

CO/C/OIDA

29 NOV. 1976

435740

Int. Cl. 2: CO7D/AGIK

PATENTE

DE

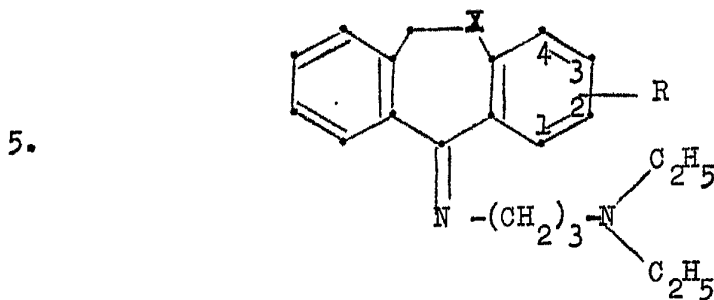
INVENCIÓN

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A. residente en BASILEA(Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos tricíclicos de la fórmula general



en la que

X representa un átomo de azufre o el grupo de

sulfonilo y

R representa un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo, y sus sales de adición de ácido.

Ejemplos de derivados de dibenzo[b,e]tiepina

5. proporcionados por el presente invento son:

N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina,

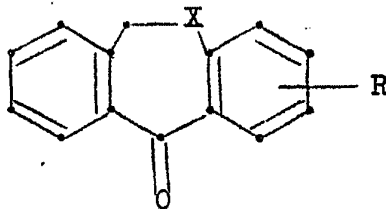
N,N-dietil-N'-[2-metil-dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina,

10. N,N-dietil-N'-[4-metil-dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina y

N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-5,5-dioxido,

15. así como sus sales de adición de ácido, prefiriéndose el compuesto citado en primer lugar y sus sales de adición de ácido.

20. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido se preparan, de conformidad con el invento, mediante un procedimiento que comprende (a) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general



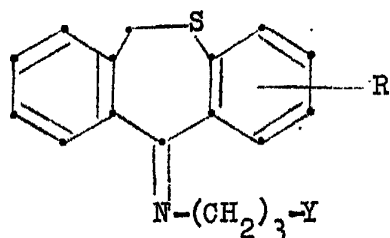
II

25. en la que

X y R tienen el significado antes indicado, con N,N-dietil-1,3-propandiamina en presencia de un agente deshidratante, o (b) para la preparación de un com-

puesto de la fórmula I en donde X representa un átomo de azufre, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



III

en la que

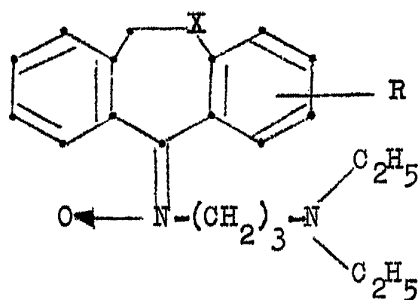
X y R tienen el significado antes indicado e

Y representa un grupo partiente,

10.

con dietilamina, o (c) desoxigenando un N'-óxido de la fórmula general

15.



IV

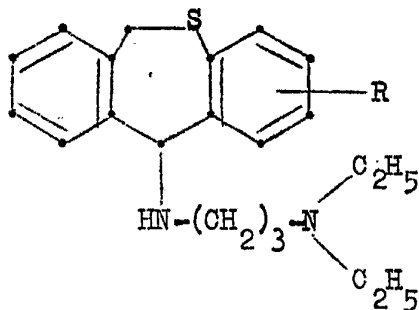
en la que

X y R tienen el significado antes indicado,

o (d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

20.

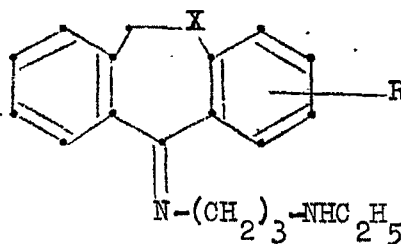
en donde X representa un átomo de azufre, deshidrogenando una amina de la fórmula general



5.

en la que

R tiene el significado antes indicado,
o (e) etilando un compuesto de la fórmula general



10.

en la que

X y R tienen el significado antes indicado,
15. y, si se desea, convirtiendo un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

Los materiales de partida de la fórmula II son conocidos y pueden prepararse en forma de por sí conocida.

20.

En la modalidad (a) del procedimiento puede utilizarse, en calidad de agente deshidratante, un ácido Lewis, especialmente un haluro de un elemento del grupo III, IV, V o VIII del sistema periódico.

