

306767



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

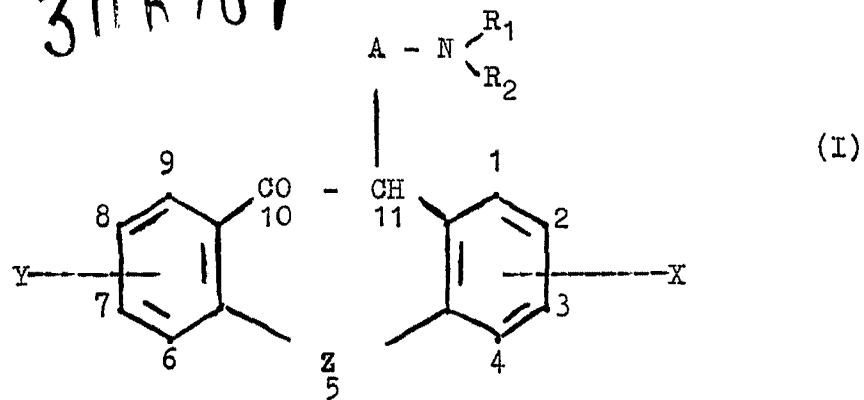
La presente invención se refiere a nuevos deriva-
dos de tiepina y procedimiento para su preparación.

Compuestos de la fórmula general I (Numeración
según C.A.)



306767

306767



en la que

Z significa S u O,

X e Y significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos alkilo, alcoxi o alkiltio inferiores,

5. A significa un radical alkileno no-ramificado o ramificado de 2-5 átomos de carbono,

R_1 y R_2 significan radicales alkilo inferiores, o

R_1 y R_2 significan junto con el nitrógeno vecino, y eventualmente con un grupo alkilimino

10. inferior como eslabón del anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 eslabones de anillo,

no han sido conocidos hasta ahora. Como ahora se ha hallado, tales compuestos y sus sales admisibles farmacéuticamente, con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, tanto centrales como peri-

15.

306767 306767



10. 1964

féricas; antagonizan, por ejemplo la acción de la reserpina y de la tetrabenazina.

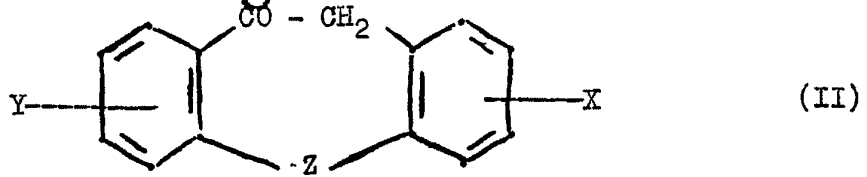
5. Los nuevos compuestos se pueden aplicar para el tratamiento de enfermedades mentales, oralmente o también parentéricamente en forma de soluciones acuosas de sus sales. Asimismo se pueden combinar, en caso deseado, con otros fármacos.

10. En los compuestos de la fórmula general I, X e Y pueden ocupar las posiciones 1, 2, 3 o 4, o bien 6, 7, 8 o 9, en donde son ventajosas las posiciones 2 y 8. como radicales alquilo inferiores significan por ejemplo los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o tercibutilo, como radicales alcoxi inferiores, por ejemplo los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o butoxi secundario, como radicales alquiltio, por ejemplo los grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio o butiltio secundario.
15. A es, por ejemplo el radical etileno, 1-metil-etileno, 2-metil-etileno, trimetileno, 1-metil-trimetileno o 2-etil-trimetileno. R₁ y R₂ significan por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo. Si R₁ y R₂ forman junto con el nitrógeno un radical heterocíclico, se trata por ejemplo del radical 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametenimino, 4-metil-1-piperacinilo o 4-metil-1-homopiperacinilo.
20. 25.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se condensa un compuesto de la fórmula general II,



30A767 306767

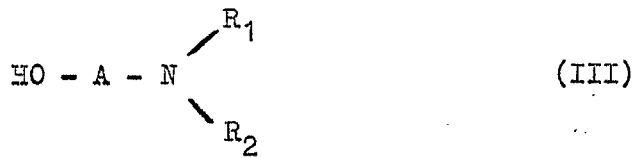


en la que

X, Y y Z tienen la significación indicada en la fórmula I,

en presencia de un agente de condensación básico, con

5. un éster capaz de reacción de un aminoalcohol de la fórmula general III



en la que

A, R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada.

