

408956



Fa 14-7-75

Int. Cl.²: C07D//A61K

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 500-5270. 3700/RA/HP.

408956

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de
10H-tieno[3,2-c][1] benzacepina.

=====

Solicitante: WANDER S.A., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

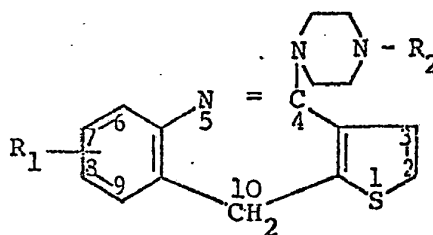
La presente invención se relaciona con un pro-
cedimiento para la obtención de derivados de 10H-tie-
no[3,2-c][1] benzacepina.

La presente invención proporciona compuestos
nuevos de fórmula I,

408956

- 2 -

500-5270



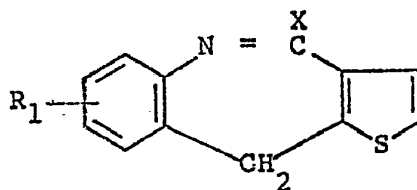
I

en donde R_1 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o alquilo,
 alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, y
 R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 acetoxialquilo de 3 a 6 átomos de carbono
 o alcóxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono.

5

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un
 compuesto de fórmula I mediante un procedimiento
 caracterizado porque

10 a) se reacciona un compuesto de fórmula II,

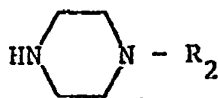


II

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y
 X es un radical capaz de ser dissociado con el
 átomo de hidrógeno en uno de los átomos de
 nitrógeno de piperacina.

15

con un compuesto de fórmula III,

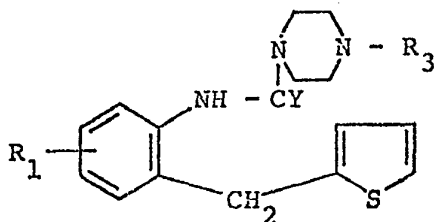


III



en donde R_2 tiene el significado arriba indicado,
para producir un compuesto de fórmula I,

b) se somete a un cierre de anillo un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado,

5

Y es un átomo de oxígeno o de azufre, y

R_3 (i) es un radical protector capaz de

ser disociado,

y simultáneamente o subsiguientemente se disocia el radical
protector para producir un compuesto de fórmula I en donde
 R_2 es hidrógeno, o

10

(ii) tiene uno de los significados de R_2 ,

para producir un compuesto de fórmula I,

c) se alquila un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno,
con un agente de alquilación, hidroxialquilación o alcoxi-
alquilación, para producir un compuesto de fórmula I en donde
 R_2 es alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo,
respectivamente, o

15

408956

- 4 -

50



d) se acetila un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidroxialquilo, para producir un compuesto de fórmula I en donde R_2 es acetoxialquilo.

5 La variante a) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

En un compuesto de fórmula II, el radical X reactivo puede ser, p.ej., un grupo tio u oxi substituido, convenientemente el grupo sulfhidrilo, un grupo alcoxi o alquiltio que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, p.ej. el grupo metoxi o metiltio, puede
10 grupo ariloxi, aralquiltio o ariltio que/estar activado como grupo que se separa mediante substituyentes en el mismo convenientemente en la mitad arilo del mismo, p.ej. el grupo p-nitrobenciltio, un grupo alquil- o arilsulfeno que preferentemente está activado como grupo que se separa mediante substituyentes en el átomo de azufre
15 y la mitad hidrocarburo del mismo, p.ej. un grupo tosilo.

El radical reactivo X puede ser alternativamente, p.ej., un átomo de halógeno, convenientemente el átomo de cloro.

El radical reactivo X puede significar alternativamente un grupo amino o un grupo amino mono- o dialquil-substituido,
20 el o cada substituyente alquilo del mismo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono (de aquí en adelante el término "grupo amino" con referencia a un compuesto de fórmula II se refiere a cualquiera de estos tres grupos antes mencionados.

El compuesto de fórmula II, que puede ser usado en forma
25 bruta, puede reaccionarse con un compuesto de fórmula III en un



disolvente inerte, p.ej. un disolvente de hidrocarburo aromático, p.ej. xileno, o un éter cíclico, p.ej. dioxano. En caso de ser líquido el compuesto de fórmula III a la temperatura de la reacción, puede usarse alternativamente un exceso de este compuesto como medio de reacción, especialmente cuando el radical X en el compuesto de fórmula II es un grupo amino.

