



# 386714

Case 4-3230<sup>+</sup>B (R)

SECCION TECNICA  
- CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C 07 1961  
SUBCLASE D K

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TIEPINA", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza)

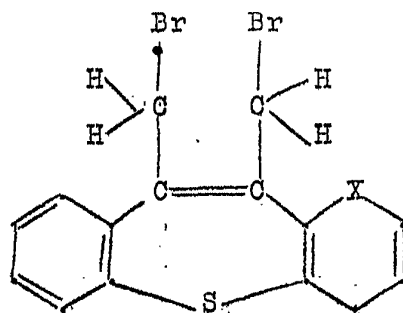
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiepina.

Los derivados de tiepina de la fórmula general I,

5.



(I)

en la que

10.

X significa azufre e Y significa un único enlace

386714



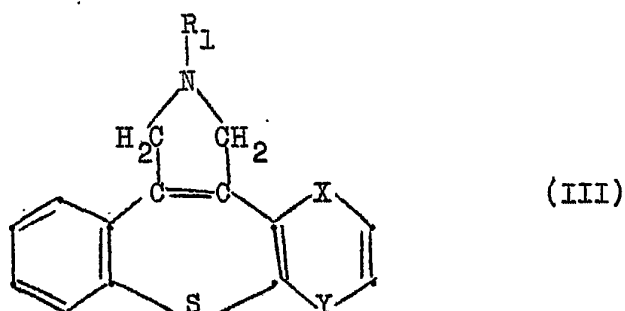
directo e

Y significa azufre y X significa un único enlace directo,

no se conocían hasta el presente.

5. Estos compuestos son productos intermedios y se utilizan como materias de partida para la preparación de compuestos valiosos farmacológicamente, de la fórmula general III,

10.



en la que

15. X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un grupo alílico o alquílico de hasta 4 átomos de carbono,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

20.

Tales compuestos de la fórmula general III se preparan al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general I, en la que X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con una amina de la fórmula general IV,

25.



386714



en la que

$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula III,

y el producto reaccional obtenido se transforma eventual-

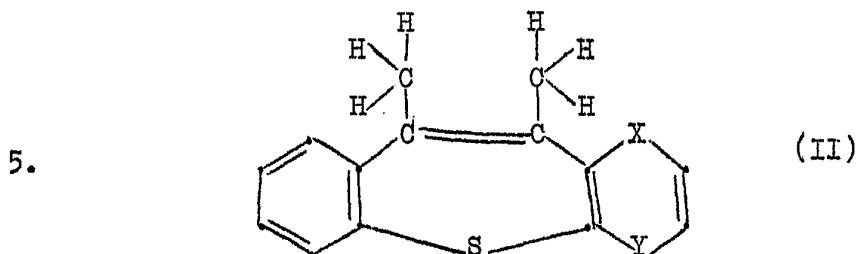
5. mente, con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

- Como ahora se ha encontrado, tales compuestos de la fórmula General III, en especial el 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, el 2-metil- y el 2-etil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, 2-metil-, 2-etil- y el 2-butil-2,3-dihidro-1H-tieno [3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, así como las sales de adición de tales compuestos, poseen propiedades farmacológicas interesantes y un índice terapéutico elevado. En la administración peroral, rectal y parentérica actúan de amortiguadores centrales, por ejemplo disminuyen la motilidad, inhiben reflejos determinados, actúan de relajantes musculares, potencian la acción de narcóticos, actúan en el "ensayo de la tracción" y reprimen a los ratones combativos, actúan de antieméticos y disminuyen la temperatura del cuerpo. Además muestran acción adrenolítica y antagónica a la histamina. Estas cualidades de acción, que se comprenden mediante ensayos estandar elegidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959), y W.Theobald et al, Arzneimittelforschung 17, 561 (1967)] caracterizan a los compuestos como apropiados para el tratamiento de estados de ansiedad y de excitación de orígenes físicos y musculares.

