



3278433

PATENTE DE INVENCION

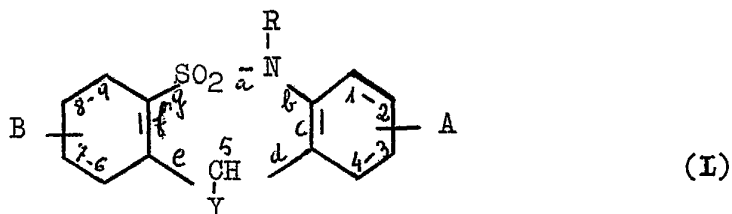
que por veinte años se solicita a favor de la firma
SCIENCE UNION ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE,
de nacionalidad francesa, domiciliada en 14, rue du Val d'Or,
Suresnes (Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO
5 DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BIBENZO (c,f) TIAZEPINA
(1,2) " .

=====
Memoria descriptiv a

10 El registro de la patente de invención que se solicita
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el
territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de prepa
ración de nuevos derivados de la dibenzo (c,f,) tiazepina (1,2),
conforme se describe a continuación.



La presente invención tiene por objeto unos nuevos derivados de la dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) de fórmula general I:



en la cual:

-A y B que pueden ser idénticas o diferentes, representan cada una:

- 10
- un átomo de hidrógeno
 - un átomo de halógeno,
 - un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono
 - un radical alcoxi inferior hasta en 5 átomos de carbono.

-R representa un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono.

-Y representa:

a) un radical piperacínilo de fórmula general

II:



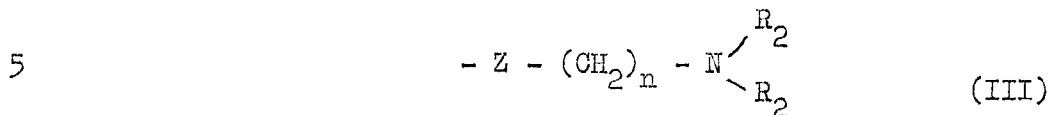
20 en la cual R₁ representa:

- un átomo de hidrógeno
- un radical alcoilo, o hidroxialcoilo, lineal o ramificado, hasta en 5 átomos de carbono,
- un radical pirimidilo,
- un radical aralcoilo, tal como bencilo o feni-



letilo o aralcoilo sustituido, tal como piperoni-
lo, anisilo , homoanisilo, etc.

b) un radial oxi- o tio-alcoileno amino de fórmula
general III



en la cual:

- Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 - n es un número entero de 2 a 5,
 - R₂ representa un radial alcoilo hasta en 3 átomos de carbono,
o bien juntamente con el átomo de nitrógeno forman un núcleo
heterocíclico, pirrolidina, piperidina o hexametileneimina.
- 10

La presente invención comprende, además de las fórmu-
las dl de los derivados de la fórmula general I así como sus
isómeros ópticos d y l, las sales de adición de estos derivados
con los ácidos minerales u orgánicos. Entre los ácidos que pueden
ser utilizados pueden citarse, en la serie mineral: los ácidos
clorhídrico, bromhídrico, isetiónico, sulfúrico, fosfórico,
sulfámico; en la serie orgánica: los ácidos acético, propionico,
maléico, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico, benzóico, metano
sulfónico.

15

20

Los nuevos derivados objetos de la invención y sus sales
de adición, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas in-
teresantes y pueden ser, a este título, utilizadas como medicament
tos de propiedades antihipertensivas, vasodilatadoras, cardio-
estimulantes, broncodilatadoras, estimulantes respiratorias,
diuréticas, espasmolíticas y antihistámicas.

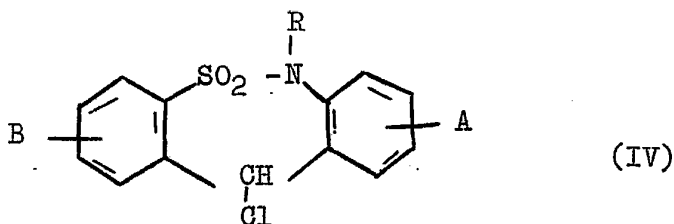
25

Los nuevos derivados de la fórmula general I, en la
cual A, B y R tienen las significaciones precedentemente defi-



nidad y donde Y representa un radical piperacinilo de fórmula general II, pueden ser obtenidos condensando un derivado de la cloro-5 dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) de fórmula general IV:

5



en la cual A, B y R toman los valores precedentemente definidos sobre una piperacina de fórmula general V:

10



en la cual R_1 tiene las significaciones definidas arriba. Esta condensación se hace en un medio solvente orgánico anhidro, tal como por ejemplo los hidrocarburos o los éteres, a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C.