Ejemplos de estos haluros son:

25.

del grupo III del sistema periódico:
trifluoruro de boro, tricloruro de boro y tri-

- cloruro de aluminio;
del grupo IV del sistema periódico;
tetracloruro de titanio, tetracloruro de germanio,
tetracloruro de zinc y tetracloruro de zirconio;
5. del grupo V del sistema periódico;
tricloruro de arsénico, tricloruro de antimonio y
pentacloruro de antimonio;
del grupo VIII del sistema periódico;
cloruro férrico.
10. De los ácidos Lewis antes citados se prefiere
el tetracloruro de titanio y el tricloruro de antimonio.
La reacción de una cetona de la fórmula II con
N,N-dietil-1,3-propandiamina se lleva a cabo, conveniente-
mente, en un disolvente con el agente deshidratante selec-
15. cionado a una temperatura comprendida entre la temperatu-
ra del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reac-
cional.
La elección del disolvente se determina mediante
la solubilidad del material de partida cetónico de la fór-
20. mula II que se utilice. Los disolventes apropiados inclu-
yen, entre otros, éteres (por ejemplo, éter dietílico,
tetrahidrofurano o dioxano), hidrocarburos cíclicos (por
ejemplo ciclohexano, benceno, tolueno o mesitileno) e
hidrocarburos clorados (especialmente cloruro de meti-
25. leno). El ácido Lewis utilizado como agente deshidratan-
te se utiliza convenientemente en solución, convenien-
temente en el mismo disolvente utilizado para la cetona.
Cuando se utiliza, por ejemplo, tetracloruro de titanio
en calidad de agente deshidratante se utiliza de prefe-

rencia en calidad de disolvente éter dietílico, benceno o tolueno.

5. El óxido correspondiente al ácido Lewis que se forma durante la reacción se separa. En caso deseado, puede reconvertirse en el haluro que puede utilizarse de nuevo en calidad de agente deshidratante.

10. El grupo partiente denotado con Y en los compuestos de la fórmula III es, de preferencia, un átomo de halógeno (por ejemplo cloro o bromo), un grupo de alcansulfoniloxilo inferior [por ejemplo metansulfoniloxilo (mesiloxilo)] o un grupo de bencensulfoniloxilo que puede estar substituido por alquilo inferior o por halógeno [por ejemplo bencensulfoniloxilo, p-toluensulfoniloxilo (tosiloxilo) o p-bromobencensulfoniloxilo (brosiloxilo)].

15. Los materiales de partida de la fórmula III son conocidos y pueden prepararse de modo de por sí conocido; por ejemplo condensando una cetona tricíclica de la fórmula II correspondiente, opcionalmente substituida en el anillo, con 3-amino-1-propanol, con disociación de agua y luego halogenando, mesilando o tosilando la N-(3-hidroxipropil)-imina resultante, que puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar la imina antes citada con, por ejemplo, cloruro de p-toluensulfonilo, convenientemente en un disolvente orgánico (por ejemplo, en un hidrocarburo como el benceno) a temperatura del ambiente.
- 20.
- 25.

Un compuesto de la fórmula III (por ejemplo, uno en donde Y representa un átomo de halógeno o un grupo mesiloxílico o tosiloxílico) puede hacerse reaccionar fácilmente con dietilamina de conformidad con la modali-

- dad (b) del presente procedimiento. En caso deseado, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo, carbonato potásico o carbonato sódico), por ejemplo, en un disolvente orgánico
5. (tal como un alcohol inferior como es el etanol o un hidrocarburo cíclico como el tolueno o el xileno). En calidad de agente aceptor de ácido o de disolvente puede utilizarse un exceso de dietilamina y, en este caso, la reacción se lleva a cabo, ventajosamente, bajo presión. La
10. reacción de un compuesto de la fórmula III con dietilamina se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

- Los materiales de partida de N'-óxido de la
15. fórmula IV son conocidos y pueden prepararse de forma de por sí conocida.

