



MAY. 1964 299449

299449

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TIEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

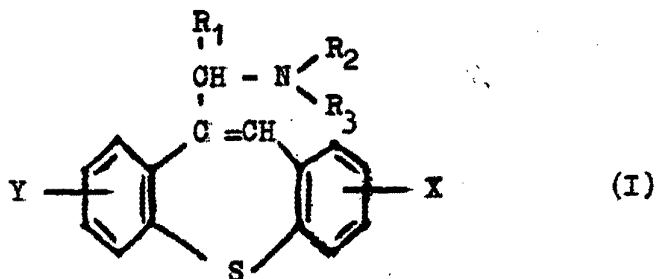
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados tiepínicos con propiedades farmacológicas valiosas, así como a los compuestos obtenibles con ello.

5. Compuestos de la fórmula general I,

299449



5.



10.

en la que

X e Y significan independientemente entre sí hidrógeno, átomos de cloro o bromo,

radicales alquilo o alcoxi inferiores,

R₁ significa hidrógeno o el radical metilo,

15.

R₂ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

R₃ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, o

20.

R₂ y R₃ forman junto con el nitrógeno adyacente y eventualmente bajo inclusión de oxígeno bien lazado, el grupo imino o un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanciloxialquilimino inferior como eslabón del anillo de un radical heterocíclico saturado con 5-7 eslabones de anillo,

25.

no han llegado a ser hasta el presente conocidos. Como se ha hallado actualmente, estos compuestos y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas

299449



5. farmacológicamente, especialmente de actividad adrenolítica y de amortiguación central, como por ejemplo sedativa y potenciadora anestésica. Se pueden utilizar oralmente o también parentéricamente en forma de soluciones acuosas de sus sales. También se pueden combinar, en caso deseado, con otros fármacos, por ejemplo con antidepresivos.

10. En los compuestos de la fórmula general I, X es por ejemplo, hidrógeno, cloro o bromo, de preferencia en posición 2 ó 3, e Y es hidrógeno, cloro o bromo, de preferencia en posición 7 ó 8. Además X e Y pueden significar, por ejemplo grupos metilo o metoxi en posición 2 ó 3, o bien 7 ó 8; R₂, además de hidrógeno, es por ejemplo un radical metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y R₃ es hidrógeno o uno de los radicales alquilo citados para R₂.

15. Los radicales R₂ y R₃ enlazados entre sí, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno adyacente, por ejemplo el radical

- 1-pirrolidinilo,
- piperidina,
- 20. hexametenimino,
- morfolino,
- 1-piperazinilo,
- 4-metil-1-piperazinilo,
- 4-(beta-hidroxi-etil)-1-piperazinilo,
- 25. 4-(beta-acetoxi-etil)-1-piperazinilo,
- 4-(beta-pivatoiloxi-etil)-1-piperacinilo, o
- 4-metil-1-homopiperacinilo.

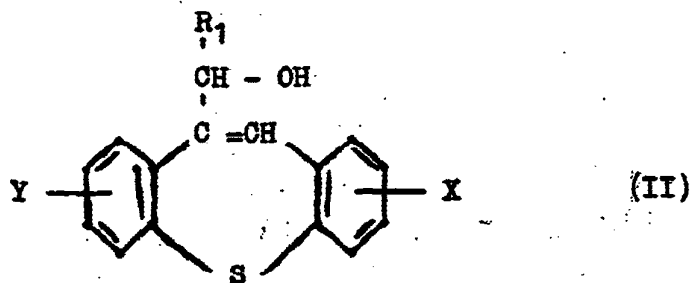
30. Para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un éster capaz de reaccionar de un compuesto hidroxilo de la fórmula gene-



299449

ral

5.



10.

en la que

R_1 , X e Y tienen la significación arriba indicada,

con un compuesto de la fórmula general III

15.



en la que

20.

R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada, o con un compuesto metálico de un derivado N-acilo de una alquilamina inferior, en caso necesario se somete el producto reaccional a una hidrólisis para desdoblamiento de un radical acilo enlazado eventualmente en un átomo de

25.

nitrógeno de la cadena lateral, en caso deseado se trata un compuesto de la fórmula general I con el grupo imino como eslabón del anillo con un óxido de alquileo inferior, con un monoéster apto para reaccionar de un alcandiol inferior o con un éster apto para reaccionar de un alcanciloxi-



299449

alcanol inferior, en caso deseado se acila un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo hidroxialquilimino inferior como eslabón del anillo, para llegar a un compuesto tal con un grupo alcanciloxialquilimino inferior y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal.

