



CASE 4-2550⁺

350.335

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

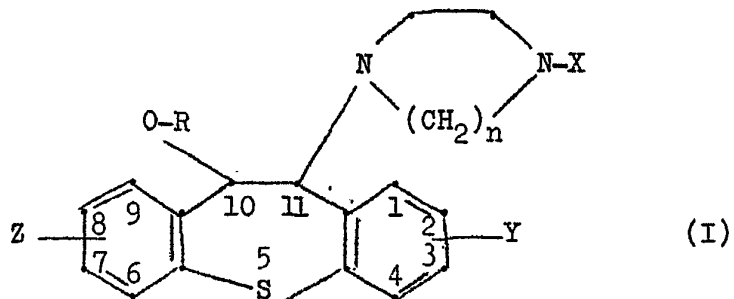
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de tiepina de la fórmula general I

5.



10.



en la que

- n significa 2 ó 3,
R significa el átomo de hidrógeno o un grupo alcanóilico de 7 átomos de carbono a lo sumo,
5. X significa el átomo de hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo hidroxialquílico inferior o el grupo bencílico,
mientras que
Y y Z significan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico 35 o grupos de alquilo, alcoxilo o alquiltio inferiores,
10. y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

- Según se ha descubierto ahora, estos compuestos tienen valiosas propiedades farmacológicas para el sistema nervioso central. En administración peroral, rectal o parenteral, actúan como antieméticos, potenciadores de la narcosis, inhibidores de los reflejos y catatónicos. Estas propiedades farmacológicas caracterizan a los nuevos
15. compuestos como aptos para suprimir los estados de tensión y excitación ocasionados, por ejemplo, por neurosis, depresiones o esquizofrenias.
20.

- En los compuestos de la fórmula general I, R, como grupo alcanóilico de 7 átomos de carbono a lo sumo, puede ser, por ejemplo, el grupo formílico, acético, propiónílico, 2-metil-propiónílico, butirílico, 2-metil-
25.



butirílico, 3-metil-butirílico, valerílico, 2-metilvalerílico, 3-metil-valerílico, hexanoílico, 2-metil-hexanoílico, 3-metil-hexanoílico, pivaloílico o heptanoílico.

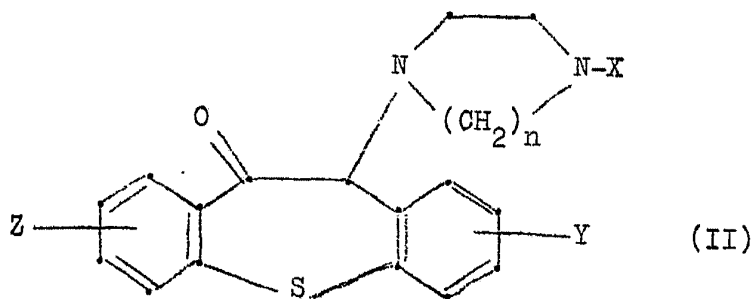
5. X, como grupo alquílico inferior, puede ser, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o butílico secundario; y, como grupo hidroxialquílico, el grupo 2-hidroxi-etílico, 3-hidroxi-propílico o 2-metil-3-hidroxi-propílico.

10. Y y Z pueden ser iguales uno a otro o diferentes uno de otro y, como substituyentes de los anillos bencénicos, asumir la posición 1, 2, 3 ó 4 y respectivamente 6, 7, 8 ó 9; se prefieren las posiciones 2 y 8. Como grupos alquílicos inferiores, significan, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico o isobutílico; como grupo alcoxílico inferior, significan, por ejemplo, el grupo metoxílico, etoxílico, propoxílico, isopropoxílico, butoxílico o isobutoxílico; y como grupos alquiltio inferiores significan, por ejemplo, el grupo metiltio, etiltio, propiltio, butiltio o isobutiltio.
- 15.
- 20.

Para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I, se reduce el grupo carbonílico en un compuesto de la fórmula general II



5.



en la que

10.

n , X, Y y Z tienen el mismo significado que se les atribuye en la fórmula I,

15.

a grupo hidroxílico; se acila, si se quiere, un compuesto resultante de la fórmula general I cuyo radical -OR es un grupo hidroxílico, convirtiéndolo en un compuesto cuyo radical -OR es un grupo alcanciloxílico de 7 átomos de carbono a lo sumo; y, si se quiere, se transforma un compuesto resultante de la fórmula general I, con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición de ácido.