15

Una variante de este procedimiento para preparar los derivados de fórmula general I, en el caso donde Y representa un radical piperacinilo de fórmula general II con R_1 diferente en un átomo de hidrógeno, consiste en hacer reaccionar el derivado correspondiente en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno sobre un derivado halógeno de fórmula general VI:

20

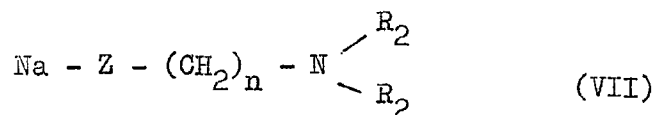


en la cual X representa un átomo de halógeno y R_1 toma los valores precedentemente definidos con excepción de un átomo de hidrógeno.



5 Los nuevos derivados así obtenidos son bases que se presentan en general bajo la forma de cristales blancos que tienen un punto de fusión neto y reaccionan como monobásico o dibásico frente al ácido perclórico en el ácido acético. Estos compuestos forman sales bien definidas con los ácidos minerales y orgánicos. Se nota, sin embargo, una cierta, inestabilidad en medio ácido acuoso fuerte y una tendencia general a la solvación, tanto bajo la forma de base como la forma de sales.

10 Los nuevos derivados de la fórmula general I, en la cual A, B y R tienen las significaciones precedentemente definidas y donde Y representa un radical oxi- o tio-alcoileno amino de fórmula general III pueden ser obtenidos condensando un derivado de la cloro-5 dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) 15 tiazepina (1,2) de fórmula general IV sobre un derivado sodado de los dialcoil amino alcoholes o de los dialcoil amino tioles de fórmula general VII:



20 en la cual Z, n y R₂ toman los valores precedentemente definidos, Esta condensación se hace en un medio solvente orgánico anhidro, tal como por ejemplo, los hidrocarburos.

25 Los nuevos derivados así obtenidos son bases, en general oleosas, no cristalizables y solubles en los ácidos minerales y orgánicos acuosos. Sus sales orgánicas, por el contrario, están en general bien cristalizadas, pero su fusión se acompaña de descomposición. Estas sales son dosificables por el ácido perclórico en un medio acético, La cloro-5 dioxo-10

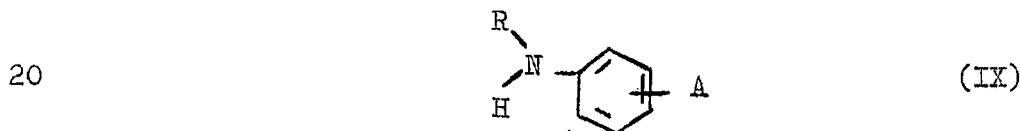


alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2), de fórmula general IV, punto de partida de las síntesis precedentemente enunciadas, pertenecen a un sistema heterocíclico nuevo, cuyo núcleo de base es la H-5 H-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2).
5 Todos los derivados de este núcleo de base son, por tanto, nuevos y en particular éste es así de la cloro-5 dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) de fórmula general IV que ha sido preparada como sigue:

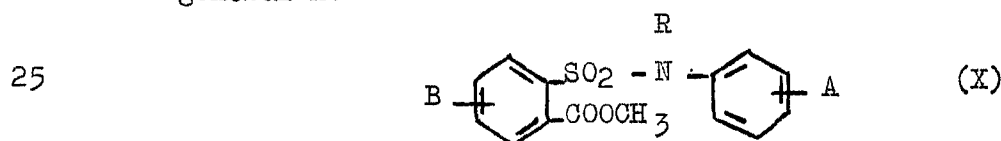
10 Un orto carbometoxibenceno sulfocloruro de fórmula general VIII:



15 en la cual B tiene las significaciones definidas arriba preparado según el método de H. Meerwein y Coll. (Berichte 90, 841-52, 1957) o según el método de la patente U.S. 2.667.503, se condensa en un medio alcalino acuoso o hidroalcohólico o en una base terciaria orgánica, sobre una N-mono alcoil-anilina sustituida de fórmula general IX:



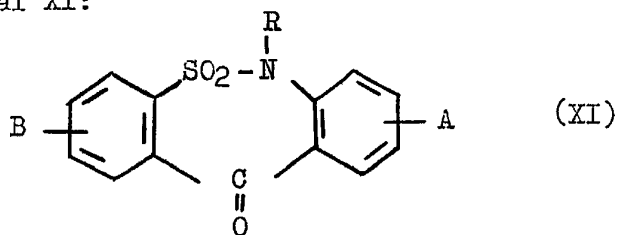
en la cual R y A representan los valores precedentemente definidos, para dar el derivado de fórmula general X:



Una variante de este procedimiento, para obtener los deriva-



dos de la fórmula X, consiste en hacer reaccionar los derivados de la fórmula X, en la cual R representa un átomo de hidrógeno, sobre los halogenuros de alcoilos clásicos. El éster metílico de fórmula general X se transforma primeramente en ácido carboxílico, por hidrolisis, y después en cloruro de ácido, empleando los agentes de cloruración, tal como por ejemplo, el cloruro de tionilo en un medio hidrocarburo. Este cloruro de ácido ciclizado, en un medio solvente orgánico tal como por ejemplo, sulfuro de carbono, cloruro de metileno, benceno, etc., mediante un agente de ciclización habitual tal como el cloruro de aluminio, da origen al nuevo derivado de la dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazapina (1,2)-one-5 de fórmula general XI:



en la cual A, B y R tienen las significaciones precedentemente definidas.

