



326115

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 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 derivados de tiepina y oxepina, a sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, procedimiento para su preparación, medicamentos, que contienen los nuevos compuestos, y su utilización como medicamentos.

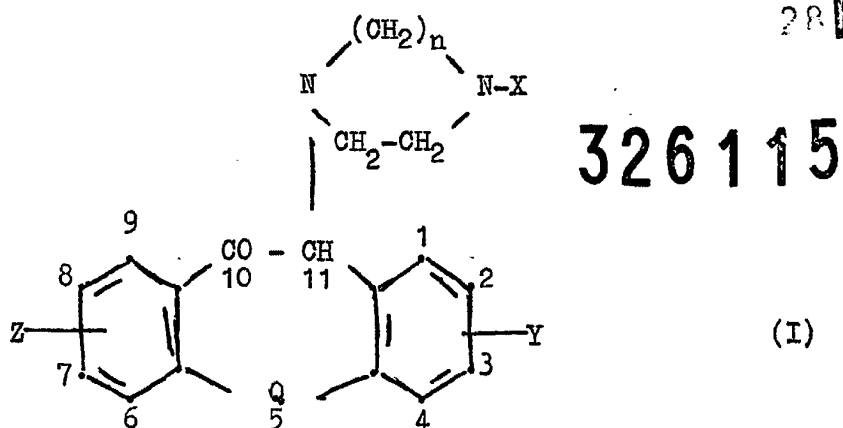
5.

Los compuestos de la fórmula general I (numeración según Chemical Abstracts),

= 2 =



28



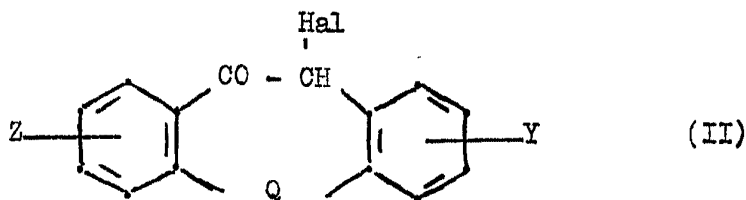
5. en la que
- n significa 2 o 3,
- Q significa un átomo de oxígeno o de azufre,
10. X significa hidrógeno, un grupo alquílico, hidroxialquílico o alcanoiloxialquílico inferior y
- Y y Z significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, o grupos alquílicos o alcoxi inferiores,
15. no son hasta ahora conocidos.
20. Como ahora se ha hallado, tales compuestos y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos poseen valiosas propiedades amortiguadoras centrales. Muestran acción potenciadora a la narcosis, catatónica, sedante, relajante y anticonvulsiva, que caracterizan los compuestos como "tranquilizantes" (neuroleptica), que se utilizan para el tratamiento de enfermedades mentales así como de estados de angustia y tensión. Además de las propiedades centrales los compuestos muestran asimismo propiedades farmacológicas periféricas, como por ejemplo
25. acción histaminoantagónica y musculotropoespasmolítica.



- En los compuestos de la fórmula general I, X puede ser como grupo alquílico inferior, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o el butílico secundario; como grupo hidroxialquílico, el grupo 2-hidroxietílico, 3-hidroxipropílico o el grupo 2-metil-3-hidroxipropílico; y como grupo alcanoiloxialquílico, el grupo 2-acetoxietílico, 2-propioniloxietílico, 3-acetoxipropílico, 2-metil-3-acetoxipropílico, 3-propioniloxipropílico, 2-metil-3-propioniloxipropílico, 2-pivaloiloxietílico, 3-pivaloiloxipropílico o el grupo 2-metil-3-pivaloiloxipropílico.
- 5.
- 10.

- Los símbolos Y y Z pueden ser iguales o diferentes y como sustituyentes de los anillos bencénicos hallarse en posición 1, 2, 3 o 4, o bien 6, 7, 8 o 9, en donde son ventajosas las posiciones 2 y 8; como radicales alquílicos inferiores significan, por ejemplo, el radical metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico o isobutílico, y como radicales alcoxi inferiores, por ejemplo, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o isobutoxi.
- 15.

