

413537

413537 10 A  
1973



Int. Cl.ª CO7D 223/16

P.- 53.841

1449/1º add./E

f.e. 7-5-75

Int. Cl.ª: CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

1º. CERTIFICADO DE ADICION

en ESPAÑA

Por años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa

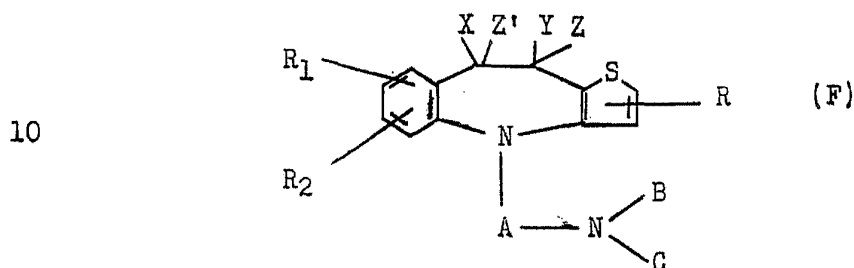
establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris,  
Francia.

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 400.256, solicitada el 29 de Febrero de 1972, por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-(ALCOHILAMINOALCOHILO) [4H] TIENO [3,2-b] [f] BENZAZEPINAS"

(Clase Internacional CO7d)



En la solicitud de patente principal, presentada el 29 de Febrero de 1972 con el nº 400.256, se ha descrito la preparación de nuevas  $\text{[4H]}$ tieno-  
benzazepinas, y más particularmente a la preparación  
de 4-(alcoholaminoalcohol) $\text{[4H]}$ tieno $\text{[3,2-b]}$   
5  $\text{[f]}$ benzazepinas de fórmula general:



15 en la cual  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alcoxi inferior, sustituido o no, un alcoholitio inferior, un alcoholo inferior, un radical sulfonamida sustituido o no, un radical dialcoholamino o acilamino, A representa un radical alcoholeno que tiene de 2 a 5 átomos  
20 de carbono pudiendo llevar sustituyentes alcoholados, B representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior, aralcoholo inferior o forma con C un resto alcoholeno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, eventualmente interrumpido por uno o dos heteroátomos, C representa  
25 un alcoholo inferior o un aralcoholo inferior, R

413537

10



representa hidrógeno o un alcoholo inferior, Y representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoholitio inferior, o un aciloxi inferior o Y forma con Z el oxígeno de una función cetona, un grupo alcoholendioxo, alcoholenditio o tioalcoholenoxi (el término alcoholen designa una cadena hidrocarbonada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono) o Y forma con X un enlace doble carbono-carbono, Z representa hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcoholitio inferior, o forma con Y el oxígeno de una cetona, un grupo alcoholendioxo, alcoholenditio o tioalcoholenoxi, Z' representa hidrógeno o un radical alcoholo inferior, X representa hidrógeno o forma con Y un enlace doble carbono-carbono, así como sus sales de adición con un ácido mineral u orgánico.

La preparación, según la solicitud principal, de los compuestos que responden a la fórmula general F, consiste esencialmente en liberar una función cetona en posición 10 de una [4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina, eventualmente sustituida en la posición 4 por un grupo alcoholaminoalcoholo, reducir esta función cetona, ya sea completamente e introducir eventualmente en la posición 4 un grupo alcoholaminoalcoholo, ya sea parcialmente para introducir por

413537

10



deshidratación del alcohol formado, un doble enlace 9(10) y eventualmente en la posición 4, un grupo alcohol aminoalcohol.

5 La presente solicitud de patente de invención tiene por objeto la preparación de nuevos compuestos de fórmula general F.

En particular tiene por objeto la preparación de los compuestos siguientes:

10 a) la 9,10-dihidro-10,10-etilendioxi-4-(gamma-dimetilaminopropil)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina y su fumarato.

b) la 4-(gamma-metilaminopropil)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina y su maleato.

15 c) la 9,10-dihidro-4-(beta-dimetilaminoetil)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina y su clorhidrato.

d) la 9,10-dihidro-4-(beta-metilaminoetil)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina y su clorhidrato.

20 Estos compuestos pueden prepararse según la solicitud de patente principal por un procedimiento, caracterizado porque se somete ya sea una

9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina a la acción de un halogenuro de dialcoholaminoalcohol en presencia de un agente básico para formar una 4-dialcoholaminoalcohol-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina que se salifica eventualmente por

31-3-73

413537



5 adición de un ácido mineral u orgánico o se desalcohila según el caso, por acción de un haloformiato de alcohol inferior seguido de una hidrólisis alcalina y se salifica eventualmente el derivado 4-monoalcoholado formado, por adición de un ácido mineral u orgánico.

ya sea una 4-dialcoholaminoalcohol[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina a la acción de un haloformiato de alcohol inferior seguido de una hidrólisis alcalina para obtener una 4-monoalcoholaminoalcohol[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina que se salifica eventualmente por adición de un ácido mineral u orgánico.