20.

La reducción de los compuestos carbonílicos a los correspondientes compuestos hidroxílicos, que pueden presentarse en forma cis o trans, puede efectuarse con ayuda de hidruros metálicos complejos, en particular con hidruro de litio-aluminio. Además, en calidad de hidruro metálico complejo pueden emplearse también, por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro potásico o borohidruro lítico. Es conveniente emplear los hidruros metálicos complejos en un disolvente. En calidad de disolventes son aptos,

25.



- por ejemplo: para el hidruro de litio-aluminio, los líquidos etéreos (como, por ejemplo, el éter, el tetrahidrofurano, el dioxano, el éter dibutílico, el éter diisopropílico, el éter butiletílico, el éter dietilenglicol-dietílico o
5. na N-metil-morfolina; para el borohidruro lítico, los líquidos etéreos (como el éter y el tetrahidrofurano); y para el borohidruro sódico o potásico, los alcanoles (como etanol o metanol), eventualmente con adición de un líquido etéreo y/o de agua (por ejemplo, metanol/agua, metanol/éter o metanol/dioxano/agua).
- 10.

- Además, pueden emplearse para la reducción de este invento otros compuestos de boro, como el diborano o el diisoamilborano. Estos agentes de reducción se utilizan preferentemente en la solución de un líquido etéreo. Particularmente apto es el tetrahidrofurano, en el que el diborano se disuelve con facilidad.
- 15.

- Un compuesto de la fórmula general II puede reducirse también con un alcoholato metálico en el alcohol correspondiente o asimismo en un hidrocarburo (como, por ejemplo, tolueno o xileno), eventualmente bajo nitrógeno. Particularmente apto como agente reductor es el isopropilato de aluminio. Para la transformación se mantiene una temperatura de reacción de 20 a 145° C aproximadamente.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula general I en los que el radical -OR significa un grupo hidroxílico pueden acilarse calentándolos, por ejemplo, en el anhídrido
- 25.



- de un ácido alcánico inferior (como, por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico o el ácido pivalico). En lugar de los anhídridos pueden emplearse también para esta acilación los correspondientes haluros de ácido carboxílico (como, por ejemplo, los cloruros o bromuros), a ser posible en presencia de un agente aceptor de ácido. En calidad de agentes aceptores de ácido sirven, por ejemplo, las bases terciarias (como, por ejemplo, la trietilamina). En lugar de los compuestos hidroxílicos de la fórmula general I citados pueden hacerse reaccionar también los derivados alcalinometálicos (por ejemplo, derivados sódicos) de tales compuestos de los correspondientes haluros de ácido.
- 5.
- 10.

15. Los compuestos de partida de la fórmula general II están descritos en la literatura.

- A continuación, si se quiere, los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de este invento se transforman de la manera ordinaria en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico se trata con el ácido deseado como componente de la sal o con una solución de dicho ácido. De preferencia se eligen para la reacción disolventes orgánicos en los que la sal que se origina sea difícilmente soluble, para que se pueda separar ésta por
- 20.
- 25.



filtración. Disolventes de esta índole son, por ejemplo, el metanol, la acetona, la metiletilcetona, metanol/éter o etanol/éter.

- Para el empleo como sustancias medicinales
5. pueden utilizarse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, es decir, sales con ácidos cuyos aniones no sean tóxicos con las dosificaciones que entran en consideración. Además, es ventajoso que las sales que se empleen como sustancias
10. medicinales sean bien cristalizables y poco o nada higroscópicas. Para la formación de sales con los compuestos de la fórmula general I pueden emplearse, 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
15. acético, el ácido málico, el ácido tartárico, 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 o
20. el ácido mandélico.

- Las nuevas materias activas, tal como se ha dicho antes, se administran por vía peroral, rectal o parenteral. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales farmacéuticamente aceptables oscilan entre 10 y 800 mg
25. para los pacientes adultos. Las formas apropiadas de do-



sificación unitaria, como grageas, pastillas, supositorios o ampollas, contienen preferentemente de 5 a 50 mg de una materia activa de este invento o de una sal farmacéuticamente aceptable de ella.