La temperatura de la reacción preferentemente es desde temperatura ambiente hasta la temperatura a la cual hierve al reflujo la mezcla de la reacción, preferentemente desde 50 hasta 175°C. Pueden hallarse presentes en la mezcla de la reacción catalizadores adecuados, especialmente cuando el radical X en el compuesto de fórmula II es un grupo amino. Un catalizador conveniente es un ácido, p.ej. ácido toluenosulfónico o sulfúrico, o una sal de adición de ácido de una amina, p.ej. un compuesto de fórmula II en forma de clorhidrato, o amoníaco, p.ej. cloruro de amonio.

La variante b) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

Un compuesto de fórmula IV puede someterse a un cierre de anillo, preferentemente a una temperatura desde 50°C hasta la temperatura a la que hierve al reflujo la mezcla de la reacción, convenientemente en presencia de un agente de deshidratación y de cierre de anillo, p.ej. cloruro de cinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, ácido polifosfórico, pentasulfuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo o pentóxido de fósforo.

408956

- 6 -



5 Un método preferido de efectuar el cierre de anillo consiste en calentar hasta ebullición un compuesto de fórmula IV y oxícloruro de fósforo, o un compuesto de fórmula IV y oxícloruro de fósforo en presencia de pentóxido de fósforo, convenientemente desde 10 hasta 20 horas.

Si la mezcla de la reacción es líquida, el cierre de anillo puede efectuarse sin disolvente adicional, de lo contrario puede usarse un disolvente inerte tal como benceno, xileno o tolueno.

10 Cuando R_3 en la fórmula IV significa un radical protector, éste preferentemente puede ser un grupo capaz de ser disociado hidrolíticamente o hidrogenolíticamente en forma conocida, p.ej. un grupo carbalcoxi, preferentemente el grupo carbetoxi o el grupo carbobenzoxi.

15 Por ejemplo, dependiendo de las condiciones de reacción usadas, se cicliza como tal un compuesto de fórmula IV con un grupo carbetoxi R_3 al compuesto correspondiente 11-(1-piperacínilo) de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno, teniendo lugar simultáneamente la hidrólisis y la separación del grupo R_3 .

20 El grupo carbobenzoxi puede separarse en forma conocida, p.ej. hidrogenolíticamente, después del cierre de anillo para producir un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno.

La variante c) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

25 La alquilación de un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno, puede efectuarse mediante reacción con un agente de alquilación, p.ej. un alcohol de fórmula IX,



IX

en donde R_2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en la forma de un éster reactivo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula I en donde R_2 es alquilo.

5 Esteres reactivos representativos son los ésteres de ácidos orgánicos o inorgánicos, p.ej. ácido toluenosulfónico o un ácido halogenhídrico, particularmente yoduro de hidrógeno.

La reacción se efectúa convenientemente disolviendo un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno en un disolvente inerte, preferentemente un hidrocarburo aromático, 10 p.ej. tolueno, o un disolvente polar, p.ej. acetona o isopropanol. Es preferible que se halle presente un agente ligador de ácidos, p.ej. carbonato de potasio o de sodio, o un exceso del compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno.

La temperatura de la reacción puede ser, p.ej., desde 15 temperatura ambiente (aprox. 25°C) hasta la temperatura a la que la mezcla de la reacción hierve al reflujo.

Un agente de alquilación alternativo es un agente de alquilación reductiva, que comprende el aldehído correspondiente al alcohol de fórmula IX, en presencia de un agente de reducción, 20 p.ej. ácido fórmico, convenientemente ácido fórmico al 90 %, o hidrógeno catalíticamente activado, en presencia de un disolvente inerte, de ser necesario.

La temperatura de la reacción puede ser, p.ej., desde 25 temperatura ambiente hasta la temperatura a la que hierve al reflujo la mezcla de la reacción.



La hidroxialquilación de un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno, puede efectuarse reaccionando este compuesto de fórmula I con un monoéster reactivo de un glicol de 1 a 4 átomos de carbono, convenientemente en forma análoga a la arriba descrita para la alquilación con un éster reactivo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula I en donde R_2 es hidroxialquilo. Según un método alternativo, este compuesto de fórmula I puede tratarse con un óxido de alquileo adecuado de 1 a 4 átomos de carbono, convenientemente en un tubo a presión, y mediante calentamiento hasta una temperatura convenientemente desde 80 hasta 120°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula I en donde R_2 es hidroxialquilo. Puede usarse un disolvente orgánico inerte, p.ej. tolueno.