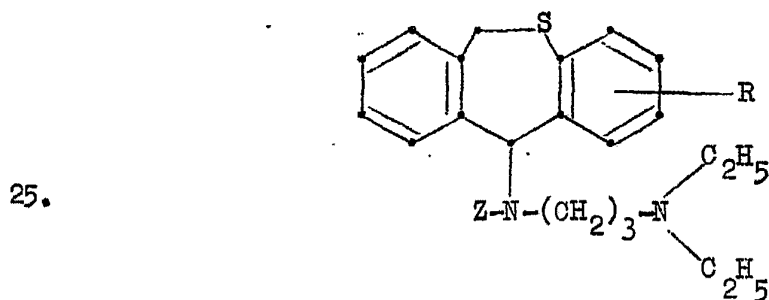
- La desoxigenación de un N'-óxido de la fórmula IV de conformidad con la modalidad (c) del presente procedimiento para obtener un compuesto de la fórmula I se lleva a cabo en forma de por sí conocida con la ayuda de
20. un compuesto de fósforo reductor trivalente; por ejemplo un tri(alquilo inferior) fosfito como trietilfosfito, una tris [di(alquilemino inferior)]fosfina como tris(dimetilamino)-fosfina, trifenilfosfina o un trihaluro de fósforo como tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo,
25. convenientemente en un disolvente orgánico (por ejemplo un hidrocarburo cíclico tal como benceno o tolueno, un hidrocarburo halogenado como el cloruro de metileno o el cloroformo o éter dimetilico de dietilenglicol) a una

temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

Los materiales amínicos de partida de la fórmula V son conocidos y pueden deshidrogenarse de conformidad con la modalidad (d) del presente procedimiento para

5. obtener los compuestos de la fórmula I del modo siguiente. Por ejemplo, una amina de la fórmula V disuelta en un disolvente orgánico (por ejemplo un hidrocarburo halogenado como el cloruro de metileno o el cloroformo o un
10. hidrocarburo cíclico como el benceno y el tolueno) se trata, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla, con un hipohalito alcalino, especialmente hipoclorito sódico, convenientemente en presencia de un disolvente tal
15. como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 100°C, de preferencia a una temperatura inferior a la temperatura del ambiente.

20. La deshidrogenación se desarrolla a través de un intermediario de haluro no aislable de la fórmula general



en la que

R tiene el significado antes indicado y

Z representa un átomo de halógeno, que se deshidrohalogena in statu nascendi bajo dichas condiciones.

5. Las aminas secundarias de la fórmula VI utilizadas de conformidad con la modalidad (e) del presente procedimiento pueden prepararse a partir de una cetona de la fórmula II y N-etil-1,3-propandiamina en analogía a la preparación de los productos finales de la fórmula I a partir de cetonas de la fórmula II y N,N-dietil-1,3-propandiamina antes descrita.
- 10.

- La etilación de las aminas secundarias de la fórmula VI, de conformidad con la modalidad (e) del presente procedimiento, se lleva a cabo en forma de por sí conocida tratando las aminas secundarias de la fórmula VI con agentes etilantes, por ejemplo con un compuesto de la fórmula general
- 15.



en la que

Y representa un grupo partiente.

20. El grupo partiente Y tiene el mismo significado que el expuesto anteriormente para la fórmula III. De conformidad con otra modalidad se utiliza sulfato de dietilo en calidad de agente etilante. El procedimiento de etilación de conformidad con el invento se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte, por
25. ejemplo, en una cetona alifática inferior tal como acetona o metil-etil-cetona, en un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, en un hidrocarburo ali-

fático inferior clorado, tal como cloroformo o cloruro de metileno, o en un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno. La temperatura de la reacción no es crítica pero se encuentra, convenientemente, en la gama comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

5.

Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición mono- o di-ácidas con ácidos inorgánicos u orgánicos (por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético o ácido etansulfónico).

10.

Los compuestos de la fórmula I poseen una solubilidad relativamente buena en sulfóxido de dimetilo dimetilformamida, hidrocarburos clorados (por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno o tolueno), éteres (por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano) y alcoholes inferiores (por ejemplo metanol o etanol) y son relativamente insolubles en agua.

15.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I son, en parte, substancias sólido cristalinas. Estas sales poseen una buena solubilidad en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y alcoholes (por ejemplo metanol o etanol) y, en parte, en cloroformo, cloruro de metileno y agua. Estas son relativamente insolubles en benceno, éter dietílico y éter de petróleo.

20.

25.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido poseen actividad diurética y pueden utilizarse como diuréticos en medicina humana. Esta actividad diurética puede demostrarse por medio de la prue-

ba siguiente.

5. El experimento se realiza con perros vigiles, episiotomizados, (8,6 a 10,6 kg.). La víspera de la prueba se retira el alimento a los animales, pero se les dá agua corriente ad libitum hasta el principio de la prueba. El día de la prueba se les cateteriza la vejiga.