Los productos obtenidos tienen una actividad anti-depresiva.

15 Los ejemplos que siguen ilustran el invento:

Ejemplo 1- Fumarato de 9,10-dihidro-10,10-etilendioxi-4-(gamma-dimetilaminopropil)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina:

20 A una suspensión de 660 mg de hidruro de sodio (en dispersión en aceite al 50%) en 18 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se añade en porciones 3 g de 9,10-dihidro-10,10-etilendioxi[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina (descrita en la solicitud de patente española nº 400.254). Se agita durante una hora a temperatura ambiente, y después una hora a 40°C. Se añaden entonces

413537

10



73

5 1,75 cm<sup>3</sup> de cloruro de gamma--dimetilaminopropilo, después 6 cm<sup>3</sup> de hexametilfosforotriamida y se calienta a reflujo durante tres horas. Se enfría, se vierte sobre agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo vacío.

El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyéndolo con ayuda de una mezcla de acetona-cloroformo-trietilamina (3-6-1), lo que da 3,7 g del producto en forma de una resina amarilla.

10 Estos 3,7 g de resina se disuelven en 15 cm<sup>3</sup> de metanol, se añade después una solución de 1,2 g de ácido fumárico en 15 cm<sup>3</sup> de metanol. A la solución obtenida, se añaden 30 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se filtra con succión el precipitado formado, lo que da 3 g (56%) de fumarato de 9,10-dihidro-10,10-etilendioxi-4-(gamma-dimetilaminopropil)[4H]tieno [3,2-b][f]benzazepina en forma de cristales amarillos solubles en agua y metanol, poco solubles en etanol y cloroformo.

20 Punto de fusión: 180°C.

Análisis : C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S = 460,5

Calculado :	C% 59,98	H% 6,13	N% 6,08	S% 6,96
Encontrado :	60,0	6,1	6,0	6,7

413537

10



Ejemplo 2 - Maleato de 4-(gamma-metilaminopropil) [4H] tieno [3,2-b] [f] benzazepina:

5 Se disuelven 4,73 g de 4-(gamma-dimetilaminopropil) [4H] tieno [3,2-b] [f] benzazepina (descrita en la solicitud de patente principal) en 50 cm<sup>3</sup> de benceno. Se añaden gota a gota 7,5 cm<sup>3</sup> de cloroformiato de etilo calentándose después a reflujo durante seis horas. Después de enfriamiento, se vierte en agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua,  
10 con ácido clorhídrico 2N. y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo vacío.

15 El residuo bruto obtenido se disuelve en 52 cm<sup>3</sup> de butanol a los que se añade 5,2 g de hidróxido de potasio. Se calienta a reflujo durante veinte horas, se enfría, se vierte en agua, se extrae con éter y se separa la fracción aminada por tratamiento con ácido clorhídrico 2N. Después de alcalinización de la fracción ácida, se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora  
20 a sequedad bajo vacío.

El aceite bruto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyéndolo con ayuda de la mezcla acetona-cloroformo-trietilamina (3-6-1), lo que da 2,7 g de producto en forma aceitosa.

25 Se disuelven 2,25 g de este aceite en 20

413537



5 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, añadiéndose después 970 mg de ácido maleico. Se filtra con succión el precipitado formado que se recristaliza en acetato de etilo lo que da 2,5 g (50%) de maleato de 4-(gamma-metilaminopropil) [4H]tieno [3,2-b] [f] benzazepina, en forma de cristales amarillos solubles en agua, etanol y cloroformo, poco solubles en acetato de etilo.

Punto de fusión: 115°C

10 Análisis: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 386,48

Calculado : C% 62,16 H% 5,74 N% 7,25 S% 8,29

Encontrado : 62,3 5,9 6,9 8,3

15 Ejemplo 3 - Clorhidrato de 9,10-dihidro-4-(beta-dimetilaminoetil) [4H]tieno [3,2-b] [f] benzazepina:

20 A una suspensión de 3,5 g de hidruro de sodio (en dispersión en aceite al 50%) en 36 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 25 cm<sup>3</sup> de hexametilfosforotriamida, se añaden en porciones 7,2 g de 9,10-dihidro [4H]tieno [3,2-b] [f] benzazepina (descrita en la solicitud de patente principal). Se agita durante una hora a 50°C añadiéndose después gota a gota 19 cm<sup>3</sup> de cloruro de beta-dimetilaminoetilo. Se calienta a 25 55°C durante veintidos horas añadiendo una vez 1,7 g de hidruro de sodio y tres veces 3 cm<sup>3</sup> de cloruro

413537



de beta-dimetilaminoetilo. Después de enfriamiento, se vierte en agua helada, se extrae con acetato de etilo y se separa la fracción aminada por tratamiento con ácido clorhídrico 2N. Después de alcalinización de la fracción ácida se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo vacío. Se filtra el aceite bruto disuelto en cloruro de metileno, sobre silicato de magnesio, lo que da 7,5 g del producto en forma aceitosa.

