



Case 4-3230<sup>A</sup>

386715

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C 07 A 61
SUBCLASE	D N

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

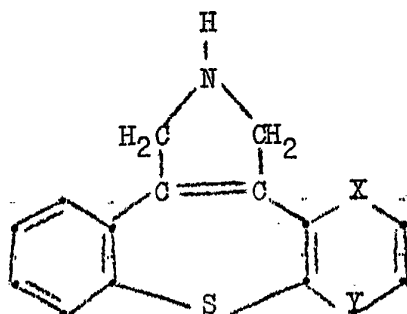
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TIEPINA", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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)



386715

en la que

X significa azufre e Y significa un único enlace directo e

5. Y significa azufre y X significa un único enlace directo,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, no se conocían hasta el presente.

10. Como ahora se ha encontrado, tales compuestos, en especial el 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepín[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, 15. inhiben reflejos determinados, actúan de relajantes musculares, potencian, la acción de narcóticos, actúan en el "ensayo de la tracción" y reprimen a los ratones comba- 20. tivos, 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. Domenjos 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 25. excitación de orígenes físicos y musculares.

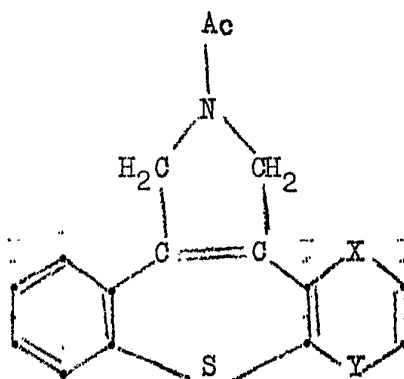
Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I al hidro-

386715



lizar un compuesto de la fórmula general II,

5.



(II)

10.

en la que

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

Ac significa el radical acílico de un ácido orgánico,

15.

y un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20.

En las materias de partida de la fórmula general II, Ac en calidad de radical acílico es en especial el grupo ciano o clorocarbonílico, un grupo alcanoilo o arencarbonílico, o el radical de un derivado monofuncional del ácido carbónico, del ácido tiocarbónico o del ácido ditiocarbónico. Como ejemplos se citan: para grupos alcanoilo y arencarbonílico, el grupo acetílico o bien benzoílico, para radicales de derivados monofuncionales del ácido carbónico, del ácido tiocarbónico o del ácido ditiocarbónico: el grupo metoxycarbonílico, etoxycarbonílico, tercibutoxycarbonílico, fenoxycarbonílico,

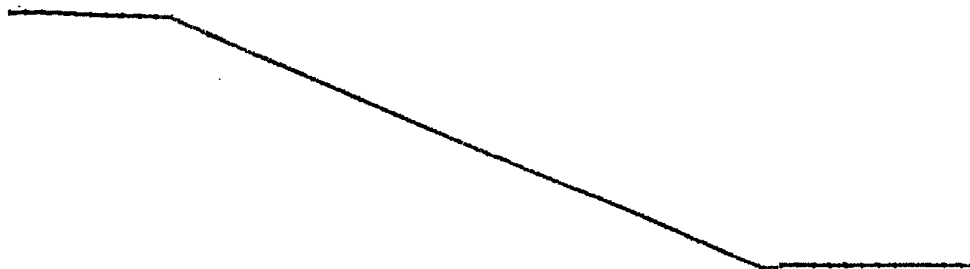
25.



benciloxicarbonílico, metoxicarbonílico, etoxitiocar-  
bonílico, metiltiotiocarbonílico o etiltiotiocarboníli-  
co.