10. Primeramente se administran a los animales, per os, 5 cc/kg de agua con un contenido de 0,9% de cloruro sódico. Dos horas después se administra a un grupo de prueba la substancia en examen en cápsulas de gelatina, mientras a un grupo testigo se administran cápsulas vacías. Al mismo tiempo se administra a ambos grupos agua con un contenido de 0,9% de cloruro sódico,
15. en cantidad que corresponde al volumen de orina segregado antes de la administración de las cápsulas de gelatina. Durante un período de seis horas se retira cada hora la orina, se la mide y se la analiza para los iones de sodio y de potasio. Los índices horarios individuales
20. (cc/kg/6 horas o miliequivalentes/kg/6 horas) se suman y se comparan con las respectivas secreciones de seis horas del grupo testigo. Los índices absolutos se calculan en índices relativos, asumiendo siempre los testigos iguales a 100 en cada caso. De ello resulta que con la administración de 4 mg/kg de oxalato de N,N-dietyl-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina se obtiene una
25. secreción de orina de 408%, una secreción de sodio de 481% y una secreción de potasio de 125% respecto a los testigos (100%) y con la administración de 2 mg/kg de oxa-

lato de N,N-dietyl-N'-[4-metildibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina se obtiene una secreción de orina de 279%, una secreción de sodio de 325% y una secreción de potasio de 122% respecto a los testigos.

5. La cantidad de un compuesto de la fórmula I administrada en la medicina humana varía dentro de una amplia gama según el compuesto utilizado. Por lo general, la dosis diaria en el caso de administración oral está comprendida entre alrededor de 50 mg y alrededor de 150 mg.

10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible.
15. Este vehículo puede ser un vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral, tal como, por ejemplo, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma, por ejemplo de pastillas, grageas o cápsulas. Los preparados farmacéuticos pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes o sales para variar la presión osmótica. Pueden contener también otras substancias con actividad terapéutica.
- 20.
- 25.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

Se disuelven 113 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-

- ona en 2,5 litros de tolueno absoluto al tiempo que se agita a la temperatura del ambiente. Después de la adición de 585 g de N,N-dietil-1,3-propandiamina, se enfría la solución a 0°C y se trata a gotas con 110 cc de tetracloruro de titanio. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 18 horas, luego se enfría a 0°C, se hidroliza con 3 litros de agua y se filtra. Se lava la torta de filtración dos veces con 300 cc de éter. Se separa la fase orgánica y se extrae la solución acuosa con éter. Se lavan los extractos orgánicos combinados con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. Se recoge la N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina residual (165,1 g; mezcla isomérica) en acetona y se trata con una solución de 113 g de ácido etansulfónico (95%, 5% de H₂O) en 100 cc de acetona. El dietansulfonato (226 g), que se separa en forma cristalina, funde a 177°-179°C después de recristalización en acetona/metanol. El monotrifluoroacetato correspondiente funde a 118°-119°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2

- De modo análogo,
- a partir de 4-metil-dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona y N,N-dietil-1,3-propandiamina puede prepararse N,N-dietil-N'-[4-metil-dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina de punto de fusión 174°-176°C (oxalato);
- a partir de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona-5,5-dióxido y N,N-dietilo-1,2-propandiamina puede prepararse
- 25.

N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-5,5-dióxido de punto de fusión 114^o-117^oC (oxalato); y a partir de 2-metil-dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona y N,N-dietil-1,2-propandiamina puede prepararse N,N-dietil-N'-[2-metil-dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina, de punto de fusión 154^o-157^oC (oxalato).

5.

EJEMPLO 3

10.

Se calientan en una autoclave a 70^oC, durante 16 horas, 8,6 g de 3-[(dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden)-amino]-propil-tosilato bruto con 40 cc de dietilamina.

15.

Después de enfriar se evapora la mezcla bajo presión reducida y se disuelve el residuo en éter. Se extrae la solución etérea con ácido clorhídrico acuoso 3-N. Se alcaliniza el extracto acuoso con carbonato sódico y se extrae con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Después de purificación cromatográfica sobre óxido de aluminio utilizando tolueno para la elución se obtiene N,N-dietil-

20.

N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina que es idéntico al compuesto obtenido de conformidad con el ejemplo 1.

25.