5. Las formas de dosificación unitaria para el uso peroral contienen como materia activa, preferentemente, entre 1 y 90 % de un compuesto de la fórmula general I o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Para prepararlas, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente con adición de deslizantes, como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, para formar pastillas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio; o con una laca disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o en mezclas de tales disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, como por ejemplo para caracterizar dosis diferentes de materia activa.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Como otras formas de dosificación unitaria



- para uso oral son aptas las cápsulas encajables a base de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas, a base de gelatina y un plastificante, como la glicerina. Las cápsulas encajables contienen la materia activa preferentemente en forma de granulados, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como el almidón de maíz, y/o con desli-
5. zantes, como el talco o el estearato de magnesio, y eventualmente estabilizadores, como el metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o el ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia
10. activa está preferentemente disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como los polietilenglicoles líquidos, y en tal caso pueden añadirse asimismo estabilizadores.

- Como formas de dosificación unitaria para el uso rectal entran en cuenta, por ejemplo, los supositorios,
15. que constan de una combinación de una materia activa (o una sal apropiada de ésta) con un soporte graso, o también las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa (o una sal apropiada de ésta) con polietilenglicoles.

20. Las ampollas para la administración parenteral, y particularmente intramuscular, contienen de preferencia una sal soluble en agua de una materia activa, en concentración, preferentemente, de 0,5 a 5 %, y eventualmente junto con agentes estabilizadores apropiados y sustancias
25. amortiguadoras apropiadas, en solución acuosa.



Las recetas que siguen tienen por fin ilustrar, más detalladamente la preparación de pastillas y grageas:

5. a) Se mezclan 250 g de metansulfonato de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se la granula pasándola por un tamiz. Después de secar, se mezclan 160 g de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato de magnesio y 32 g de dióxido de silicio coloidal y se comprime la mezcla formando 10 000 pastillas de 100 mg de peso y 25 mg de materia activa cada una, las cuales pueden estar provistas, si se quiere, de entallas divisionarias para ajustar más finamente la dosificación.
10. b) A partir de 250 g de metansulfonato de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo/[b,f]tiepin-10-ol, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico, se prepara un granulado que, después de secado, se mezcla con 56,60 g de dióxido de silicio coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato de magnesio y se comprime formando 10 000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 20 g de goma laca, 10 g de goma arábiga, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se secan. Las
- 15.
- 20.
- 25.



grageas obtenidas pesan cada una 120 mg y contienen cada una 25 mg de materia activa.

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermediarios que no se habían descrito hasta ahora; pero no deben entenderse en el sentido de limitar la extensión del invento en ningún aspecto. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

5.

10.

EJEMPLO 1

15.

20.

25.

Se disuelven 17,0 g de 11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto y se instala esta solución, en el curso de 15 minutos y a 10-20°, en una suspensión de 4,0 g de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se hierne en reflujo la mezcla reaccional durante 6 horas y a continuación se la enfría hasta 20° y se la trata a gotas con 7 cc de agua. Se separa por succión el precipitado resultante y se le lava con tetrahidrofurano. Se seca el filtrado sobre cloruro cálcico, se le concentra en vacío y se recristaliza el residuo en éster etílico de ácido acético. El 11-(4-metil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo/[d,f]tiepin-ol puro que se obtiene funde a 153,5-156°.



EJEMPLO 2

5. a) En una suspensión de 4 g de hidruro de litio-aluminio en 80 cc de tetrahidrofurano absoluto se instilan, en el curso de 30 minutos y a 20-30°, 17,9 g de 2-cloro-1-(4-metil-1-piperacínil)-dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona disueltos en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 5 horas, se la enfría hasta 20°, se la trata cuidadosamente con 8 cc de agua y se la elabora de modo análogo al del Ejemplo 1. El
10. producto bruto resultante, recristalizado en propanol, da 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]tiepin-10-ol puro, que funde a 196-201°.
15. b) Para preparar el respectivo compuesto de 10-ol-propionato, se disuelven con calentamiento 9,6 g del 2-cloro-1-(4-metil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]tiepin-10-ol obtenido según a) en 100 cc de piridina absoluta y se añaden a la solución resultante 5,2 g de anhídrido propiónico (en exceso del 50 %). Se deja reposar durante la noche la mezcla reaccional y luego se la concentra con precaución. Se disuelve el residuo en agua fría, se extrae con éter por tres veces la solución resultante, se lava con agua los extractos etéreos combinados, se los seca con cloruro cálcico y se los concentra en baño de María.
- 20.