5,

Como ésteres aptos para reaccionar, de compuestos hidroxilo de la fórmula general II pueden entrar en consideración los haluros, especialmente los bromuros. Además tales derivados se presentan en los ésteres de ácido sulfónico, como por ejemplo tosilésteres o mesilésteres.

10.

Además, en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I puede transformarse con los radicales alquilo inferiores R_2 y R_3 o con un radical alquilimino inferior como eslabón del anillo del radical heterocíclico formado por R_2 , R_3 y el nitrógeno adyacente en un compuesto, en el que uno de los dos símbolos R_2 o R_3 significa un radical alquilo inferior, el otro significa un átomo de hidrógeno, o bien contiene un grupo imino como eslabón del anillo, al hacer actuar sobre el primer compuesto un haluro o anhídrido de ácido orgánico, como por ejemplo un cloruro de éster de ácido carbónico (éster de ácido fórmico) o un haluro de ácido carboxílico, como bromuro acetílico o cloruro de benzoilo o fosgeno y el compuesto obtenido se hidroliza como eslabón del anillo con un radical acilo orgánico, por ejemplo un radical alcóxicarbonilo, el radical acetilo o el radical benzoilo, o con el radical clorocarbonilo, en lugar de R_2 o R_3 o bien con un grupo acilimino.

15.

20.

25.

30.

Las reacciones de los compuestos de la fórmula ge-



299449

- neral II con aminas de la fórmula general III se efectúa por ejemplo en disolventes inertes, como por ejemplo benceno, alcanoles o alcanonas inferiores o también en agua, para lo cual puede utilizarse un exceso de amina como agente fijador de ácido y eventualmente también como medio de reacción único. Según cada una de las significaciones de R_1 , R_2 y R_3 , la reacción es más o menos exotérmica, se completa en caso necesario por calentamiento de la mezcla reaccional. Los compuestos de la fórmula general II pueden hacerse reaccionar, por ejemplo con
5. dimetilamina,
metilamina,
dietilamina,
di-n-propilamina,
 10. amoniaco,
metilamina,
etilemina,
dietanolamina,
n-propilemina,
 15. isopropilamina,
n-butilamina,
isobutilamina,
pirrolidina,
piperidina,
 20. hexametenimina,
morfolina,
1-metilpiperazina,
1-(beta-hidroxi-etil)-piperazina,
1-(beta-acetoxi-etil)-piperazina,
 25. 1-(beta-feniloiloxi-etil)-piperazina o
 - 30.



299449

1-metil-homo-piperazina.

5. La reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto metálico de un N-acilderivado de una alquilamina inferior, por ejemplo con el compuesto de sodio de una N-formil- ó N-alcoxicarbonil-alquilamina inferior, se efectúa bajo condiciones exentas de agua y en caliente, por ejemplo en un disolvente orgánico inerte, como benceno o toluol. El desdoblamiento del radical acilo enlazado en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, existente en el producto reaccional, se efectúa, por ejemplo
10. mediante tratamiento del producto del procedimiento con un hidróxido alcalinometálico a temperatura elevada o en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición conteniendo grupos hidroxilo, como por ejemplo etilenglicol o dietilenglicol o uno de sus ésteres monoalquílicos inferiores o también en un alcohol inferior, en este último caso de preferencia en recipiente cerrado. Además, la hidrólisis se puede efectuar asimismo, por ejemplo mediante ebullición con ácido clorhídrico alcohólico.
- 15.
20. Cuando en compuestos de la fórmula general I, R_2 y R_3 forman junto con el nitrógeno adyacente y un grupo imino un radical heterocíclico, se trata de preferencia del radical 1-piperazinilo o 1-homopiperazinilo. Tales compuestos se hacen reaccionar para la introducción
25. de un radical hidroxialquilo o alcoiloalquilo inferior en el grupo imino libre, es decir, por ejemplo en la posición 4 del anillo de piperazina o bien homopiperazina, por ejemplo con beta-bromoetanol, beta-(p-toluol-sulfonilo)-etanol, acetato de (beta-bromo-etilo) en presencia
30. de un agente fijador de ácido adecuado como por ejemplo

299449



carbonato potásico o carbonato sódico en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo benceno, toluol, acetona o butanona, o se trata con óxido de etileno u óxido de propileno en un disolvente inerte orgánico.