10. Como agentes de condensación son adecuados especialmente amida sódica, fenilato sódico, litioamida, amiduro potásico, sodio, potasio, litio, butil-litio, fenil-litio, hidruro sódico o lítico. La reacción se puede realizar en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico
15. inerte, como benceno, toluol, xilol, dimetilformamida o

306767



dioxano.

- De las materias de partida utilizables de acuerdo con la invención, de la fórmula general II se conocen la dibenzo[b,f]tiopin-10(11H)-ona, la dibenzo[b,f]oxepin-10(11H)-ona y la 4-metoxi-dibenzo[b,f]oxepin-10(11H)-ona.
5. De la misma forma que el primer compuesto citado se obtiene la 2-cloro- y la 8-cloro-dibenzo[b,f]tiopin-10(11H)ona. Para la preparación de la última se parte de la sal potásica del ácido 2,5-dicloro-benzoico, ésta se condensa con tiofenol sódico,
10. y el producto de condensación se transforma en el ácido 3-cloro-6-fenil-tio-benzoico libre, punto de fusión 143-153°, del que se prepara a continuación el éster etílico, punto de ebullición_{0,02} 150°. Este producto intermedio, así como la materia de partida conocida correspondiente para la 2-cloro-dibenzo[b,f]tiopin-10(11H)-ona, el éster etílico del ácido o-(p-cloro-feniltio)-benzoico o también los ácidos carboxílicos correspondientes
15. se reducen con hidruro de litio-aluminio para llegar al alcohol 3-cloro-6-feniltio-bencílico, punto de fusión 52-54°, o bien al alcohol o-(p'-cloro-feniltio)-bencílico, punto de ebullición_{0,05} 155°, y estos compuestos se transforman seguidamente con ácido bromhídrico al 48% en el sulfuro 2-bromometil-4-cloro-difenílico, punto de ebullición_{0,01} 135° o bien en el sulfuro 2-bromometil-4'-cloro-difenílico, punto de fusión 53°. El cianuro potásico en etanol al 95% forma con los compuestos de
20. bromo, el 3-cloro-6-feniltio-fenilacetónitrilo, punto de ebullición_{0,05} 145°, o bien el o-(p'-cloro-feniltio)-fenilacetónitrilo, que se hidroliza para llegar al ácido 3-cloro-6-feniltio-fenilacético, punto de fusión 115-118° o bien el ácido o-(p'-cloro-feniltio)-fenilacético,
- 25.

= 6 =
306,67



1954

punto de fusión 97-100°. Los ácidos carboxílicos obtenidos se dejan ciclizar mediante ácido polifosfórico para llegar a la 8-cloro- o bien a la 2-cloro-dibenzo[b,f] tiepina-10(11H)-ona.

5. Como ésteres capaces de reacción de aminoalcoholes de la fórmula general III pueden entrar en consideración en especial los haluros, en particular son de citar:

10. el cloruro 2-dimetilamino-etílico,
el cloruro 2-dietilamino-etílico,
el cloruro 2-metiletilamino-etílico,
el cloruro 2-dimetilamino-propílico,
el cloruro 2-dimetilamino-1-metiletílico,
el cloruro 3-dimetilamino-propílico,
15. el cloruro 3-dimetilaminobutílico,
el cloruro 4-dimetilamino-butílico,
el cloruro 3-dimetilamino-2-metil-propílico,
el cloruro 2-(di-n-propilamino)-etílico,
el cloruro 2-(metil-isopropil-amino)-etílico,
20. la 1-(2'-cloro-etil)-pirrolidina,
la 1-(3'-cloro-propil)-pirrolidina,
la 1-(2'-cloro-etil)-piperidina,
la 1-(3'-cloro-propil)-piperidina,
la 1-(2'-cloro-etil)-4-metil-piperacina,
25. la 1-(3'-cloro-propil)-4-metil-piperacina, y
la 1-(3'-cloro-propil)-4-metil-homopiperacina,
así como los bromuros y yoduros correspondientes.

306767



Los nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales, que en general son solubles en agua, con ácidos inorgánicos y orgánicos, como

- 5. el ácido clorhídrico,
- el ácido bromhídrico,
- el ácido sulfúrico,
- el ácido fosfórico,
- el ácido metansulfónico,
- el ácido etandisulfónico,
- 10. el ácido beta-hidroxietansulfónico,
- el ácido acético,
- el ácido láctico,
- el ácido oxálico,
- el ácido succínico,
- 15. el ácido fumárico,
- el ácido maleico,
- el ácido málico,
- el ácido tartárico,
- el ácido cítrico,
- 20. el ácido benzoico,
- el ácido salicílico,
- el ácido fenilacético, y
- el ácido mandélico.