5. luego se disuelve el residuo en 40 cc de metiletilcetona y la solución resultante se acidifica con ácido clorhídrico alcohólico hasta reacción congo, lo que da el diclorhidrato puro, soluble en agua y fundente a 153-155°, del 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]tiepin-10-ol-propionato.

c) La base libre obtenida según a) puede transformarse en el metansulfonato de la manera siguiente:

10. Se disuelven 5 g de la base libre en 300 cc de metiletilcetona hirviente, se añaden a la solución obtenida, con agitación, 1,33 g de ácido metansulfónico, se deja reposar la mezcla durante 16 horas, se separan los cristales precipitados, se los lava con metiletilcetona y se los seca en vacío a 60°; se obtiene un polvo incoloro, de punto de fusión 191-192°, que se disuelve en agua con limpidez, dando reacción débilmente ácida.

15.

EJEMPLO 3

20. De manera análoga a la del Ejemplo 2, se obtiene, partiendo de 20 g de 8-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona y 4,5 g de hidruro de litio-aluminio, el 8-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]tiepin-10-ol, de punto de fusión 175-177°.

25.



EJEMPLO 4

5. Se disuelven 17,7 g de 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperacinil)-dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona, con calentamiento, en 80 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se instila esta solución, a 10-20°, en 4 g de hidruro de litio-aluminio en 60 cc de tetrahidrofurano, mientras se refrigera el matraz de cuando en cuando. A continuación se hierve la mezcla en reflujo durante 3 horas, se la enfría hasta 20° y se la trata con 8 cc de agua. El producto bruto resultante
10. se elabora de manera análoga a la del Ejemplo 1 y se recristaliza en éster etílico de ácido acético, con lo que se obtiene el 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperacinil)-10-11-dihydrodibenzo[d,f]tiepin-10-ol puro, de punto de fusión 156-160,2°.
15. A partir de la base libre puede prepararse el metansulfonato de la manera siguiente:
20. A 70°, se disuelven 7,6 g de la base libre en 300 cc de metiletilcetona, se añaden a la solución, agitando, 3,26 g de ácido metansulfónico, lo que hace que se precipite el metansulfonato cristalino, se separa éste por succión, se le lava con metiletilcetona y se le seca en vacío a 60°. El metansulfonato funde a 153-156° y se disuelve con facilidad en agua, dando reacción débilmente ácida



EJEMPLO 5

De manera análoga a la del Ejemplo 1, se obtiene, partiendo de 2-cloro-11-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperaciniil]-dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona, de punto de fusión 157-161°, e hidruro de litio-aluminio, el 2-cloro-11-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperaciniil]-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]-tiepin-10-ol, de punto de fusión 164-168° (en nitrometano).

5.

EJEMPLO 6

Se disuelven 2 g de 2-metoxi-11-(4-metil-hexahidro-1 H-1,4-diacepín-1-il)-dibenzo[d,f]diepin-10(11 H)-ona en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y se instila la solución resultante, agitando, en una suspensión de 1 g de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se hierve en reflujo a 60-70° la mezcla reaccional, durante 3 horas, y luego se la trata a gotas con 2 cc de agua. Se separa por succión el precipitado resultante, se le lava con tetrahidrofurano, se concentra el filtrado y se re-cristaliza el residuo en acetonitrilo. El 2-metoxi-11-(4-metil-hexahidro-1 H-1,4-diacepín-1-il)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]-tiepin-10-ol puro que se obtiene funde a 134-137°.

10.

15.

20.

EJEMPLO 7

Se disuelven 19 g de 2-metoxi-11-(4-bencil-1-piperaciniil)-dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona (punto de

25.



