

Case 1841



3 0 1 7 1 3

P
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., residente
en BASILEA (Suiza).

= . =

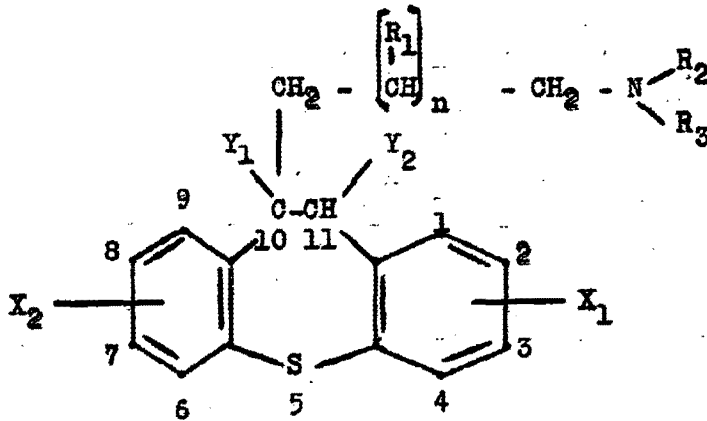
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos deriva-
dos de tiepina con propiedades valiosas farmacológica-
mente, al procedimiento para su preparación así como a
ciertos nuevos materiales de partida.

5. Hasta ahora no eran conocidos los compuestos de
la fórmula general I



301713



en la que

X_1 y X_2 significan independientemente entre si hidrógeno, átomos de cloro o de bromo,

Y_1 por sí sola, significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

5.

Y_2 por sí sola, significa hidrógeno, o

Y_1 e Y_2 significan juntas un enlace adicional,

R_1 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

10.

R_2 significa un radical hidrocarburo, alifático saturado, inferior,

R_3 significa hidrógeno o un radical hidrocarburo alifático saturado, inferior, o



301713

5. R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, eventualmente bajo inclusión de oxígeno bivalente, el grupo imino o un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanoiloxialquilimino inferior, como eslabon del anillo, forman un radical heterocíclico, y

n significa 0 o 1.

10. Como ahora se ha hallado, tales compuestos y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad histaminantagónica y adrenolítica. Pueden utilizarse oral o también parentéricamente en forma de soluciones acuosas de sus sales, por ejemplo para tratamiento de alergias, y en caso deseado se combinan con otros fármacos,
15. por ejemplo con antidepresivos.

20. En los compuestos de la fórmula general I, puede significar Y_1 por sí sola, por ejemplo hidrógeno, el grupo metilo, etilo o propilo. R_1 es por ejemplo hidrógeno, el grupo metilo o etilo, R_2 el grupo metilo, etilo n-propilo, isopropilo o n-butilo, y R_3 hidrógeno o uno de los grupos citados para R_2 . Junto con el átomo de nitrógeno adyacente, R_2 y R_3 pueden formar, por ejemplo el radical

1-pirrolidinilo,
piperidino,

301713



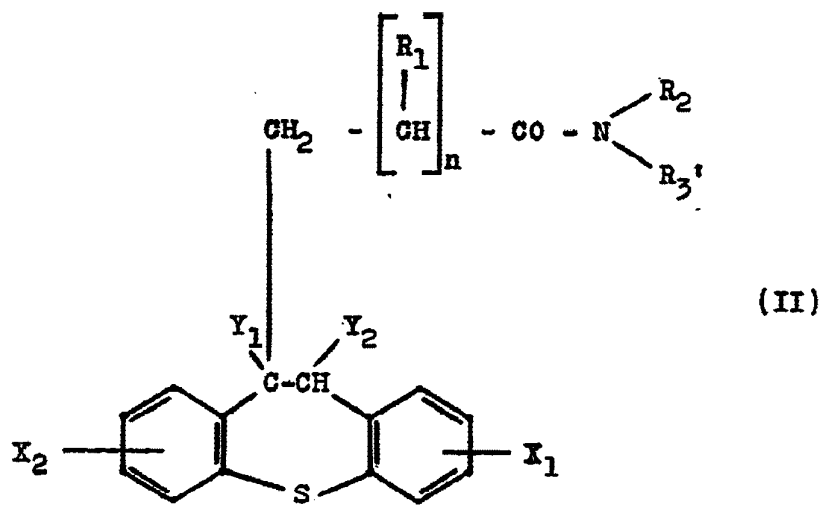
- hexametenimino,
morfolino,
1-piperazinilo,
4-metil-1-piperazinilo,
5. 4-(beta-hidroxi-etil)-1-piperazinilo,
4-(beta-acetoxi-etil)-1-piperazinilo, o
4-metil-1-homopiperazinilo.