Este nuevo derivado de la fórmula general XI, reducido por los reductores clásicos tales como los borohidruros alcalinos, en un medio alcohólico, da el derivado del dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) ol-5 correspondiente, que, sometido en solución en un disolvente orgánico conveniente, tal como por ejemplo, un disolvente clorado, a una corriente de ácidos clorhídricos gaseosos, conduce al nuevo derivado de la cloro-5 dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) de fórmula general IV.

Los nuevos derivados objeto de la invención y sus sales de adición, pueden ser eventualmente purificados por los



métodos físicos o químicos clásicos.

Los puntos de fusión están determinados a la platina caldeante de Kofler bajo microscopio (M.K), o al banco Kofler (B.K).

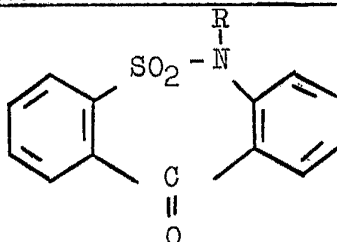
5

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran cómo los procedimientos de preparación de los derivados objeto de la invención, pueden ser puestos en práctica.

EJEMPLO I

Dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5

10



1) Se agregan 234,5 g de ortocarbometoxibenceno sulfocloruro (P.F. 64-65°C (BK), poco a poco, a una solución de 15 g de N metilanilina en 300 ml de piridina. Desde el principio de la adición se desarrolla una coloración roja profunda. Cuando se ha terminado la adición, se lleva el todo a 60°C durante 45 minutos.

15

El producto, todavía caliente, se vierte sobre dos Kg de hielo. Después de oreado y lavado en agua, se obtienen 287 g de producto bruto que funde a 80-92°C (BK).

20

Después de recristalización en 500 ml de etanol, se obtienen 263 g de producto puro que funde a 90-92°C (BK).

25

2) Se agrega, entonces, una solución de 59 g de potasa en 200 ml de agua a la suspensión de 263 g del éster metílico de arriba en 500 ml de etanol absoluto.

Se lleva el todo a reflujo durante 90 minutos. Se enfría, se agrega 1 litro de agua se extrae al éter después de



acidificación a pH_1

5 Las soluciones eterificadas, lavadas en agua, secadas y concentradas, forman 212 g de ácido bruto que funde a $80-84^\circ\text{C}$ (BK) . Este ácido puede ser recristalizado en el ciclohexano, ello conviene del mismo modo para la continuación de la síntesis.

10 3) 15,75 g del ácido de arriba se disuelve, en caliente, en 60 ml de benceno. Se agrega en 15 minutos 8,8 ml de cloruro de tionil. La mezcla se lleva a reflujo durante dos horas. La solución clara obtenida se evapora a seco, al abrigo de la humedad. El residuo está constituido por el cloruro de ácido bruto. Este último se disuelve en 120 ml de sulfuro de carbono anhidro. Con una buena agitación y al abrigo de la humedad, se agrega por porciones, 20 g de cloruro de
15 aluminio pulverizado.

La reacción es ligeramente exotérmica y 15 minutos después del fin de la adición de cloruro de aluminio, se lleva a reflujo y se mantiene durante una hora . Después de enfriamiento, el disolvente se decanta y el residuo se hidroliza mediante
20 200 gr de hielo. Se extrae al cloroformo. Las capas orgánicas se lavan en ácido clorhídrico diluido, en agua, y después mediante una solución de soda y, finalmente, en agua.

Se seca y se evapora el disolvente. El residuo recristalizado en 320 ml de etanol absoluto, da 9,5 g de dioxo-10
25 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $157-158^\circ\text{C}$ (MK), sublimándose.

La estructura de este compuesto ha sido precisada por los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

El espectro infrarrojo de la dioxo-10 metil-11 diben-



zo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5 en suspensión en Nujol, sobre Perkin 221, presenta una banda carbonilo de 1650 cm^{-1} y las dos bandas de frecuencia simétrica y asimétrica del SO_2 de 1185 cm^{-1} y 1340 cm^{-1} .

5 El espectro R.M.N. de la dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5 presenta un singlet de 3,3 ppm correspondientes a 3 protones (N-CH_3) y un doble masivo entre 7 y 8 ppm correspondiente a dos grupos de 4 protones aromáticos.

10 Siguiendo el mismo procedimiento se han preparado:

a) la dioxo-10 etil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $163-164^\circ\text{C}$ (M.K.), sublimándose.

b) la cloro-1 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, (solvatado con un mol de C_6H_6) que funde a $147-150^\circ\text{C}$ (M.K.).

15 c) la cloro-2 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $153-154^\circ\text{C}$ (M.K.).

d) la cloro-3 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $191-192^\circ\text{C}$ (B.K.), sublimándose.

20 e) la metoxi-2 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $170-172^\circ\text{C}$ (B.K.), sublimándose.

f) la metoxi-3 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $150-153^\circ\text{C}$ (B.K.).

