



386716

Case 4-3230

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>A</u>

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)

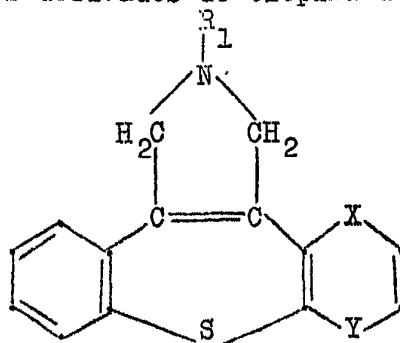
= . . .

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

5.



(I)

en la que

X significa azufre e Y significa un único enlace directo e

10.

386716



Y significa azufre y X significa un único enlace directo,

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

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

Como ahora se ha encontrado, tales compuestos 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 com-

15. puestos, 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, 20. Arzneimittelforschung 17, 561 (1967)] caracterizan a los 25. compuestos como apropiados para el tratamiento de estados de ansiedad y de excitación de orígenes físicos y musculares.

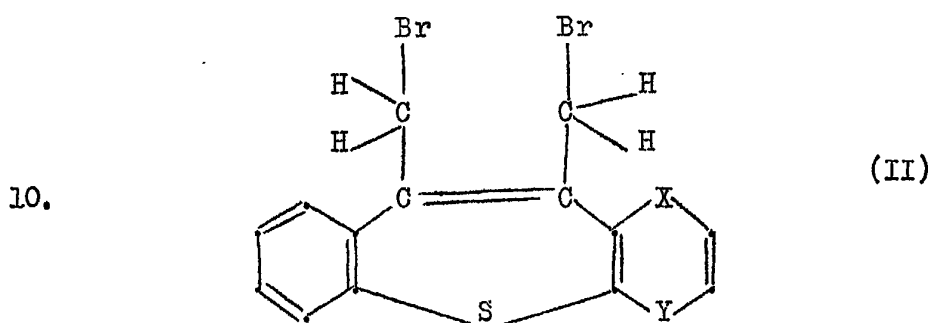
En los compuestos de la fórmula general I, R<sub>1</sub> es

386716



en calidad de grupo alquílico: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario o isobutílico.

5. Para la preparación según la invención de compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II,



en la que

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



20. en la que

R<sub>1</sub> tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

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 II se hace reaccionar con las bases libres de la fórmula general III en presencia de un disolvente. Disolventes apropiados son aquellos, que son inertes bajo las condiciones reaccio-

386716



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

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

15. Una materia de partida del procedimiento de la fórmula II, 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.

386716



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-bromometilico correspondiente.

Otra materia de partida del procedimiento de la fórmula II, 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 metilico, por ejemplo con yoduro metilico, 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 metilico, por ejemplo yoduro metilico, 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-



lo para formar el derivado 4,5-bis-bromometílico 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, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 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

386716



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

5. 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

15. 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
20. 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 núcleros de grageas se recubren por ejemplo en soluciones de azúcar concentradas, que
25. 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



activa diferentes.

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. 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.

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.

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 sustancias tampón, en solución acuosa.

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-



- no[2',3':2,3][1]benzotiepino[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
5. 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 porveer 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
15. 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
20. 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.
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.

5. 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 cuelan 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.

10. 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.

15. f) 250 g de metansulfonato de 2-etil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol se mezclan con 175,80 g de lactosa y 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 mezclan 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 pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

20. g) A partir de 250 g de metansulfonato de 2-etil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla con 56,60 g de anhídrido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estea-



rato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. 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 arábiga, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se seca. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

5. h) Para preparar 1.000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 25 g de metansulfonato de 2-etil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':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 gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph. Hev. 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.

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

20. k) Se llenan 1.000 ampollas con una solución de 25 g de metansulfonato de 2-etil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':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.

25. En calidad de materia activa para tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas pueden utilizarse



asimismo igual dosis de los compuestos siguientes:

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

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

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

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

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

a) 16 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 37,5 g de metilamina en 225 cc de metanol.

20. 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 etérea se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El residuo, el 2-metil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3]

25. [1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, es un aceite viscoso, 8,5 g de 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 me-



tansulfonato, que tras la recristalización en etanol absoluto funde a 224-225<sup>o</sup>; rendimiento 9,5 g, 64% del valor teórico.