- Para el nomenclater de los compuestos de la fórmula general I es de advertir, que se numera primero aquel núcleo de benceno, que es vecino de la cadena lateral básica, es decir se señala con 1-4 en vez de 9-6 al adelantar en el alfabeto el tipo inicial del sustituyente situado dentro de X_2 , no solo el de la cadena lateral básica sustituida, sino también eventualmente el sustituyente X_1 e Y_1 (se fija se o bien a igual a e). Lo mismo vale para ciertas materias de partida, a menos que su designación contenga un sufijo, según el cual se ha de dirigir la numeración.
- 10.
- 15.

- Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se reduce un compuesto de la fórmula general II
- 20.



5.



10.

en la que

15.

R_3' significa hidrógeno, o un radical hidrocarburo alifático saturado, inferior, que junto con el radical hidrocarburo R_2 alifático saturado inferior y el átomo de nitrógeno adyacente y eventualmente bajo inclusión de oxígeno bivalente, el grupo iminó, o un grupo alquilimino inferior, como eslabón del anillo, puede formar un radical heterocíclico, y

20.

X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_1 y n , tienen la significación arriba indicada,

25.

mediante un hidruro complejo, en especial hidruro de litio-aluminio, en un disolvente orgánico, por ejemplo un fluido de la clase éter, como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahydrofurano, o dioxano, en caso deseado se trata un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo imino, como eslabón del anillo, entre R_2 y



301713

- R_3 , con un óxido de alquileo inferior, con un mono-éster capaz de reaccionar de un alcandiol inferior o con un éster capaz de reaccionar de un alcanoiloxialcohol inferior, en caso deseado se acila un compuesto con un grupo hidroxialquilimino inferior, como eslabón del anillo, entre R_2 y R_3 para llegar a uno de tales compuestos con un grupo alcanoiloxialquilimino inferior y en caso deseado se transforma en una sal, un compuesto de la fórmula general I con un ácido inorgánico u orgánico. La reducción de los compuestos de la fórmula general II puede efectuarse a temperatura ambiente o a temperatura módicamente elevada.
- 5.
- 10.

- Cuando en compuestos de la fórmula general I, R_2 y R_3 forman un radical heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y un grupo imino, entonces se trata de preferencia del radical 1-piperazinimo o 1-homopiperazinilo. Tales compuestos para la introducción de un radical hidroxialquilo o alcanoiloxialquilo inferior en el grupo imino libre, es decir, por ejemplo en la posición 4, del anillo de piperazina o bien de homopiperazina, se hacen reaccionar en un disolvente orgánico, como por ejemplo benceno, toluol, acetona o butanona, con ésteres capaces de reacción como beta-bromoetanol, beta-(p-toluolsulfonilo)-etanol, (beta-bromoetil)-acetato en presencia de un agente ligador de ácido adecuado, como por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico, o se trata con óxido de etileno u óxido de propileno en un disolvente orgánico.
- 15.
- 20.
- 25.

La acilación de 10- o bien 11-[beta-(4'-hidro-



301713

- rialquil-1'-piperazinil)-etil]-, 10- o bien 11-[gamma-(4'-hidroxialquil-1'-piperazinil)-propil]-dibenzo[b,f] tiepinas o de los correspondientes compuestos homopiperazinilo se efectúa, por ejemplo mediante calentado
5. de esta materia en el anhídrido de un ácido de alcano inferior, como el ácido acético, el ácido propiónico o el ácido butírico o mediante tratamiento con los haluros de ácido correspondientes en una base de nitrógeno terciaria, como piridina, o sus homólogos.
10. Además en caso deseado los compuestos de la fórmula general I con un radical alquilo R_3 inferior o un grupo alquilimino inferior como eslabón del anillo entre R_2 y R_3 pueden transformarse en tales compuestos con un átomo de hidrógeno como R_3 o bien con el grupo imino libre como eslabón del anillo, para lo cual los primeros
15. compuestos se hacen reaccionar a temperatura ambiente o elevada y en ausencia o presencia de un disolvente orgánico adecuado, como por ejemplo benceno, toluol, éter dietílico, éter diisopropílico o tetrahidrofurano,
20. con haluros de ácido orgánico, por ejemplo con éster metílico o etílico del ácido cloroformico, cloruro de benzoilo, bromuro de acetilo o cianuro de bromo o con anhídridos, en especial anhídrido acético o con fosgeno. Los haluros o anhídridos de ácido pueden utilizarse en dosis equimolares o también en un exceso considerable, especialmente al presentar un átomo de nitrógeno único en la cadena lateral, y en este caso también se utiliza como medio de reacción único. Al jun-
- 25.