El 3-[(dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden)-amino]-propil-tosilato utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

Se calientan 30,0 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona a 180^oC con 300 cc de 3-amino-1-propanol. Se separa por destilación el agua formada y la amina en ex-

ceso durante 2 horas y luego se enfría el residuo, se diluye con cloruro de metileno y se lava varias veces con agua destilada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora. Después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice utilizando tolueno para la elución se obtiene 3-[(dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden)-amino]-1-propanol.

5. Se tratan a 0°C, durante 1 hora, 10,0 g de 3-[(dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden)-amino]-1-propanol en 30 cc de piridina absoluta con 9,0 g de cloruro de p-toluensulfonilo. Se agita la solución a 0°C durante 1 hora y a continuación se deja reposar a 0°C durante 16 horas. Luego se diluye la mezcla con cloruro de metileno y se trata con agua. Se lava la fase orgánica con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 3-[(dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden)-amino]-propil-tosilato bruto que se utiliza en la reacción descrita en el primer párrafo de este ejemplo sin ulterior purificación.

15. EJEMPLO 4

20. Se tratan a gotas 1,0 g de tricloruro de fósforo en 20 cc de tolueno con 1,4 g de N,N-dietil-N'-[dibenzo-[b,e]-tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-N'-óxido en 10 cc de tolueno absoluto. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 30 minutos y luego se alcaliniza cuidadosamente con una solución acuosa de carbonato sódico. Luego se extrae la mezcla con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante

25.

- doble cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando tolueno para la elución. De este modo se obtiene N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina que es idéntica al compuesto obtenido según el ejemplo 1.
5. El N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-N'-óxido utilizado como material de partida pueden prepararse como sigue:
- Se agitan durante 16 horas, bajo condiciones de reflujo 19,7 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona y 14,6 g de clorhidrato de hidroxilamina en 350 cc de piridina. Después de la adición de 7,3 g más de clorhidrato de hidroxilamina se agita la mezcla durante otras 5 horas bajo condiciones de reflujo. Se evapora la mezcla y se purifica mediante cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando cloroformo y cloroformo/metanol (93:3) para la elución. El producto purificado se recristaliza en acetona. Se obtiene dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona-oxima de punto de fusión 241^o-243^oC.
10. Se tratan a gotas 1,65 g de sodio en 60 cc de etanol absoluto con 11,4 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona-oxima en 60 cc de etanol absoluto. Se agita la mezcla a 50^oC durante 3 horas y luego se enfría a 5^o-10^oC. A continuación se trata a gotas la mezcla con 15,3 g de cloruro de 3-dietilamino-propilo, se agita a 50^oC durante 16 horas y se evapora a continuación bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se purifica el residuo resultante median-
- 15.
- 20.
- 25.

- cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando cloroformo para la elución. Primero se eluye un subproducto y a continuación se eluye el N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]-tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-N'-óxido deseado que se utiliza directamente en el procedimiento descrito en el primer párrafo de este ejemplo.
- 5.

EJEMPLO 5.

- Se trata a gotas 0,6 g de tricloruro de fósforo en 30 cc de tolueno absoluto con 0,6 g de N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-N',5,5-trióxido en 20 cc de tolueno absoluto. Se agita la mezcla a 60°-70°C durante 1 hora, luego se enfría a la temperatura del ambiente y se trata cuidadosamente con solución acuosa de carbonato sódico. Después de equilibrar las dos fases se separa la fase acuosa y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando cloroformo para la elución. Se obtiene N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-5,5-dióxido que es idéntico al segundo producto final citado en el ejemplo 2.
- 10.
- 15.
- 20.

- El N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-N',5,5-trióxido utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:
- 25.

Se calientan bajo condiciones de reflujo, durante una noche, 11,3 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona-5,5-dióxido y 7,3 g de clorhidrato de hidroxilamina

5. en 170 cc de piridina absoluta. Se evapora la mezcla, se trata con un poco de agua y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evapora. Se recrystaliza el dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona-oxima-5,5-dióxido en acetona y luego funde a 204^o-206^oC.

10. Se tratan a gotas 1,65 g de sodio en 60 cc de etanol absoluto con 12,8 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona-oxima-5,5-dióxido en 60 cc de etanol absoluto. Se agita la mezcla a 50^oC durante 3 horas, luego se enfría a 5^oC y se trata a gotas con 15,3 g de cloruro de 3-dietilamino-propilo. Se agita la mezcla a 50^oC durante 16 horas y luego se evapora bajo presión reducida. Se recoge el residuo en cloruro de metileno y se extrae con ácido clorhídrico acuoso 3-N. Se alcaliniza el extracto acuoso con carbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando cloroformo/trietilamina (99:1) para la elución. Primero se eluye un sub-producto y a continuación se eluye el N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-N',5,5-trióxido deseado que puede utilizarse directamente en el procedimiento descrito en el primer párrafo de este ejemplo.