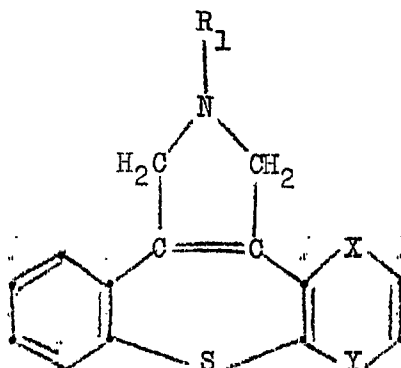
5. La hidrólisis de compuestos de la fórmula ge-  
neral II se efectúa por ejemplo mediante calentamiento  
durante varias horas de tales compuestos en una solu-  
ción alcohólica o acuoso-alcohólica de hidróxido al-  
calino, por ejemplo mediante ebullición en una mezcla de  
hidróxido potásico o sódico con etanol o metanol y un  
10. poco de agua. En lugar de alcoholes inferiores se pue-  
den utilizar asimismo otros disolventes conteniendo gru-  
pos hidroxílicos, como etilenglicol o sus éteres mono-  
alquílicos inferiores. Además, se pueden hidrolizar  
en especial compuestos de la fórmula general IV, en la  
15. que Ac es el grupo ciano, asimismo mediante calentamien-  
to con un ácido mineral en un medio orgánico-acuoso o  
acuoso, por ejemplo mediante ebullición durante varias  
horas en una mezcla de ácido fosfórico al 85% y ácido  
fórmico, o mediante calentamiento durante varias horas  
20. de unos 60 a 120°C en ácido bromhídrico al 48%.

Las materias de partida de la fórmula general  
II se preparan por su parte por ejemplo a partir de com-  
puestos de la fórmula general III





5.



(III)

en la que

10.

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

R<sub>1</sub> significa un grupo alquílico inferior, el grupo alílico o bencílico,

15.

al hacer actuar sobre los compuestos citados un haluro acílico orgánico, por ejemplo un halocianógeno, en especial bromocianógeno, además fósgeno, un éster alquílico de ácido clorofórmico, el éster fenílico del ácido clorofórmico o el éster bencílico del ácido clorofórmico, el cloruro o bromuro de un ácido alcánico inferior o de un ácido aren-

20.

carboxílico, en especial cloruro acético, bromuro acético o cloruro de benzoilo, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, con lo que según la reacción de Braun

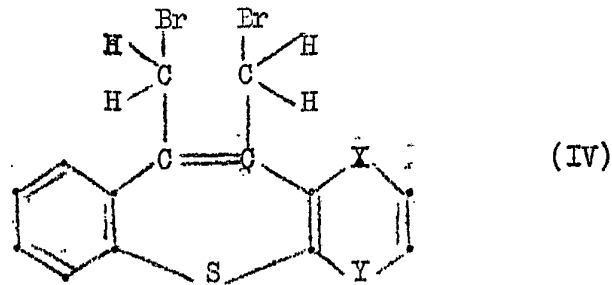
25.

se realiza la acilación deseada bajo liberación de un R<sub>2</sub>-haluro, por ejemplo un haluro alquílico, alílico o bien bencílico. La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo cloroformo o benceno o eventualmente asimismo en haluro acílico en exceso.



Para la preparación de los compuestos de partida de la fórmula general III se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV

5.



10.

en la que

X e Y tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con una amina de la fórmula general V,

15.



en la que

20.

R<sub>1</sub> significa un grupo alquílico inferior, el grupo alílico o bencílico,

y el producto reaccional obtenido si se desea se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

25.

El compuesto bis-bromometílico de la fórmula IV se hace reaccionar con las bases libres de la fórmula general V en presencia de un disolvente. Disolventes apropiados son aquellos, que son inertes bajo las condiciones reaccio-



5. nales, por ejemplo los hidrocarburos, como benceno o tolueno, los hidrocarburos halogenados, como cloroformo, los alcanoles inferiores, como metanol o etanol, los líquidos etéreos, como éter o dioxano, las alcanonas inferiores, como acetona, metiletiletona o dietiletona, así como mezclas de tales disolventes.

