

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMER	455952	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	12.06.1977		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
509.524	26 de septiembre de 1.974	NORTEAMERICA
585.147	9 de junio de 1.975	NORTEAMERICA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A51K	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE ACIDO 2,3-DIHI-DRO-1--BENZOTIEPIN-4-CARBOXILICO.

71 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

Melvin Harris Rosen

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

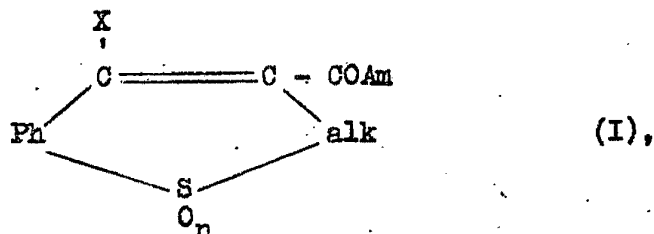
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

UNE A-4 MOD. 3108

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20. JUN 1978

El objeto de la presente invención es la obtención de nuevas amidas de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico de fórmula general I



10 donde Ph significa un resto 1,2-fenileno insustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, ciano ó grupos nitro ó uno o varios átomos de halógeno, X significa hidroxí, di-alquilo inferior-amino o alquilenio inferior-amino, Am significa monoalquilo inferior-amino, cicloalquilamino, H-Ph-amino ó Hc-amino, donde Hc significa un resto heterocíclico de carácter aromático, seleccionado de entre furilo, tienilo, pirrilo, 1,2- ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazini-  
15 lo, pirimidilo ó pirazinilo, ó uno de sus derivados de alquilo inferior sustituido en el anillo, el resto alk significa un resto alquilenio inferior, que separa el átomo de azufre adyacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de carbono y n representa un número entero de 0 a 2, y de sus sales, especialmente de las sales con bases terapéuticamente aceptables.

25 El resto 1,2-fenileno Ph está insustituido o sustituido por uno o más de uno, preferentemente uno o dos sustituyentes iguales o diferentes. Sustituyentes son alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n- ó i-propilo ó -butilo; hidroxí eterado o esterificado ó mercapto, por ejemplo, alcoxi inferior, tal  
30 como metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi; metiltio ó etiltio;

o halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo; trifluormetilo, ciano o nitro.

La expresión "inferior" define en los restos ó compuestos orgánicos mencionados anteriormente y a continuación aquellos con un máximo de 7, preferentemente 4 átomos de carbono.

Restes 1,2-fenileno Ph preferentes son 1,2-fenileno, (alquilo inferior)-1,2-fenileno, (alcoxi inferior)-1,2-fenileno, (alquiltio inferior)-1,2-fenileno, mono- ó di-(halógeno)-1,2-fenileno ó (trifluormetil)-1,2-fenileno.

Quando X significa hidroxil, los compuestos de la invención están caracterizados por la fórmula I como enoles tautomeros (que se derivan de las correspondientes 5-cetonas), que tienen carácter ácido y que por lo tanto forman sales con bases. Son de destacar especialmente las sales con bases de aplicación terapéutica. Los compuestos donde X es el grupo amino terciario arriba definido, son enaminas. Estos compuestos ya no tienen carácter ácido.

El grupo amino Am y el grupo amino terciario X son, por ejemplo, mono- ó bien di-alquilo inferior-amino, tal como mono- o bien di-(metil, etil, n- ó i-propil ó -butil)-amino; alquilenos inferiores-amino, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 2,5-, 2,6- ó 1,7-hexilamino ó -heptilamino. El cicloalquilamino tiene preferentemente 3 a 7 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, ciclopropilamino, ciclopentilamino ó ciclohexilamino y (H-Ph ó Hc)-amino son, por ejemplo, (fenil, toлил, anisil, metiltiofenil, mono- ó di-fluorfenil, mono- ó diclorofenil, bromofenil, trifluormetilfenil, cianofenil ó nitrofenil; 2- ó 3-furil, -tienil ó -pirril, 5-metil-3-1,2-oxazolil ó -tiazolil, 2-1,3-oxazolil ó tiazolil, 3-pirazolil, 2-imidazolil, 2-, 3- ó 4-piridil, 4-piridazinil, 2-pirimidil ó 2-pi-

razinil)-amino, y sus derivados metilados en el anillo.

El grupo alquileo inferior alk es preferentemente 1,2-etileno, pero también 1,2-propileno, 1,2- ó 2,3-butileno, 1,2- ó 2,3-pentileno.

5 Las bases de aplicación terapéutica para la obtención de las sales enólicas arriba mencionadas (X = OH) son preferentemente los hidróxidos de metal alcalino, amoniaco o aminas de fórmula general H-Am ó alquilo inferior-Am, por ejemplo, sales de sodio, potasio, amonio, mono- o di- ó trimetilamonio, mono-, 10 di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium, anilinium ó 2-piridilamonio.

Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, en primer lugar efectos antiinflamatorios. Estos se pueden demostrar en ensayos in vitro ó 15 in vivo, en estos últimos preferentemente empleando mamíferos, por ejemplo, ratas o perros como objetos de ensayo. Los compuestos de la invención se pueden administrar a los animales por vía enteral, preferentemente oral, parenteral, por ejemplo, subcutánea o intravenosa, o topical, por ejemplo, en forma de soluciones 20 acuosas u oleinosas o suspensiones de fécula. La dosis empleada se encuentra en una zona de aproximadamente entre 0,1 y 200 mg/kg/día, preferentemente entre 1 y 100 mg/kg/día, en especial entre 5 y 50 mg/kg/día. Como métodos de ensayo se emplean los procedimientos clásicos adecuados para los efectos mencionados, por ejemplo, el ensayo de edema de pata de carragenina ó el 25 ensayo de adyuvans-artritis en ratas, ó métodos de ensayo más modernos según Perper et al., que se describen en Arthritis Rheum. 17, 47 (1974). Aquí se provoca una disociación de cartilago de la oreja del conejo marcado <sup>35</sup>S mediante liberación no-fagocítica de proteasas neutras que provienen de leucocitos humanos vi-

30

vos. Los agentes antirreumáticos evitan esta liberación de enzimas en concentraciones que corresponden normalmente a los niveles sanguíneos alcanzados en el ser humana. Los compuestos de la invención inhiben además las proteasas neutras.

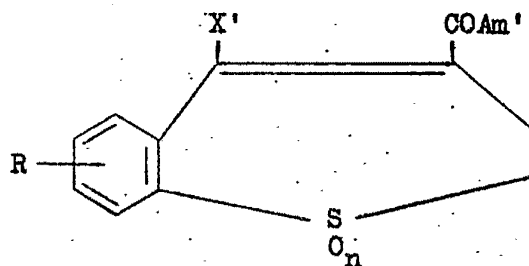
5 Asi, por ejemplo, las amidas de ácido N-(4-Fluorfenil, 2,4- ó 3,4-diclorofenil)-7-cloro-(5-hidroxi ó pirrolidino)-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, como compuestos representativos de la fórmula general I, son altamente activos en las ratas en dosis perorales bajando hasta 1 mg/kg/día en el ensayo de edema de patas o adyuvans-artritis, y evita en 10 concentraciones muy bajas la liberación de <sup>35</sup>S-enzima de leucocitos humanos vivos in vitro. Los compuestos de la invención se pueden emplear, por lo tanto, como agentes antiinflamatorios, por ejemplo, en el tratamiento o manipulación de estados artríticos y dermatopatológicos.

15 Compuestos preferentes son aquellos de fórmula general I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno insustituido o sustituido por uno ó dos grupos iguales o diferentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, trifluormetilo, ciano ó nitro ó uno o dos átomos de halógeno iguales o diferentes, X significa hidroxi, dialquilo inferior-amino ó alquileno inferior-amino, Am significa, monoalquilo inferior-amino, cicloalquilamino con 3 a 7 átomos de carbono de anillo, H-Ph-amino ó Hc-amino, donde Hc significa un resto heterocíclico de carácter aromático seleccionado de entre furilo, tienilo, pirrilo, 20 1,2- ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo ó pirazinilo, ó sus derivados de alquilo inferior sustituidos en el anillo, el resto alk significa un resto alquileno inferior que separa el átomo de azufre adyacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de 30

carbono, y n representa un número entero de 0 a 2, y sus sales con bases terapéuticamente aceptables.

Tienen además preferencia los compuestos de fórmula I donde Ph significa 1,2-fenileno, (alquilo inferior)-1,2-fenileno, (alcoxi inferior)-1,2-fenileno, (alquiltio inferior)-1,2-fenileno, mono- ó di-(halógeno)-1,2-fenileno ó (trifluormetil)-1,2-fenileno, X significa hidroxilo, di-alquilo inferior-amino ó alquilenio inferior-amino con 5 a 7 miembros de anillo, Am significa mono-alquilo inferior-amino, cicloalquilamino con 5 a 7 miembros de anillo, H-Ph-amino ó Hc-amino, donde Hc significa 2- ó 3-furilo, -tienilo ó -pirrilo, 5-metil-3-1,2-oxazolilo ó -tiazolilo, 2-1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidilo ó 2-pirazinilo, o sus derivados mono-metilados en el anillo, el resto alk significa 1,2-etileno ó 1,2-propileno, y n representa un número entero de 0 a 2, y sus sales con bases terapéuticamente aceptables.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