5. La acilación de 10- o bien 11-(4'-hidroxialquil-1'-piperazinil-metil)-, 10- o bien 11-[4'-hidroxialquil-1'-piperazinil)-etil]-dibenzo[b,f]tiepinas o de los compuestos homopiperazinfílicos correspondientes se efectúa, por ejemplo mediante calentamiento de estas materias en el anhídrido de un ácido aloalino inferior, como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico o el ácido pivalínico, o mediante tratamiento con los haluros de ácido correspondientes en una base de nitrógeno terciaria, como piridina o sus homólogos o mediante reacción del compuesto de sodio correspondiente con un cloruro de ácido.
- 10.
- 15.

20. Para la transformación de los compuestos de la fórmula general I con un radical alquilo inferior R_2 ó R_3 o un grupo alquilimino inferior como eslabón de anillo en tales compuestos con un átomo de hidrógeno como R_2 ó R_3 o bien el grupo imino libre como eslabón de anillo, se hace reaccionar a temperatura ambiente o a temperatura elevada a estos con haluros de ácidos orgánicos, por ejemplo con metiléster o etiléster de ácido clorofórmico, cloruro de benzilo, bromuro de acetilo o cianuro de bromo o con anhídrido, en especial anhídrido acético, o con fosgeno en ausencia o presencia de un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo benceno, toluol, éter dietílico, éter diisopropílico o tetrahidrofurano. Los haluros o anhídridos de ácido pueden utilizarse en dosis
- 25.
- 30.

299449



equimolares o especialmente asimismo en un exceso importante al existir un átomo de nitrógeno único en la cadena lateral, y en este caso se utiliza asimismo como medio reaccional único.

5. Para unir los componentes de reacción ya se efectúa a menudo la reacción bajo desarrollo de calor y liberación de un haluro alquílico inferior. La hidrólisis de los compuestos N-acílicos originados se efectúa, por ejemplo bajo las condiciones de reacción arriba indicadas ulteriormente para el desdoblamiento de un radical N-acílico de la cadena lateral.
- 10.

Los materiales de partida de la fórmula general II son obtenibles por ejemplo, partiendo de la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, que puede sustituir correspondientemente la definición de X e Y. Tales compuestos se alquilan

15. en posición 11, por ejemplo mediante yoduro de metilo o yoduro de etilo en un disolvente inerte adecuado, como toluol, en presencia de un agente de condensación básico, como por ejemplo amida sódica. Los productos de condensación se reducen en posición 10 en éter, por ejemplo mediante hidruro de litio-aluminio y los compuestos 10-hidroxi obtenidos se transforman en los compuestos 10-cloro correspondientes, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de tionilo en presencia de un agente fijador de ácido clorhídrico, como piridina y un disolvente inerte, como benceno. Finalmente se desdobla ácido clorhídrico, por
25. ejemplo mediante tercibutilato potásico en un disolvente inerte, como toluol y el radical alquílico se broma en posición 10 con N-bromo-succinimida en un disolvente, como por ejemplo tetracloruro de carbono. Otros derivados funcionales según la invención, de los compuestos hidroxilo
- 30.

299449



de la fórmula general II con accesibles en forma de por sí conocida.

5. Con ácidos inorgánicos y orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico, los nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales, que en parte son solubles en agua.

10. Los compuestos siguientes explican la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no muestran los mismos formas únicas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

20. a) Se añade gota a gota a una solución de 22,6 g de dibenzo- $\left[5, f\right]$ -tiepin-10(11H)-ona de punto de fusión 68° en 220 cc de benceno absoluto, en el término de 15 minutos, una suspensión de 4,3 g de amida sódica en 12,6 cc de toluol absoluto a 50-60° y la mezcla reaccional se hierva a continuación a reflujo durante 2 horas. Después se enfría a 45° y se adicionan 20 g de yoduro de metilo, con lo que se mantiene la temperatura reaccional entre 40° y 45°. Luego se agita la mezcla reaccional durante 20 horas a esta temperatura, y después se introducen de nuevo 5 g de yoduro de metilo. La temperatura se mantiene nueva-