10. En la reacción de un equivalente molar de un compuesto bis-bromometílico con un equivalente molar de base libre se desdoblan dos equivalentes molares de ácido bromhídrico. El ácido bromhídrico se enlaza de preferencia a una base en exceso de la fórmula general V. La reacción se realiza a una temperatura de unos 10 a 100°C.

15. Una materia de partida de la fórmula IV, la 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina, puede prepararse por ejemplo 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-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.

20.

25.

386715



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 dimetilico 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.

Otra materia de partida del procedimiento de la fórmula IV, la 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina, puede prepararse por ejemplo partiendo de la tieno [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[3,2-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[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 dimetilico puede bromarse con N-bromo-succinimida en un disolvente inerte, por ejemplo tetracloruro de carbono, en presencia de peróxido de benzoil-

386715



lo para formar el derivado 4,5-bis-bromometilico correspondiente.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención pueden transformarse eventualmente en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. Se elige de preferencia para la reacción disolventes orgánicos, en los cuales la sal originada es difícilmente soluble, de modo que pueda separarse mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol, acetona, metiletiloetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
5. Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso si las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. 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, 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
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

386715



mandélico y el ácido embónico.

- Las nuevas materias activas se administran, como se citó anteriormente, peroral, rectal o parentéricamente. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente se encuentran entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 2 a 150 mg de una materia activa según la invención.

- Formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen en calidad de materia activa, de preferencia entre 1-90% de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente. 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 maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa citrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como sestearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia

386715



activa diferentes.

5. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas partidas contienen la materia activa de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, con almidón de maíz, y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico.
10. En cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se pueden adicionar asimismo estabilizadores.

15. Como forma unitaria de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una base grasa. Además son asimismo apropiadas las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicol.

20. Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular contienen de preferencia en calidad de materia activa una sal acuosoluble en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y substancias tampón, en solución acuosa.
- 25.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas.

a) 250 g de metansulfonato de 2,3-dihidro-1H-tie-

386715



no[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol se mezclan con 175,80 g de lactosa, 169,70 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 g de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato magnésico y 32 g de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que se pueden proveer eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

10.

b) A partir de 250 g de metansulfonato de 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido estearico se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 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 formar 10.000 núcleos de gragea. 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 arabiga, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

15.

20.

25.

c) Para preparar 1.000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 25 g de metansulfonato de 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol con 248 g de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2 g de letatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv. V). El granulado se mezcla con 10 g



de almidón de maíz seco y 15 g de talco y se llenan homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

d) Se elabora una masa de base para supositorios a partir de 2,5 g de metansulfonato de 2,3-dihidro-1H-tieno [2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol y 167,5 g de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.

e) Se llenan 1.000 ampollas con una solución de 25 g de metansulfonato de 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol en un litro de agua y se esterilizan. Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.

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.

#### Ejemplo 1.

a) 4,3 g de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 1 hora con una solución de 4,3 g de hidróxido potásico en 43 cc de etanol absoluto. Luego el etanol se destila en vacío de la mezcla reaccional. El residuo se trata con agua y el producto bruto se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra, permanecen 1,83 g de 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol bruto. La base bruta obtenida se disuelve en 30 cc de acetona absoluta y se neutraliza con 0,68 g de ácido metansulfó-

386715



nico, después de lo cual se separa por cristalización el metansulfonato, que tras recristalizar en isopropanol funde a 215-218°; rendimiento 2,5 g, 56% del valor teórico.

El producto de partida se prepara como sigue:

5. b) 6 g de 2-alil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol se disuelven en 50 cc de benceno absoluto y la solución se hierve a reflujo y bajo agitación. En el término de 1 hora se adiciona a gotas una solución de 3,3 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 50 cc de benceno absoluto y simultáneamente se destila el cloruro alílico formado. Tras finalizar la adición a gotas se hierve todavía durante 1 hora y se enfría a temperatura ambiente. La solución reaccional se lava con ácido clorhídrico 2-n, y luego con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a un pequeño volumen, después de lo cual se separa por cristalización el éster etílico del ácido 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol-2-carboxílico de punto de fusión 156-159°; rendimiento 5,5 g, 83% del valor teórico.
10. 15. 20.

