

328432

PATENTE DE INVENCION

Case 2160.

328432



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la producción
de 11-(3-tropaniloxi)-6,11-dihidro-
dibenzo(b,e)tiepinas.

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza,
residente en: BASILEA, Suiza.

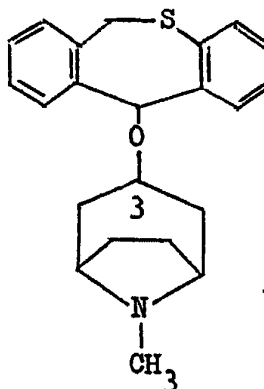
La presente invención se relaciona con
nuevos éteres de tropano y con un procedimiento
para su producción.

La presente invención proporciona 11-(3-
5. tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepinas de

328432



fórmula I:

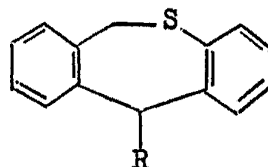


I

y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se reacciona un derivado de 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiopina de fórmula II:

5.



II

10.

en la que R significa un átomo de halógeno o un radical sulfoniloxi, con un tropan-3-ol, opcionalmente en presencia de un agente ligador de ácidos, y el compuesto de fórmula I resultante se convierte opcionalmente en sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos. Este procedimiento se efectúa preferentemente a 80-140°C.

15.

Debe tenerse presente que la referencia que se hace aquí a los compuestos I y a los materiales iniciales de tropan-3-ol incluye los isómeros 3 α y 3 β .



- Un método para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se añade por gotas a una temperatura de 80-140°C una solución de una 11-halogeno-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiapina en un
5. disolvente orgánico inerte anhidro, por ejemplo, xileno absoluto, a una solución de tropina o pseudotropina (tropan-3 α - o -3 β -ol) en el mismo disolvente y opcionalmente en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo, carbonato de sodio, de potasio o de calcio, o una base orgánica terciaria, por
10. ejemplo, trietilamina. Se mantiene la mezcla de la reacción a una temperatura elevada durante algún tiempo y se aísla el producto de la reacción, por ejemplo, sacudiendo entre un disolvente orgánico no
15. miscible con agua y una solución ácida acuosa. Se efectúa la purificación mediante destilación en un alto vacío o preferentemente mediante conversión en una sal adecuada.

- Cuando se usa como material inicial una
20. 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiapina, en la que R significa un radical sulfoniloxi, se efectúa el procedimiento preferentemente calentando este compuesto, por ejemplo, 11-p-toluenosulfoniloxi-6,11-dihidro-
25. dibenzo(b,e)tiapina, y tropina o pseudotropina en un disolvente orgánico inerte anhidro, por ejemplo, xileno absoluto, hasta ebullición al reflujo durante aproximadamente media hora. Seguidamente se alcaliniza la mezcla de la reacción enfriada con una solución acuosa alcalina diluida y se aísla el producto final
30. de la misma y se purifica mediante destilación en un

328432 - 4 -

27 JUN 1968



alto vacío y/o conversión en una sal.

- Las 11-sulfoniloxi-6,11-dihidro-dibenzo (b,e)tiepinas usadas como materiales iniciales pueden producirse tratando 6,11-dihidro-dibenzo(b,e) tiepin-11-ol con un haluro de ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, cloruro *p*-toluenosulfónico, bromuro *p*-bromobencenosulfónico, cloruro metanosulfónico, en un disolvente básico orgánico adecuado, por ejemplo, piridina, o una trialquilamina inferior, a una temperatura de 0-50°C, preferentemente a la temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. La reacción también puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte con la adición de la cantidad calculada de piridina trialquilamina. Luego se separa el disolvente por destilación en un vacío, después de lo cual es ventajoso añadir agua, con el fin de eliminar completamente el disolvente, y se somete la mezcla de la reacción a una destilación azeotrópica.
- Los materiales iniciales de fórmula II,
5. en la que R significa cloro, bromo o yodo, pueden obtenerse disolviendo 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepin-11-ol en un disolvente orgánico inerte anhidro, por ejemplo, benceno absoluto, y pasando a través de esta solución una corriente de cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, mientras se enfría con hielo. Después de secar la solución de benceno, por ejemplo, sobre cloruro de calcio, y subsiguiente filtración, se separa el disolvente y el exceso de haluro de hidrógeno a presión reducida, preferentemente en una atmósfera de nitrógeno, con
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



lo cual se obtiene como residuo el compuesto 11-cloro-, 11-bromo- o 11-yodo deseado. El derivado de 11-yodo también puede producirse del compuesto 11-bromo mediante reacción con yoduro sódico en acetona.

5. La 11-fluoro-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina se obtiene ventajosamente tratando 11-cloro- u 11-bromo-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina con un fluoruro de metal, por ejemplo, fluoruro de plata, fluoruro mercuríco o trifluoruro de antimonio. Sin embargo, este compuesto también puede obtenerse del compuesto 11-toluenosulfoniloxi arriba descrito mediante reacción con fluoruro de potasio en un disolvente de alto punto de ebullición, por ejemplo, dietilenglicol.