(II),

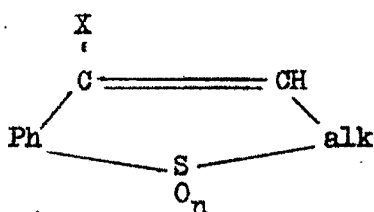
donde R significa metilo, terc.butilo, metoxi, metiltio, fluor, cloro, bromo ó trifluormetilo, X' significa hidroxilo, pirrolidino ó piperidino, Am' significa (fenil, tolil, anisil, metiltiofenil, mono- ó di-fluorfenil, mono- ó diclorofenil, bromofenil, trifluormetilfenil, 5-metil-3-1,2-oxazolilo ó -tiazolilo, 2-1,3-

-oxazolilo ó -tiazolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolil, 2-, 3- ó 4-piridil)-amino, y n representa un número entero de 0 a 2, y sus sales de sodio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium ó H-Am.

5 Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula general II', donde R significa cloro y se encuentra en la posición 7, X significa hidroxil ó pirrolidino, Am significa mono- ó di-fluorfenilamino ó mono- ó diclorofenilamino y n representa un número entero de 0 a 2, y sus sales de sodio, potasio, amonio, 10 mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium, anilinium ó 2-piridilamonio.

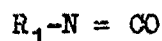
Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en si conocidos, agregando a una 2,3-dihidro-1-benzotiepina 4-insustituída correspondiente, de fórmula general

15 III



(III),

20 donde X significa hidroxil, una sal de metal alcalino del mismo, di-alkilo inferior-amino ó alquileno inferior-amino, un isocianato de fórmula general



30 donde R<sub>1</sub> significa alquilo inferior, cicloalquilo, H-Ph ó Hc, donde Ph y Hc tienen los significados arriba indicados y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención.

La adición del isocianato según el procedimiento se efectúa preferentemente con compuestos de fórmula III, donde X o bien significa hidroxil, pudiéndose emplear este compuesto también como sal de metal alcalino, o bien donde X significa el grupo amino terciario arriba mencionado. Se emplea una cantidad equivalente o preferentemente un reducido exceso de isocianato y se trabaja a temperaturas entre la temperatura ambiente y unos 100°C, en presencia de un disolvente polar, tal como de un éter, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano.

Los compuestos obtenidos de fórmula I se pueden transformar entre si en forma conocida. Así, por ejemplo, los enoles obtenidos se pueden transformar en sus sales con las bases terapéuticamente aceptables mencionadas o con hidruros de metal alcalino, preferentemente en presencia de disolventes alcohólicos, tales como alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol, o un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano ó una amida, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas moderadamente elevadas, por ejemplo, por debajo de 100°C. Si se dejan reaccionar los enoles mencionados con di-alquilo inferior-aminas o alquilenos inferior-aminas a temperaturas crecientes y durante un periodo de tiempo largo, entonces se forman las enaminas de fórmula I.

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según los métodos empleados para compuestos similares conocidos o como descritos en los ejemplos. Así, los compuestos de fórmula III están descritos en J. Org. Chem. 26, pág. 2728 (1961) ó en J. Chem. Soc. (c), 1971, pág. 2252.

Las reacciones mencionadas más arriba se efectúan según métodos en si conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que son inertes con res-

pecto a los reactivos y disuelvan estos, catalizadores, agentes de condensación ó neutralización y/o en una atmósfera de gas inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperatura más elevadas, a presión normal o más elevada.

5           La invención se refiere asimismo a las modificaciones del presente procedimiento según las cuales un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o según la cual un producto de partida se forma  
10           bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal, preferentemente en forma de las sales de metal alcalino de enoles ( $X = OH$ ). Así, por ejemplo, los isocianatos se pueden obtener de los correspondientes azidas de ácido.

15           En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos, especialmente a aquellos de fórmula II.

20           Los compuestos farmacéuticamente aplicables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes que sean adecuados para la administración enteral, parenteral o topical. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por  
25           ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las ta  
30           bletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de

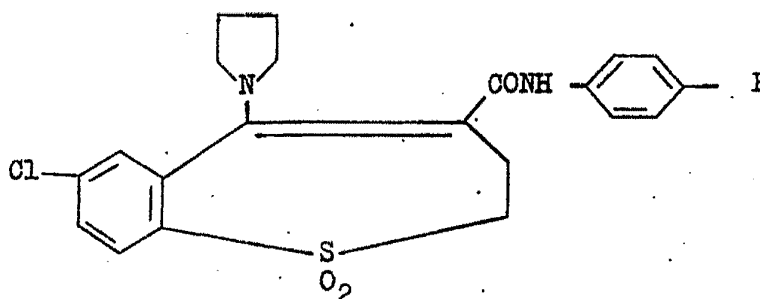
magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son, preferentemente, soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son, en primer lugar, emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores compuestos farmacológicamente valiosos, se pueden obtener en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación o grageado y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de la sustancia activa.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se define de otra manera, la evaporación de los disolventes se efectúa bajo presión más reducida.