25 g) la metoxi-4 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $224-225^\circ\text{C}$ (B.K.), sublimándose.

h) el hidroxil-4 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5 que funde a $156-157^\circ\text{C}$ (B.K.).

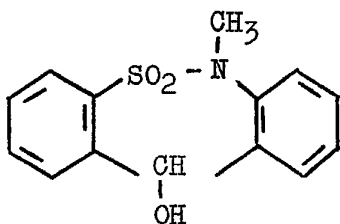
i) la dioxo-10 n propil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a $113-114^\circ\text{C}$ (M.K.).



- j) la cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a 174-175°C (M.K).
- k) la cloro-7 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a 162-163°C (B.K).
- l) la dicloro-2,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a 197-200°C (M.K).
- m) la dicloro-3,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5, que funde a 191-193°C (M.K).

EJEMPLO 2

Dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5



Se agregan poco a poco 300 ml de borohidruro de sodio con suspensión agitada de 1,36 g de dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5 en 5 ml de metanol. La agitación se mantiene durante 45 minutos después de terminar la adición y luego se lleva a reflujo durante una hora. Se diluye mediante 20 ml de agua. El producto seorea, lava en agua, seca y se recristaliza en 8 ml de propanol normal. Se obtiene 1,15 g de dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 que funde a 138-140°C (M.K).

La estructura de este compuesto ha sido precisada por los espectros infrarrojos RMN. El espectro infrarrojo del dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5, en suspensión en Nujol, sobre Perkin 221, presenta una banda aguda e importante, atribuible a la función hidroxilo de 3.485 cm⁻¹



y una banda muy atenuada correspondiente a la vibración del SO_2 .

El espectro RMN del dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 presenta un singlete de 3,2 ppm correspondiente a 3 protones ($N-CH_3$), un doblete de 4,4-4,6 ppm correspondiente al protón CH, un segundo doblete de 5,9-6,1 ppm correspondiente al protón de hidroxilo y un doble masivo entre 7,2 y 8 ppm correspondiente a 8 protones aromáticos.

10 Siguiendo el mismo procedimiento se han preparado:

a) el dioxo-10 etil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5, que funde a 126-127°C (M.K).

b) el cloro-2 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 P.F.instantáneo: 140°C (B.K).

15 c) el cloro-3 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 que funde a 138-143°C (B.K).

d) el metoxi-2 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5, que funde a 145-146°C (B.K).

20 e) el metoxi-4 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 que funde a 179-182°C (B.K).

f) el dioxo-10 n propil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 (aceite).

g) el cloro-8 dioxo -10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5, que funde a 197,5-200°C (M.K).

25 h) el cloro-7 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 que funde a 191-193°C (B.K).

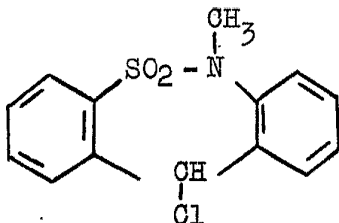
i) el dicloro-2,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 que funde a 160-165°C (B.K).

30 j) el dicloro-3,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 que funde a 189-192°C (M.K).



EJEMPLO 3

Cloro-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)



Una solución de 6 g de dioxo-10 metil-11 diben-
zo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 en 30 ml de cloroformo se sa-
tura a una temperatura inferior o igual a 15° C mediante el
10 ácido clorhídrico gaseoso. Se deja todavía en contacto CHL
y solución durante 15 minutos y se evapora el disolvente.

El residuo, recristalizado en 80 ml de dicloro-1,2
etano, da 4,7 g de cloro-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f)
tiazepina (1,2) que funde a 242-244° C (B.K) sublimándose
L5 y descomponiéndose.

Siguiendo el mismo procedimiento han sido preparadas:

a) la cloro-5 dioxo-10 n propil-11 dibenzo (c,f) tiazepina
(1,2) que funde instantáneamente a 132° C con descomposición
(B.K).

20 b) la dicloro-5,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina
(1,2) que funde instantáneamente a 260° C con descomposición
(B.K).

c) la dicloro-5,7 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina
(1,2) que funde instantáneamente a 195° C con descomposición
L5 (B.K).

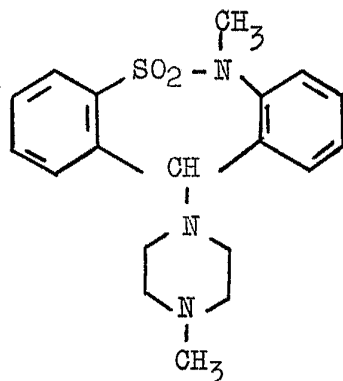
d) la tricloro-3,5,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina
(1,2) que funde instantáneamente a 220° C con descompo-
sición (B.K).



EJEMPLO 4

dl (metil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11
dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)

5



10

A una suspensión de 8,8 g de cloro-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazapina (1,2) en 50 ml de nitrometano anhidro se agrega gota a gota, agitándola, una solución de 5,94 g de N-metil piperacina en 10 ml de nitrometano anhidro. La reacción es ligeramente exotérmina y la temperatura se eleva hacia 32°C . Después de terminar esta reacción exotérmica , se calienta a 50°C durante 30 minutos y se evapora el todo hasta seco, bajo vacío.