El producto de partida de b) se prepara como sigue:

- c) 20,1 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina se disuelven en 96 cc de benceno absoluto. Esta solución se adiciona a gotas en el término de 1 hora a 40° a una solución de 28,5 g de alilamina en 74 cc de metanol. La mezcla reaccional se agita todavía durante 1 hora a 50° y el disolvente se destila y a continuación la metilamina en exceso. El residuo se trata con 50 cc de agua y la emulsión originada se extrae con éter. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se con-
- 25.



centra. El residuo representa el 2-alil-2,3-dihidro-1H-tieno [2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol. Rendimiento 10,0 g, 67,5% del valor teórico.

5. 8,5 g de la base bruta obtenida se disuelven en 40 cc de acetona absoluta y se adiciona cuidadosamente 3,0 g de ácido metansulfónico, después de lo cual se separa por cristalización el metansulfonato, que tras recrystalizar en isopropanol funde a 222-225°; rendimiento 9,5 g, 64% del valor teórico.
10. El material de partida de c) se prepara como sigue:
- d) 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 metílico, con lo que la temperatura se mantiene entre 40-45°. 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°; 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 cristalización fracciona-
- 15.
- 20.
- 25.



da 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.

5. e) A una solución de Grignard, que se elabora a partir de 30 g de magnesio, 400 cc de éter absoluto y 172 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 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 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.
10. f) 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 produc-
- 15.
- 20.
- 25.



to 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 5. 69-71°; rendimiento 94 g, 74,5% del valor teórico.

g) 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 10. 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-bromosuccinimida, lo que se realiza en general en aproximadamente 2 horas. Luego, la mezcla reaccional se enfría a 20° y se separa de 15. 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]benzotiepina de punto de fusión 131-134°; rendimiento 48 g, 86% del valor teórico.

20. Ejemplo 2

a) 3,5 g del éster etílico del ácido 2,3-dihidro-25. -1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 4 horas con una solución de 3,5 g de hidróxido potásico en 35 cc de etanol absoluto. Luego el etanol se destila en vacío de la mezcla reaccional. El residuo se trata con agua y la suspensión se extrae con éter; la solución etérica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. Como residuo permanece el 2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol como



producto bruto.

2 g de la base bruta se disuelven en 20 cc de acetona absoluta y se neutraliza con 0,75 g de ácido metansulfónico, después de lo cual se separa por cristalización el metansulfonato, que tras recrystalizar funde a 210-212°; 5. rendimiento 1,7 g, 45,5% del valor teórico.

El compuesto de partida se prepara como sigue:

b) 6,0 g de 2-alil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol se disuelven en 50 cc de benceno absoluto y se calienta hasta ebullición bajo agitación. 10. Luego se adiciona a gotas en el término de 1 hora una solución de 3,3 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 50 cc de benceno absoluto, simultáneamente se destila el cloruro alílico formado y se hierve todavía durante 1 hora a 15. reflujo. La solución bencénica enfriada a temperatura ambiente se lava con ácido clorhídrico 2-n y luego con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío a un pequeño volumen, después de lo cual se separa por cristalización el éster etílico del ácido 2,3-dihidro-1H-tieno[3', 20. 2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol-2-carboxílico de punto de fusión 121-124°; rendimiento 5,56 g, 84% del valor teórico.

El compuesto de partida de b) se prepara como sigue:

c) 22,1 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina se disuelven en 100 cc de benceno absoluto. Esta 25. solución se adiciona a gotas bajo agitación en el término de 1 hora y a 40° a una solución de 31,5 g de alilamina en 100 cc de metanol. La mezcla reaccional se agita todavía du-

386715



rante 1 hora a 50° y a continuación se destila el disolvente y la metilamina en exceso. El residuo se trata con 65 cc de agua y la emulsión originada se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo representa el 2-

5. -metil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol.