#### Ejemplo 1

Una solución de 6 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepina en 6 cc de tetrahydrofurano se co se mezcla en una atmósfera de nitrógeno, gota a gota, bajo agitación, con una solución de 2,8 g de p-fluorfenilisocianato en 6 cc de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se mantiene durante una hora a 40-45°, una hora a temperatura ambiente y des

pués se enfría en un baño de hielo a 0°. La mezcla se filtra, el material sólido se lava con tetrahidrofurano frío, se tritura con dietiléter frío y se recrystaliza en acetonitrilo o éster acético. Se obtiene la amida del ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico de fórmula



que funde a 163-165°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 31 g de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepina (Patente británica 1 112 681), 126 cc de ácido acético y 77,7 cc de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se arremolina y se calienta durante una hora en el baño de vapor. La mezcla se enfría, se arremolina y se vierte en 600 cc de agua de hielo. La mezcla se filtra, el material sólido se lava con 1000 cc de agua y se seca. Se obtiene el 1,1-dióxido de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepina que funde a 166-168°.

Una mezcla de 9,4 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepina, 4 g de pirrolidina, 0,01 g de ácido p-toluenosulfónico y 100 cc de benceno se hierve durante 4 horas, empleando un separador de agua, hasta separar la cantidad de agua teórica, al reflujo. La mezcla de reacción se evapora. Se obtienen, aproximadamente al 90 % puro, el 1,1-dióxi-

do de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepina (el compuesto 7-insustituído obtenido en forma análoga hierve a 190°/0,15 mm Hg, mientras el compuesto 7-cloro-5-piperidino funde a 108-112°).

5 Ejemplo 2

Partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes se obtiene según el método descrito en el ejemplo 1 la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1-óxido-4-carboxílico. P.f. 10 189-190°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 6,4 g de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidroxi-1-benzotiepina en 65 cc de metanol seco y 65 cc de dioxano seco se mezcla en el transcurso de una hora con una solución de 7 g de metaperiodato sódico en 65 cc de agua gota a gota. 15

La mezcla se agita entonces a 0° durante dos horas y se deja calentar durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra y el precipitado se lava con 30 cc de metanol. El filtrado y el metanol de lavado se reúnen, se concentra a un volumen más pequeño y se trata con 40 cc de agua. La mezcla se extrae con cloroformo, el extracto se separa, se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 1-óxido de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepina, que hierve a 154-157°/0,25 mm Hg. 20

Este producto se transforma por reacción con pirrolidina en el 1-óxido de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepina. 25

Ejemplo 3

Una solución de 1 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-dimetilamino-2,3-dihidro-1-benzotiepina en 3 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla con una solución de 0,51 g de p-fluorfenilisocia 30

nato en 2 cc de tetrahydrofurano y la mezcla se hierve durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentra, se filtra y el residuo se lava con tetrahydrofurano frío. Se obtiene la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-dimetilamino-2,3-dihidro-1-benzotiepina-1,1-dióxido-4-carboxílico, que funde a 179-181°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una suspensión de 1,09 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidroxi-1-benzotiepina en 20 cc de benceno se mezcla bajo agitación con una solución de 0,5 g de tetracloruro de titanio en 10 cc de benceno, bajo enfriamiento y gota a gota y la mezcla se agita durante media hora a 0°. La mezcla de reacción se mezcla gota a gota con una solución de 0,7 g de dimetilamina en 10 cc de benceno y se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se recristaliza en dietiléter. Se obtiene el 1,1-dióxido de 7-cloro-5-dimetilamino-2,3-dihidro-1-benzotiepina, que funde a 93-95°.

#### Ejemplo 4

Una mezcla de 0,3 g de hidruro sódico en 20 cc de tetrahydrofurano seco se mezcla bajo agitación, en el transcurso de una hora, con una suspensión de 2,1 g de 1,1-dióxido de 5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepina en 26 cc de tetrahydrofurano seco a 0- -5°. La mezcla se vuelve amarilla y después de 45 minutos se desarrollan burbujas de gas. Terminado el desarrollo de hidrógeno se mezcla en una sola vez la mezcla con 3,1 g de p-fluorfenilisocianato en 7 cc de tetrahydrofurano seco a 0°. La mezcla se deja calentar durante aproximadamente una hora a 25°, se agita y se vierte en 50 cc de agua de hielo. La mezcla se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se separa un aceite amarillo que solidifica al enfriar. El produc

to se separa por filtración y se recristaliza en etanol. Se obtiene la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, que funde a 193-195°. El producto es idéntico al compuesto nº 27 del ejemplo 9.