10. Los compuestos I son aceites viscosos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos e inorgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I; ácido clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico, oxálico, tartárico, málico, maleico, fumárico, cítrico y benzoico.

15. Los compuestos del invento exhiben marcadas propiedades anticolinérgicas, principalmente periféricas. En ensayos efectuados con animales inhiben las reacciones producidas por la acetilcolina y por la excitación de los nervios colinérgicos. Además tienen un claro efecto de inhibición de la histamina y un moderado efecto de inhibición de la serotonina. También se caracterizan por los efectos típicos de los antidepresivos.
- 20.
- 25.
- 30.

328432 6 -



El uso de los compuestos I está indicado en el tratamiento de desórdenes que se presentan como consecuencia de una tonizada aumentada del vago, por ejemplo, espasmos de los músculos lisos de los conductos bronquiales, gastrointestinales y urogenitales, la hipersecreción y la bradicardia. También pueden usarse en el tratamiento de alergias de orígenes diversos y en la terapia ambulante y estacionaria de condiciones de depresión y desórdenes psicósomáticos.

- 5.

10. Una dosificación diaria adecuada es de 0,1 a 10 mg.

Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo, en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 15.
- 20.
- | | |
|-----------------------------|---|
| para tabletas y grajeas | : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico; |
| para soluciones inyectables | : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales; |
| 25. para supositorios | : aceites naturales o endurecidos y ceras. |

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

- 30.



En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados; los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

5. EJEMPLO 1 :

11-(3 α -tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina.

- Se añaden 7,3 g de cloruro de tionilo a 14,0 g de 6,11-dihidro-dibenzo(b,3)tiepin-11-ol en 40 cc de xileno absoluto y se calienta hasta 70 $^{\circ}$ durante 1 hora.
10. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añaden 3,0 g de cloruro de calcio y se filtra la fase de xileno en ausencia de humedad. Seguidamente se añade la fase de xileno por gotas en el transcurso de 15 minutos a una mezcla hirviente de 8,6 g de tropina (tropan-3 α -ol) y 24,6 g de carbonato sódico en 50 cc de xileno absoluto. Se calienta la mezcla de la reacción al reflujo durante 6 horas y después de enfriar, se diluye con 200 cc de éter dietílico y se sacude 2 veces, cada vez con 100 cc de agua. Se extrae la fase orgánica con
15. 100 cc de ácido clorhídrico normal, se alcaliniza el extracto de ácido clorhídrico con hidróxido de sodio 2 N y se sacude 3 veces, cada vez con 300 cc de éter dietílico. Después de secar el extracto de éter sobre sulfato sódico, se concentra y se destila el residuo aceitoso, con lo cual destila la 11-(3 α -tropaniloxi)-
20. 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina a 190-200 $^{\circ}$ y 0,02 mm de Hg.

- Las sales se producen añadiendo una cantidad molar del ácido deseado en etanol a una solución
25. de la base en etanol y separando la sal que cristaliza
- 30.

328432⁸ -



por filtración.

- Oxalato ácido : P.F. 207-210° en etanol.
Succinato ácido : P.F. 188-190° en etanol.
Maleato ácido : P.F. 180-182° en etanol.
5. Malato ácido : P.F. 188-190° en etanol.
Fumarato ácido : P.F. 234-236° en etanol.
Metanosulfonato : P.F. 207-209° en etanol.
Citrato ácido : P.F. 168-169° en etanol.

EJEMPLO 2 -

10. 11-(3 α -tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina.

- Se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno a través de una suspensión de 45,4 g de 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepin-11-ol en 80 cc de benceno absoluto mientras se enfría con hielo en el transcurso de 10 minutos. Seguidamente se añaden 10 g de cloruro de calcio, se filtra después de 5 minutos y se separa el disolvente a 14 mm de Hg en una atmósfera de nitrógeno. Luego se disuelve el residuo en 120 cc de xileno absoluto y se añade esta solución por gotas en el transcurso de 10 minutos a una solución hirviente de 28,2 g de tropina en 100 cc de xileno absoluto. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 1 hora, se enfría luego a la temperatura ambiente y se recoge en 200 cc de éter y 200 cc de agua. Después de la adición de 10 cc de ácido clorhídrico 2 N, se separa la fase acuosa, se alcaliniza fuertemente con hidróxido de sodio 2 N y se sacude 3 veces, cada vez con 150 cc de éter. Después de secar el extracto de éter sobre sulfato magnésico y de purificar sobre carbón animal, se separa el disolvente por
15.
20.
25.
30.



destilación y se convierte la 11-(3 α -tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina aceitosa bruta en el oxalato ácido sin mayor purificación. P.F. 207-210^o en etanol.

5. EJEMPLO 3 :

11-(3 α -tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina.