Se disuelve este aceite en 20 cm<sup>3</sup> de metanol añadiéndose después una solución etanólica saturada de ácido clorhídrico anhidro. Se añade acetato de etilo filtrándose con succión después el precipitado formado que se recristaliza en isopropanol, lo que da 5,3 g (73%) de clorhidrato de 9,10-dihidro-4-(beta-dimetilaminoetil) [4H] tieno [3,2-b] [f] benzazepina en forma de cristales de color crema solubles en agua y metanol, poco solubles en acetato de etilo e isopropanol, insolubles en cloroformo.

Punto de fusión 218°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>S = 308,87

Calculado : C% 62,21 H% 6,85 N% 9,07 S% 10,38 Cl% 11,47

Encontrado: 62,1 6,9 8,9 10,7 11,5

Ejemplo 4 - Clorhidrato de 9,10-dihidro-4-(beta-metil-

413537<sub>A</sub>



aminoetil) [4H]tieno [3,2-b] [f] benzazepina:

5 Se disuelven 6,9 g de 9,10-dihidro-4-  
(beta-dimetilaminoetil) [4H]tieno [3,2-b] [f] ben  
zazepina (preparada como en el ejemplo 3 anteriormen-  
te mencionado) en 70 cm<sup>3</sup> de benceno. Se añaden gota a  
gota 7 cm<sup>3</sup> de cloroformiato de etilo, calentándose des-  
pués a reflujo durante seis horas. Después de enfriamien  
10 to, se vierte en agua helada, se extrae con acetato de  
étilo, se lava con agua, con ácido clorhídrico 2N y con  
agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a  
sequedad bajo vacío.

15 El residuo bruto obtenido se disuelve  
en 85 cm<sup>3</sup> de butanol a los que se añaden 8,5 g de hi-  
dróxido de potasio. Se calienta a reflujo durante  
veintitrés horas, se enfría, se vierte en agua, se  
extrae con éter y se separa la fracción aminada por  
tratamiento con ácido clorhídrico 2N. Después de al-  
20 calinización de la fracción ácida, se extrae con éter,  
se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y  
se evapora a sequedad bajo vacío.

Se disuelve el aceite bruto obtenido  
en 6 cm<sup>3</sup> de isopropanol, añadiéndose después una solu-

413537

10



5 ción isopropanólica saturada de ácido clorhídrico anhidro. Se filtra con succión el precipitado y se recristaliza en una mezcla metanol-isopropanol, lo que da 3 g de clorhidrato de 9,10-dihidro-4-(beta-metilaminoetil) [4H] tieno [3,2-b] [f] benzazepina en forma de cristales color crema solubles en agua y metanol, poco solubles en isopropanol, insolubles en éter y acetato de etilo.

Punto de fusión : 248°C

10 Análisis :  $C_{15}H_{19}ClN_2S = 294,88$

Calculado : C% 61,07 H% 6,49 N% 9,50 S% 10,87 Cl% 12,02

Encontrado : 61,2 6,5 9,3 10,8 12,2

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el día 26 de Abril de 1972, bajo el Nº 72-14807 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de 1<sup>er</sup> Certificado de adición en España, por años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

31-3-73

- 11 -

413537



1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 400.256 solicitada el 29 de Febrero de 1972 por: "Un procedimiento de preparación de 4-(alcoholaminoalcohol)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepinas", caracterizadas porque se somete ya sea una 9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina a la acción de un halogenuro de dialcoholaminoalcohol en presencia de un agente básico para formar una 4-dialcoholaminoalcohol-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina que se salifica eventualmente por adición de un ácido mineral u orgánico o se desalcohila según el caso, por acción de un haloformiato de alcohol inferior seguido de una hidrólisis alcalina y se salifica eventualmente el derivado 4-monoalcoholado formado por adición de un ácido mineral u orgánico, ya sea una 4-dialcoholaminoalcohol[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina a la acción de un haloformiato de alcohol inferior seguido de una hidrólisis alcalina para obtener una 4-monoalcoholaminoalcohol[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina que se salifica eventualmente por adición de un ácido mineral u orgánico.

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 400.256, solicitada el 29 de Febrero de 1972, por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARA-

413537

10



CIÓN DE 4-(ALCOHILAMINOALCOHILO) [4H] TIENO [3,2-b] [f] BENZAZEPINAS"

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

5

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

10 ABR. 1973

Madrid,

P.A.

31-3-73

- 13 -