5 Ejemplo 5

Una solución de 182 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepinina en 180 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla bajo agitación a 20° con una solución de 115 g de 3,4-diclorofenilisocianato en 125 cc de tetrahidrofurano seco, gota a gota y en el plazo de 45 minutos. La mezcla se calienta en unos 48° durante la adición del reactante. Se deja enfriar durante la noche a temperatura ambiente con lo que se separa un material sólido. Este se separa por filtración, se lava con una reducida cantidad de tetrahidrofurano y se recristaliza en este disolvente. Se obtiene la amida de ácido N-(3,4-diclorofenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico que funde a 123-124°.

Ejemplo 6

Una solución de 7,7 g de amida de ácido N-(3,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico en 70 cc de etanol anhidro y 7,5 cc de pirrolidina se hierve durante 30 minutos bajo reflujo, se enfría y hasta terminar la formación del precipitado se diluye con dietiléter. Después de una hora se separa el precipitado por filtración. Se obtiene la correspondiente sal de pirrolidinium, que funde a 195-197°.

Ejemplo 7

Una solución de 15 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepinina en 15 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla bajo agitación a 20° con una solución de 9,4 g

de 2,4-diclorofenilisocianato en 15 cc del mismo disolvente, en el plazo de 5 minutos. La mezcla se calienta aquí a 35° y después de 45 minutos se calienta durante media hora a 40-50°, se enfría a 20° y se evapora. El residuo oleaginoso se tritura con acetónitrilo. Se obtiene la amida de ácido N-(2,4-diclorofenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, que funde a 148-151°.

Ejemplo 8

Una solución de 7,1 g de amida de ácido N-(2,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico en 75 cc de etanol anhidro y 7,5 cc de pirrolidina se hierve durante 30 minutos bajo reflujo, con lo que se forma un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se enfría a 20°, se mezcla con 50 cc de dietiléter, se filtra y el precipitado se lava con dietiléter. Se obtiene la correspondiente sal de pirrolidinium que funde a 187-188°.

Ejemplo 9

Los siguientes compuestos de fórmula general II se obtienen según los métodos descritos en los ejemplos anteriores partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes: Am' = NH-Z, R se encuentra en la posición 7; Pyr = pirrolidino, Pip = piperidino.

Nº	Z	X'	R	n	P.f.°C	Recristalizado en
1	2-tiazolilo	OH	H	0	205-208	benceno
2	"	"	H	2	252-254	-
3	"	"	Cl	0	211-213	acetona
4	"	"	Cl	2	230-231	-
5	5-CH <sub>3</sub> -3-isoxazolilo	"	Cl	2	210-212	-
6	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	Cl	2	201-203	-

Nº	Z	X'	R	n	P.f. °C	Recristaliza do en	
5	7	n-butilo	Pyr	Cl	2	149-151	-
	8	ciclohexilo	"	Cl	2	165-167	CH <sub>3</sub> CN
	9	fenilo	"	H	0	125-128	-
	10	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	0	149-150	-
	11	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	147-149	CH <sub>3</sub> CN
10	12	4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	162-164	-
	13	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	160-162	-
	14	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pip	Cl	2	168-171	-
	15	"	Pyr	H	0	145-147	etanol
	16	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	H	2	134-137	"
15	17	"	"	H	0	106-108	benceno
	18	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	H	0	109-112	"
	19	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	H	0	115-116	etanol
	20	2,5-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	153-155	-
	21	3-Cl-4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	Cl	2	136-138	CH <sub>3</sub> CN
20	22	fenilo	OH	H	0	165-167	-
	23	4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	205-207	-
	24	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	141-143	-
	25	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	H	0	202-204	-
	26	"	"	Cl	0	160-163	-
25	27	"	"	H	2	193-195	etanol
	28	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	H	0	196-198	-
	29	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	H	0	200-201	-
	30	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	H	0	78-81	isopropanol
	31	2,5-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	Cl	2	175-177	-
30	32	3-Cl-4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	Cl	2	213-215	-
	33	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	188-190	metanol

5

Nº	Z	X'	R	n	P.f. °C	Recristaliza do en
34	fenilo	Pyr	Cl	2	83-85	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
35	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	152-154	CH <sub>3</sub> CN
36	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	102-105	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
37	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	172-175	-
38	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	2	169-172	-

10

Nº	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pirro lidinium, p. f. °C
1	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pyr	CH <sub>3</sub>	2	148-150A	-
2	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	"	2	123-125	-
3	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	t.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	196-198	-
4	"	"	F	2	1560, 1580 cm <sup>-1</sup> I.R.	-
5	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	1	214-216	-
6	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	"	2	1570, 1655 cm <sup>-1</sup> I.R.	-
7	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	2	219-220	144-145
8	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	"	2	222-224	173-175
9	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	t.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	179-182	194-196
10	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	F	2	192-194	163-164
11	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	Cl	1	-	186
12	"	"	"	2	141-143	194-195
13	3F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	"	1	-	168-169A
14	"	"	"	2	187-189	197-198
15	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	"	1	218-219	175-176
16	"	"	"	2	256-257	190-191
17	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	"	2	126-127B	175-177