301713



tar los componentes reaccionales, ya se efectúa a menudo la reacción bajo desarrollo de calor y liberación de un haluro alcalino inferior. La hidrólisis de los compuestos N-acilo originados se efectúa por ejemplo mediante tratamiento con un hidróxido alcalinometálico a temperatura elevada en un disolvente orgánico conteniendo hidroxilo, de alto punto de ebullición, como por ejemplo glicol etilénico o dietilénico o uno de sus monoalquiléteres inferiores, o también en un alcohol inferior, en el último caso, de preferencia en recipiente cerrado.

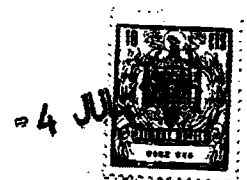
Los materiales de partida de la fórmula general II son obtenibles por ejemplo a partir de la dibenzo[b,f]tiopin-10(11H)-ona conocida, que puede estar substituida adecuadamente en la definición de X_1 y X_2 . Tales compuestos se alquilan en posición 11, por ejemplo mediante yoduro de metilo o yoduro de 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 éter en posición 10, 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 ligador de ácido clorhídrico, como piridina, y un disolvente inerte, como benceno. Después de esto se desdobra el ácido clorhídrico por ejemplo mediante terciobutilato potásico en un disolvente inerte, como toluol, con lo que se obtienen



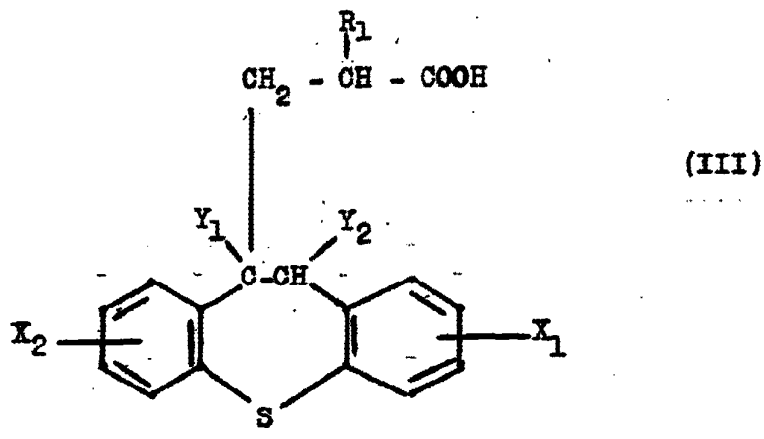
300713

los derivados alquilo correspondientes.

- Según un procedimiento simplificado se alcanza especialmente tipos de compuesto iguales al hacer reaccionar iguales compuestos de partida, especialmente las dibenzo[b,f]tipin-10(11H)-onas, con un haluro alquilmagnésico y desdoblar agua en medio de reacción ácido en los compuestos 10-alquil-10-hidroxi obtenidos.
5. A continuación los derivados 10-alquilo, se broman, en un disolvente, como por ejemplo tetracloruro de carbono, con N-bromosuccinimida. Los compuestos 10-(alfa-bromo-alquilo) originados se hacen reaccionar con un cianuro alcalino y los compuestos (alfa-cian-alquilo) obtenidos se hidrolizan eventualmente los ácidos dibenzo[b,f]tipin-10-acéticos o bien ácidos alfa-metil-dibenzo[b,f]tipin-10-acéticos sustituidos en los núcleos de benceno, que se deja transformar en la forma indicada ampliamente más abajo en los materiales de partida de la fórmula general II con la significación de $n=0$. Pero también se puede condensar, con objeto de preparar materiales de
10. partida con $n=1$, los compuestos 10-(alfa-bromoalquilo) arriba citados mediante alcoholatos alcalinometálicos con alquilésteres cianacéticos, dialquilésteres malónicos o sus derivados alfa-alquilo, y los productos de condensación se hidrolizan o decarboxilan parcialmente para llegar a los ácidos 5H-dibenzo[b,f]tipin-10-propiónicos eventualmente sustituidos en el anillo, es decir compuestos que corresponden a la fórmula general III
- 15.
- 20.
- 25.