Compuestos de la fórmula general I, en los que



X e Y tienen la significación indicada, se preparan al bromar compuestos de la fórmula general II,



en la que

X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

10. La bromación se efectúa en un disolvente inerte, por ejemplo tetracloruro de carbono, cloruro metilénico, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2,3-tricloroetano, así como sus mezclas. En calidad de agente de bromación se utiliza N-bromosuccinimida, en la mezcla reaccional se adiciona convenientemente un poco de peróxido de benzilo, con lo que para
15. acelerar la reacción se efectúa una exposición simultánea con una fuente de luz suficiente fuerte, o mediante lámparas de 200 vatios o una lámpara de ultravioletas. Las temperaturas reaccionales se encuentran en una zona de 20 a
20. 150°C, ventajosamente de 60 a 120°. Tras la eliminación del disolvente y de la succinimida precipitada pueden aislarse sin más y purificarse los compuestos bis-bromometílicos.

Un compuesto de la fórmula general I, la 4,5-bis-

25. -bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina, se prepara partiendo de la tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona descrita en la literatura [véase M. Rajsner et al., Farmaco (Pavia), Ed.Sci. 23, 140-148 (1968)]. Esta cetona se alquila con un



- haluro metílico, por ejemplo con yoduro metílico, de preferencia en un disolvente inerte, por ejemplo en una mezcla de benceno y tolueno, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo amida sódica, para formar la 5-metil-
5. -tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona. El producto de alquilación puede hacerse reaccionar según Grignard con un haluro metílico, por ejemplo yoduro metílico, en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, en presencia de magnesio para formar el 4,5-dimetil-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-ol. Este compuesto se hierve con ácido diluido, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido y a continuación el producto reaccional se transforma con lejía potásica etanólica en la 4,5-dimetil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina. El derivado dimetílico puede bromarse con N-bromo-succinimida en un disolvente inerte, por ejemplo tetracloruro de carbono, en presencia de peróxido de benzoilo para formar el derivado 4,5-bis-bromometílico correspondiente y mediante elaboración de la mezcla reaccional con recristalización subsiguiente se obtiene en forma pura.
- 10.
- 15.
20. Otro compuesto de la fórmula general II, la 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina, se prepara partiendo de la tirno[3,2-b][1]benzotiepin-4-(5H)-ona descrita en la literatura (véase J.R. Geigy A.G., patente belga nº 715 363). Esta cetona se alquila con un haluro metílico, por ejemplo con yoduro metílico, de preferencia en un disolvente inerte, por ejemplo en una mezcla de benceno y tolueno, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo amida sódica, para formar la 5-metil-tieno
25. [3,2-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona. El producto de alquila-



- ción puede hacerse reaccionar según Grignard con un haluro metílico, por ejemplo yoduro metílico, en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, en presencia de magnesio para formar el 4,5-dimetil-4,5-dihidro-tieno[3,2-b][1]benzotiepin-4-ol. Este compuesto se hierve con ácido diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, y a continuación el producto reaccional bruto se transforma con lejía potásica etanólica en la 4,5-dimetil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina. El derivado dimetílico se broma según el procedimiento de acuerdo con la invención con N-bromo-succinimida en un disolvente inerte, por ejemplo tetracloruro de carbono, en presencia de peróxido de benzoilo para formar el derivado 4,5-bis-bromometílico correspondiente y mediante elaboración y recristalización se obtiene en forma pura.
5. El derivado dimetílico se broma según el procedimiento de acuerdo con la invención con N-bromo-succinimida en un disolvente inerte, por ejemplo tetracloruro de carbono, en presencia de peróxido de benzoilo para formar el derivado 4,5-bis-bromometílico correspondiente y mediante elaboración y recristalización se obtiene en forma pura.
10. Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
15. Ejemplo 1
20. a) Se adiciona a gotas a una solución de 290 g de tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona [véase M. Rajsner et al., Farmaco (Pavia), Ed. Sci. 23, 140-148 (1968)] de punto de fusión 122-123° en 2,870 litros de benceno absoluto en el término de 30 minutos una suspensión de 56 g de amida sódica en 130 cc de tolueno absoluto a 60-70° y a continuación la mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas. Luego, la suspensión obtenida se enfría a 45° y se adiciona a gotas en el término de 1 hora 281 g de yoduro metíli-
- 25.