La alcoxialquilación de un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno, puede efectuarse mediante reacción de este compuesto de fórmula I con un éster reactivo de un alcohol de fórmula IX, en donde R_2 es alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono, convenientemente en forma análoga a la arriba descrita para la alquilación con un éster reactivo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula I en donde R_2 es alcoxialquilo.

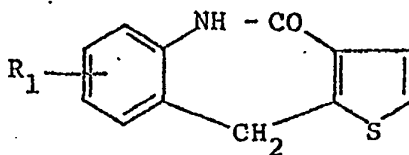
De acuerdo con el procedimiento d) de la invención, los compuestos de fórmula I en donde R_2 es hidroxialquilo, pueden acetilarse, p.ej., mediante tratamiento con un derivado reactivo del ácido acético, p.ej. anhídrido acético. Puede hallarse presente convenientemente un agente ligador de ácidos, p.ej. piridina, o un



exceso del compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo con la invención pueden aislarse en forma conocida, p.ej. mediante precipitación de la mezcla de la reacción, o concentración de la mezcla de la reacción mediante evaporación, y pueden purificarse en forma conocida, p.ej. mediante recristalización. Las formas de base libre de los compuestos resultantes de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional y viceversa.

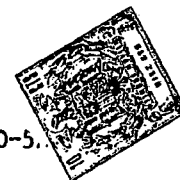
10 Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales en la variante a) del procedimiento, pueden obtenerse a') tratando en forma conocida un compuesto de fórmula V,



V

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, con un agente de halogenación, p.ej. un agente de cloración tal como oxiclorigenato de fósforo o pentaclorigenato de fósforo, preferentemente en presencia de una cantidad catalítica de una amina tal como dimetilaminilina o dimetilformamida, para producir un compuesto de fórmula II en donde X es el halógeno correspondiente, p.ej. cloro,

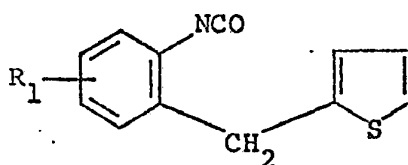
15



- b') tratando un compuesto de fórmula II en donde X es halógeno, con un alcoholato de 1 a 5 átomos de carbono y preferentemente de un metal alcalino, para producir un compuesto de fórmula II en donde X es alcoxi,
- 5 c') convirtiendo un compuesto de fórmula V en forma conocida en la tiolactama, obteniendo así el tautómero correspondiente de fórmula II en donde X es sulfhidrilo,
- d') alquilando un compuesto de fórmula II en donde X es sulfhidrilo, en forma conocida mediante tratamiento de un compuesto de fórmula II en donde X es halógeno, con amoníaco
- 10 o una mono- o dialquil-amina, para producir un compuesto de fórmula II en donde X es un grupo amino o un grupo amino mono- o dialquil-substituido.

Un compuesto de fórmula V puede obtenerse, p.ej., mediante

15 cierre de anillo de un compuesto de fórmula VI,

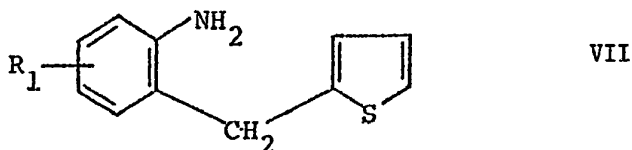


VI

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, en presencia de, p.ej., oxiclóruo de fósforo y pentóxido de fósforo, o preferentemente ácido polifosfórico. Esta reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura elevada.

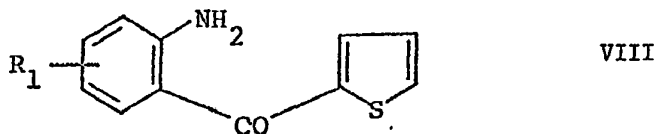


Un compuesto de fórmula VI puede obtenerse, p.ej.,
tratando un compuesto de fórmula VII,



en donde R_1 tiene el significado arriba indicado,
con un agente formador de isocianato, p.ej. fosgeno.

5 Un compuesto de fórmula VII puede obtenerse, p.ej.,
reduciendo, p.ej. con hidracina, un compuesto de fórmula VIII,



en donde R_1 tiene el significado arriba indicado.

Los compuestos de fórmula VIII son conocidos o pueden producirse
en la forma convencional.

10 Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales
iniciales en la variante b) del procedimiento, pueden
obtenerse, p.ej., tratando un compuesto de fórmula VII con
fosgeno o tiofosgeno, y reaccionando el isocianato o isotiocianato,
respectivamente, resultante con piperacina o un derivado de
15 piperacina de fórmula III, convenientemente en un disolvente
inerte, p.ej. benceno.