15

20

El residuo se recoge mediante 25 ml de agua y después mediante 15 ml de ácido clorhídrico normal. Se lleva a ebullición, se filtra y se enfria lo filtrado. Se orea y se obtiene 9 g de monoclórhidrato de dl (metil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde a 250-260°C, sublimándose (B.K). Estos 9 g de monoclórhidrato pueden ser recristalizados en 50 ml de agua con un rendimiento de 70 %.

25

Una muestra de este monoclórhidrato tratado mediante



soda proporciona la base correspondiente bajo la forma de cristales blancos, recristalizables en el benceno y que funden a 215-218°C (B.K.).

Siguiendo el mismo procedimiento han sido preparadas:

- 5 a) la dl (piperonil-4'-piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2), cuyo monoclóhidrato funde instantáneamente a 260°C (B.K.).
- 10 b) la dl (etil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo(c,f) tiazepina (1,2), cuyo monoclóhidrato se descompone a partir de 231°C, (B.K.).
- c) la dl cloro-3 (metil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2), que funde a 228,5-229,5°C (M.K.), y cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 185°C (B.K.) con descomposición.
- 15 d) la dl cloro-2 (metil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde a 238-240°C (M.K.).
- e) la dl (butil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde a 156-157°C (B.K.).
- f) la dl cloro-2 (etil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde a 218-222°C (B.K.).
- 20 g) la dl [(pirimidil-2'')-4' piperacinil-1']-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2); que funde a 234-236°C (B.K.).
- h) la dl (metil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 etil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde a 198-199°C (B.K.)
- 25 i) la dl (β -hidroxi-etil-4' piperacinil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde instantáneamente a 194°C (B.K.).



j) la dl (bencil-4' piperacínil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde a 158-161°C (M.K.).

k) la dl (metil-4' piperacínil-1')-5 dioxo-10 propil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 218° C con descomposición.

5

l) la dl (metil-4' piperacínil-1')-5 cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde a 185-188°C (B.K.).

m) la (piperacínil-1')-5 cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde a 180°C (B.K.) con descomposición.

10

n) la dl dicloro-3,8 (metil-4' piperacínil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 190°C (B.K.) con descomposición.

o) la dl (metil-4' piperacínil-1')-5 cloro-7 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 240° C con descomposición.

15

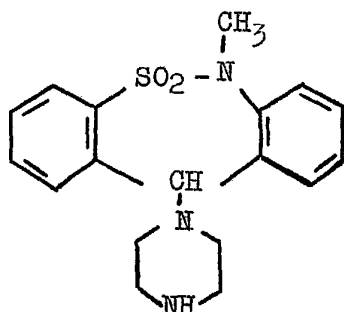
p) la dl dicloro-2,8 (metil-4' piperacínil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 160°C (B.K.) con descomposición.

20

EJEMPLO 5

dl (piperacínil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)

25





Se agrega, en porciones, bajo enérgica agitación y a 60°C , 12,9 g de cloro-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) sólido, pulverizado, a una solución de 18,8 g de piperacina anhidra en 100 ml de benceno seco.

5 Se mantiene la agitación durante una hora después del final de la adición, y luego se evapora el todo hasta que esté seco. El residuo se vuelve a tratar mediante 200 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Una pequeña cantidad insoluble se filtra. El filtrado ácido se trata median-

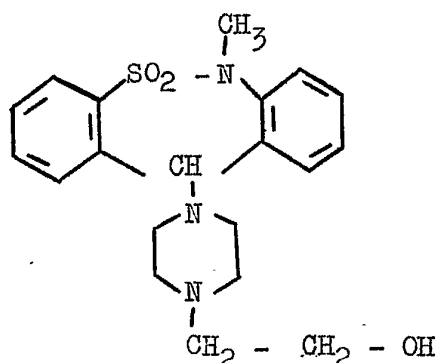
10 te soda. El precipitado se orea, se lava en agua, y luego se seca bajo vacío. Se obtienen 11,35 gr de dl (piperacini-1'-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) bruto que funde a 162-185°C (B.K.) . Después de recristalización de este producto en 25 ml de etanol absoluto, se

15 obtienen 9,4 g de base pura que funde a 182-184°C (B.K.). El maleato ácido correspondiente a esta base se prepara mezclando una solución de 2,89 g de base antedicha en 15ml de etanol a una solución de 1,04 g de ácido maleico en 3 ml de etanol y llevando la mezcla a reflujo durante 3 minutos.

20 Después de una noche de reposo en el refrigerador, se orea la sal cristalizada. Después de secarla y recristalizarla en etanol, se obtiene 2,7 g de maleato ácido de dl (piperacini-1'-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde instantaneamente a 180°C (B.K.).