Se pasa una corriente de bromuro de hidrógeno a través de una suspensión de 10,0 g de 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepin-11-ol en 50 cc de benceno absoluto mientras se enfría con hielo en el transcurso de 15 minutos. A continuación se añaden 2 g de cloruro de calcio, se filtra después de 5 minutos y se separa el disolvente a 14 mm de Hg en una atmósfera de nitrógeno, con lo cual cristaliza la 11-bromo-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina. P.F. 110-112^o de cloroformo/pentano.

Se disuelven 8,7 g de 11-bromo-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina en 50 cc de xileno absoluto y se añaden por gotas a una solución hirviente de 4,2 g de tropina en 50 cc de xileno absoluto en el transcurso de 5 minutos. Se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 1 hora, se enfría seguidamente a la temperatura ambiente y se sigue trabajando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2. Oxalato ácido: P.F. 207-210^o en etanol.

25. EJEMPLO 4 -

11-(3 β -tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina.

Se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno a través de una suspensión de 11,35 g de 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepin-11-ol en 40 cc de benceno absoluto durante 5 minutos mientras se enfría con hielo. Segui-

328432



- damente se añaden 3 g de cloruro de calcio, se filtra después de 5 minutos y se separa el disolvente a 14 mm de Hg en una atmósfera de nitrógeno. Se disuelve el residuo aceitoso en 80 cc de xileno absoluto y se añade esta solución por gotas en el transcurso de 5 minutos a una solución hirviente de 7,1 g de pseudotropina (tropan-3 β -ol) en 50 cc de xileno absoluto. Se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 1 hora y se separa el precipitado cristalino, el clorhidrato del compuesto indicado en el título, por filtración mientras esté caliente. Se lava la sal 2 veces, cada vez con 30 cc de benceno y luego 2 veces, cada vez con 20 cc de etanol, y se seca. P.F. 273-278 $^{\circ}$.
5. Maleato ácido : P.F. 175-177 $^{\circ}$.
Succinato ácido : P.F. 162-165 $^{\circ}$
Fumarato ácido : P.F. 207-209 $^{\circ}$.
10. EJEMPLO 5 :
11-(3 α -tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina.
20. Se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas una solución de 11,3 g de 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepin-11-ol y 10,5 g de cloruro p-toluenosulfónico en 50 cc de piridina absoluta. Seguidamente se separa la piridina por destilación a 15 mm de Hg y se separa completamente azeotrópicamente mientras se añade agua 3 veces, cada vez 100 cc. Seguidamente se disuelve el residuo en 50 cc de cloroformo y se sacude la solución 3 veces, cada vez con 50 cc de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico, se reduce algo el volumen de la solución de cloroformo y se añade
25.
30.

328⁻¹¹432

27 JUN 1966



éter, con lo cual cristaliza el p-toluenosulfonato de 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepin-11-ol con 1 molécula-gramo de piridina de cristalización. P.F. 178-184^o.

- Luego se calientan hasta ebullición al refluj
5. jo 9,2 g del éster anteriormente obtenido y 2,8 g de tropina en 50 cc de xileno absoluto durante media hora, seguidamente se enfría la solución a la temperatura ambiente y se añaden a la misma 40 cc de solución de hidróxido sódico normal. Luego se separa la fase de
10. xileno y se sacude la fase acuosa 2 veces, cada vez con 30 cc de éter. Se lavan los extractos combinados de xileno y éter con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato magnésico y se purifican sobre carbón animal. Después de separar el disolvente por destila-
15. ción, se convierte la 11-(3 α -tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina bruta aceitosa como tal en el succi nato ácido. P.F. 188-190^o en etanol.

- N O T A -

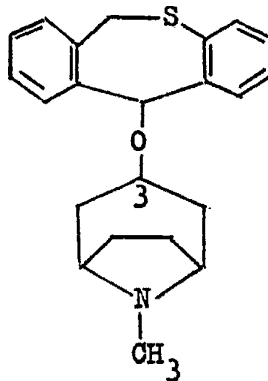
- Descrita suficientemente la naturaleza del
20. invento, así como la manera de realizarlo en la prác tica, debe hacerse constar que las disposiciones an teriormente indicadas son susceptibles de modifica ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
25. corresponde a dos solicitudes de patentes presentadas en Suiza, con fechas 28 de Junio de 1965 y 24 de Marzo de 1966, bajo los números 9025/65 y 4286/66, respecti vamente, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,
30. siendo lo que constituye la esencia del referido



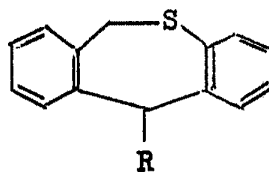
328432

invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la producción de 11-(3-tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepinas"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la producción de 11-(3-tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepinas, de fórmula I:



caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de 6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina de fórmula II:



10. en la que R significa un átomo halógeno o un radical sulfoniloxi, con un tropan-3-ol.

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción en presencia de un agente ligador de ácidos.

15. 3ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se efectúa el procedimiento a 80-140°C.

27



328432

4ª.- "Procedimiento para la producción de 11-(3-tropaniloxi)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepinas"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

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

27 JUN. 1968

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

J. GÓMEZ ACIBO Y MODEI

Asesor: F. Hernández Ruiz