La temperatura de la reacción puede ser, p.ej., desde
temperatura ambiente hasta la temperatura a la que hierve al



reflujo la mezcla de la reacción.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional y viceversa.

Los compuestos de fórmula I no han sido descritos hasta ahora en la literatura.

Los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad neuroléptica demostrada, p.ej., por la supresión de la actividad locomotora en ratones, de acuerdo con el método de Caviezel y Baillod, descrito en Pharm.Acta Helv. 33, 465-484 (1958).

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como neurolépticos. Para el uso arriba mencionado, la dosis que se aplique variará naturalmente dependiendo del compuesto usado, del modo de aplicación y de la condición que se va a tratar. La dosificación diaria indicada fluctúa entre 5 y 500 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única conteniendo desde 1,25 a 250 mg del compuesto

408956

- 13 -

500



de fórmula I, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma convencional. Formas de sal de adición de ácido representativas incluyen las formas de sal de ácido orgánico, tales como el maleato, fumarato y bencenosulfonato, y las formas de sal de ácido mineral, tales como el clorhidrato, bromhidrato y fosfato. Una composición farmacéutica puede comprender un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un soporte o diluyente farmacéutico. Tales composiciones pueden prepararse mediante las técnicas convencionales y pueden presentarse, p.ej., en forma de cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones, para aplicación entérica o parentérica. Aparte de los soportes o diluyentes farmacéuticos usuales, p.ej. agua, alcohol, talco, ácido esteárico, aceites naturales o endurecidos y ceras, estas composiciones farmacéuticas pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización, humectación, solubilización, edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Una tableta representativa contiene 10 mg de 4-(4-metil-1-piperacínil)-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina, 70 mg de lactosa, 5 mg de de almidón de maíz, 5 mg de talco y 0,1 mg de estearato de magnesio.

408956

- 14 -



500-3212

En los Ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir, la temperatura ambiente es entre 20 y 30°C, y el vacío generalmente empleado es entre 8 y 20 mm Hg, a menos que se hagan otras indicaciones.

5 EJEMPLO 1: 4-(4-Metil-1-piperacini1)-10H-tieno [3,2-c] [1]
benzacepina [variante b) del procedimiento]

4,0 g de 2-[2-(4-metil-1-piperacini1)carbonamidobencil] tiófeno se hierven al reflujo con 25 cc de oxiclóruo de fósforo durante 18 horas. La mezcla de la reacción de dos fases se evapora hasta sequedad en vacío, al residuo se le añaden agua helada y una cantidad suficiente de amoníaco para alcalinizar la mezcla y ésta se extrae luego con éter. Después de lavar la fase de éter dos veces con agua, los componentes básicos se separan mediante extracción minuciosa con ácido acético normal, se liberan de los extractos con amoníaco concentrado y se recogen en éter. La solución de éter se lava con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de óxido de aluminio y se concentra mediante evaporación. El residuo se cristaliza de éter/éter de petróleo, con lo cual se obtiene 4-(4-metil-1-piperacini1)-10H-tieno [3,2-c] [1] benzacepina en forma de granos incoloros con un P.F. de 145-147°.

15 El 2-[2-(4-metil-1-piperacini1)carbonamidobencil] tiófeno, usado como material inicial en este Ejemplo, se obtiene como sigue:

25 14,8 g de 2-(2-aminofenil) tienona, 23,8 g de hidróxido de potasio sólido y 19,6 g de hidrato de hidracina se calientan

408956

- 15 -

500



hasta ebullición al reflujo en 180 cc de glicol dietilénico durante 3 horas. Después de diluir la mezcla de la reacción con agua helada, se extrae con éter. La fase de éter se lava 3 veces con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El 2-(2-amino-
5 bencil)tiófeno se obtiene en forma de un aceite amarillo claro con un P.E. de 128-130°/0,1 mm Hg.

46 cc de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno se añaden por gotas a -3°, con agitación, a una solución de 9,8 g del producto arriba obtenido en 60 cc de tolueno. La mezcla de la
10 reacción se deja luego calentar hasta temperatura ambiente mientras se pasa una corriente de fosgeno a través de la misma, y a continuación se calienta hasta ebullición al reflujo durante media hora. Después de separar el exceso de fosgeno con una corriente de nitrógeno, la mezcla de la reacción se concentra en vacío y el
15 residuo se destila. Se obtienen 10,8 g de 2-(2-isocianatobencil)tiófeno con un P.E. de 108°/0,05 mm Hg.