25

30

20

Nº	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pirrolidinium. p.f. °C
18	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OH	Cl	2	201-203	173-175
19	2,5-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	"	2	175-177	194-195
20	3-Cl,4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	"	2	213-215	159-161
21	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	"	2	205-207	185-187
22	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	2	173-175	204-205
23	ciclohexilo	"	"	2	163-166	169-170
24	3-piridilo	"	"	2	213-214	190-191
25	3-CH <sub>3</sub> -2-piridilo	"	"	2	176-178	185-186
26	5-Cl-2-piridilo	"	"	2	211-212	195-196
27	2-pirimidinilo	"	"	2	250d	188-190
28	2-pirazinilo	"	"	2	200-202c	193-194

15 A = acetonitrilo; B = metanol; C = éster acético para la re-cristalización.

En forma análoga se obtienen también los siguientes compuestos:

20 Amida de ácido N-(p-fluorfenil)-8-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico que, después de re-cristalizar en acetonitrilo, funde a 148-149°;

Amida de ácido N-(p-clorofenil)-8-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, que después de re-cristalizar en acetonitrilo, funde a 175-177°;

25 Amida de ácido N-(p-fluorfenil)-8-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. 193-195°. La sal de pirrolidinium correspondiente funde a 187-188°;

30 Amida de ácido N-(p-clorofenil)-8-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. 215-217°. La sal de pirrolidinium correspondiente funde a 197-198°;

Amida de ácido N-(2-piridil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. 211-213<sup>o</sup>; su sal 2-piridilamónica funde a 171-174<sup>o</sup>;

5 Amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. 167-169<sup>o</sup>;

Amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1-óxido-4-carboxílico, p.f. 218-219<sup>o</sup>;

Amida de ácido N-(3,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. 235-236<sup>o</sup>;

10 Amida de ácido N-(2,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. 140-142<sup>o</sup>.

Ejemplo 10

Una mezcla de 3,5 g de amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico y 20 cc de etanol se mezcla en una sola vez con 3 cc de pirrolidina. La reacción queda demostrada por el cambio de color (incolore → amarillo) y por la formación de una solución homogénea. La mezcla de reacción se hierve durante 2 minutos bajo reflujo, se enfría y se trata con 10 cc de dietiléter. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con dietiléter. Se obtiene la correspondiente sal de pirrolidinium, que funde a 175-177<sup>o</sup>. La sal de morfolinium obtenida en forma análoga funde a 193-196<sup>o</sup>.

Ejemplo 11

25 Una mezcla de 8 g de amida de ácido N-(3,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico en 100 cc de etanol acuoso al 95 % se mezcla bajo agitación a temperatura ambiente con una solución de 0,7 g de hidróxido sódico en 15 cc de metanol en una sola vez. La mezcla se calienta a 50<sup>o</sup> y se deja enfriar en una hora a temperatura am

biente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se tritura con una mezcla de etanol-dietiléter (1:9). Se obtiene el correspondiente monohidrato de la sal sódica, que funde a 225° bajo descomposición.

5 En forma análoga se prepara también el monohidrato de la sal sódica de la amida del ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico. Este funde a 260° bajo descomposición.

Ejemplo 12

10 Obtención de 10.000 tabletas con un contenido de 100 mg de sustancia activa:

Componentes:

15	Amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico	1000 g
	Lactosa	2535 g
	Fécula de maiz	125 g
	Poliethylenglicol 6000	150 g
	Polvo de talco	150 g
20	Estearato de magnesio	40 g
	Agua purificada	q.s.