15.

20.

25.

EJEMPLO 6

Se disuelven 2,3 g de N,N-dietil-N'-[6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepin-11-il]-1,3-propandiamina en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto y se trata a gotas, al

- tiempo que se agita, con 6 cc de solución acuosa de hipoclorito sódico al 14%. Se agita la mezcla a 40^o-50^oC durante 4 horas, se enfría y se mezcla con 100 cc de agua. Se extrae la fase orgánica con éter. Se seca el extracto etéreo sobre sulfato sódico y se evapora a bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando tolueno para la elución. Se obtiene N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]-tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina que se recoge en acetona y se trata con una solución de 0,4 g de ácido oxálico en 10 cc de acetona absoluta. De este modo se obtiene oxalato de N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina de punto de fusión 130^o-133^oC.
- 5.
- 10.

- La N,N-dietil-N'-[6,11-dihidro-dibenzo[b,e]-tiepin-11-il]-1,3-propandiamina utilizada como material de partida puede prepararse como sigue:
- 15.

- Se tratan a gotas durante 20 minutos y bajo condiciones de reflujo 26,3 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona en 600 cc de etanol con 15,6 g de borohidruro sódico y 0,3 g de hidróxido sódico en 65 cc de agua. La mezcla se calienta bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. Luego se evapora la mezcla, se trata con agua y se extrae con tolueno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora. De este modo se obtiene 6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepin-11-ol de punto de fusión 107^o-109^oC.
- 20.
- 25.

Se calientan bajo condiciones de reflujo, durante 2 horas, 19,5 g de 6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepin-11-ol, 25 cc de cloruro de tionilo y 180 cc de ben-

ceno absoluto. Se evapora la mezcla, se trata varias veces con benceno absoluto y luego se evapora. La 11-cloro-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina bruta obtenida como residuo se utiliza sin ulterior purificación.

5. Se calientan bajo condiciones de reflujo durante 6 horas 17,8 g de 11-cloro-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina, 18,8 g de carbonato potásico, 1,0 g de yoduro potásico, 24 g de N,N-dietil-1,3-propandiamina y 400 cc de acetona absoluta. Se evapora la mezcla, se trata con agua y se extrae con éter. Se extrae la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso 3-N, se alcaliniza la fase acuosa con carbonato sódico y se extrae con éter. Se seca el extracto etéreo sobre sulfato sódico y se evapora. La N,N-dietil-N'-[6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepin-11-il]-1,3-propandiamina bruta resultante se purifica mediante cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando tolueno para la elución y se utiliza directamente en el procedimiento descrito en el primer párrafo de este ejemplo.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7

20. Se calientan durante 3 horas en 80 cc de acetona absoluta 4,6 g de N-etil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina, 4,5 g de yoduro de etilo, 4,5 g de carbonato potásico y 0,1 g de yoduro potásico. Se diluye la mezcla reaccional con agua y se extrae con éter.
25. Se extrae la solución etérea con ácido clorhídrico acuoso 3 N. Se alcaliniza el extracto acuoso con carbonato sódico y se extrae con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. La N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(H)-iliden]-1,3-propan-

diamina resultante puede purificarse mediante cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando tolueno. El compuesto resultante es idéntico al producto mencionado en el ejemplo 1.

5. La N-etil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina utilizada como material de partida puede prepararse como sigue:

10. Se mezclan, mientras se agita, 9,1 g de dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-ona con 40 g de N-etil-1,3-propandiamina y 250 cc de tolueno absoluto y se trata a gotas a 0°C con 8,8 cc de tetracloruro de titanio. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 18 horas, luego se enfría y se hidroliza con 250 cc de agua. Se filtra la suspensión resultante a través de tierra de diatomeas y se extrae la fase acuosa con tolueno.
15. Se secan los extractos toluénicos combinados sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. Se obtiene N-etil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina bruta que puede utilizarse directamente en la reacción anterior.
- 20.

EJEMPLO 8

25. En la forma descrita en el ejemplo 7 se obtiene N,N-di-etil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-5,5-dióxido a partir de N-etil-N'-[dibenzo[b,e]tiepin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-5,5-dióxido. El compuesto resultante es idéntico al segundo producto final citado en el ejemplo 2.