Una solución de 4,5 g de este producto en 17 cc de benceno absoluto se añade luego por gotas, en el transcurso de media hora, a una solución de 5 g de N-metilpiperacina en 17 cc de
20 benceno absoluto. La mezcla de la reacción se calienta luego hasta ebullición al reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra completamente en vacío. El residuo se disuelve en ácido acético diluido, la solución se filtra a través de carbón y se alcaliniza con solución concentrada de amoníaco mientras se enfría con hielo.
25 La base precipitada se extrae con cloroformo, los extractos se lavan



con agua, se secan con sulfato de sodio, se filtran a través de óxido de aluminio y se concentran mediante evaporación. La cristalización del residuo a partir de acetona/éter de petróleo proporciona 2-[2-(4-metil-1-piperacini)carbonamidobencil]tiófeno en forma de agujas blancas con un P.F. de 117-119°.

EJEMPLO 2: 4-(4-Metil-1-piperacini)-10H-tieno[3,2-c][1] benzacepina [variante a) del procedimiento]

5,1 g de 4,5-dihidro-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepin-4-ona se hierven al reflujo con 40 cc de oxiclورو de fósforo y 1,5 cc de N,N-dimetilanilina durante 3 horas. La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad en vacío y el residuo se evapora 2 veces más con xileno. El residuo, la 4-cloro-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina, se recoge luego en 10 cc de dioxano absoluto y se añaden 30 cc de N-metilpiperacina. La mezcla de la reacción se calienta hasta ebullición al reflujo durante 4 horas y a continuación se evapora hasta sequedad en vacío. Al residuo se le añaden agua helada y amoníaco y éste se extrae con éter. Después de lavar la fase de éter 2 veces con agua, los componentes básicos se separan mediante extracción minuciosa con ácido acético normal, se liberan de los extractos con amoníaco concentrado y se recogen en éter. La solución de éter se lava con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de óxido de aluminio y se concentra mediante evaporación. La cristalización del residuo a partir de éter/éter de petróleo proporciona 4-(4-metil-1-piperacini)-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina en forma de granos incoloros con un P.F. de 145-147°.

408956

- 17 -

500-



La 4,5-dihidro-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepin-4-ona, usada como material inicial en este Ejemplo, se obtiene como sigue:

10,5 g de 2-(2-isocianatobencil)tiófeno (P.E. 108°/0,05 mm Hg) se calientan hasta 110° con 105 g de ácido poli-
5 fosfórico durante 1 hora con agitación. La mezcla de la reacción se alcaliniza luego con solución concentrada de amoníaco con enfriamiento interno y externo con hielo, y el precipitado resultante se separa mediante filtración. Este precipitado se lava con agua, se trata en acetona con carbón, se filtra, se seca y se
10 cristaliza de acetona. La 4,5-dihidro-10H-tieno[3,2-c][1] benzacepin-4-ona se obtiene en forma de granos con un P.F. de 225-236° (entre 150 y 200° conversión en agujas claras).

EJEMPLO 3: 8-Cloro-4-(1-piperacini1)-10H-tieno[3,2-c][1] benzacepina [variante a) del procedimiento]

15 Una solución de 3,5 g de 4,8-dicloro-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepina en 15 cc de tolueno se añade por gotas en el transcurso de 15 minutos a una mezcla hirviendo al reflujo de 11 g de piperacina anhidra y 15 cc de dioxano. Después de hervir al reflujo durante 6 horas más, la mezcla de la reacción se evapora
20 hasta sequedad en vacío y el residuo se agita a 60° durante 15 minutos con una mezcla de 20 cc de ácido acético glacial y 100 cc de agua, con lo cual se disuelve la mayor parte del material. El material insoluble se separa luego mediante filtración con succión, el filtrado se trata con carbón, se filtra, y la base se libera del
25 mismo con solución concentrada de amoníaco. La base liberada se



recoge en cloroformo, la fase de cloroformo se lava con agua, se
seca con sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación.
Después de tratar con carbón y de recrystalizar el residuo de
acetona/agua, se obtiene 8-cloro-4-(1-piperacínil)-10H-tieno
5 [3,2-c][1]benzacepina con un P.F. indefinido de aprox. 80-100°.