371713



en la que

Y_1 e Y_2 significan juntas un enlace adicional,

X_1 , X_2 y R_1 tienen la significación arriba indicada.

5.

Otra forma de preparación para los compuestos del tipo III, en el que,

Y_1 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

Y_2 significa hidrógeno, y

10.

X_1 , X_2 y R_1 tienen la significación arriba indicada,

consiste en que se parte, por ejemplo de la dibenzo[b,f] tiepin-10(11H)-ona, que puede estar sustituida adecuadamente en la definición de X_1 y X_2 . Si Y_1 significa en la fórmula III un radical alquilo inferior, se alquilan es-



301713

- tos compuestos en posición 11, como se representa arriba más ampliamente. Los compuestos de partida citados, o bien sus derivados alquilados en posición 11, se hacen reaccionar después a temperatura elevada, en un disolvente orgánico adecuado, como terciobutanol, en presencia de un catalizador, como por ejemplo hidróxido benciltrimetilamónico, por ejemplo mediante acrinitrilo o alquilésteres de ácido acrílico, que eventualmente pueden estar sustituidos según la definición de R_1 .
- 5.
10. Los nitrilos o bien alquilésteres del ácido oxocarboxílico obtenidos pueden hidrolizarse en un paso de elaboración para llegar a los ácidos carboxílicos, y se reducen al hacer reaccionar a temperatura elevada, por ejemplo con hidrato de hidrazina en presencia de un
15. hidróxido alcalino, como hidróxido potásico, en un disolvente orgánico adecuado, como etilenglicol, o puede hidrolizarse primero para llegar a los ácidos oxocarboxílicos y luego reducirse estos según el procedimiento arriba indicado más ampliamente para llegar a los
20. ácidos carboxílicos.
- Estos ácidos carboxílicos de la fórmula general III o bien los ácidos dibenzo[b,f]tiopin-acéticos, arriba citados más ampliamente, eventualmente sustituidos, se transforman luego en derivados funcionales apropiados, aptos para reaccionar, por ejemplo con cloruro de tionilo en un disolvente orgánico inerte, como benceno,
25. en los cloruros de ácido carboxílico mediante condensación con p-nitrofenol mediante dicitclohexilcarbodiimi-



301713

- da en un disolvente orgánico inerte adecuado en el p-nitro-feniléster o con diazometano, por ejemplo en éteres, en el éster metílico. Mediante condensación de tales derivados funcionales aptos para reacción. o eventualmen-
5. te los mismos ácidos libres, por ejemplo en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, con alquilaminas inferiores, con dialquilaminas inferiores, o con compuestos heterociclos apropiados con por lo menos un grupo imino como eslabón de anillo y eventualmente introducción subsiguiente
10. de un radical hidroxialquilo inferior en otro grupo imino, se obtiene finalmente las amidas de la fórmula general II. Como otra posibilidad para la preparación de estas amidas a partir de los ácidos en que se basan se cita la reacción de los mismos con alquiléster-dialquil-
15. amidas de ácido sulfuroso inferior en piridina a temperatura ambiente bajo permanencia de varios, o la reacción de los ácidos con alquilisocianatos inferiores y subsiguiente calentado para desdoblamiento de anhídrido carbónico, así como la reacción de sales de los ácidos citados con
20. cloruros de ácido dialquilcarbámico inferior y subsiguiente calentado.

- Con ácidos inorgánicos y orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metilsulfónico, ácido etandisulfónico, ácido
25. 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

301713



ácido mandélico, se forman los nuevos compuestos de la fórmula general I cuyas sales son solubles en parte en agua.

- Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I más cercana, sin embargo no se muestra de ningún modo la única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 5.

E J E M P L O 1

10. a) se toman 4,5 gr de acrilonitrilo a una solución de 11,2 gr de dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona de punto de fusión 68° en 50 cc de terciobutanol y luego se agregan 2 cc de triton B (hidróxido benciltrimetilamónico) en la mezcla reaccional a 50°. La temperatura se eleva con ello a 64°. Después de lo cual se mantiene bajo agitación durante 4 horas a una temperatura de 50-60°, la solución reaccional se enfría y se vierte sobre 300 cc de agua. Con ello se separa por cristalización el 11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propionitrilo, que se succiona y recristaliza en etanol absoluto, punto de fusión 96-98°.
- 15.
- 20.
- b) 40 gr del nitrilo de ácido carboxílico obtenido según la) se disuelven en 200 cc de etilenglicol y se hierven a reflujo durante 3 horas con 124 gr de hidrato de hidracina y 24 gr de hidróxido potásico. Luego se
- 25.