La materia de partida se prepara como sigue:

5. b) 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<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> y a continuación la mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas. Luego, la suspensión obtenida se enfría a 45<sup>o</sup> 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 y 45<sup>o</sup>. 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<sup>o</sup>; a continuación se hierve a reflujo todavía durante 24 horas. Luego la suspensión se enfría a 10<sup>o</sup> y se adiciona a gotas 300 cc de agua.
10. 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 fraccionada en metanol, produce la 5-metil-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona de punto de fusión 107-108<sup>o</sup>; rendimiento 162 g;
15. 53% del valor teórico.

c) 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.

5. 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
10. 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.

- d) 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
20. 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.

e) 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-bromo succinimida y 0,35 g de

386716



- 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-bromosuccinimida, 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
5. 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina de punto de fusión 131-134°; rendimiento 48 g, 86% del valor teórico.
- 10.

Ejemplo 2

Análogamente al Ejemplo 1 a) se preparan los productos finales siguientes:

15. a) a partir de 5,5 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina y 12 g de etilamina en 75 cc de metanol, 2-etil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol (producto bruto), metansulfonato: punto de fusión 205-207° (en etanol absoluto); rendimiento 3 g, 57% del valor teórico;
20. b) a partir de 6 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina y 9,15 g de isopropilamina en 33 cc de metanol, el 2-isopropil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol (producto bruto), metansulfonato: punto de fusión 250-252° (en etanol absoluto); rendimiento 4,9 g, 83% del valor teórico;
25. c) a partir de 6 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina y 9,15 g de propilamina en 33 cc de metanol, el 2-propil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-

386716



- c]pirrol (producto bruto), metansulfonato; punto de fusión 220-221<sup>o</sup> (en isopropanol); rendimiento 4,9 g, 76% del valor teórico;
5. d) a partir de 6 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina y 10,95 g de butilamina en 33 cc de metanol, el 2-butil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol (producto bruto), metansulfonato: punto de fusión 213-215<sup>o</sup> (en etanol absoluto); rendimiento 4,2 g, 68% del valor teórico, y
10. e) a partir de 20,1 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina y 28,5 g de alilamina en 74 cc de metanol, el 2-alil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, punto de fusión 95-96<sup>o</sup> (en bencina); rendimiento 10 g, 67,5% del valor teórico; metansulfonato; punto de fusión 222-225<sup>o</sup> (en isopropanol).
15. f) a partir de 12 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b][1]benzotiepina y 21,9 g de isobutilamina en 66 cc de metanol, el 2-isobutil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, producto bruto; metansulfonato: punto de fusión 225-227<sup>o</sup> (en etanol absoluto); rendimiento 8 g, 65% del valor teórico y
20. g) a partir de 12 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[2,3-b]benzotiepina y 21,9 g de butilamina secundaria en 66 cc de metanol, el 2-(2-butil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, punto de fusión 104-106<sup>o</sup> (en éter de petróleo); rendimiento 7,3 g, 78% del valor teórico; metansulfonato punto de fusión 238-240<sup>o</sup> (en etanol absoluto).
- 25.

Ejemplo 3

- a) 20,1 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]ben-

386716



- zotiepina se disuelven en 100 cc de benceno absoluto. Esta solución se adiciona a gotas bajo agitación en el término de una hora a 40° a una solución de 46,5 g de metilamina en 280 cc de metanol. La mezcla reaccional se agita todavía durante 1 hora a 50° y a continuación el disolvente se destila y la metilamina en exceso. El residuo se trata con 65 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 concentra. El residuo, el 2-metil-
5. -2,3-dihidro-1H-tieno [3', 2': 2, 3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol, es un aceite viscoso.
10. 6,25 g de la base bruta obtenida se disuelven en 35 cc de acetona absoluta y se adiciona cuidadosamente 2,22 g de ácido metansulfónico, después de lo cual se separa por cristalización el metansulfonato, que trae la recristalización en etanol absoluto-éter funde a 217-219°; rendimiento 6,5 g, 35,5% del valor teórico.
15. La materia de partida se prepara como sigue:
- b) 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 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 lo que se mantiene la temperatura entre 40 y 45°. La mezcla reaccional se agita durante 40 horas a esta temperatura, se trata
- 20.
- 25.