La 4,8-dicloro-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina, usada
como material inicial en el procedimiento precedente, se produce
como sigue:

3,0 g de 8-cloro-4,5-dihidro-10H-tieno[3,2-c][1]
10 benzacepin-4-ona, 18 cc de oxícloruro de fósforo y 0,75 cc de
N,N-dimetilanilina se calientan hasta ebullición al reflujo
durante 3 horas. La mezcla de la reacción se evapora luego hasta
sequedad en vacío y se evapora 3 veces más con xileno. El residuo
se divide entre benceno y agua helada, la fase de benceno se lava
15 con agua y solución acuosa de bicarbonato de potasio, se seca con
sulfato de sodio y se concentra. Después de recrystalizar el
residuo de benceno/éter de petróleo, se obtienen cristales con
un P.F. de 135-140°.

La 8-bromo- (u 8-fluoro-) 4-(1-piperacínil)-10H-tieno
20 [3,2-c][1]benzacepina pueden producirse en forma análoga a la
descrita para el Ejemplo 3.

EJEMPLO 4: 7-Cloro-4-(1-piperacínil)-10H-tieno [3,2-c][1]
benzacepina [variante a) del procedimiento]

3,0 g de 7-cloro-4,5-dihidro-10H-tieno[3,2-c][1]
25 benzacepin-4-ona, 18 cc de oxícloruro de fósforo y 0,75 cc

408956

- 19 -



de N,N-dimetilanilina se calientan hasta ebullición al reflujo durante 3 horas. La mezcla de la reacción se evapora luego hasta sequedad en vacío y se evapora 3 veces más con xileno. El residuo, que consiste de 4,7-dicloro-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina, se recoge en 30 cc de tolueno, y la mezcla resultante se añade por gotas a una solución hirviente de 15 cc de piperacina anhidra en 15 cc de dioxano; la mezcla se calienta luego hasta ebullición al reflujo durante 6 horas. Después de seguir elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se obtiene 7-cloro-4-(1-piperacini1)-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina en forma de cristales con un P.F. de 155-157° (de acetona).

La 8-cloro- (o 7-cloro-) 4,5-dihidro-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepin-4-ona, usada como materiales iniciales en los Ejemplos 3 y 4, pueden obtenerse como sigue:

6 g de ácido N-p-toluenosulfonil-5-cloro- (o 4-cloro-) antranílico se calientan hasta ebullición al reflujo durante 1 hora y media con 10 cc de cloruro de tionilo. Después de evaporar hasta sequedad en vacío, el residuo se recristaliza a partir de cloruro de metileno/éter de petróleo. El cloruro de ácido N-p-toluenosulfonil-5-cloroantranílico resultante tiene un P.F. de 134-136° (o el cloruro de ácido N-p-toluenosulfonil-4-cloroantranílico tiene un P.F. de 135-140°).

Una solución de 6 g de cloruro estánnico en 10 cc de disulfuro de carbono se añade lentamente por gotas a una mezcla de 7 g de cloruro de ácido N-p-toluenosulfonil-5-cloro- (o 4-cloro-)

antranílico, finamente pulverizado, y 2 g de p-toluenosulfonamido en 25 cc de disulfuro de carbono al punto de ebullición. Una vez finalizada la adición, se agita a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se separa luego mediante evaporación en vacío, el residuo se trata con agua helada y ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con ácido clorhídrico 2 normal, agua, y una solución saturada, acuosa, de bicarbonato de potasio, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo de la evaporación se divide entre éter y una solución acuosa normal de hidróxido de sodio. La solución alcalina acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado resultante se filtra con succión. El residuo en el filtro de succión se lava con agua y se recrystaliza de acetato de etilo/éter de petróleo. 2-(2-p-Toluenosulfonamido-5-clorofenil) tienona tiene un P.F. de 164-167° (o 2-(2-p-toluenosulfonamido-4-clorofenil) tienona tiene un P.F. de 140-141°).

8,4 g de 2-(2-p-toluenosulfonamido-5-cloro- (o 4-cloro-) fenil) tienona se agitan a temperatura ambiente con 100 cc de ácido sulfúrico concentrado durante 4 horas. El producto de la reacción se vierte luego sobre hielo y la mezcla resultante se alcaliniza con solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio mientras se enfría. Se obtiene un precipitado, el que se recoge en éter. La solución de éter se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra, con lo cual se obtiene un residuo. Después de tratar con carbón y óxido de aluminio y de recrystalizar a partir de

408956

- 21 -

5C.



éter/éter de petróleo, la 2-(2-amino-5-clorofenil)tienona tiene un P.F. de 97-98° (o la 2-(2-amino-4-clorofenil)tienona tiene un P.F. de 66-72°).

