



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	455953		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

16	PRIORIDADES:	18	FECHA	19	PAIS
	17	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	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			<i>C07D/A61K</i>		

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

21	SOLICITANTE (S)
	CIBA-GEIGY A.G.

	SEDE DEL SOLICITANTE
	BASILEA, SUIZA.

22	INVENTOR (ES)
	Melvin Harris Rosen.

23	TITULAR (ES)

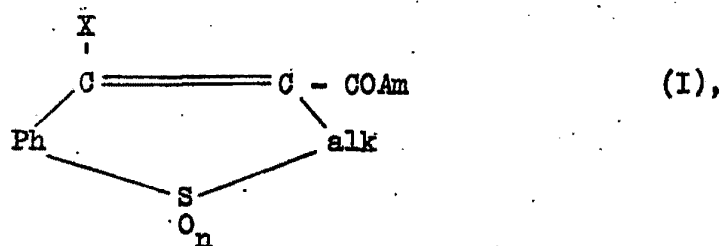
24	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

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

5



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 ó grupos nitro ó uno o varios átomos de halógeno, X significa hidroxí, 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 ó pirazinilo, ó uno de sus derivados de alquilo inferior sustituido en el anillo, el resto alk significa un resto alquilenno 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.

15

20

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 como metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi; metiltio ó

30

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

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

Restos 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.

Los compuestos de la invención están caracterizados por la fórmula I como enoles tautómeros (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.

El grupo amino Am es, por ejemplo, mono- o bien dialquilo inferior-amino, tal como mono- o bien di-(metil, etil, n- ó i-propil ó -butil)-amino; alquileno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 2,5-, 2,6- ó 1,7-hexilenamino ó -heptilenamino. 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, tolil, anisil, metiltiofenil, mono- ó di-fluorfenil, mono- o 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-pirazinil)-amino, y sus derivados metilados en el anillo.

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

1,2- ó 2,3-pentileno.

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- ó di- ó trimetilamonio, mono-, 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 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 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 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 cartilado de la oreja del conejo marcado ^{35}S mediante liberación no-fagocítica de proteasas neutras que provienen de leucocitos humanos vivos. Los agentes antirreumáticos evitan esta liberación de enzimas en concentraciones que corresponden normalmente a los niveles sanguíneos alcanzados en el ser humano. Los compuestos de

la invención inhiben además las proteasas neutras.

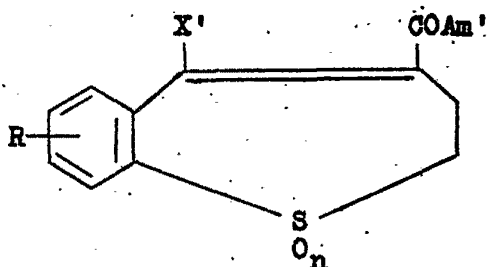
5 Asi, por ejemplo, las amidas de ácido N-(4-fluorfenil, 2,4- ó 3,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiazol-2-
pin-1,1-dióxido-4-carboxílico, como compuestos representativos
de la fórmula general I, son altamente activos en las ratas en
dosis perorales bajando hasta 1 mg/kg/día en el ensayo de edema
de patas o adyuvans-artritis, y evita en concentraciones muy ba-
jas la liberación de ³⁵S-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 trata-
10 miento o manipulación de estados artríticos y dermatopatológicos.
cos.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula general
I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno insustituido o sus-
tituido por uno ó dos grupos iguales o diferentes de alquilo in-
15 ferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, cya-
no o nitro ó uno o dos átomos de halógeno iguales o diferentes,
X significa hidroxilo, Am significa monoalquilo inferior-amino, ci-
cloalquilamino con 3 a 7 átomos de carbono de anillo, H-Ph-amino
ó Hc-amino donde Hc significa un resto heterocíclico de caracte-
20 ter aromático seleccionado de entre furilo, tienilo, pirrilo,
1,2- ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piri-
dilo, piridazinilo, pirimidilo ó pirazinilo, ó sus derivados de
alquilo inferior sustituidos en el anillo, el resto alk signifi-
ca un resto alquilenos inferior que separa el átomo de azufre ad-
25 yacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de carbo-
no, 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
30 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 hidroxí, 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, ó 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