25 EJEMPLO 6

dl (β -hidroxi-etil-4' piperacini-1'-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)



5

10

A una suspensión, bien agitada, de 6,8 g de dl (piperacínil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2), 7 g de carbonato de sodio seco 1,5 g de yoduro de sodio, en 100 ml de acetona anhidra, se agrega a reflujo la solución de 4 g de cloro-etanol en 20 ml de acetona anhidra.

15

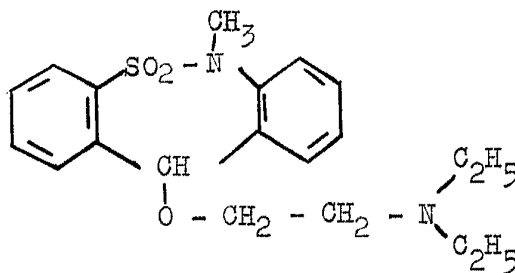
Se mantiene el reflujo durante 4 horas después del final de la adición y luego se evapora el todo hasta que esté seco, bajo vacío. El residuo se lava en agua y luego se extrae al cloroformo. La solución clorofórmica se extrae mediante ácido clorhídrico diluido. Las aguas ácidas se alcalinizan mediante sosa. La base se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava y se seca y luego se evapora el cloroformo. El aceite residuario se disuelve en acetato de etilo hirviendo. Se deja cristalizar durante una noche y se orea obteniéndose 4,2 g dl (β -hidroxi-etil-4' piperacínil-1')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funden instantáneamente a 194°C (B.K.).

20

25

EJEMPLO 7

dl (dietilamino etil oxi-2')-5 dioxo-10 metil-11
dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)



5 Se agrega, gota a gota una solución de 5,85 g de
diethylamino etanol en 10 ml de tolueno seco a la suspen-
sión de 6 g de hidruro de sodio en suspensión a 20% en acei-
te diluido mediante 20 ml de tolueno anhidro. La temperatu-
ra se mantiene entre 0 y 5° C durante la adición. Se deja que
10 vuelva el todo a la temperatura ambiente, al abrigo de la hume-
dad, y luego se agrega en porciones 12,9 g de cloro-5 dioxo-10
metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2).

Después del final de la adición, se lleva a reflujo du-
rante 30 minutos. Se evapora y se seca, bajo vacio. El residuo
15 se vuelve a tratar mediante 70 ml de ácido clorhidrico normal y
se filtra lo insoluble. La solución acuosa ácida se trata con
negro, se filtra y lo filtrado se alcaliniza. La base oleosa se
extrae con éter y la capa orgánica se lava en agua y se seca.
Evaporándolo, se obtienen 9 g de un aceite espeso bruto; 4 g
20 de éste aceite disuelto en 10 ml de etanol caliente se adicionan
con 1,27 g de ácido fumárico en 25 ml de etanol caliente. Se lle-
va a reflujo 5 minutos. Se evapora hasta que esté seco, y el re-
siduo se cristaliza en una mezcla de acetona-éter. Se recrís-
taliza en etanol y se obtienen 2,65 g de fumarato ácido de
25 dl (dietilamino etil oxi-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f)
tiazepina (1,2) , cristalizado con una molécula de etanol, que
funde instantáneamente a 100-105° C (B.K.).

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7 se han prepa-



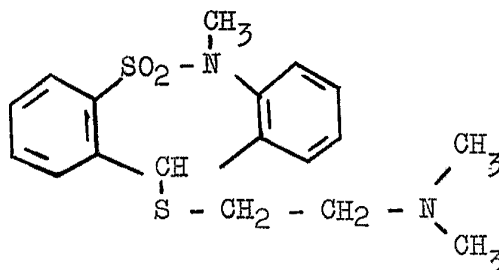
rado:

5 a) la dl (dimetilamino etil oxi-2')-5 dioxo-10 metil-11 diben-
zo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantá-
neamente a 154°C (B.K.) y en yodometilato hemihidrato se descompo-
ne hacia los 150°C.

b) la dl (dimetilamino propiloxi-3')-5 dioxo-10 metil-11
dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde ins-
tantáneamente a 140°C (B.K.).

EJEMPLO 8

10 dl metoxi-2 (dimetilamino etil tio-2')-5
dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)



Se agrega a una solución de 1 gramo de sodio en 60 ml
de etanol absoluto, 3 g de clorhidrato de dimetilaminoetanotiol.

20 A la suspensión obtenida, se agrega, bajo agitación y
en porciones, 6,48 g de metoxi-2 cloro-5 dioxo-10 metil-11 diben-
zo (c,f) tiazepina (1,2), manteniendo la temperatura entre
15 y 20°C . Al final de la adición, se lleva a reflujo duran-
te 30 minutos. Se evapora el todo bajo vacío y se vuelve a tra-
tar mediante 70 ml de ácido clorhídrico N .

2

25 La solución clorhídrica filtrada es extraída con
éter. La capa acuosa se alcaliniza y el aceite se extrae con
éter. Las soluciones eterizadas, lavadas en agua y luego se-
cadas, se evaporan.



El residuo que cristaliza, está formado por la dl metoxi-2 (dimetilamino etil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) una muestra de la cual, recristalizada en la mezcla éter-ciclohexano-benceno, funde a 97-100°C (M.K.).