- fusión, 123-125°) en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto y se instila esta solución, en el curso de una hora y agitando en una suspensión de 6 g de hidruro de litio-aluminio en 140 cc de tetrahidrofurano absoluto. Luego se calienta a 60-70° la mezcla reaccional obtenida y se la deja reposar a esta temperatura durante una noche. El producto bruto resultante se elabora de manera análoga a la del Ejemplo 1, y se recristaliza en acetonitrilo, con lo que se obtiene el 2-metoxi-11-(4-bencil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]tiepin-10-ol puro, de punto de fusión 99-103°.

EJEMPLO 8

- Se disuelven 20 g de 2-cloro-11-(4-bencil-1-piperacínil)-dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Agitando, se instila la solución resultante en una suspensión de 4,5 g de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 4 horas. Después de la elaboración que se ha descrito en el Ejemplo 1, se recristaliza en acetonitrilo el producto resultante. Se obtiene el 2-cloro-11-(4-bencil-1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]tiepin-10-ol puro, de punto de fusión 114-117°.

EJEMPLO 9

- De manera análoga a la del Ejemplo 1, se obtiene, partiendo de 8-metiltio-11-(4-metil-1-piperacínil)-

= 17 =



dibenzo[d,f]tiepin-10(11 H)-ona, por reducción con hidruro de litio-aluminio, el 8-metiltio-11-(4-metiltio-1-piperacil)-10,11-dihidro-dibenzo[d,f]tiepin-10-ol, que, después de recristalización en alcohol, funde a 174-175°.

= . =

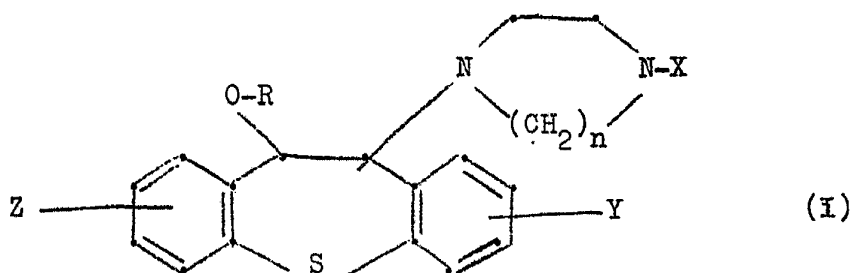


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 2020/67 del 10.2.67

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

10.



en la que

15. n significa 2 ó 3,
R significa el átomo de hidrógeno o un grupo alcanóilico de 7 átomos de carbono a lo sumo,
X significa el átomo de hidrógeno, un grupo alquí-

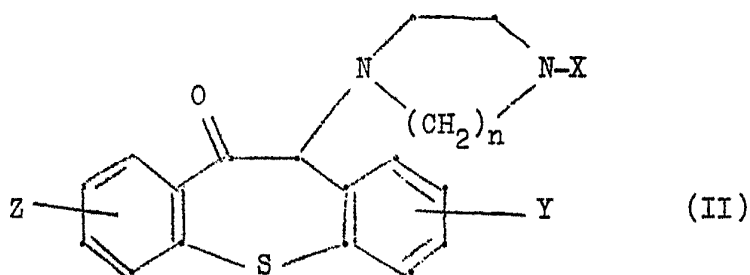


lico inferior, un grupo hidroxialquílico inferior o el grupo bencílico,

mientras que

5. Y y Z significan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno hasta el número atómico 35 o grupos de alquilo, alcoxilo o alquiltio inferiores, y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por reducirse el grupo carbonílico en un compuesto de la fórmula general II

10.



15.

donde

20. \underline{n} , X, Y y Z tienen el mismo significado que se les atribuye en la fórmula I, a grupo hidroxílico; acilarse, si se quiere, un compuesto resultante de la fórmula general I cuyo radical -OR es un grupo hidroxílico, convirtiéndolo en un compuesto cuyo radical -OR es un grupo alcaniloxílico de 7 átomos de car-



bono a lo sumo; y transformarse, si se quiere, un compuesto resultante de la fórmula general I, con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Febrero 1968

p.a.

JAIWE ISEBO

B. D.