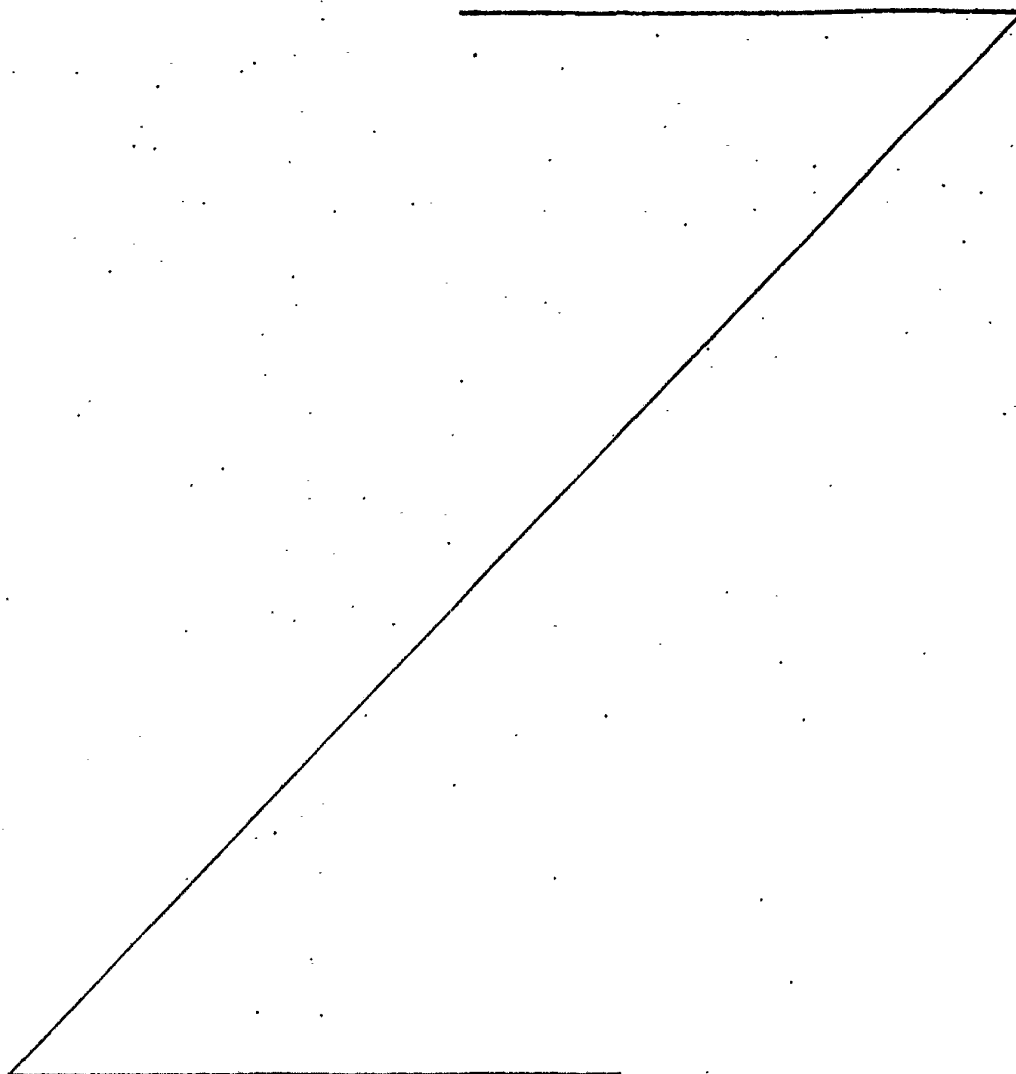
Procedimiento:

25 Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezcla la sustancia activa con la lactosa, talco, estearato de magnesio y con la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 55 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 260 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y, en caso  
30 dado bajo adición de una cantidad ulterior de agua, se granula.

El granulado se seca durante la noche a 35<sup>o</sup>, se pasa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas con 10,3 mm de diámetro, que llevan ranura de rotura.

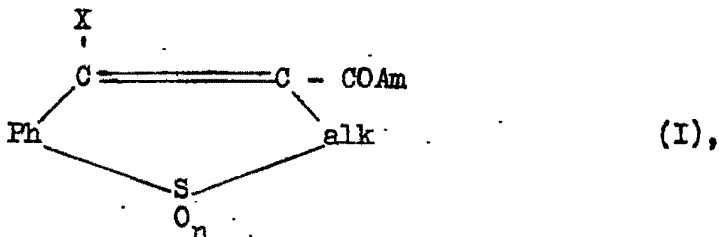
En forma análoga se preparan también tabletas con otros compuestos de los ejemplos.

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.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de amidas de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico de fórmula general I



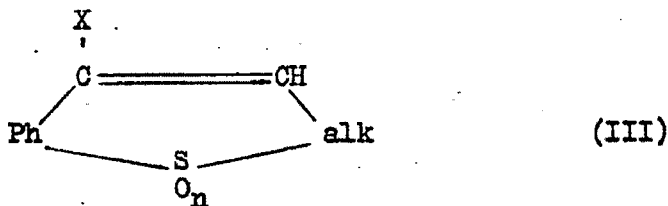
10 donde Ph significa un resto 1,2-fenileno insustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, trifluormetilo, ciano o grupos nitro ó uno o varios átomos de halógeno, X significa hidroxil, di-alquilo inferior-amino o alquilenos inferior-amino, Am significa, monoalquilo inferior-amino, cicloalquilamino, H-Ph-amino ó Hc-amino, donde Hc significa un resto heterocíclico de carácter aromático, seleccionado de entre furilo, tienilo, pirrilo, 1,2- ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, ó uno de sus derivados de alquilo inferior sustituidos en el anillo, el resto alk significa un resto alquilenos inferior, que separa el átomo de azufre adyacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de carbono y n representa un número entero de 0 a 2, y de sus sales, te

15

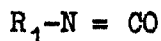
20

25

de fórmula general III



donde X significa hidroxilo, una sal de metal alcalino del mismo, di-alquilo inferior-amino ó alquilenol inferior-amino, se adiciona un isocianato de fórmula general



donde R<sub>1</sub> significa alquilo inferior, cicloalquilo, H-Ph ó Hc, donde Ph y Hc tienen los significados arriba indicados y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un enol obtenido se transforma por reacción con una base o con un hidruro de metal alcalino en su sal de aplicación terapéutica.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un enol obtenido de fórmula general I se transforma por reacción con una dialquilo inferior-amino o alquilenol inferior-amino en una enamina de la fórmula I indicada en la reivindicación 1.