3,43 g de base bruta antedicha, en solución en 7 ml de etanol, son agregados a 1,04 g de ácido maléico en 7 ml de etanol. Se lleva el todo a reflujo durante 5 minutos y se deja en el refrigerador durante la noche.

Después de oreado secado y luego de recristalizarlo en 15 ml de etanol incrementados con 0,5 ml de agua, se obtienen 3,3 g de maleato ácido de dl metoxi-2 (dimetilamino-etil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) que funde instantáneamente a 166°C (B.K.).

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8 serán preparados:

a) la dl (dimetilamino étil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde a 148-152°C (B.K.).

b) la dl cloro-2 (dimetilamino etil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 147-148°C (B.K.).

c) la dl (dietilamino etil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 146°C (B.K.).

d) la dl cloro-2 (dietilamino étil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo fumarato ácido funde instantáneamente a 190°C (B.K.).



e) la dl metoxi-2 (dietilamino etil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 145°C (B.K.).

5 f) la dl (dimetilamino étil tio-2')-5 dioxo-10 propil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 150°C (B.K.).

g) la dl (dimetilamino étil tio-2')-5 cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo maleato ácido funde instantáneamente a 150°C (B.K.) con descomposición.

10 h) la dl (dimetilamino étil tio-2')-5 cloro-7 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo clorhidrato funde instantáneamente a 250°C (B.K.) con descomposición.

15 i) la dl dicloro-2,8 (dimetilamino étil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo clorhidrato funde instantáneamente a 160°C (B.K.) con descomposición.

j) la dl dicloro-3,8 (dimetilamino étil tio-2')-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) cuyo clorhidrato funde a 160°C con cristalización y a 230°C (B.K.) (agua) con descomposición.

20 El estudio farmacológico de los nuevos derivados y de sus sales fisiológicamente compatibles, da los siguientes resultados:

25 La dosis letal 50 estudiada en los ratones en administración peroral se situa entre 450 y 5.000 mg/kg y entre 250 y 2000 mg/kg por la via intraperitoneal para los diferentes derivados.

30 Administrados a la dosis de 5 mg/kg i.v. en el perro anestesiado, los productos provocan una caída duradera de la presión arterial de 20 a 100 mm/Hg durante más de 30 minutos.



A la misma dosis, los nuevos derivados son capaces de inhibir el bronco-espasmo de la cobaya, provocado por la histamina, la serotonina y la acetilcolina.

5 Puede demostrarse una actividad diurética muy neta en el perro con dosis de 30 a 90 mg/kg p.o. El aumento del volumen urinario varia de 20 a 120%, acompañándose de un aumento correspondiente de eliminación de los electrolitos. Los nuevos derivados pueden ser utilizados en terapéutica humana y animal, en el tratamiento principalmente de la hipertensión, de la retención hidroelectrolitica y de los broncoespasmos.

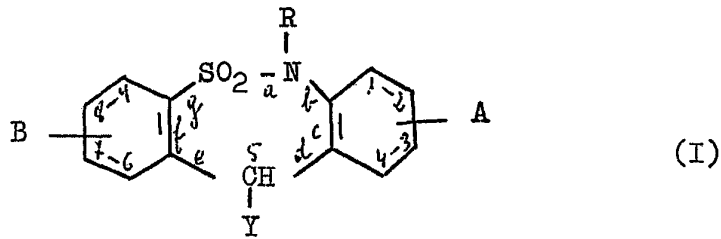
10 Pueden ser administrados bajo forma de compuestos farmacéuticos sólidos o líquidos en asociación con los soportes farmacéuticos apropiados, como por ejemplo, el agua destilada, la lactosa, el talco, azúcar, goma arábica, etilcelulosa.

15 La dosis utilizadas pueden variar de 50 a 500 mg en administración oral, rectal o parenteral.

NOTA de REIVINDICACIONES

20 Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma SCIENCE UNION ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

25 PRIMERA.- Procedimiento de preparación de los nuevos derivados de la dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) de fórmula general I:



en la cual:

- A y B representan cada una:

- un átomo de hidrógeno,

- un átomo de halógeno,

10

- un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono,

- un radical alcoxi inferior hasta en 5 átomos de carbono

- R representa un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono.