386714



- co, con lo que la temperatura se mantiene entre 40 y 45°. La mezcla reaccional se agita durante 40 horas a esta temperatura, luego se trata una vez más con 101 g de yoduro metílico y se calienta durante otras 24 horas a 55-60°;
5. a continuación se hierve a reflujo todavía durante 24 horas. Luego la suspensión se enfría a 10° y se adiciona a gotas 300 cc de agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra totalmente en vacío. El residuo, que se purifica mediante
10. cristalización fraccionada en metanol, produce la 5-metil-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona de punto de fusión 107-108°; rendimiento 162 g, 53% del valor teórico.
- b) A una solución de Grignard, que se elabora a partir de 30 g de magnesio, 400 cc de éter absoluto y 172
15. g de yoduro metílico, se adiciona a gotas en el término de 2 horas bajo buena agitación una solución de 150 g de 5-metil-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona en 600 cc de benceno absoluto, con lo que se mantiene una temperatura reaccional de -5 a 0°. A continuación, la mezcla reaccional se
20. calienta a 45° y se agita durante 15 horas a esta temperatura. Luego se enfría a 0° y la mezcla se agita en una solución de 340 g de cloruro amónico en un litro de agua helada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con benceno. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan
25. con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo, que recristaliza en metanol, produce el 4,5-dimetil-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-ol de punto de fusión 118-120°; rendimiento 135 g, 84,5% del valor teórico.

386714



- c) 135 g de 4,5-dimetil-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-ol se hierven a reflujo y bajo agitación durante 5 horas en 700 cc de ácido clorhídrico 2-n. Luego, la mezcla se enfría a 20°, se extrae con éter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se disuelve en 675 cc de etanol absoluto, se adiciona 135 g de hidróxido potásico y a continuación la mezcla se hierve a reflujo durante 36 horas. Luego, la mezcla reaccional se vierte sobre agua y el producto bruto se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo, la 4,5-dimetil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina, funde, tras la recristalización en éter de petróleo, a 69-71°; rendimiento 94 g, 74,5% del valor teórico.
- 5.
- 10.
15. d) 34 g de 4,5-dimetil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina se disuelven en 630 cc de tetracloruro de carbono y la solución se trata con 49,5 g de N-bromosuccinimida y 0,35 g de peróxido de dibenzoilo. Bajo agitación e irradiación con 2 lámparas de 200 vatios o una lámpara de ultravioletas se calienta la mezcla hasta ebullición. Se mantiene en ebullición hasta que ha reaccionado toda la N-bromo-succinimida, lo que se realiza en general en aproximadamente 2 horas. Luego, la mezcla reaccional se enfría a 20° y se separa de la succinimida mediante filtración. Lo filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra totalmente en vacío. El residuo, que recristaliza en benceno, produce la 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepin de punto de fusión 131-134°; rendimiento 48 g, 86% del valor teórico.
- 20.
- 25.



Ejemplo 2

- a) Se adiciona a gotas en el término de 30 minutos a 60-70°, bajo agitación, a una solución de 290 g de tieno [3,2-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona (véase J.R. Geigy A.G., patente belga nº 715 363) de punto de fusión 138-140° en
5. 2,870 litros de benceno absoluto, una suspensión de 56 g de amida sódica en 130 cc de tolueno absoluto y a continuación la mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas. Luego la suspensión obtenida se enfría a 45° y se adiciona a gotas en el término de 1 hora 281 g de yoduro metílico, con
10. lo que se mantiene la temperatura entre 40 y 45°. La mezcla reaccional se agita durante 40 horas a esta temperatura, se trata una vez más con 101 g de yoduro metílico, se mantiene durante otras 24 horas a 55-60° y luego se hierve a reflujo durante 24 horas. Luego, la suspensión se enfría
15. a 10° y se adiciona a gotas 300 cc de agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo, que se purifica mediante cristalización fraccionada en metanol, produce
20. la 5-metil-tieno[3,2-b][1]benzotiepin-4-(5H)-ona de punto de fusión 110-111°; rendimiento 168 g, 54,5% del valor teórico.

