Hidrobromuro, p. de fusión 260-264º	p. de fusión 132-133º de acetona 5)	p. de fusión 92-94º de etanol

20010
283569



Ejem plo Nº	Compuestos de fórmula I	Intermedios de fórmula IV	Materiales Iniciales.
20	2-metiltio-11- -[1'-morfolino- -2'-metil-propilideno-(3')]-6H -dibenzo [b,e]	2-metiltio-11- -[1'-morfolino- -2'-metil-propil-(3')]-11-hi droxi-6H-dibenzo [b,e]	1-morfolino- -2-metil-3- -cloropropano.
5.	tiepina	tiepina	3)
	fumarato ácido p. de fusión 156-160º de etanol	p. de fusión 184-190º de acetona	p. de fusión 92-94º de eta nol

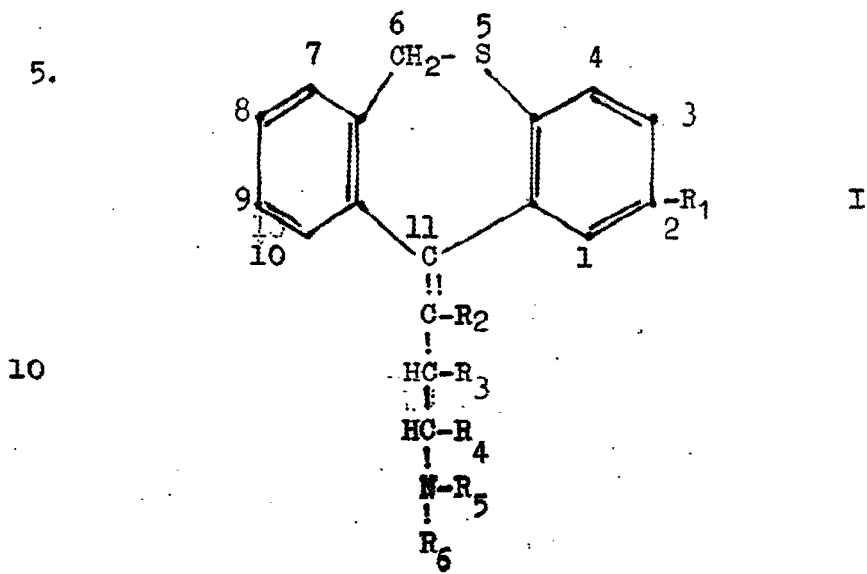
- 1) Producción, Ejemplo 3. 2) Producción, Ejemplo 1. 3) Producción, Ejemplo 7. 4) Producción, Ejemplo 9. 5) El compuesto se purifica sobre Al₂O₃ antes de recristalizar.

NOTA

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 corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza, con fechas 21 de diciembre de 1961 y 11 de abril de 1962 bajo los números 14762/61 y 4431/62, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años, en España "Procedimiento para la obtención de derivados de 6H-dibenzo [b,e] tiepina", caracterizándose por lo siguiente:



1ª. "Procedimiento para la obtención de derivados de 6H-dibenzo [b,e] tiepina" de fórmula general I

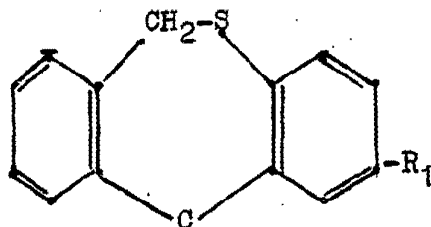


15. en la que R_1 representa un átomo halógeno, un radical alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) o alquiltio (C_1-C_3), y R_2 y R_4 representa un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y cada uno de R_5 y
20. R_6 representa un radical metilo o ambos, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, representan un radical pirrolidilo, piperidilo o morfolilo, o R_6 representa un radical metilo, y R_5 junto con uno de R_2 , R_3 y R_4 representa un radical al-
25. quileno de cadena lineal teniendo de dos a cuatro átomos de carbono, cada uno de los dos sustituyentes restantes de R_2 , R_3 y R_4 siendo un átomo de hidrógeno, con la condición de que el heterociclo resultante debe ser un radical N-metil-pirrolidilo o N-metil-piperidilo, y sus sales de -
- 30.



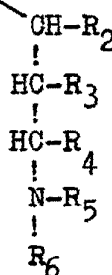
adición con ácidos, caracterizado porque se trata un derivado de 11-hidroxi-6H-dibenzo[b,e]tiepina de fórmula general IV

5.



IV

10.



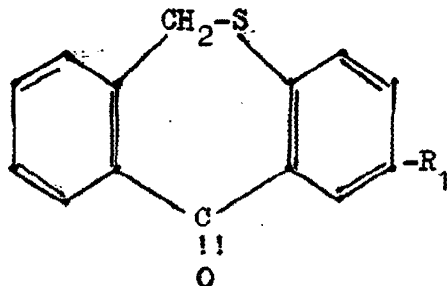
15.

en la que R₁ a R₆ tienen los respectivos significados anteriores, con un agente para excindir agua y, cuando se requiere una sal de adición con ácidos, se salifica el compuesto I resultante con un ácido orgánico o inorgánico.

20.

2ª. Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, en el que se produce el compuesto de fórmula IV haciendo reaccionar un derivado de 6H-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona de fórmula general II

25.

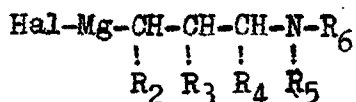


II



283569

en la que R₁ tiene el significado anterior, con un compuesto magnésico de fórmula general III



5. en la que R₂ a R₆ tienen los respectivos significados anteriores y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo, e hidrolizando el producto resultante.

10. 3^a. "Procedimiento para la obtención de derivados de 6H-dibenzo [b,e] tiepina" tal y como queda sustancialmente descrita en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 DIC 1962

SANCOZ, A.G.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MOSES