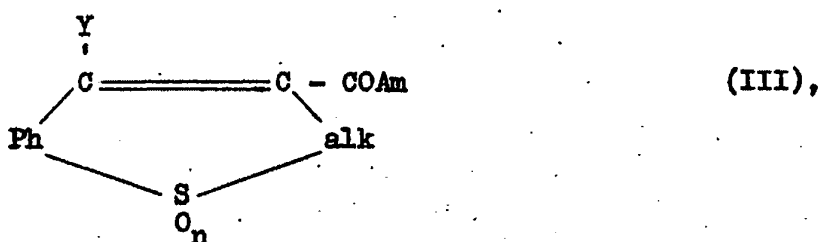
(II),

donde R significa metilo, terc.butilo, metoxi, metiltio, fluor, cloro, bromo ó trifluormetilo, X' significa hidroxí, Am' significa (fenil, toliil, anisil, metiltiofenil, mono- ó di-fluorfenil, mono- o 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.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula general II, donde R significa cloro y se encuentra en la posi-

ción 7, X significa hidroxil, Am significa mono- ó di-fluorfenil amino 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, mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium, anilinium ó 2-piridilamonio.

Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí conocidos, por ejemplo, transformando en una amida correspondiente de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico de fórmula general III



15

donde Y significa un di-alquilo inferior-amino ó alquileo inferior-amino nombrado para Am, el grupo Y por hidrólisis ácida en el grupo hidroxil y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención.

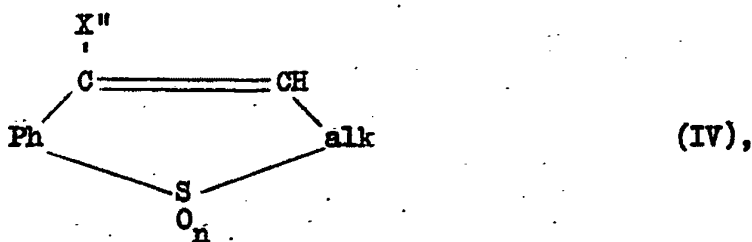
La hidrólisis se efectúa preferentemente con hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico.

25

Los compuestos obtenidos de fórmula I se pueden transformar entre sí 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 alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol, o un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano ó una amida, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas moderadamente elevadas, por ejemplo, 30

por debajo de 100°C.

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según los métodos empleados para compuestos similares, ó como descrito en los ejemplos. Así, los compuestos de fórmula IV



10 donde X'' significa un grupo amino terciario, se describen en J. Che. Soc. (c) 1971), pág. 2252. Las enaminas mencionadas en último lugar se pueden hacer reaccionar con un isocianato de fórmula



donde R₁ significa alquilo inferior, cicloalquilo, H-Ph ó Hc. Se obtienen los productos de partida de la presente invención. Los isocianatos se pueden obtener, por ejemplo, de los correspondientes azidas de ácido.

20 Las reacciones mencionadas más arriba se efectúan según métodos en sí conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que son inertes con respecto 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 temperaturas más elevadas, a presión normal o más elevada.

25 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

30

que faltan, o según la cual un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal.

5 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.

10 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, 15 por 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 tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de 20 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, sazonantes 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, hu 30

meccación 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 mezcla de 6 g de amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico y 60 cc de etanol se mezcla, en una sola vez, bajo agitación a temperatura ambiente con 6 cc de ácido clorhídrico 6-n. La mezcla de reacción se hierve durante una hora bajo reflujo y se deja reposar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfría en un baño de hielo y el precipitado se separa. Se obtiene la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico que funde a 167-169°.

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 pre

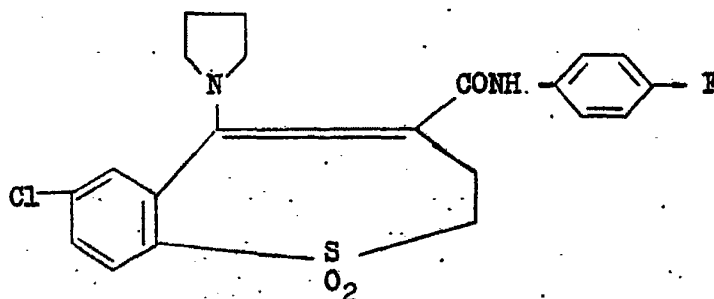
cipitado obtenido se separa por filtración y se lava con dietil éter. Se obtiene la correspondiente sal de pirrolidinium, que funde a 175 - 177°. La sal de morfolinium obtenida en forma análoga funde a 193-196°.

5 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 10 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°.

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

25 Una solución de 6 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepina en 6 cc de tetrahidrofurano seco 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 tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se mantiene 30 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 recristaliza 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°.

Ejemplo 2

Según el ejemplo 1 se obtiene por hidrólisis de amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1-óxido-4-carboxílico la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1-óxido-4-carboxílico que funde, bajo descomposición, a 218-219°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 6,4 g de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-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. 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.