La base bruta obtenida se disuelve en 85 cc de acetona absoluta y se neutraliza cuidadosamente con ácido metansulfónico, después de lo cual se separa por cristalización el metansulfonato, que tras recrystalizar en etanol absoluto-éter funde a 217-220°; rendimiento 11,5 g, 53% del valor teórico.

10.

La materia de partida se prepara como sigue:

15. d) Se adiciona a gotas en el término de 30 minutos a 60-0°, 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 715 363) de punto de fusión 138-140° en 2,870 litros de benceno absoluto, una suspensión de 56 g de amida

20. sódica en 30 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 lo que se mantiene la temperatura entre 40 y 45°. La mezcla reac-

25. cional 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 a 10° y se adiciona a gotas 300 cc de agua. La fase orgánica se se-

386715



para, 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 la 5-metil-tieno[3,2-b][1]benzotiepin-4-(5H)-ona de punto de fusión 110-111<sup>o</sup>; rendimiento 168 g, 54,5% del valor teórico.

5. e) A una solución de Grignard, que se elabora a partir de 30 g de magnesio, 400 cc de éter absoluto y 172 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<sup>o</sup>. A continuación la mezcla reaccional se calienta a 45<sup>o</sup>, se agita durante 15 horas a esta temperatura, se enfría a 0<sup>o</sup> 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.

10. 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]benzotiepin-4-ol en calidad de aceite viscoso.

15. f) 129 g del producto bruto obtenido según c) 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<sup>o</sup>, 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 or-

20.

25.



génica 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<sup>o</sup> 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.

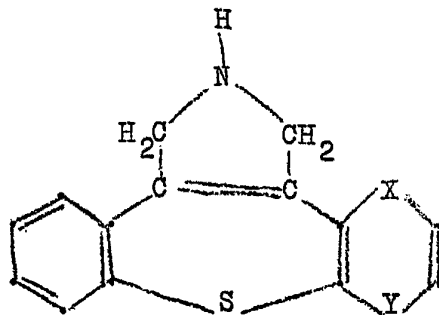
5. g) 55 g del compuesto obtenido según b) se disuelven en 1,130 litros de tetracloruro de carbono y la solución se trata con 81 g de N-bromo-succinimida y 0,56 g de peróxido de dibenzoilo. Bajo agitación e irradiación con dos lámparas de 200 vatios o una lámpara de ultravioletas se hierve la mezcla a reflujo. Se hierve hasta que toda la N-bromo-succinimida ha reaccionado, lo que se verifica en aproximadamente 30 minutos. Luego se enfría la mezcla reaccional a 20<sup>o</sup> 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, recristaliza en metanol, produce la 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina de punto de fusión 100-102<sup>o</sup>; rendimiento 68 g, 75% del valor teórico.

10. 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 n<sup>o</sup>s. 19062/69 del 23.12.69 y 19061/69 del 23.12.69.

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

ME



5.

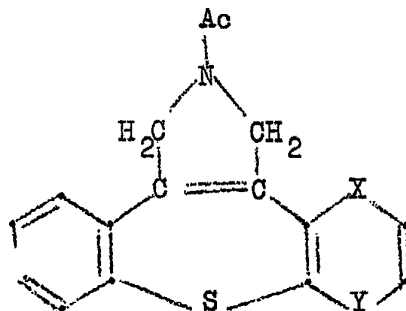
en la que

X representa azufre e Y representa un único enlace directo o

Y representa azufre y X representa un único enlace directo,

10.

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



15.

en la que

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

20.

Ac significa el radical acílico de un ácido orgánico,

y un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

25.

*mE*

386715



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 22 de Diciembre de 1970

p.a.

JAIIME IGERN

p.p.

~~Firmado: JOSÉ F. NIETO~~

ME