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

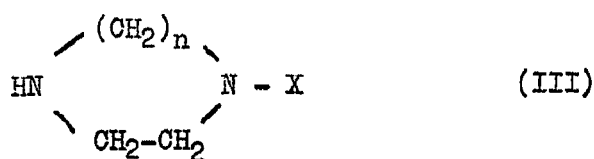




en la que Q, Y y Z tienen la misma significación antes indicada y Hal significa un átomo de halógeno, en especial cloro o bromo,

en presencia de un agente de condensación básico, de preferencia en un disolvente o diluyente, con un compuesto de la fórmula general III

5.



en la que X y n tienen la misma significación indicada en la fórmula I,

10.

y, si se desea, se trata un compuesto de la fórmula general I, en la que el radical X significa hidrógeno, con un alquilenoóxido inferior, con un monoéster apto para reacción de un alcanodiol inferior, con un éster apto para reacción de un alcanoiloxialcohol inferior o con un éster apto para reacción de un alcohol inferior, como metanol, y en caso deseado se transforma un compuesto de la fórmula general I con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

15.

20. Como disolventes o diluentes son apropiados los hidrocarburos, como por ejemplo, benceno, tolueno o xileno, alcoholes inferiores, como metanol o etanol, o una amida de ácido alcánico, como la dimetilformamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura de unos 60-200°; según el punto

326115



- de fusión de cada disolvente, así como la temperatura reaccional necesaria, ésta se debe llevar eventualmente en recipiente cerrado. Es conveniente utilizar, como agente ligador de ácido, amina en exceso de la fórmula general III o una fase orgánica terciaria, como piridina, lutidina, collidina, quinoleina o quinaldina. Tales bases, si se utilizan en exceso, pueden también entrar en consideración como disolventes. Además, también son apropiados como agente ligadores de ácido, los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, como el carbonato sódico o el carbonato cálcico, que se utilizan de preferencia en acetona o un alcohol acuoso inferior, como el etanol.

- Los compuestos de la fórmula general I, cuyo radical X significa hidrógeno, se hacen reaccionar con el fin de introducir un grupo hidroxialkílico, alcanoiloxialkílico o alkílico inferior en la posición 4 del grupo de piperacina o del grupo de hexahidro-1H-1,4-diazepina, por ejemplo con beta-bromoetanol, beta-p-toluolsulfoniloxietanol, beta-bromoetilacetato o bromuro metílico o etílico en presencia de un agente ligador de ácido apropiado, como por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente orgánico, como por ejemplo benceno, tolueno, acetona o butanona, o con un ácido alkilénico, como el óxido de etileno o el óxido de propileno, en un disolvente orgánico inerte.

- Se alcanzan los materiales de partida de la fórmula general II, por ejemplo, partiendo de la dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona conocida o de derivados substituídos en el

326115

28 AB



núcleo bencénico preparables en forma análoga, y éstos se hacen reaccionar de preferencia en un disolvente o diluyente, como por ejemplo sulfuro de carbono, con halógeno, en especial con bromo o cloro.

5. Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se transforman a continuación, en caso deseado y en la forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como
10. componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia, se elige para la reacción un disolvente orgánico en el que la sal originada es difícilmente soluble, para que pueda separarse mediante filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, metanol, metanol/éter o etanol/éter.
15. En la aplicación como medicamentos pueden utilizarse, en lugar de bases libres, sales de adición de ácido no tóxicas, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones son admisibles en las dosificaciones que entran en consideración. Además, es ventajoso, cuando las sales a utilizar como medicamentos, son
20. bien cristalizables, y no o poco hidrosκόpicas. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico,
25. el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

326115



- Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal y parenteralmente, La dosis diaria de las bases libres o de las sales no tóxicas de las mismas se halla entre 10 y 800 mg para pacientes adultos. Las formas unitarias apropiadas de dosis, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 5-50 mg de una materia activa según la invención o de una sal no tóxica de la misma. Además, pueden entrar en consideración asimismo el empleo de dosis correspondientes de formas de aplicación no dosificadas unitariamente, como jarabes.
- 5.
- 10.

Las formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1-90% de un compuesto de la fórmula general I o de una sal no tóxica de uno de tales compuestos.