5 15,5 g de 2-(2-amino-5-cloro- (o 4-cloro-) fenil) tienona, 23,8 g de hidróxido de potasio sólido y 19,6 g de hidrato de hidracina se calientan hasta ebullición al reflujo en 180 cc de glicol dietilénico durante 2 horas. Después de diluir la mezcla de la reacción con agua helada, se extrae con éter. La fase de éter se lava 3 veces con agua, se seca con sulfato de sodio y
10 se concentra. Se obtiene como aceite el 2-(2-amino-5-clorobencil)tiófeno, que tiene un P.E. de 150-157°/0,1 mm Hg (o el 2-(2-amino-4-clorobencil)tiófeno, que tiene un P.E. de 137-140°/0,05 mm Hg).

15 46 cc de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno se añaden por gotas a -3°, con agitación, a una solución de 11 g de 2-(2-amino-5-cloro- (o 4-cloro-) bencil/tiófeno en 60 cc de tolueno. La mezcla de la reacción se deja luego calentar hasta temperatura ambiente mientras se pasa una corriente de fosgeno y a continuación se calienta hasta ebullición al reflujo durante media hora. Después de expeler el exceso de fosgeno con una
20 corriente de nitrógeno, la mezcla de la reacción se concentra en vacío y el residuo se destila. Se obtiene 2-(2-isociano-5-clorobencil)tiófeno con un P.E. de 137-139°/0,1 mm Hg (o 2-(2-isocianato-4-clorobencil)tiófeno con un P.F. de 124-125°/0,05 mm Hg).



El cierre de anillo de 2-(2-isocianato-5-cloro-
(o 4-cloro-) bencil)tiófeno, usando el procedimiento descrito
en el Ejemplo 2, proporciona 8-cloro-4,5-dihidro-10H-tieno
[3,2-c][1]benzacepin-4-ona, que tiene un P.F. de 280-281° (después
5 de la recristalización a partir de dioxano/acetona) (o 7-cloro-
4,5-dihidro-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepin-4-ona, que tiene un P.F.
de 264-266° [después de la recristalización a partir de acetona]).

Procediendo en forma análoga a la descrita en el
Ejemplo 4, se producen

10 6-metoxi-4-[4-(4-etoxibutil)-1-piperacini]l-10H-tieno [3,2-c][1]
benzacepina,
9-metiltio-4-[4-(4-etoxibutil)-1-piperacini]l-10H-tieno [3,2-c][1]
benzacepina,
7-metil-4-(4-metil-1-piperacini]l-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepina y
15 4-(4-metil-1-piperacini]l-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepina,
y los materiales iniciales correspondientes,
6-metoxi-4,5-dihidro-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepin-4-ona,
9-metiltio-4,5-dihidro-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepin-4-ona,
7-metil-4,5-dihidro-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepin-4-ona y
20 4,5-dihidro-10H-tieno [3,2-c][1]benzacepin-4-ona,
respectivamente.

EJEMPLO 5: 4-[4-(2-Acetoxietil)-1-piperacini]l-8-cloro-10H-tieno
[3,2-c][1]benzacepina [variante d) del procedimiento]
0,1 g de 8-cloro-4-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacini]l-
25 10H-tieno [3,2-c][1]benzacepina se calienta en un baño de vapor

408956

- 23 -

500-



durante 15 minutos con 2 cc de anhídrido acético, y la mezcla se
deja luego reposar a temperatura ambiente durante 2 días y medio.
El producto cristalino resultante se agita con 20 cc de agua y
después de reposar a temperatura ambiente se disuelve nuevamente.
5 La solución casi clara se filtra y se alcaliniza con solución con-
centrada de amoníaco. La base resultante se recoge en éter, la
solución de éter se lava con agua y se seca con sulfato de sodio.
El residuo de la evaporación que cristaliza espontáneamente se
clarifica en una solución de cloroformo sobre óxido de aluminio
10 básico, y después de concentrar nuevamente mediante evaporación
se cristaliza a partir de éter/éter de petróleo. La
4-[4-(2-acetoxietil)-1-piperacínil]-8-cloro-10H-tieno[3,2-c][1]
benzacepina, obtenida en forma de prismas incoloros, tiene un
P.F. de 185-189°.

15 EJEMPLO 6: 8-Cloro-4-(4-metil-1-piperacínil)-10H-tieno[3,2-c][1]
benzacepina [variante c) del procedimiento]

Una solución de 3,1 g de yoduro de metilo en 20 cc de
tolueno se añade por gotas a temperatura ambiente, en el transcurso
de 20 minutos, mientras se agita bien, a una solución de 12,7 g de
20 8-cloro-4-(1-piperacínil)-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina en 80 cc
de tolueno. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura
ambiente, la sal precipitada resultante se filtra con succión y se
lava con tolueno. La solución de tolueno bastante concentrada se
clarifica luego sobre óxido de aluminio básico y a continuación se
25 evapora hasta sequedad. El residuo resultante se recrystaliza a



partir de acetona/éter de petróleo. La 8-cloro-4-(4-metil-1-piperacínil)-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina resultante tiene un P.F. de 193-195°.