5 El producto se transforma según el ejemplo 1 en el 1-óxido de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepina, que según el método descrito en el ejemplo 1 da la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1-óxido-4-carboxílico del p.f. 189-190°.

Ejemplo 3

10 Una mezcla de 10 g de amida de ácido N-(3,4-dicloro-fenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, 100 cc de etanol al 95 % y 10 cc de ácido clorhídrico acuoso 6-n se hierve durante 45 minutos bajo reflujo con lo que se separa un material sólido. Se filtra y se lava con poco etanol. Se obtiene la amida de ácido N-(3,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, que funde a 235-236°.

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°.

25 El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 182 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepina en 180 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla bajo agitación a 20° con una solución de 115 g de 3,4-diclorofeniliscianato en 125 cc de tetrahidrofurano seco, gota a gota y

30

5 en el plazo de 45 minutos. La mezcla se calienta a 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 4

10 Una mezcla de 10 g de amida de ácido B-(2,4-diclorofenil)-7-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, 100 cc de etanol al 95 % y 10 cc de ácido clorhídrico acuoso 6-n se hierve durante 45 minutos bajo reflujo y después se enfría a 20°, con lo que se forma un precipitado sólido. Este se separa por filtración, el filtrado se concentra a la mitad de su volumen y se vuelve a filtrar. Los residuos reunidos se lavan con etanol. Se obtiene la amida de ácido N-(2,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico que funde a 140-142°.

25 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°.

30 El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 15 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-pirrolidinium-2,3-dihidro-1-benzotiepina en 15 cc de tetrahidrofurano seco se mez-

cla 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 acetonitrilo. 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 5

Según los métodos descritos en los ejemplos anteriores se obtienen, partiendo de productos de partida correspondientes, los compuestos siguientes:

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°;

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°.

Los productos de partida son:

la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-8-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, que después de recristalizar en acetonitrilo funde a 148-149°, y

la amida de ácido N-(p-clorofenil)-8-cloro-5-pirrolidino-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico que, después de recristalizar en acetonitrilo, funde a 175-177°.

Ejemplo 6

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

Nº.	Z	X'	R	n	P.f. °C	Recrista- lizado 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 ₃ -3-isoxazolilo	"	Cl	2	210-212	-
6	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃	"	Cl	2	201-203	-
7	fenilo	"	H	0	165-167	-
8	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	"	Cl	2	205-207	-
9	2-F-C ₆ H ₄	"	Cl	2	141-143	-
10	4-F-C ₆ H ₄	"	H	0	202-204	-
11	"	"	Cl	0	160-163	-
12	"	"	H	2	193-195	etanol
13	4-Cl-C ₆ H ₄	"	H	0	196-198	-
14	4-Br-C ₆ H ₄	"	H	0	200-201	-
15	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	"	H	0	78-81	isopropanol
16	2,5-F ₂ -C ₆ H ₃	"	Cl	2	175-177	-
17	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	"	Cl	2	213-215	-
18	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	"	Cl	2	188-190	metanol

Nº.	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pi- rrolidinium p.f. °C
1	4-F-C ₆ H ₄	OH	CH ₃	2	219-220	144-145
2	4-Cl-C ₆ H ₄	"	"	2	222-224	173-175
3	4-F-C ₆ H ₄	"	t.C ₄ H ₉	2	179-182	194-196
4	4-F-C ₆ H ₄	"	F	2	192-194	163-164
5	2-F-C ₆ H ₄	"	Cl	1	-	186
6	"	"	"	2	141-143	194-195

Nº.	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pirro- lidinium, p.f. °C
7	3F-C ₆ H ₄	OH	Cl	1	-	168-169A
8	"	"	"	2	187-189	197-198
9	4-Cl-C ₆ H ₄	"	"	1	218-219	175-176
10	"	"	"	2	256-257	190-191
11	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	"	"	2	126-127B	175-177
12	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃	"	"	2	201-203	173-175
13	2,5-F ₂ -C ₆ H ₃	"	"	2	175-177	194-195
14	3-Cl,4-F-C ₆ H ₃	"	"	2	213-215	159-161
15	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	"	"	2	205-207	185-187
16	C ₆ H ₅	"	"	2	173-175	204-205
17	ciclohexilo	"	"	2	163-166	169-170
18	3-piridilo	"	"	2	213-214	190-191
19	3-CH ₃ -2-piridilo	"	"	2	176-178	185-186
20	5-Cl-2-piridilo	"	"	2	211-212	195-196
21	2-pirimidinilo	"	"	2	250d	188-190
22	2-pirazinilo	"	"	2	200-202C	193-194

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

En forma análoga se obtiene también la amida de ácido
N-(2-piridil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-
dióxido-4-carboxílico. Su sal 2-piridilamónica funde a 171 -
174°.

Ejemplo 7

Una mezcla de 8 g de amida de ácido N-(3,4-diclorofe-
nil)-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° y se deja enfriar en una hora a temperatura ambiente. 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.

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 8

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

Componentes:

Amida de ácido N-(p-Fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico	1000 g
Lactosa	2535 g
Fécula de maíz	125 g
Polietilenglicol 6000	150 g
Polvo de talco	150 g
Estearato de magnesio	40 g
Agua purificada	q.s.

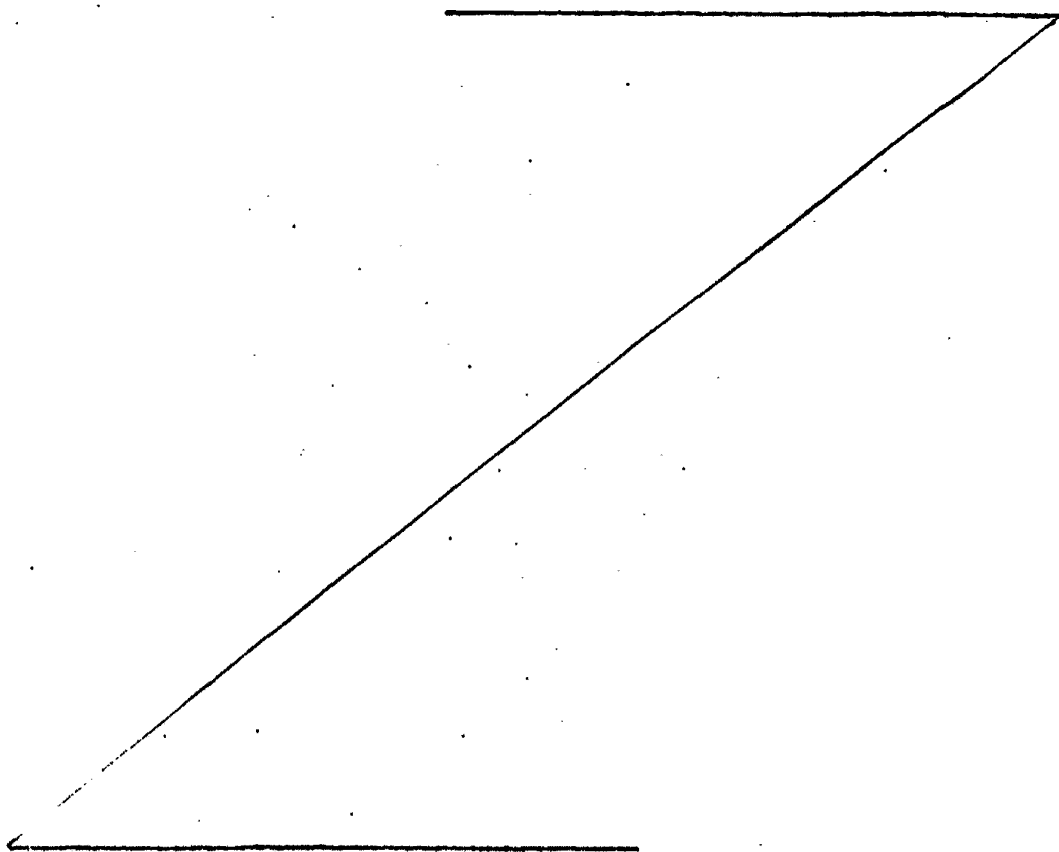
Procedimiento:

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 magnesio y con la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 65 cc de agua y la suspensión se

5 agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 260 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y, en caso dado bajo adición de una cantidad ulterior de agua, se granula. El granulado se seca durante la noche a 35^o, 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.

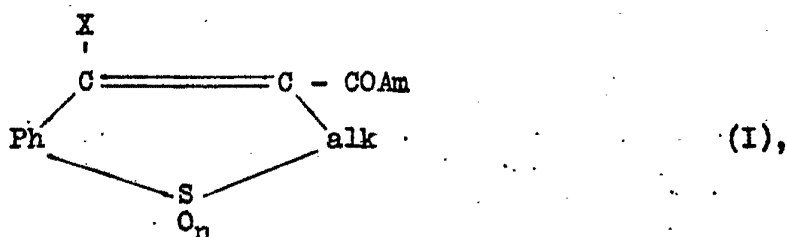
En forma análoga se preparan también con otros compuestos de los ejemplos.

10 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.

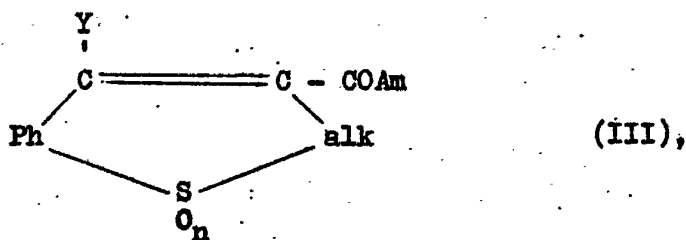


REIVINDICACIONES

1º.- 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 hidroxí, 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-
15 ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo ó pirazinilo, ó uno de sus derivados de alquilo inferior sustituido 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 carbono y n representa un número entero de 0 a 2, y de sus sales, terapéuticamente utilizables con bases, caracterizado porque en
20 una amida correspondiente de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico de fórmula general III



donde Y significa un di-alquilo inferior-amino ó alquilenol inferior-amino nombrado para Am, el grupo Y se transforma por hidrólisis ácida en el grupo hidroxil y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma con una base en una sal de aplicación terapéutica.

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 una de las reivindicaciones 1 y 2, 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.

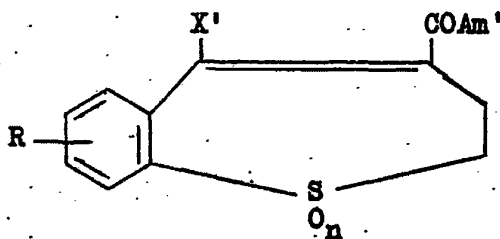
4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno insustituido o sustituido por uno o dos grupos iguales o diferentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, trifluormetilo, ciano o nitro ó uno o dos átomos de halógeno iguales o diferentes, X significa hidroxil, 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, 1,2- ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo ó pirazinilo, ó sus derivados de alquilo inferior sustituido en el anillo que separa el átomo de azufre adyacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de car-

Mc

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

5 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, 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 d-(halógeno)-1,2-fenileno ó (trifluormetil)-1,2-fenileno, X significa hidroxí, Am significa monoalquilo 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.

6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II



(II),

25

donde R significa metilo, terc.butilo, metoxi, metiltio, fluor, cloro, bromo ó trifluormetilo, X' significa hidroxí, Am' significa (fenil, tolil, anisil, metiltiofenil, mono- ó di-fluorfenil, mono- ó diclorofenil, bromofenil, trifluormetilfenil, 5-me-

30

ME

5 til-3-1,2-oxazolil ó -tiazolil, 2-1,3-oxazolil ó -tiazolil, 3-pi-
razolil, 2-imidazolil, 2-, 3- ó 4-piridil)-amino y n representa
un número entero entre 0 y 2, y sus sales de sodio, potasio, am-
nio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó trietilamonio, pi-
rrolidinium, morfolinium ó H-Am, donde Am tiene el significado
indicado en la reivindicación 1.

10 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fór-
mula general II indicada en la reivindicación 6, donde R signifi-
ca cloro y se encuentra en la posición 7, X significa hidroxil,
Am significa mono- ó difluorfenilamino ó mono- o diclorofenilami-
no y n representa un número entero de 0 a 2, y sus sales de so-
dio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó
15 trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium, anilinium ó 2-piridil-
amonio.

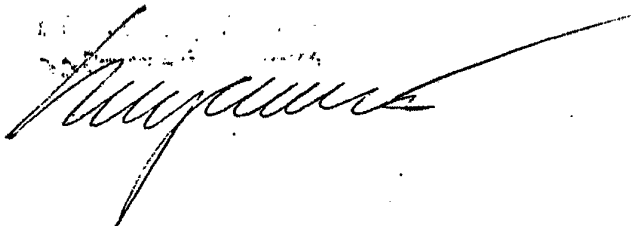
8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1
a 3, caracterizado porque se prepara la amida de ácido N-(2,4-di-
clorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxí-
do-4-carboxílico y sus sales terapéuticamente aceptables con ba-
ses.

9ª.- Procedimiento para la obtención de amidas de áci-
do 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico, tal y como queda sus-
tancialmente descrito en la presente Memoria.

25 Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina por
una sola cara.

Madrid

CIBA-GEIGY A.G.

1977


M G