- 15.
- 20.
- 25.
- Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; además, polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como el eterato magnésico o estearato cálcico o polietilenglicoles ("Carbowax"), de peso molecular apropiado para tabletas o para núcleos de grageas. Finalmente, se recubre, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar que, por ejemplo, pueden contener todavía goma, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente flúidos. Estos revestimientos pueden llevar adicionados colorantes, por ejemplo para reconocer diferentes dosis de materia activa.

Como formas unitarias de dosis para el uso rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios que constan de una combinación de materia activa o de una sal apropiada de la misma con un substrato graso neutro, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de

5. materia activa o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles ("Carbowax") de peso molecular apropiado.

10. Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal soluble en agua de una materia activa en una concentración, de preferencia, de 0,5 a 5%, eventualmente junto con un agente de estabilización apropiado y substancias tampón, en solución acuosa.

15. Las siguientes prescripciones explican más concretamente la preparación de las tabletas y las grageas:

20. (a) 250 g de 11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo[b,f]tiopin-10(11H)-ona se mezclan con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de almidón de patata; la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula mediante un tamiz. Tras el secado, se mezclan 160 g de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato magnésico y 32 g de anhídrido silícico coloidal y se prensa la mezcla para llegar a 10,000 tabletas de 100 mg de peso cada una y 25 mg de contenido de materia activa, que, si se desea, pueden preverse
25. con muescas de división para ajustar la dosificación.

326115

28 ABR.



- (b) Se prepara un granulado a partir de 250 g de clorhidrato de 11- $\overline{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil $\overline{7}$ -dibenzo $\overline{b, f}$ tiepin-10(11H)-ona, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico, que se mezcla tras el secado con
5. 56,60 g de anhídrido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato magnésico, y se prensa para llegar a 10,000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábica,
10. 0,22 g de colorante y 1,5 g de anhídrido titánico y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 120 mg y contienen cada una 25 mg de materia activa.

- Los ejemplos que siguen explican la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y productos intermedios no descritos hasta el presente; no obstante, estos ejemplos no limitan en modo alguno la extensión del invento. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 15.

EJEMPLO 1.

- (a) Se disuelven 45 g de dibenzo $\overline{b, f}$ tiepin-10(11H)-ona en 250 cc de sulfuro de carbono y se adicionan a gotas a la solución bajo agitación, a 0,5 g , 9,6 cc de bromo 50 cc de sulfuro de carbono. La mezcla reaccional de color pardo, que se agita ulteriormente durante 1 hora, decolora. A continuación se concentra en vacío; el residuo recristaliza en etanol y se obtiene la 11-bromo-dibenzo $\overline{b, f}$ tiepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 105-106 g .
- 20.
- 25.



- (b) Una solución de 30,5 g de la bromocetona elaborada según (a) y 20 cc de 1-metil-piperacina en 20 cc de dimetilformamida se calienta, durante $\frac{1}{2}$ hora, a 100° y se introducen en un poco de agua. Luego se regula alcalinamente la
5. mezcla reaccional con lejía de sosa concentrada y se extrae con éter dietílico. Las partes básicas en el extracto etérico se agotan con ácido clorhídrico 2-n. La solución ácida se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada y las bases libres se extrae con éter dietílico. La solución etérica
10. se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Se destila el residuo en alto vacío a 197°/0,02 Torr y el destilado cristalizado se fracciona en etanol. Una primera fracción de 80 cc de etanol, de punto de fusión 210° consta de un subproducto. Tras el concentrado de las aguas
15. madres se obtiene la 11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo[b,f]-tiepin-10(11H)-ona, que funde, tras recristalización en bencina, a 101,5°.

EJEMPLO 2.

20. Se calientan durante 20 horas, a 160-170°, 30 g de la bromocetona obtenida según el ejemplo 1 (a), con 35 g de 1-piperazinoetanol. Tras efectuar la refrigeración a temperatura ambiente, se extrae la solución reaccional con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se le seca sobre sulfato sódico, se le concentra y se trata el residuo con ácido clorhídrico etanólico. El clorhidrato de 11-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f]-tiepin-10(11H)-ona obtenido recristaliza en etanol; funde a 174-175°.



326115 28 ABR. 1962

EJEMPLO 3.