5 EJEMPLO 7: 4-(4-Metil-1-piperacínil)-10H-tieno[3,2-c][1]
benzacepina [variante a) del procedimiento]

5,4 g de 4-amino-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina se calientan hasta 175° en un autoclave de agitación pequeño durante 24 horas junto con 1,5 g de cloruro de amonio y 30 cc de N-metil-piperacina. La mezcla de la reacción se lava con 120 cc de metanol
10 y se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se recoge en ácido clorhídrico diluido, el material insoluble se separa de la solución mediante filtración y la solución se alcaliniza con solución concentrada de amoníaco mientras se clarifica con carbón. La resina resultante se recoge en éter, la solución de éter se lava con agua,
15 se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo se recoge en ácido acético normal, la solución se clarifica nuevamente con carbón y se alcaliniza con solución concentrada de amoníaco. Después de extraer con éter y de seguir elaborando en la forma indicada en el primer ciclo, se obtiene una base bruta más pura,
20 la que a continuación se clarifica en solución de éter sobre óxido de aluminio básico. Después de recristalizar a partir de éter/éter de petróleo, se obtiene 4-(4-metil-1-piperacínil)-10H-tieno[3,2-c][1]benzacepina con un P.F. de 144-147°.

408956

- 25 -



Usando los procedimientos descritos en los Ejemplos precedentes 1 a 4, 6 y 7, y los materiales iniciales correspondientes, se obtienen compuestos de fórmula I en donde R_1 y R_2 tienen los significados siguientes:

Ejemplo	R_1	R_2	P.F.
8	H	$-C(CH_3)_3$	147-176° (en forma de maleato)
9	7- CH_3	CH_3	180-181° de An/Pe
10	7- CH_3	$-CH_2-CH_2-OH$	169-171° de An/Pe
11	7-Cl	CH_3	184-185° de An
12	7-Cl	$-CH_2-CH_2-OH$	192-194° de AcOEt
13	8-Cl	$-CH_2-CH_2-OH$	202-203° de AcOEt

En la Tabla precedente

An = acetona

Pe = éter de petróleo

AcOEt = acetato de etilo

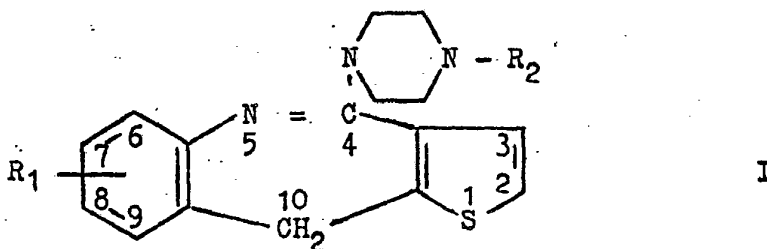
P.F. = punto de fusión de la forma de base libre, excepto que se hagan otras indicaciones

- NOTA -

5
10
15

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 26 de noviembre de 1971, bajo el número 17225/71, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 10H-TIENO[3,2-c][1] BENZACEPINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 10H-tieno[3,2-c][1] benzacepina, de fórmula I,



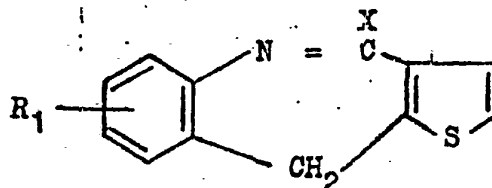
20

en donde R₁ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o alquilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, y R₂ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acetoxialquilo de 3 a 6 átomos de carbono o alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque a) se reacciona un compuesto de fórmula II,

Handwritten signature or initials.

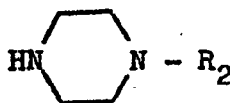
408956

- 27 -



II

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y X es un radical capaz de ser disociado con el átomo de hidrógeno en uno de los átomos de nitrógeno de piperacina, con un compuesto de fórmula III,



III

5

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado, para producir un compuesto de fórmula I.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1OH-tieno[3,2-c] [1] benzacepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 ABR. 1975

WANDER, S.A.

GONZALEZ ACEDO Y HEREDIA
 S. de. Firmados L. Gesta Fernández