

F. C. 19-IV-75



P.- 53.530  
Nº 1448/1º  
add./E

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

413049

1er. CERTIFICADO DE ADICION en ESPAÑA

A nombre de ROUSSEL-UCRAF

|           |            |
|-----------|------------|
| Int. Cl.: | C07D//A61K |
|-----------|------------|

sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia.

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 400.254, solicitada el 29 de Febrero de 1.972,  
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 9,10-DIHI-DROTIENO-  
[3,2-b] [f] [4H] BENZAZEPINAS"

(Clase Internacional C07d)

413049

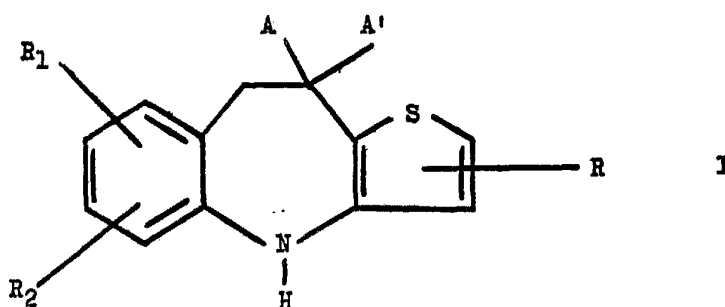
27



En la solicitud de patente española prin-  
cipal nº 400.254, se ha descrito un procedimiento de pre-  
paración de nuevos compuestos tricíclicos.

Esta solicitud ha descrito más particular-  
5 mente un procedimiento de preparación de compuestos tri-  
cíclicos en los que uno de los ciclos es nitrogenado y  
otro de los ciclos contiene azufre, y más específicamen-  
te de los derivados de las 9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]-  
[f]benzazepin-10-onas de fórmula general:

10



15 en la cual A y A' representan un radical alcoholoxi inferior  
o alcoholitio inferior o forman conjuntamente el resto de un  
alcoholen-cetal o de un alcoholen-tiocetal o de un alcohol-  
en-hemitiocetal, R representa hidrógeno o un alcoholo in-  
ferior, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, un átomo de halógeno,

18.3.73  
FC

- 2 -

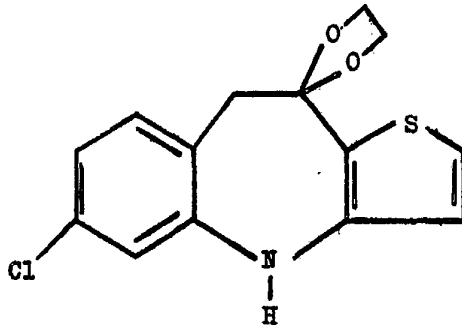


un radical trifluorometilo, un alcoholoxi inferior cuyo radical alcoholo puede ser sustituido, un alcoholitio inferior, un radical sulfonamida sustituida o no, un radical dialcoholamino o un radical acilamino.

5 El procedimiento de preparaci3n de los compuestos que responden a la f3rmula general I se caracteriza principalmente porque se condensa un 3-nitrofenilac3tico o uno de sus derivados funcionales, con un 3-bromotiofeno, en presencia de un 3cido de Lewis, para formar un 3-bromo-2-(o-nitrofenilacetil)tiofeno, se somete 3ste a la acci3n de un agente de bloqueo de los carbonilos para obtener un 3-bromo-2-[ $\beta$ -(o-nitrofenil)- $\alpha$ -(AA')-etil]tiofeno, se trata este derivado nitrado por un agente reductor para formar un 3-bromo 2-[ $\beta$ -(o-aminofenil)- $\alpha$ -(AA') etil]tiofeno, que se cicliza a 9,10-dihidro 10-AA'-[4H]tieno-[3,2-b][f]benzazepina, I, por calentamiento en presencia de una sal cuprosa.

20 La presente solicitud de Certificado de adici3n tiene por objeto un procedimiento de preparaci3n de una nueva 9,10-dihidro-10-AA'-[4H]tieno-[3,2-b][f]-benzazepina, que responde a la f3rmula general I, a saber: - la 6-cloro-10,10-etilendioxi-9,10-dihidro-[4H]tieno-[3,2-b][f]-benzazepina de f3rmula:

413049



5

Este compuesto puede encontrar aplicación en la síntesis de 4-(mono o dialcoilamino-alcóhil)tiemo-[3,2-b][f]-benzazepinas que poseen propiedades antidepresivas muy interesantes.