- De manera análoga al ejemplo 1(b) se obtienen, a partir de uno de los compuestos 11-bromo-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona citados a continuación bajo (a)-(d), mediante
5. reacción con 4-metil-piperacina, los productos finales siguientes:
- (a) a partir de la 11-bromo-2-cloro-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, la 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 167-170° (en etanol),
10. (b) a partir de la 11-bromo-3-cloro-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, la 3-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 136-139° (en bencina),
15. (c) a partir de la 11-bromo-8-cloro-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, la 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 153-157° (en acetoni-trilo) bajo descomposición, y
20. (d) a partir de la 11-bromo-2-metoxi-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, la 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 122-124,5° (en nitrometano).

EJEMPLO 4.

- De manera análoga al ejemplo 2, se obtienen a partir
25. de uno de los compuestos de 11-bromo-dibenzo/ \overline{b} , \overline{f} /tiepin-10(11H)-ona citados a continuación bajo (a)-(d), mediante

326115-28



reacción con 1-piperacinaetanol, los productos siguientes:

5. (a) a partir de la 11-bromo-2-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, la 2-cloro-11-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona; punto de fusión del monoclóridato, 195-197° (en piridina),
10. (b) a partir de la 11-bromo-3-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, la 3-cloro-11-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona; punto de fusión de la base, 147-151° (en ciclohexano/benceno),
- (c) a partir de la 11-bromo-8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, la 8-cloro-11-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona; punto de fusión de la base, 144-148° (en acetonitrilo), y
15. (d) a partir de la 11-bromo-2-metoxi-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, la 2-metoxi-11-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona; punto de fusión de la base, 140-143° (en nitrometano).

EJEMPLO 5.

20. (a) Se adiciona a gotas en el término de $\frac{1}{2}$ hora, bajo agitación, y a una solución de 22 g de 4-metilpiperacina en 80 cc de benceno absoluto, una solución de 29 g de 11-bromo-dibenzo[b,f]oxepin-10(11H)-ona en 200 cc de benceno absoluto, y luego se agita la mezcla durante 20 horas a 50-55°. Después
25. la solución reaccional se lava con 500 cc de agua y la fase



326115

- orgánica se extrae con ácido clorhídrico 2-n. El extracto ácido se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada y la base precipitada se extrae con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se le seca sobre hidróxido sódico y se le concentra en vacío. El residuo se fija en acetona seca y se trata con ácido clorhídrico etanólico absoluto hasta reacción ácido congo. El dihidrato del diclorhidrato de la 11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona precipitada se succiona, se lava con acetona seca y recristaliza en etanol absoluto; funde a 177-198° bajo descomposición.

El material de partida, la 11-bromo-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona, se obtiene como sigue:

- (b) Se disuelven 52,5 g de dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona en 250 cc de sulfuro de carbono y se adicionan a gotas a la solución, en el término de 1 hora bajo agitación a 0-5°, 40 g de bromo en 140 cc de sulfuro de carbono. La mezcla reaccional de color pardo, que se agita a continuación durante 1 hora, decolora. A continuación se concentra en vacío; el residuo recristaliza en etanol y se obtiene la 11-bromo-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 94,5-96,8°.

EJEMPLO 6.

- Se adicionan a gotas bajo agitación, en el término de 30 minutos, 29 g de 11-bromo-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona en 180 cc de acetona seca, a 29 g de 1-piperazinoetanol en 100 cc de acetona seca y la solución reaccional se calienta a

326115



- temperatura de ebullición durante 5 horas. Luego la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo se fija en éter. La solución etérea se lava con agua, se extrae con ácido clorhídrico 2-n y se regula alcalinamente el extracto ácido con lejía de sosa concentrada. La base precipitada se fija en éter, se lava la solución etérea con agua, se seca sobre hidróxido sódico y se concentra en vacío. El residuo, de color anaranjado claro, se fija en acetona seca y se trata la solución de acetona con ácido clorhídrico etanólico absoluto hasta reacción ácido congo. El diclorhidrato de 11- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi- $\sqrt{1}$)-1-piperazinil $\sqrt{7}$ -dibenz $\sqrt{b, f}$ oxepin-10(11H)-ona precipitado se succiona, se lava con acetona seca y recristaliza en etanol. Funde a 185-189° bajo descomposición.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 7.