- Los ejemplos siguientes aclaran la preparación
- 25. de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no representan la única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

306767



EJEMPLO 1

- a) 45,2 g de dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona se disuelven en 250 cc de benceno absoluto y se tratan con una suspensión de 8 g de amida sódica en 24 cc de toluol absoluto. La mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas, luego se enfría a 50°, se trata con 27 g de cloruro de 3-dimetil-amino-propílico recién destilado y a continuación se hierve a reflujo durante 20 horas. La mezcla reaccional se enfría a 20°, se trata con agua, se separa la fase orgánica y ésta se extrae con ácido clorhídrico 2-n. El extracto acuoso se pone alcalino con lejía de sosa concentrada, se agota con éter etílico, el extracto de éter se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora en vacío. Para escindir al éter enólico básico originado, como subproducto, se calienta el residuo con ácido clorhídrico 2-n a 50-90° durante 30 minutos, y a continuación se enfría la solución reaccional con hielo, después de lo cual el producto escindido neutro se separa por cristalización, la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona. Los cristales se filtran, se lavan con ácido clorhídrico 2-n y se ponen alcalinos con lejía de sosa concentrada, los filtrados ácidos reunidos. La fase alcalina se extrae con éter etílico, la solución etérea se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora. La destilación del residuo en alto vacío da la 11-(3'-dimetilaminopropil)-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición_{0,005} 165-168°. La base se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico etanólico, punto de fusión 122-124°.

306767



DIC 1954

- b) Se obtienen análogamente según el procedimiento a) de la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona con cloruro 29dimetilamino-etílico, la 11-(2'-dimetilamino-etil)-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición_{0,005} 160-161^o, punto de fusión del clorhidrato en etanol absoluto 206-208^o -, con cloruro 3-dietilamino-propílico, la 11-(3'-dietilamino-propil)-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición_{0,01} 187-189^o, punto de fusión del clorhidrato en etanol absoluto
5. 197-200^o - con cloruro 3-dimetilamino-2-metil-propílico, la 11-(3'-dimetilamino-2'-metil-propil)-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición_{0,005} 181-182^o, punto de fusión en éter de petróleo 85-86^o - así como con cloruro 3-piperidino-propílico, la 11-(3'-piperidino-propil)-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición_{0,01} 193-196^o, punto de fusión del clorhidrato en etanol absoluto 203-206^o.
- 10.
- 15.

- c) Análogamente a la dibenzo[b,f]tiepina-10(11H)-ona se prepara la 8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión 141^o. Esta se transforma según el procedimiento a) con el cloruro 2-dimetilamino-etílico en la 8-cloro-11-(2'-dimetilamino-etil)-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión en éter etílico-éter de petróleo 108-109^o, y con el cloruro 3-dimetil-amino-propílico en la 8-cloro-11-(3'-dimetilamino-propil)-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, punto de ebullición_{0,01} 180-183^o, punto de fusión en pentano 62-63^o.
- 20.
- 25.

d) Además se obtienen en forma análoga según el procedimiento a):



la 3-cloro-11-(2'-dimetilamino-etil)-dibenz**[b,f]**tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión 91-92°,

la 3-cloro-11(3'-dimetilamino-propil)-dibenz**[b,f]**tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión 83-84°, y

5. la 2-cloro-8-metil-11-(3'-dimetilamino-propil)-dibenz**[b,f]**tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión del clorhidrato = 168-172°; punto de ebullición_{0,002} = 197-200°.

EJEMPLO 2.