301713

concentra la solución hasta que la temperatura reaccional sube a 170°, después de lo cual se hierve todavía tres horas a reflujo. Tras el enfriado se introduce la mezcla reaccional en 1,5 litros de agua y se extrae varias veces con éter. En la fase acuosa clara precipita el ácido 10-11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico con ácido clorhídrico concentrado, se filtra y lava con agua. Tras la recristalización en éter funde a 109-111°.

5. c) A 14,0 gr del ácido carboxílico obtenido según
10. lb) que está disuelto en 100 cc de benceno, se gottea 10 cc de cloruro de tionilo, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 2 horas y el disolvente es vaporizado. El residuo, el cloruro de ácido carboxílico bruto, se disuelve en 100 cc de benceno, se trata con 10 gr
15. de dimetilamina en 100 cc de benceno y se deja durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccional se lava luego con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Los cristales precipitados recristalizan en ciclohexano, después de lo cual funde a 108-109° la dimetilamida del ácido 10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]-tiepin-10-propiónico obtenida;

20. d) 14,8 gr de la dimetilamida obtenida según 1c) se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano, se introduce gota a gota en una suspensión de 2,5 gr de hidruro de
25. litio-aluminio en 150 cc de éter. Después la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 16 horas. Tras buen enfriado se trata cuidadosamente con agua, se separa la fase orgánica y se lava 4 veces con 50 cc cada vez



301713

de ácido acético 2-n. Las soluciones ácidas se mantienen alcalinas con lejía de sosa 2-n y se extraen varias veces con éter. Los extractos de éter se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora.

5. El residuo se destila al alto vacío. La 10-(3'-dimetil-amino-propil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina hierve a 169° bajo una presión de 0,01 torr.

- En forma análoga a la descrita en 1d), se obtiene la 10-metil-10-(3'-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, que funde a 155-157° bajo una presión de 0,001 torr.

- e) Análogamente a la dimetilamida del ácido 10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico se prepara por ejemplo la dietilamida del ácido 10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico, que como producto bruto según el procedimiento referido bajo 1d) se reduce para llegar a la 10-(3'-dietilamino-propil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina de punto de ebullición 0,05: 175°.

EJEMPLO 2

20. Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona se prepara la 2-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, que recristalizada en éter funde a 141°. De ello se prepara por ejemplo sobre los productos intermedios 8-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propionitrilo, punto de fusión 121° en etanol, ácido 8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico. Punto de

-4 JJL



33713

- fusión 184° en etanol, cloruro de 8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propionilo, (producto bruto), el producto final 2-cloro-11-(3'-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición
5. 0,01 : 175°.
- En forma análoga se obtiene de los compuestos 7-cloro correspondientes, los productos finales 3-cloro-11-(3'-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición_{0,001} : 149-150°, o bien la 3-cloro-
10. 11-(3'-metilamino-propil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, de punto de ebullición_{0,001} : 165°.

EJEMPLO 3

- Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona se prepara la 8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona,
15. que, recristaliza en éter, funde a 119-120°. De ello por ejemplo sobre los productos intermedios 2-cloro-11-oxe-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propionitrilo, punto de fusión 164° en etanol, ácido 2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico, punto de fusión
20. 178° en etanol, cloruro de 2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propionilo (producto bruto) dimetilamida del ácido 2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico, punto de fusión 101° en éter, se obtiene el producto final 2-cloro-10-(3'-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, punto de ebullición
25. 0,02 : 182-184°.



304713

EJEMPLO 4

Se añade gota a gota a una solución de 22,6 gr de dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona de punto de fusión 68° en 220 cc de benceno absoluto, en el término de 5. 15 minutos una suspensión de 4,3 gr de amida sódica en 12,6 cc de toluol absoluto a 50-60° y a continuación se hierve a reflujo la mezcla reaccional durante dos horas. Después se enfría a 45° y se añaden 20 gr de yoduro metílico, con lo que la temperatura de la reac- 10. ción se mantiene entre 40-45°. Luego la mezcla reaccional se agita durante 20 minutos a esta temperatura y después se agregan todavía 5 gr de yoduro metílico. La temperatura de 40-45° se mantiene de nuevo bajo agitación, hasta que la solución reacciona neutra, para lo 15. que se precisan 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 bajo sulfato sódico. Luego se evapora el disolvente, y el residuo se destila al alto vacío, con lo que se obtiene la 20. 11-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona de punto de ebullición_{0,002}: 148-150°.