10

El procedimiento de preparación de este compuesto, según el procedimiento de la solicitud principal, se caracteriza porque se hace reaccionar el cloruro del ácido 4-cloro-2-nitrofenilacético con el 3-bromotiofeno, en presencia de un ácido de Lewis, para formar el 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)tiofeno, que se somete a la acción de un agente de bloqueo de los carbonilos para obtener el etilencetal del 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)tiofeno, que se trata por un agente reductor para formar el etilencetal del 3-bromo-2-(2'-amino-4'-clorofenilacetil)tiofeno, que se cicliza a 6-cloro-10,10-

15

20

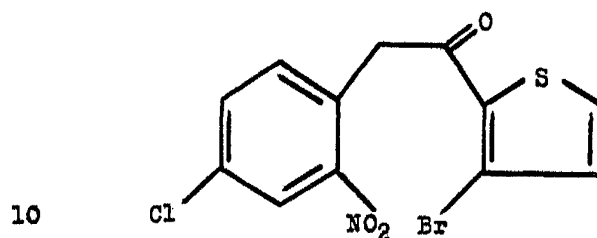
18.3.73  
FC



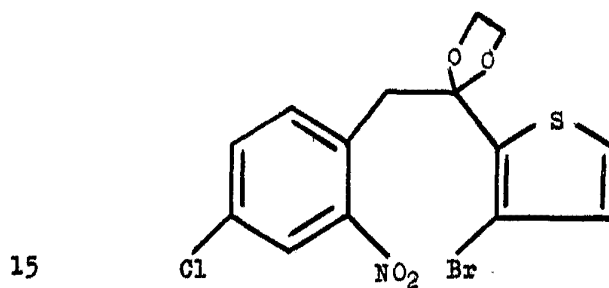
-etilendioxi-9,10-dihidro-[4H]-tieno[3,2-b][f]-  
-benzazepina por calentamiento en presencia de una sal  
cuprosa.

El procedimiento, objeto de la presen-  
5 te solicitud de Certificado de adición, permite obtener  
los productos intermedios nuevos siguientes:

- el 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)-tiofeno:



- el etilencetal del 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenila-  
cetil)-tiofeno:



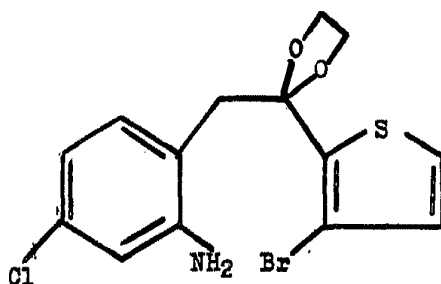
413049

27



- el etilencetal del 3-bromo-2-(2'-amino-4'-clorofenilacetil)-tiofeno:

5



El ejemplo siguiente ilustra la invención, aunque sin limitarla.

Ejemplo: 6-cloro-10,10-etilendioxo-9,10-dihidro-7-tieno[3,2-b]f-benzazepina

10

Etapas A: 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)-tiofeno

1) Preparación del cloruro del ácido (4-cloro-2-nitro)fenilacético

15

Se calientan a 45°C durante una hora 100 g de ácido (4-cloro-2-nitro)-fenilacético con 500 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. Se destila a sequedad, a vacío, y se obtiene así el cloruro del ácido (4-cloro-2-nitro)fenilacético. El ácido (4-cloro-2-nitro)fenilacético utilizado al principio del procedimiento se prepara según J. Heter Chem.

20

1966, 3, 95.

18.3.73  
FC

- 6 -



2) Condensación:

Se mezclan con agitación 64 cm<sup>3</sup> de cloruro estánnico con 200 cm<sup>3</sup> de benceno, se añade en treinta minutos una solución formada por el cloruro de ácido bruto obtenido anteriormente y 90 g de 3-bromotiofeno en 300 cm<sup>3</sup> de benceno. Se agita durante dieciseis horas a temperatura ambiente, se vierte en una mezcla agua-hielo, se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y después con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora la solución a vacío. La resina así obtenida se recoge en cloruro de metileno y se filtra sobre silicato de magnesio activado. Por evaporación se obtiene un producto cristalizado que se purifica por recristalización en la mezcla acetato de etilo-éster isopropílico (1-5). Se obtiene así el 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)tiofeno, que funde a 146°C-147°C.