15. (a) Según el ejemplo 5(a) se obtiene, a partir de la 2-cloro-11-bromo-dibenz $\sqrt{b, f}$ oxepin-10(11H)-ona con la 4-metil-piperazina, el hidrato de clorhidrato de la 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz $\sqrt{b, f}$ oxepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 218-225° (bajo descomposición), y
20. (b) según el ejemplo 5(b) se obtiene, a partir de la 2-cloro-dibenz $\sqrt{b, f}$ oxepin-10(11H)-ona con bromo, el producto intermedio 2-cloro-11-bromo-dibenz $\sqrt{b, f}$ oxepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 111-113,8° (en etanol).

EJEMPLO 8.

25. De manera análoga al ejemplo 6, se obtiene, a partir

= 15 =

326115²⁸



de la 2-cloro-11-bromo-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona con
1-piperazinoetanol, el clorhidrato de 2-cloro-11-4-(2-
-hidroxietyl)-1-piperazini7-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona,
de punto de fusión 189-193° (en etanol absoluto), bajo des-
composición.

5.

= . =



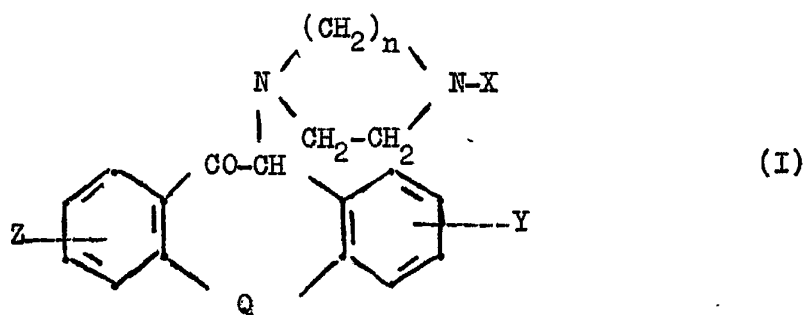
326115

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas nº 5941/65 del 29 de abril de 1965, nº 16575/65 del 1 de diciembre de 1965 y nº 1973/66 del 11 de febrero de 1966, existiendo en todas ellas unidad de invención:

5.

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



en la que

10.

n significa 2 o 3,

Q significa un átomo de oxígeno o de azufre,

X significa hidrógeno, un grupo alquílico, hidroxialquílico o alcanoiloxialquílico inferior, e

Y y Z significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico

15.

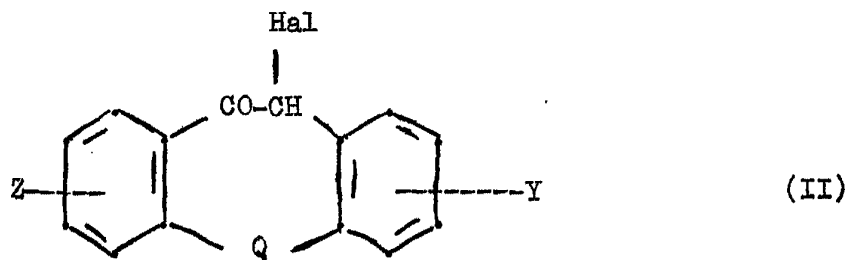
35 o grupos alquílicos o alcoxi inferiores,

326115²⁸



así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

5.



en la que Hal significa un átomo de halógeno, y Q, Y y Z tienen la misma significación indicada en la fórmula I,

10. se hace reaccionar en presencia de un agente de condensación básico con un compuesto de la fórmula general III,



en la que X y n tienen la misma significación indicada en la fórmula I,

326 115

28 ABR 1966



y, si se desea, un compuesto de la fórmula general I, cuyo radical X significa hidrógeno, se trata con un óxido alquilénico inferior, con un monoéster apto para reacción de un alcandiol inferior, con un éster apto para reacción de un alcanoiloxialcanol inferior o con un éster apto para reacción de un alcohol inferior, y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

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

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 18 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de abril de 1966

p.a. JAIME ISERA
p. p.

Firmado: LUIS REY PADILLA