386716



- 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
5. 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 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.
10. c) 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
15. de benceno absoluto, con lo que se detiene la temperatura de -5 a 0°. A continuación la mezcla reaccional se calienta 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,
20. 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.
25. d) 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°, se extrae con éter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. El resi-

386716



- duo 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 recrystalizar en una mezcla de disolventes de una parte de éter y dos partes de metanol; rendimiento 70 g, 58,5% del valor teórico.
- 5.
10. e) 55 g del compuesto obtenido según d) 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° 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 recrystaliza en metanol, produce la 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina de punto de fusión 100-102°; rendimiento 68 g, 75% del valor teórico.
- 15.
- 20.

Ejemplo 4.

25. Análogamente al Ejemplo 3 a) se preparan los productos finales siguientes:
- a) a partir de 10,0 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepina y 22,5 g de etilamina en 100 cc de metanol, el 2-etil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]

386716



- pirrol; metansulfonato, punto de fusión 208-210° (en etanol absoluto); rendimiento 3,1 g, 32,6% del valor teórico;
- b) a partir de 10,0 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepin y 14,8 g de isopropilamina en 55 cc de metanol, el 2-isopropil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol bruto; metansulfonato, punto de fusión 232-234° (en isopropanol); rendimiento 4,4 g, 45% del valor teórico; c) a partir de 10,0 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepin y 14,8 g de propilamina en 55 cc
5. de metanol, el 2-propil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol bruto; metansulfonato, punto de fusión 211-213° (en etanol absoluto-éter); rendimiento 4,5 g, 45,5% del valor teórico;
- d) a partir de 10,0 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepin y 18,25 g de butilamina en 55 cc de metanol, el 2-butil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol bruto; metansulfonato, punto de fusión 206-208° (en etanol absoluto-éter); rendimiento 4,4 g, 43% del valor teórico, y
15. e) a partir de 22,1 g de 4,5-bis-bromometil-tieno[3,2-b][1]benzotiepin y 31,5 g de alilamina en 100 cc de metanol, el 2-alil-2,3-dihidro-1H-tieno[3',2':2,3][1]benzotiepin[4,5-c]pirrol bruto; metansulfonato, punto de fusión 216-220° (en etanol absoluto-éter); rendimiento 11,5 g, 53,5% del valor teórico.
- 20.
- 25.

N O T A

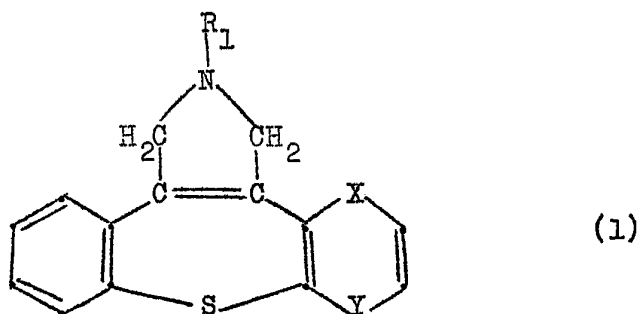
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas



núms. 19061 del 23.12.69, 19062 del 23.12.69 y del 10.11.70.

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

5.



10.

en la que

X representa azufre o Y representa un único enlace directo o

Y representa azufre y X representa un único enlace directo, y

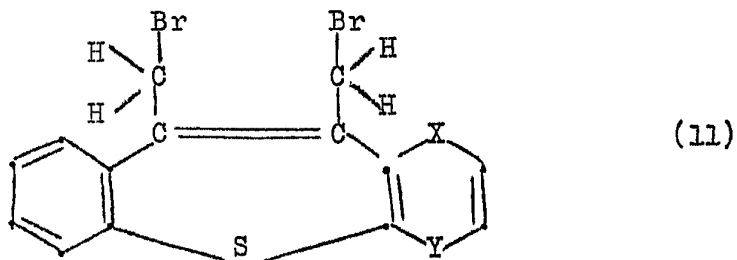
15.

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

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado, porque se hace reaccionar un

20.

compuesto de la fórmula II,



25

en la que

X e Y tienen la significación indicada bajo

ME



la fórmula I,  
con una amina de la fórmula general III,



5.

en la que

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

10.

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

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

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de Diciembre de 1970  
JAIME GIRON

p.a.

p.p.

~~Firmado: JOSE F. NERIO~~

*me*