10. a) Se disuelven 210 g de dibenz**[b,f]**oxepina-10(11H)-ona en 1,70 litros de benceno absoluto, se trata la solución con una suspensión de 23 g de amida lítica en 69 cc de toluol absoluto y se hierve a reflujo durante 2 horas. Tras el enfriado de la mezcla reaccional a 50°C, se añaden 152 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico recién destilado y se hierve de nuevo a reflujo durante 20 horas.
15. Seguidamente se enfría la mezcla a 20°, se trata con agua, se separa la fase orgánica y se extrae con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos de ácido clorhídrico se calientan a 80-90° durante 30 minutos, para desdoblar el éter enólico básico originado, como producto secundario.
20. Tras el enfriado de la mezcla reaccional a 20° recristaliza el producto de escisión neutro, la dibenz**[b,f]**oxepina-10(11H)-ona. Los cristales se filtran, se lavan con ácido clorhídrico 2-n y lo filtrado ácido reunido se
25. sitúa alcalino con lejía de sosa concentrada. La fase alcalina se extrae con éter dietílico, la solución etérea se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora. La destilación del residuo al alto vacío produce la 11-(3'-dimetilamino-propil)-dibenz**[b,f]**oxe-



1964

306767

- pina-10(11H)-ona, punto de ebullición 166-169^o/0,01 torr.
La base se transforma con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato. Punto de fusión 191-195^o en isopropanol.
5. b) Se obtienen análogamente según el procedimiento a) a partir de dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona;
b¹) con cloruro 2-dimetilamino-etílico, la 11-(2'-dimetilaminoetil)-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona, punto de ebullición 151^o/0,002 torr., el clorhidrato, punto de fusión 175-177^o en isopropanol/éter dietílico,
10. b²) con cloruro 3-dietilamino-propílico, la 11-(3'-dietilaminopropil)-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona, punto de ebullición 155-157^o/0,002 torr., el clorhidrato, punto de fusión 131-132^o en acetona,
15. b³) con cloruro 3-piperidino-propílico, la 11-(3'-piperidinopropil)-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona, punto de ebullición 176-180^o/0,004 torr., el clorhidrato, punto de fusión 96-99^o en acetona, y
20. b⁴) con 1-(3'-cloro-propil)-4-metil-piperazina, la 11-[3'-(4"-metil-1"-piperazinil)-propil]-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona, punto de fusión 123-125^o en bencina, el diclorhidrato, punto de fusión 250-255^o en etanol.

306767

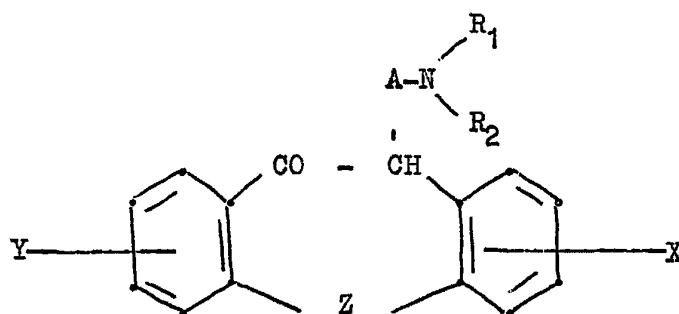


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas núm. 14.908/63 del 5 de diciembre de 1963 y Nº 5.284/64 del 23 de abril de 1964, existiendo en ambas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos de tiepina y oxepina, de la fórmula general

5. I



en la que

Z significa S u O,

X e Y significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos alkilo, alcoxi o alkiltio inferiores,

10.

A significa un radical alkileno no-ramificado o ramificado de 2-5 átomos de carbono

306,67



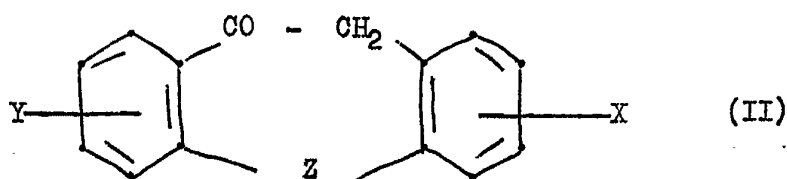
1964

R₁ y R₂ significan radicales alkilo inferiores,

R₁ y R₂ significan junto con el nitrógeno vecino, y eventualmente con un grupo alkilimino inferior como eslabón del anillo, un radical heterocíclico saturado de 5-7 eslabones de anillo,

5.

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



en la que

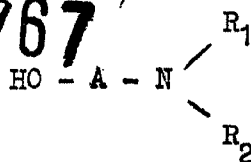
X, Y y Z tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10.

se condensa, en presencia de un agente de condensación básico, con un éster capaz de reacción, de un aminoalcohol de la fórmula general III,



306767



(III)

en la que

A, R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y en caso deseado, el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal.

5.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos de tiepina y oxepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 4 DIC. 1964

p.a.

JAIME ISERN

P. P.