El material de partida antes citado puede prepararse de igual modo que el descrito en el ejemplo 7

a partir de dibenzo[b,e]ticipin-11(6H)-ona-5,5-dióxido y N-etil-1,3-propandiamina.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos típicos que contienen los derivados de dibenzo[b,e]ticipina proporcionados por el presente invento.

5.

EJEMPLO A

Se preparan cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes siguientes:

10.	N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]ticipin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina	25 mg
	Polietilenglicol (peso molecular medio 400) o Carbowax	225 mg
		<hr/>
		250 mg

Los ingredientes se mezclan de forma homogénea y se envasan en cápsulas de gelatina blanda.

15.

EJEMPLO B

Se preparan pastillas que contienen los ingredientes siguientes:

20.	trifluoroacetato de N,N-dietil-N'-[dibenzo[b,e]ticipin-11(6H)-ilidon]-1,3-propandiamina	10 mg
	Acido silícico	25 mg
	Lactosa	115 mg
	Almidón de maíz	50 mg
25.	Estearato cálcico	10 mg
		<hr/>
		210 mg

Se mezcla a fondo el ingrediente activo con los ingredientes restantes, se granula y se comprime

para formar pastillas.

EJEMPLO C .

Se preparan grageas de la composición siguiente:

Núcleo:

5.	trifluoroacetato de N,N-dietil-N'-[diben- zolb,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propan- diamina	50 mg
	Manitol	80 mg
	Talco	5 mg
10.	Almidón de maíz	<u>15 mg</u>
	Peso del núcleo:	150 mg

Masa de revestimiento:

	Azúcar al 90%	
	Almidón de arroz al 5%	Peso de la gragea: 150 mg
15.	Talco al 5%	<u>300 mg</u>

- Se mezcla el ingrediente activo con el manitol y se pasa a través de un tamiz del Nº 5 (tamaño de la malla de unos 0,23 mm). Se hierve el almidón de maíz con agua hasta una pasta al 10%. Se moltura homogéneamente la mezcla en polvo con esta pasta. Se granula la masa ligeramente húmedo utilizando un tamiz del nº 3 (tamaño de la malla de 1,0 mm aproximadamente). Se seca el granulado y se mezcla con el talco. La mezcla obtenida se comprime para formar núcleos biconvexos con un peso de 150 mg. El núcleo tiene un diámetro de 8,0 mm aproximadamente. Estos núcleos se revisten luego con azúcar hasta obtener un peso final de 300 mg utilizando jarabe de azúcar según las técnicas conocidas.

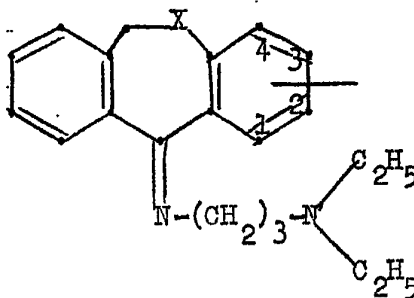
REIVINDICACIONES

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

5. suizas nº 3879/74 del 20 de Marzo de 1974 y nº 1648/75 del 11 de Febrero de 1975.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula general

10.



en la que

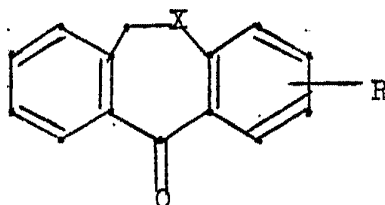
15.

X representa un átomo de azufre o el grupo sulfonílico y

R representa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico,

y sus sales de adición de ácido caracterizado por hacer reaccionar una cetona de la fórmula general

20.



II

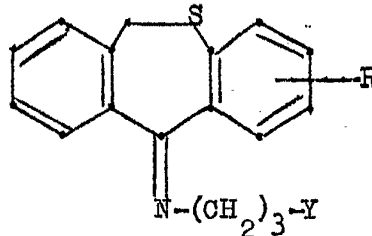
en la que

X y R tienen el significado antes indicado, con N,N-diethyl-1,3-propandiamina en presencia de un agente deshidratante y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado, en una variante del mismo, porque cuando en la fórmula I X representa un átomo de azufre, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



III

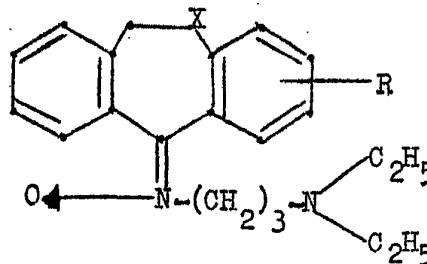
15. en la que

R tiene el significado expuesto anteriormente en la reivindicación 1, o

Y representa un grupo partiente, con dietilamina, y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

20.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en otra variante de su realización por desoxygenar un N'-óxido de la fórmula general



IV

25.