15

- Y representa:

a) un radical piperacínilo de fórmula general II:



en la cual R₁ representa:

- un átomo de hidrógeno

20

- un radical alcoilo, o hidroxialcoilo, lineal o ramificado, hasta en 5 átomos de carbono,

- un radical pirimidilo,

- un radical aralcoilo, tal como bencilo o

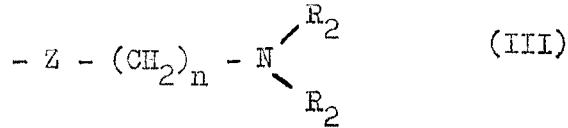
feniletilo o aralcoilo sustituido, tal como

25

piperonilo, anisilo, homoanisilo, etc.



b) un radical oxi- o tio-alcoileno amino de fórmula general III:



5

en la cual:

- Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

- n es un número entero de 2 a 5 ,

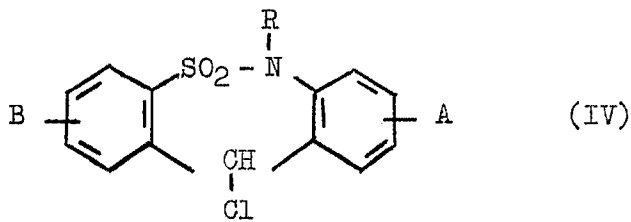
10

- R₂ representa un radical alcoilo hasta en 3 átomos de carbono, o bien juntamente con el átomo de nitrógeno forman un núcleo heterocíclico, pirrolidina, piperidina o hexametileneimina bajo forma recémica o de isómeros ópticos, así como sus sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos,

15

caracterizado en que se condensa un derivado de la cloro-5 dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) de fórmula general IV:

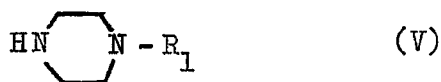
20



(IV)

25

en la cual A, B y R toman los valores precedentemente definidos, sobre la piperacina monosustituida de fórmula general V:



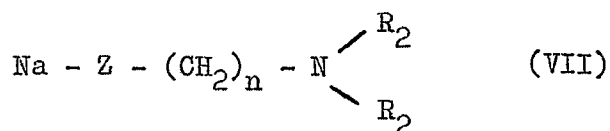
(V)

30

en la cual R₁ tiene las significaciones arriba definidas, o sobre un derivado sodado de los dialcoilamino alcoholes o de los dialcoilamino tioles de fór-

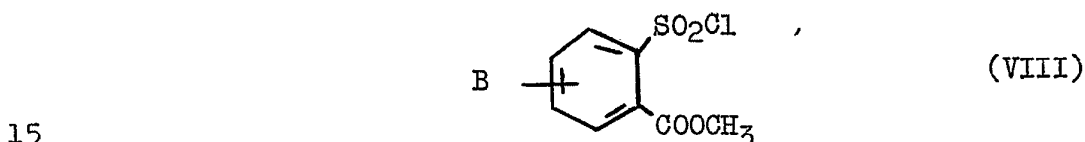


mula general VII:

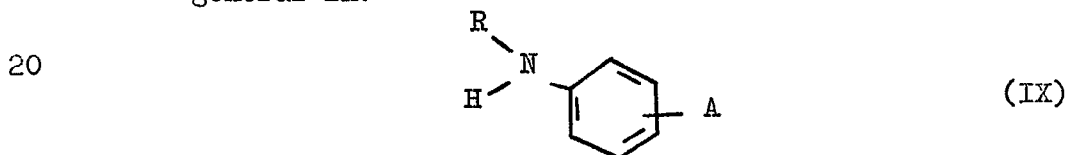


5 en la cual Z , n y R₂ toman los valores precedentemente definidos, en un disolvente orgánico anhidro a una temperatura de 20 a 100°C.

SEGUNDA.- Procedimiento de preparación de los nuevos derivados de la cloro-5 dioxo-10 alcool-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2) de fórmula general IV,
10 caracterizado en que se condensa en un medio alcalino acuoso o hidroalcoholico o en una base terciaria orgánica un orto carbometoxi benceno sulfocloruro de fórmula general VIII:



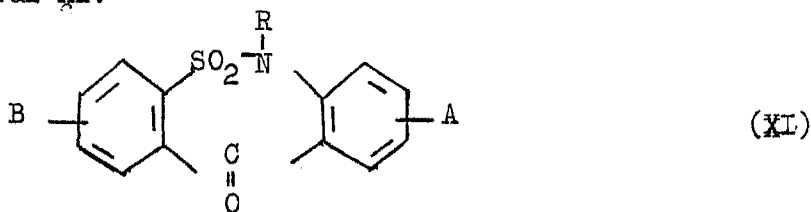
en la cual B tiene las significaciones definidas arriba, sobre una N-monoalcohol-anilina de fórmula general IX:



en la cual R y A representan los valores precedentemente definidos,
y en que el éster metílico así obtenido se transforma mediante
25 hidrólisis en ácido carboxilico, y luego en cloruro de ácido empleando los agentes de cloruración, y en que este último es ciclizado en un medio solvente orgánico con la ayuda de un agente de ciclización habitual para obtener la dioxo-10



alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-one-5 de fórmula general XI:



en la cual A, B y R tienen las significaciones precedentemente definidas,

y en que se reduce mediante los reductores clásicos para obtener el dioxo-10 alcoil-11 dibenzo (c,f) tiazepina (1,2)-ol-5 correspondiente y se somete este último a una corriente de ácido clorhídrico gaseoso.

TERCERA.- " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA DIBENZO (c,f) TIAZEPINA (1,2) "

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de veintiseis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 19 de Diciembre de 1.967

P.A. de Science Union et Cie.

Sté Française de Recherche Médicale

Victor Gil Vega