299449



- mente bajo agitación de 40-45°, hasta que la solución reacciona neutra, lo que precisa de 24-36 horas. Tras el enfriado de la mezcla reaccional se trata con agua, se separa la fase orgánica, esta se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Luego se evapora el disolvente y el
5. residuo se destila al alto vacío, con lo que se obtiene la 11-metil-dibenzo- $\sqrt{b, f}$ tiepin-10(11H)-ona, de punto de ebullición_{0,002}: 148-150° (punto de fusión 62-64°).
- b) Una solución de 20 g de 11-metil-dibenzo $\sqrt{b, f}$
10. tiepin-10(11H)-ona en 50 cc de éter absoluto se instala gota a gota en el término de una hora a una suspensión de 2,4 g de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de éter absoluto. Luego se hierve a reflujo la mezcla reaccional
15. durante 6 horas. Tras el enfriado se trata cuidadosamente con agua, la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El residuo suministra en la destilación al alto vacío, el
- 11-metil-10, 11-dihidro-dibenzo $\sqrt{b, f}$ tiepin-10-ol, punto de ebullición_{0,05}: 142-144°.
- c) A una solución de 16,5 g de 11-metil-10, 11-
20. dihidro-dibenzo $\sqrt{b, f}$ tiepin-10-ol en 180 cc de benceno absoluto y 19 cc de piridina absoluta se instala gota a gota bajo fuerte agitación en el término de media hora, una solución de 5,1 cc de cloruro de tionilo en 70 cc de benceno
25. absoluto, con lo que se aumenta la temperatura reaccional a 30°. Después se agita la mezcla reaccional durante 4 horas a una temperatura de 40-50°, se enfría y se decanta la solución reaccional de clorhidrato de piridina precipitada. Luego se lava dos veces con ácido sulfúrico diluido y a
30. continuación se lava con agua, se seca sobre sulfato só-

299449



dico, el disolvente se evapora y el residuo se destila al alto vacío. Se obtiene la 10-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición_{0,05}: 140°. Si se añade éter al destilado, se obtiene el trans-compuesto puro de punto de fusión 118-119°.

5.

d) 9 g de 10-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina se disuelven en una solución de 4,7 g de tercibutilato potásico en 100 cc de toluol absoluto y se hierve a reflujo durante 16 horas. La fase orgánica tras el enfriado, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. El residuo se destila al alto vacío, con lo que pasa en la destilación a una presión de 0,001 torr a 114°, la 10-metil-dibenzo[b,f]tiepina; punto de fusión 51-52°.

10.

e) 6,1 g de 10-metil-dibenzo[b,f]tiepina se disuelven en 60 cc de tetracloruro de carbono y se tratan con 5 g de N-bromo-succinimida. La mezcla reaccional se calienta hasta ebullición bajo agitación y se expone fuertemente a dos lámparas de 200 vatios o a una lámpara de ultravioletas. Se mantiene en ebullición hasta que toda la succinimida flota sobre la solución, lo que absorbe aproximadamente 2 horas. Después se enfría y se succiona la succinimida, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora totalmente en el evaporador rotativo. La 10-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina oleosa que permanece se elabora ulteriormente como producto bruto. El compuesto puro funde a 83-85°.

15.

20.

25.

f) La 10-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina bruta, obtenida en e) se disuelve en 25 cc de benceno absoluto y se introduce en una solución de 5 g de dimetilamina en

30.



33449

- 50 cc de benceno absoluto. La mezcla reaccional se mantiene durante 1 hora a 50-60°. Luego, la fase orgánica se lava a fondo con agua, se seca sobre potasa y se evapora el disolvente. El residuo se trata con éter de petróleo, después de lo cual se separa por cristalización la 10-dimetil-aminometil-dibenzo[b,f]tiepina. La sustancia, tras recristalizar en éter de petróleo, funde a 114-116°. En una forma análoga se obtiene como aceite, por ejemplo la
5. 10-(1'-pirrolidinilmetil)-dibenzo[b,f]tiepina, del que puede prepararse con ácido clorhídrico alcohólico el clorhidrato de 10-(1'-pirrolidinilmetil)-dibenzo[b,f]tiepina que tras recristalizar en etanol absoluto, funde a 37°.
- g) En forma análoga al ejemplo 1 f) se obtiene la 10-monometilaminometil-dibenzo[b,f]tiepina, al utilizar monometilamina en lugar de dimetilamina en la 10-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina bruta, cuyo clorhidrato funde a 234-237°.
15. Bajo utilización de las bases correspondientes se obtienen asimismo en forma análoga:
- h) La 10-[(4'-beta-hidroxi-etil-1'-piperazinil)-metil]-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión del clorhidrato 235-242°.
- 1) La 10-[(4'-beta-pivaloiloxietil-1'-piperazinil)-metil]-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión del clorhidrato 199-200°.
25. k) La 10-[(4'-metil-1'-piperazinil)-metil]-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión del diclorhidrato 225-228°.
- l) La 10-aminometil-dibenzo[b,f]tiepina, cuyo clorhidrato conteniendo agua de cristalización, funde a 228-231°.
- 30.