b) Una solución de 20 gr del compuesto metílico obtenido según 4a) en 50 cc de éter absoluto se añaden gota a gota en el término de una hora a una suspensión de 25. 2,4 gr de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de éter absoluto. Después la mezcla reaccional se hierve a reflu-

30713



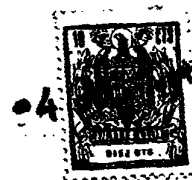
- jo durante 6 horas. Tras el enfriado se trata cuidadosamente con agua, se separa la fase orgánica se la lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo suministra en la destilación al
5. alto vacío el 11-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol, punto de ebullición_{0,05}: 142-144°.
- c) A una solución de 16,5 gr del alcohol obtenido según 4b) en 180 cc de benceno absoluto y 19 cc de piridina absoluta se adicionan gota a gota bajo fuerte
10. agitación y en el término de media hora una solución de 5,1 cc de cloruro de tionilo en 70 cc de benceno absoluto, con lo que la temperatura reaccional se aumenta a 30°. Después se agita la mezcla reaccional durante 4 horas a una temperatura de 40-50°, se enfría y se decanta
15. la solución reaccional de clorhidrato de piridina precipitado. Luego se lava dos veces con ácido sulfúrico diluido y acto seguido con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se vaporiza 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°
20. Si se añade éter a lo destilado, se obtiene el transcompuesto de punto de fusión 118-119°.
- d) 9 gr del compuesto de cloro obtenido según c) de punto de ebullición_{0,05}: 140° se disuelven en una solución 4,7 gr de tercibutilato potásico en 100 cc de
25. toluol absoluto y se hierve durante 16 horas a reflujo. Tras el enfriado se lava a fondo la fase orgánica con



30713

agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se vaporiza. El residuo se destila al alto vacío con lo que pasa en la destilación la 10-metil-dibenzo[b,f]tiopina a una presión de 0,01 torr. a 114°.

5. e) 6,1 gr de 10-metil-dibenzo[b,f]tiopina se disuelven en 60 cc de tetracloruro de carbono y se trata con 5 gr de n-bromo-succinimida. La mezcla reaccional se calienta hasta ebullición bajo agitación y se expone a dos lámparas de 200 vatios e a una lámpara de ultravioletas. Se mantiene en ebullición, hasta que toda la succinimida flota sobre la solución, lo cual ocupa aproximadamente dos horas. Después se enfría la mezcla y se succiona la succinimida, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se vaporiza
10. totalmente en el vaporizador rotativo. La 10-bromometil-dibenzo[b,f]tiopina oleosa que permanece como producto bruto se trata ulteriormente.
15. f) En una solución de 2665 gr del compuesto bromometílico preparado según 4e) en 200 cc de etanol se agregan 6,5 gr de cianuro sódico disuelto en 15 cc de agua. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante tres horas, después de lo cual se vaporiza el disolvente en el vaporizador rotativo. El residuo se fija en éter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se destila al alto vacío con lo que se obtiene el dibenzo[b,f]tiopin-10-acetonitrilo de punto de ebullición₀₀₁: 165-172°.
20. g) 20 gr del nitrilo de ácido carboxílico obteni-



301713

- do según 4f) se disuelven en 140 cc de etanol y se hierven a reflujo durante 6 horas con 40 cc de lejía de potasa al 50%. La mezcla reaccional se introduce en bastante agua y se extrae varias veces con éter. La base acuosa, clara se acila con ácido clorhídrico concentrado, los cristales precipitados se succionan y se lavan con agua. El ácido dibenzo[b,f]tiepin-10-acético obtenido es recristalizado en etanol, punto de fusión 169-171°.
5. h) En la solución de 5,0 gr del ácido carboxílico obtenido según 4g) en 50 cc de benceno, se introducen 30 cc de cloruro de tionilo y se hierve a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evapora al alto vacío y el aceite que permanece se trata con 30 cc de dimetilamina benzolína al 20%. Luego se deja permanecer la mezcla reaccional durante 3 horas a 20°, la solución bencénica se lava bien con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. Del residuo cristaliza tras adición de éter, la dimetilamida del ácido dibenzo[b,f]tiepin-10-acético, que funde a 134-135°.
10. 1) 4,5 gr de la dimetilamida preparada según 4h) se disuelven en 10 cc de tetrahidrofurano y se añaden gota a gota en una suspensión de 0,87 gr de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de éter. Después que ha hervido bajo reflujo durante 12 horas la mezcla reaccional se enfría a 0° y se disuelve con mucha agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se extrae tres veces con ácido acético diluido. Los extractos ácidos se sitúan alcalinos con lejía de sosa 2-n y el aceite que
- 15.
- 20.
- 25.