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de un derivado reactivo.

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno insustituido o sustituido por uno o dos grupos iguales o diferentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, ciano ó nitro ó uno o

mte

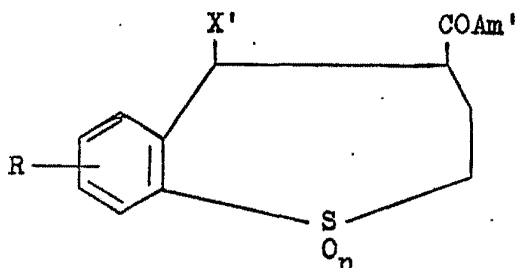
dos átomos de halógeno iguales o diferentes, X significa hidroxi, dialquilo inferior-amino ó alquileno inferior-amino, Am significa, monoalquilo inferior-amino, cicloalquileamino con 3 a 7 átomos de carbono de anillo, H-Ph-amino ó Hc-amino, donde Hc significa un resto heterocíclico de carácter aromático seleccionado de entre furilo, tienilo, pirrilo, 1,2- ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo ó pirazinilo, ó sus derivados de alquilo inferior sustituidos en el anillo que separa el átomo de azufre adyacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de carbono y n representa un número entero de 0 a 2 y sus sales con bases terapéuticamente aceptables.

6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa 1,2-fenileno, (alquilo inferior)-1,2-fenileno, (alcoxi inferior)-1,2-fenileno, (alquiltio inferior)-1,2-fenileno, mono- ó di-(halógeno)-1,2-fenileno ó (trifluorometil)-1,2-fenileno, X significa hidroxilo, dialquilo inferior-amino ó alquileno inferior-amino con 5 a 7 miembros de anillo, Am significa monoalquilo inferior-amino, cicloalquileamino con 5 a 7 miembros de anillo, H-Ph-amino ó Hc-amino, donde Hc significa 2- ó 3-furilo, -tienilo ó -pirrilo, 5-metil-3-1,2-oxazolilo ó -tiazolilo, 2-1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidilo ó 2-pirazinilo o sus derivados mono-metilados en el anillo, el resto alk significa 1,2-etileno ó 1,2-propileno, y n representa un número entero de 0 a 2, y sus sales con bases terapéuticamente aceptables.

7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula

MG

mula general II



(II),

5 donde R significa metilo, ter.butilo, metoxi, metiltio, fluor, cloro, bromo ó trifluormetilo, X' significa hidroxí, pirrolidino o piperidino, Am' significa (fenil, tolil, anisil, metiltio-  
10 fenil, mono- ó di-fluorfenil, mono- ó diclorofenil, bromofenil, trifluormetilfenil, 5-metil-3-1,2-oxazolil ó -tiazolil, 2-1,3-oxazolil ó -tiazolil, 3-pirazolil, 2-imidazolil, 2-, 3- ó 4-piridil)-amino y n representa un número entero entre 0 y 2, y sus  
15 sales de sodio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium ó H-Am, donde Am tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se preparan los compuestos de la  
20 fórmula general II indicada en la reivindicación 7, donde R significa cloro y se encuentra en la posición 7, X significa hidroxí o pirrolidino, Am significa mono- ó difluorfenilamino ó mono- ó diclorofenilamino y n representa un número entero de 0 a 2, y sus sales de sodio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio,  
25 mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium, anilinium ó 2-piridilamonio.

9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3, y 4, caracterizado porque se prepara la amida de ácido  
30 N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico.

m/c

10<sup>a</sup>.-- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque se prepara la amida de ácido N-(2,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico y sus sales terapéuticamente aceptables con bases.

5

11<sup>a</sup>.-- Procedimiento para la obtención de amidas de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

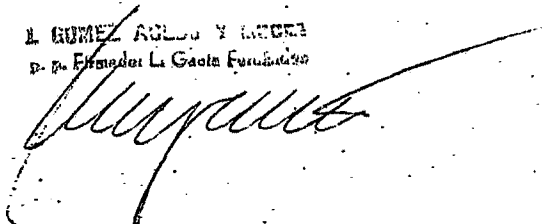
10

Madrid

18 FEB. 1977

CIBA-GEIGY A.G.

L. GOMEZ AGUDO Y ASOCIADOS  
p. p. El Escorial La Gaceta Farmacéutica



mfe