290449

EJEMPLO 2.

- Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepina-10(11H)-ona se prepara la 2-cloro-dibenzo[b,f]tiepina-10(11H)-ona de punto de fusión 141^o. De allí se preparan, por ejemplo sobre los productos intermedios 2-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepina-10(11H)-ona, punto de fusión 125-128^o (en etanol), 2-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol (producto bruto), 2,10-dicloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina (producto bruto), 2-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 78^o (en pentano), 2-cloro-11-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 114^o (en éter - éter de petróleo), los productos finales
- a) 2-cloro-11-dimetilaminoetil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 116^o (en éter de petróleo) y
 - b) 2-cloro-11-(4'-metil-1'-piperazinil-metil)-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 111-112^o (en éter de petróleo).

20. EJEMPLO 3.

- Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona se prepara la 8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, que recristaliza en éter, funde a 119-120^o. De allí se obtienen, por ejemplo sobre la o-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión 113^o (en etanol) 8-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol (producto bruto), 2-cloro-10-metil-dibenzo[b,f]tiepina,



299449

punto de fusión 68° (en pentano), 2-cloro-10-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 111-112° (en bencina),

los producto finales

- 5. a) 1-cloro-10-dimetilaminometil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 76-77° (en éter de petróleo) y
b) 2-cloro-10-piperidino-metil-dibenzo[b,f]tiepina, de punto de fusión 118° (en bencina).

10.

E J E M P L O 4.

Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona

se prepara la 2-metoxi-dibenzo[b,f]tiepina de punto de fusión 131,5°. De allí, por ejemplo sobre los productos

15.

intermedios 2-metoxi-11-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición 166-169°/0,02 torr., 2-metoxi-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol, punto de fusión 167,5°, 2-metoxi-10-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 80°, 2-metoxi-11-

20.

metil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición 153-155°/0,01 Torr., 2-metoxi-11-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina (producto bruto), se prepara el producto final 2-metoxi-11-dimetilaminometil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición 151°/0,01 Torr., punto de fusión 92,5°. El clorhidrato de este producto final funde a 230-231° (descomposición parcial).

25.



200449

EJEMPLO 5.

Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona se prepara la 8-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona de punto de fusión 65-68° (en etanol). De allí, por ejem-

- 5. plo sobre los productos intermedios o,11-dimetil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición 148-151°/0,06 torr., o,11-dimetil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol (producto bruto), 2,10-dimetil-11-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición 138-141°/0,05 torr.,
- 10. 2,10-dimetil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición 125-128°/0,01 torr., 2-metil-10-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina (producto bruto), se prepara el producto final 2-metil-10-dimetilaminometil-dibenzo[b,f]tiepina punto de fusión 245-248°.

15.

EJEMPLO 6.

Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepine10(11H)-ona se prepara la 3-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona de punto de fusión 143°. De allí, por ejemplo sobre los

- 20. productos intermedios 3-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión 94°, 3-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol (producto bruto), 3,10-dicloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina (producto bruto),
- 25. 3-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición 140°/0,001 torr., 3-cloro-11-bromometil-dibenzo[b,f]tiepina, punto de fusión 118°, se preparan los productos finales



298449

a) 3-cloro-11-dimetilaminometil-dibenzo**[b, f]**tiepina, punto de fusión 70°, así como

b) 3-cloro-11-(1'-pirrolidinilmetil)-dibenzo**[b, f]**tiepina, punto de ebullición 172-175°/0,001 torr., punto de fusión del clorhidrato 265-268° (descomposición).

5.

E J E M P L O 7.

Si se procede en forma análoga al ejemplo 1 a), utilizando la dosis equimolecular de yoduro etílico en lugar

10.

de yoduro metílico, se llega a la 11-etil-dibenzo**[b, f]**tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición 152-154°/0,005 torr. De

allí, por ejemplo sobre los productos intermedios 11-etil-

10,11-dihidro-dibenzo**[b, f]**-tiepin-10-ol, punto de ebullición

163-165°/0,005 torr., 11-etil-10-cloro-10,11-dihidro-

15.

dibenzo**[b, f]**tiepina, punto de fusión 68° (en pentano),

10-etil-dibenzo**[b, f]**tiepina, punto de ebullición 131°/

0,015 torr., 10-(alfa-bromoetil)-dibenzo**[b, f]**tiepina (producto bruto), se obtienen los productos finales siguientes:

a) 10-(alfa-dimetilaminoetil)-dibenzo**[b, f]**tiepina, punto

20.

de ebullición 160°/0,012 torr., así como

b) 10-(alfa-monometilaminoetil)-dibenzo**[b, f]**tiepina, cuyo clorhidrato funde a 251-252°.