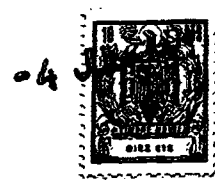
301713

- permanece se fija en éter. La solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se evapora y el residuo se destila al alto vacío. La 10-(2'-dimetil-amino-etil)-dimenzo[b,f]tiepina obtenida hierve a 140° bajo 0,004 torr. El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico etanólico funde a 224°.

EJEMPLO 5

- a) 7,7 gr de sodio se disuelven en 200 cc de etanol absoluto y se añaden 50 gr de dietiléster del ácido dietil malónico bajo agitación y a 20° a la solución de metilato sódico obtenida. Luego se añade gota a gota en el término de una hora una solución de 101,01 gr de 10 bromometil-dibenzo[b,f]tiepina en 900 cc de etanol absoluto. Después se hierve a reflujo durante 1 hora la mezcla reaccional, se evapora en el vaporizador rotativo, el residuo se trata con agua y se agota con éter dos veces. La solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se evapora, con lo que permanece como aceite espeso el dietiléster bruto del ácido dibenzo[b,f]tiepin-10-ilmetil)-alfa-metil-malónico.

- b) El éster dietílico bruto obtenido según 5a) se disuelve en 150 cc de etanol, la solución se trata con 980 cc de lejía de sosa 2-n, se agita durante 16 horas y se hierve a reflujo. Tras el enfriado se acila la solución reaccional con ácido clorhídrico concentrado, la



301713

fase acuosa se decanta, el residuo se disuelve en acetato de etilo, esta solución se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora, con lo que permanece como aceite el ácido malónico bruto bisubstituido.

5. c) El aceite obtenido en la hidrólisis según 5b) se calienta en baño de aceite a una temperatura de baño de 180° hasta finalizar el desarrollo de anhídrido carbónico (aproximadamente una hora). Tras el enfriado se trata el producto bruto con etanol, con lo que cristaliza. El ácido alfa-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico obtenido es recristalizado en etanol.

10. d) En el ácido carboxílico obtenido según 5c) se obtiene en forma análoga a 1c) sobre el cloruro de ácido carboxílico, el producto intermedio dimetilamida del ácido alfa-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico (producto bruto y en forma análoga a 1b) el producto final 10-(2'-metil-3'-dimetilamino-propil)-dibenzo[b,f]tiepina.

E J E M P L O 6

20. a) Análogamente a la 11-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona según 4a), se obtiene la 2-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)ona, que, recristalizada en etanol, funde a 125-128°. 27 gr de esta acetona se disuelven en 100 cc de tercibutanol y se tratan con 2 cc de triton B (hidróxido benciltrimetilamónico).
25. En esta solución se añade gota a gota bajo agitación en el término de 30-35 minutos 6 gr de acrilonitrilo



301713

5. con lo que se mantiene una temperatura de 40-45°. Luego que se ha agitado durante 4 horas a la misma temperatura la mezcla reaccional se vierte sobre 50 cc de agua, se extrae varias veces con éter, la fase orgánica se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato sódico.

Luego se evapora el disolvente y se obtiene como aceite espeso el 8-cloro-10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propionitrilo.

10. b) El nitrilo de ácido carboxílico bruto obtenido según 6a) se hierve a reflujo durante 16 horas con 150 cc de etanol al 95% y 30 cc de lejía de potasa al 50%. Luego se enfría la mezcla reaccional, se vierte sobre 500 cc de agua, con lo que se origina una solución turbia, que se aclara, al extraer con éter. Después la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados de la solución ácida se succiona, se lavan con agua, se secan y recristalizan en etanol. Se obtiene el ácido 8-cloro-10-metil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico, que funde a 198-199°.

25. c) 26 gr del ácido oxocarboxílico obtenido según 6b) se disuelven en 162 cc de etilenglicol, se hierve a reflujo durante 2,5 horas con 16 gr de hidróxido potásico y 18 gr de hidrato de hidrazina, luego se evapora el disolvente hasta que la temperatura interior alcanza 175°. Después que se ha mantenido esta temperatura durante dos horas, se introduce la mezcla reaccional enfriada en 300 cc aproximados de agua, y se clarea la



301713

solución turbia formada, al extraer con éter. La fase acuosa se acila con ácido clorhídrico concentrado, el aceite que precipita se fija en éter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se obtiene como aceite espeso el ácido 8-cloro-10-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico.