20 Etapa B: etilencetal del 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)-tiofeno

Se calienta durante dieciseis horas a 125°C - 130°C, bajo un vacío de 34 mm de mercurio, una mezcla de 32 g de 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)-tiofeno, 600 cm<sup>3</sup> de etilenglicol y 1,7 g de ácido paratoluensulfónico, destilándose el agua formada. A continuación

413049

27



se lleva la temperatura a 150°C durante una hora, a 34 mm de mercurio, y se concentra a 150 cm<sup>3</sup> en una hora manteniendo la mezcla de reacción a 150°C bajo 25 - 30 mm de mercurio; se enfría, se alcaliniza por adición de 5 cm<sup>3</sup> de tristilamina, se añaden 600 cm<sup>3</sup> de agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se destila a sequedad bajo vacío. El residuo cristalizado se disuelve en metanol, se añade acetato de etilo, se filtran con succión y se lavan los cristales obtenidos, lo que da un rendimiento del 70 % del etilencetal del 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)-tiofeno, que funde a 79°C.

15 Etapa C: etilencetal del 3-bromo-2-(2'-amino-4'-clorofenilacetil)-tiofeno

Se mezclan 70 g del etilencetal del 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)-tiofeno con 1 400 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se añaden 140 g de zinc en polvo manteniendo la temperatura a 20°C - 25°C, se agita durante quince minutos a temperatura ambiente y se filtra; se vierte el filtrado en una solución acuosa al 20 % de carbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila hasta sequedad bajo vacío; se obtiene, con un rendimiento de 87 %, el

413049



etilencetal del 3-bromo-2-(2'-amino-4'-cloro-fenilacetil)-tiofeno que funde a 79°C.

Etapa D: 6-cloro-10,10-etilendioxi-9,10-dihidro-4H-tieno-3,2-benzazepina

5 Se calienta a reflujo durante ciento cuarenta horas una mezcla de 17 g del etilencetal del 3-bromo-2-(2'-amino-4'-clorofenilacetil)-tiofeno, 8,2 g de carbonato de potasio, 1,6 g de cobre en polvo, 1,14 g de yodo y 115 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. A continuación  
10 se enfría, se filtra, se lava la parte insoluble con cloroformo y se destila hasta sequedad, el residuo se disuelve a reflujo en etanol, se filtra y se enfría. Se filtra con succión el precipitado y se seca bajo vacío a 60°C; se obtiene la 6-cloro-10,10-etilendioxi-9,10-dihidro-4H-tieno-3,2-benzazepina que funde a 153°C.  
15

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 29 de Marzo de 1.972, bajo el número 72-11014, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

18.3.73  
FC

413049



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal N° 400.254 solicitada el 29 de Febrero de 1.972, por: "Procedimiento para preparar 9,10-dihidrotieno [3,2-b] [f] [4H] -benzazepinas" según las cuales para la preparación de la 6-cloro-10,10-  
10 -etilendioxi-9,10-dihidro [4H] -tieno [3,2-b] [f] -benzazepina, dichas mejoras se caracterizan porque se hace reaccionar el cloruro del ácido 4-cloro-2-nitrofe-  
15 do de Lewis, para formar el 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitro-

18.3.73  
FC

- 10 -



413049

27 MAR 1973



fenilacetil)-tiofeno, que se somete a la acción de un agente de bloqueo de los carbonilos para obtener el etilencetal del 3-bromo-2-(4'-cloro-2'-nitrofenilacetil)-tiofeno, que se trata por un agente reductor para formar  
5 el etilencetal del 3-bromo-2-(2'-amino-4'-clorofenilacetil)-tiofeno, que se ciclisa a 6-cloro-10,10-etilendioxi-9,10-dihidro- $\square$ 4H $\square$ -tieno  $\square$ 3,2-b $\square$ f $\square$ benzazepina por calentamiento en presencia de una sal cuprosa.

2\*.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO  
10 DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 400.254, SOLICITADA EL 29 DE FEBRERO DE 1.972, POR: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 9,10-DIHDROTieno $\square$ 3,2-b $\square$ f $\square$ 4H $\square$ BENZAZEPINAS".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especifica-  
15 do.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una cola cara.

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Per Poder

27 MAR. 1973

18.3.73  
FC

- 11 -