= . =

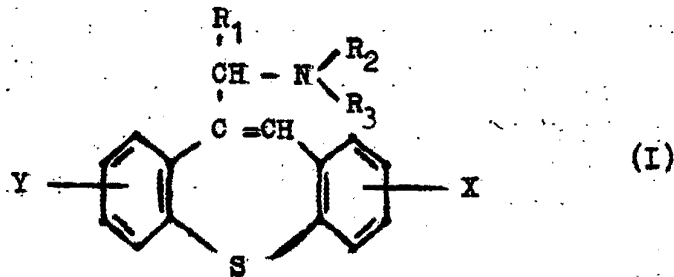


299449

NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 5649/63, depositada el 4 de Mayo de 1.963.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiepina, de la fórmula general I



- 15. en la que

X e Y significa independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de cloro o de bromo, radicales alquilo o alcoxi inferiores,

20. R₁ significa hidrógeno o el radical metilo,

R₂ significa hidrógeno o un radical alquilo, inferior,

R₃ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, o



299449

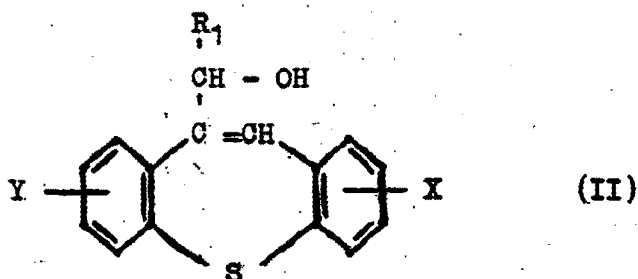
5.

R₂ y R₃ forman junto con el nitrógeno adyacente y eventualmente bajo inclusión de oxígeno bien ligado, el grupo imino o un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanoiloxialquilimino inferior como eslabón de anillo de un radical heterocíclico saturado con 5-7 eslabones de anillo,

10.

y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un éster capaz de reaccionar, de un compuesto hidroxilo de la fórmula general II,

15.



20.

en la que

R₁, X e Y tienen la significación arriba indicada,

con un compuesto de la fórmula general III

25.





299449

en la que

R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada,

o con un compuesto metálico de un derivado N-acilo de una alquilamina inferior, en caso necesario se somete el pro-

5. ducto reaccional a una hidrólisis para desdoblamiento de un radical acilo enlazado eventualmente en un átomo de nitrógeno de la cadena lateral, en caso deseado se trata un compuesto de la fórmula general I con el grupo imino como eslabón de anillo, con un óxido de alquileo inferior, con

10. un monoéster apto para reaccionar de un alcandiol inferior, o con un éster apto para reaccionar de un alcanciloxialcohol inferior, en caso deseado se acila un compuesto de la fórmula general I con un grupo hidroxialquilimino inferior como eslabón de anillo, para llegar a un compues-

15. to tal con un grupo alcanciloxialquilimino inferior y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I se transforma en un ácido inorgánico u orgánico en una sal.

20. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque sobre un compuesto de la fórmula general I con radicales alquilo inferiores R_2 y R_3 o con un grupo alquilimino inferior como eslabón de anillo del radical heterocíclico formado mediante R_2 , R_3 y el nitrógeno adyacente se hace actuar un haluro o anhídrido de ácido orgánico o fosgeno y el compuesto obtenido, que contiene un radical acilo como eslabón de anillo, en lugar de R_2 o R_3 o bien un grupo acilimino, se hidroliza para llegar a compuestos de la fórmula general I, en los que uno de los
25. dos símbolos R_2 , R_3 significa un átomo de hidrógeno, el

299449



otro un radical alquilo inferior, o porque contiene un grupo imino, como eslabón de anillo, del radical heterocíclico formado mediante R_2 , R_3 y el nitrógeno adyacente.

5. 31 Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiuna hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Mayo de 1.964

10. J.R. GEIGY A.G.

pp a.

JAIME ISERN

p. p.