5. d) Del ácido carboxílico obtenido según 6) según el procedimiento de 1c) se separa el cloruro de 8-cloro-10. -10-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propionilo (producto bruto) y de este la dimetilamida del ácido 8-cloro-10-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-propiónico. La dimetilamida forma según el procedimiento de 1c), el producto final 2-cloro-11-metil-11-(3'-15. -dimetil-amino-propil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina que hierve bajo una presión de 0,003 torr. a 156-157°.



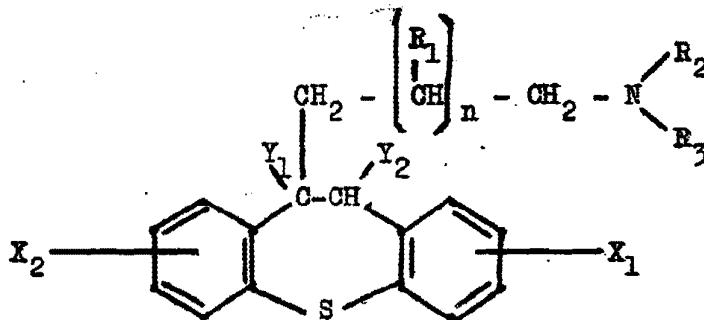
301713

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 8386/63 del 5 de Julio de 1963.

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

10.



en la que

- 15. X_1 y X_2 significan independientemente entre sí átomos de cloro o de bromo,

 Y_1 por sí sola, significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

 Y_2 por sí sola, significa hidrógeno, o
- 20. Y_1 y Y_2 significan juntas un enlace adicional



301713

R₁ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

R₂ significa un radical hidrocarburo, alifático saturado, inferior,

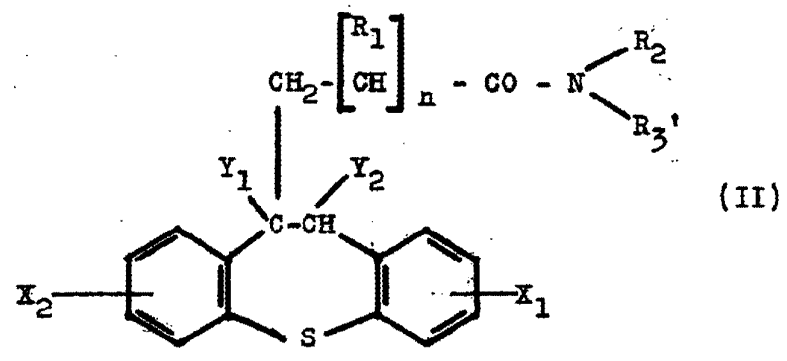
5. R₃ significa hidrógeno o un radical hidrocarburo alifático saturado, inferior, o

R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno adyacente, eventualmente bajo inclusión de oxígeno bivalente, el grupo imino o un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanoiloxialquilimino inferior, como eslabón del anillo, forman un radical heterocíclico, y

n significa 0 o 1,

15. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado, porque se reduce en un disolvente orgánico un compuesto de la fórmula general II

20.



25.



301713

en la que

5. R_3' significa hidrógeno, o un radical hidrocarburo alifático saturado inferior, que junto con el radical hidrocarburo R_2 alifático saturado inferior, y el átomo de nitrógeno adyacente, y eventualmente bajo inclusión de oxígeno bivalente, el grupo imino, o un grupo alquilimino inferior, como eslabón del anillo puede formar un radical heterocíclico, y

10.

X_1, X_2, Y_1, Y_2, R_1 y n tienen la significación arriba indicada,

15. mediante un hidruro complejo, en caso deseado, se trata un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo imino, como eslabón del anillo, entre R_2 y R_3 , con un óxido de alquileo inferior, con un monoéster capaz de reaccionar de un alcandiol inferior o con un éster capaz de reaccionar de un alcanoiloxialcanol inferior;

20. en caso deseado se acila un compuesto con un grupo hidroxialquilimino inferior, como eslabón del anillo entre R_2 y R_3 para llegar a uno de tales compuestos con un grupo alcanoiloxi-alquilimino inferior, y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I se transforma en

25. una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiepina.



301713

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 JUL 1964

5. J.R. GEIGY, A.G.
D.A.

JAIME ISERN
D. P.