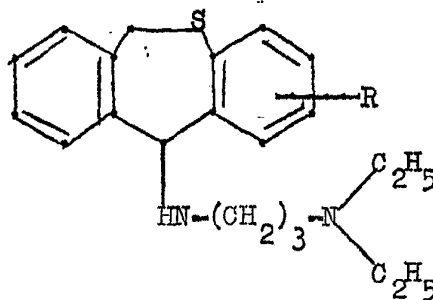
en la que

X y R tienen el significado antes indicado en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido

5.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en otra variante de su realización porque cuando en la fórmula I en X representa un átomo de azufre se deshidrogena una amina de la fórmula general

10.



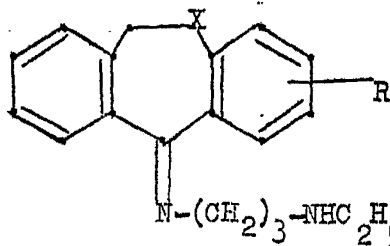
en la que

15.

R tiene el significado antes indicado en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

20.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante de su realización se etila un compuesto de la fórmula general



25.

VI

en la que

X y R tienen el significado antes indicado en la reivindicación 1,

y si sedesca como en cualquiera de las variantes del procedimiento convierte un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

5.

6. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de material de partida se utiliza un compuesto de la fórmula II, IV ó V, o de la fórmula III en donde Y representa un átomo de halógeno, un grupo de alcansulfoniloxilo inferior o un grupo de bencensulfoniloxilo que puede estar substituido por alquilo inferior o halógeno.

10.

15.

7. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado por seleccionarse así mismo como material de partida un compuesto de la fórmula II o IV en donde X representa un átomo de azufre o de la fórmula III o V.

20.

8. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado por seleccionarse también como material de partida un compuesto de la fórmula II o IV en donde X representa el grupo de sulfonilo.

25.

9. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, inclusivos, caracterizado por seleccionarse del mismo modo como material de partida un compuesto de la fórmula II.

10. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 6, 7 ó 9, caracterizado en que particularmente en la preparación de N,N-dietyl-N'-[dibenzo[b,e]tio-

pin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina y sus sales de adición de ácido se utilizan materiales de partida correspondientemente substituidos.

5. 11. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque en la preparación de N,N-dietyl-N'-[dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina, se aísla el producto final en la forma de base.

10. 12. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 6, 7 ó 9, caracterizado en que también particularmente en la preparación de N,N-dietyl-N'-[2-metil-dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina y sus sales de adición de ácido, se utilizan materiales de partida correspondientemente substituidos, más particularmente como material de partida de la fórmula II la

15. 2-metil-dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-ona.

20. 13. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 6, 7 ó 9, caracterizado en que también particularmente en la preparación de N,N-dietyl-N'-[4-metil-dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina y sus sales de adición de ácido, en cuyo procedimiento se utilizan materiales de partida correspondientemente substituidos, y más particularmente como material de partida de la fórmula II de 4-metil-dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-ona.

25. 14. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 6, 8 ó 9, caracterizado en que también particularmente en la preparación de N,N-dietyl-N'-[dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina-5,5-dióxido y sus sales de adición de ácido, se utilizan materiales de partida correspondientemente substituidos y más parti-

cularmente como material de partida de la fórmula II di benzo[b,e]tiopin-11(6H)-ona-5,5-dióxido.

5. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado en que particularmente en la preparación de N,N-dietyl-N'-[dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina y sus sales de adición de ácido, se aísla N-etyl-N'-[dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina.

10. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque en la preparación de N,N-dietyl-N'-[dibenzo[b,e]tiopin-11(6H)-iliden]-1,3-propandiamina, se aísla el producto final en forma de la base.

15. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4 y 6, caracterizado porque su realización se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

20. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque su realización se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

19. Procedimiento para la preparación de compuestos reicíclicos.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

435740

Madrid, a 18 Marzo 1975

p.a.

JAMÉ ISERN

D. P.