- b) A una solución de Grignard, que se elabora a partir de 30 g de magnesio, 400 cc de éter absoluto y 172
25. g de yoduro metílico, se introduce a gotas bajo buena agitación en el término de 2 horas una solución de 150 g de 5-metil-tieno[3,2-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona en 600 cc de benceno absoluto con lo que se detiene la temperatura de -5 a 0°. A continuación la mezcla reaccional se calienta

386714



- a 45°, se agita durante 15 horas a esta temperatura, se enfría a 0° y la mezcla se agita en una solución de 340 g de cloruro amónico en 1000 cc de agua helada. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con benceno. Las soluciones reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Como residuo permanecen 160 g de 4,5-dimetil-4,5-dihidro-tieno[3,2-b][1]benzotiepina-4-ol en calidad de aceite viscoso.
- 5.
- c) 129 g del producto bruto obtenido según b) se hierven a reflujo bajo agitación y durante 5 horas en 645 cc de ácido clorhídrico 2-n. Luego la mezcla se enfría a 20°, se extrae con éter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo se disuelve en 645 cc de etanol absoluto, se adicionan 129 g de hidróxido potásico a esta solución y la mezcla se hierve a reflujo durante 36 horas. Luego la mezcla reaccional se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo, la 4,5-dimetil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina, funde a 69-70° tras recristalizar en una mezcla de disolventes de una parte de éter y dos partes de metanol; rendimiento 70 g, 58,5% del valor teórico.
- 10.
- 15.
- 20.
- d) 55 g del compuesto obtenido según c) se disuelven en 1,130 litros de tetracloruro de carbono y la solución se trata con 81 g de N-bromo-succinimida y 0,56 g de peróxido de dibenzoilo. Bajo agitación e irradiación con dos lámparas de 200 vatios o una lámpara de ultravioletas se hierve la mezcla a reflujo. Se hierve hasta que toda la N-bromo-succinimida ha reaccionado, lo que se verifica en
- 25.



aproximadamente 30 minutos. Luego se enfría la mezcla reaccional a 20° y se separa de la succinimida mediante filtración. Lo filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra totalmente en vacío. El residuo, que  
5. recristaliza en metanol, produce la 4,5-bis-bromo-metil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina de punto de fusión 100-102°; rendimiento 68 g 75% del valor teórico.

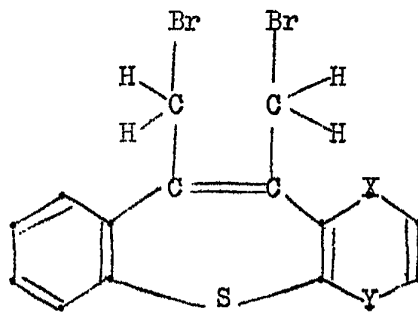
- . . -

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 patentes suizas  
10. núms. 19061 del 23.12.69 y 19062 del 23.12.69.

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

15.



20.

en la que

X representa azufre e Y representa un único enlace directo o

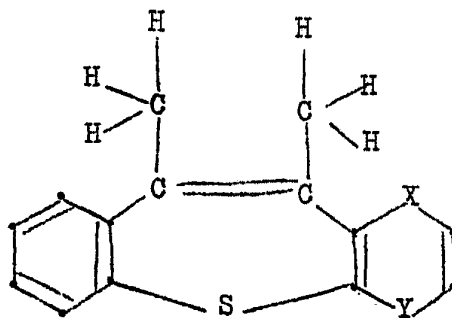
Y representa azufre y X representa un único enlace directo,

ME



caracterizado porque se broma un compuesto de la fórmula II.

5.



en la que

10.

X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en su realización se utiliza como agente de bromación preferentemente N-bromosuccinimida, eventualmente en presencia de peróxido de benzilo, conduciéndose la reacción fotoquímicamente en medio disolvente orgánico inerte clorado, de preferencia tetracloruro de carbono.

20.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Diciembre de 1972  
P.A.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO