

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	455954		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16 FEB. 1977		

PATENTE DE INVENCION

FC. 20. VII. 78

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		509.524	26 de septiembre de 1974		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>		

64	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.

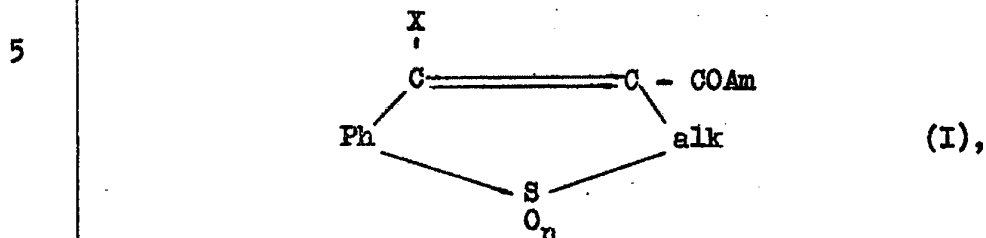
73	TITULAR (ES)

8	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



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 amino, mono- ó di-(alquilo inferior ó hidroxialquilo inferior)-amino, alquilenio inferior-amino, mono-aza-, mono-oxa- ó mono-

15 -tia-alquilenio inferior-amino, cicloalquilamino, H-Ph-amino, N-alquilo inferior-H-Ph-amino, Hc-amino ó N-alquilo inferior-Hc-amino, donde Hc significa un resto heterocíclico de carácter aromático, seleccionado de entre furilo, tienilo, pirrilo, 1,2-

20 ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo ó pirazinilo, ó uno de sus derivados de alquilo inferior, 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 el número entero de 1 ó 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 etera-

30

do o esterificado ó mercapto, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi; metiltio ó etiltio; o halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo; trifluormetilo, ciano o nitro.

5 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.

10 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.

15 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.

20 El grupo amino Am es, por ejemplo, amino, mono- o bien di-(alquilo inferior ó hidroxialquilo inferior)-amino, tal como mono- o bien di-(metil, etil, n- ó i-propil ó -butil; 2-hidroxietil ó 2- ó 3-hidroxipropil)-amino; alquilen inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 2,5-, 2,6- ó 1,7-hexilenamino ó -heptilenamino; mono-aza-, mono-oxa- ó mono-tia-alquilen inferior-amino, por ejemplo, piperazino, homopiperazino, morfolino ó tiomorfolino. El cicloalquilamino tiene preferentemente 3 a 7 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, ciclopropilamino, ciclopentilamino ó ciclohexilamino y (H-Ph ó Hc)-amino ó N-alquilo inferior-N-(H-Ph ó Hc)-amino son, por ejemplo, (fenil, tolil, anisil, metiltiofenil, 25 mono- ó di-fluorfenil, mono- o diclorofenil, bromofenil, tri-

30

5 fluorometilfenil, 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 terciario amino N-metilados y/o 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.

10 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 15 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, 20 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 oleaginosas o suspensiones de fécula. La dosis empleada se encuentra en una zona de aproximadamente entre 0,1 y 25 200 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 30 el ensayo de adyuvans-artritis en ratas, ó métodos de ensayo mas

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 ³⁵S 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.

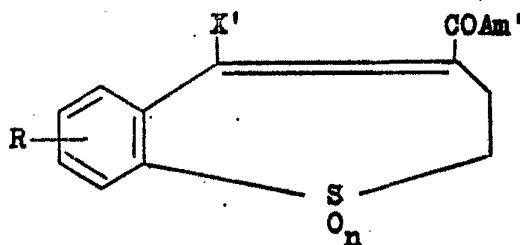
Asi, por ejemplo, las amidas de ácido N-(4-fluorfenil, 2,4- ó 3,4-diclorofenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, como compuestos representativos de la fórmula general I, son altamente activos en las ratas en dosis perorales bajando hasta 1 mg/kg/día en el ensayo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

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, trifluorometilo, ciano o nitro ó uno o dos átomos de halógeno iguales o diferentes, X significa hidroxilo, Am significa amino, mono- ó di-(alquilo inferior ó hidroxilo-alquilo inferior)-amino, alquilenol inferior-amino, piperazino, 4-alquilo inferior-piperazino, morfolino, tiorfolidino, cicloalquilamino con 3 a 7 átomos de carbono de anillo, H-Ph-amino, N-alquilo inferior-H-Ph-amino, Hc-amino ó N-alquilo inferior-Hc-amino, donde Hc significa un resto heterocíclico de

caracter aromático seleccionado de entre furilo, tienilo, pirrilo, 1,2- ó 1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, ó sus derivados de alquilo inferior, 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 el número entero de 1 ó 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 (trifluorometil)-1,2-fenileno, X significa hidroxí, Am significa mono- ó dialquilo inferior-amino, alquileno inferior-amino con 5 a 7 miembros de anillo, cicloalquilemino 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 el número entero de 1 ó 2, y sus sales con bases terapéuticamente aceptables.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



(II),

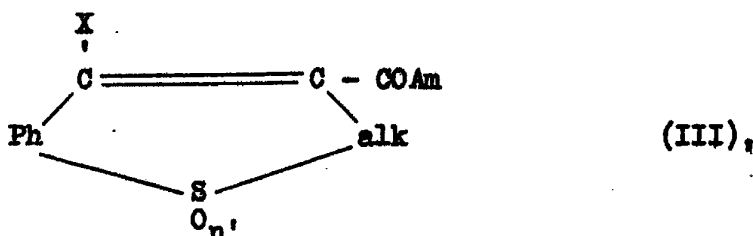
25

30

5 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- o diclorofenil, bromofenil, trifluormetilfenil, 5-metil-3-1,2-oxazolilo ó -tiazolilo; 2-1,3-oxazolilo ó -tiazolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridil)-amino, y n represente el número 1 ó 2, y sus sales de sodio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium ó H-Am.

10 Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula general II, donde R significa cloro y se encuentra en la posición 7, X significa hidroxí, Am significa mono- ó di-fluorfenil amino ó mono- ó diclorofenilamino y n representa el número entero de 1 ó 2, y sus sales de sodio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium, anilinium ó 2-piridilamonio.

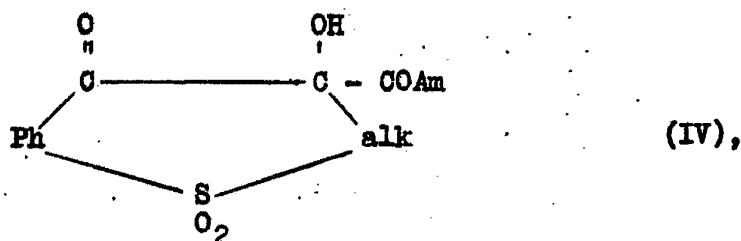
15 Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí conocidos, por ejemplo, oxidando una amida de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico correspondiente de fórmula general III



30 donde n' representa cero ó 1, a los productos del procedimiento arriba definidos y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención.

Si en los mencionados compuestos de partida n' signi-

fica cero, entonces se pueden oxidar con agentes de oxidación suaves o fuertes a sus 1-óxidos ó 1,1-dióxidos. En el primero de los casos se emplean periodatos, tales como periodato sódico en disolventes polares, tal como en un éter, por ejemplo, dietil éter o tetrahidrofurano, y se trabaja a temperaturas bajas, por ejemplo, entre 0°C y temperatura ambiente. En el segundo de los casos son el agua oxigenada y los ácidos perbenzoicos, por ejemplo, los ácidos peralcoánicos o ácidos perbenzoicos, tales como ácido peracético ó ácido m-cloroperbenzoico, los agentes de oxidación adecuados. La oxidación se efectúa aquí a temperatura ambiente o más baja, ó con peróxido de hidrógeno diluido hasta 100°C, en presencia de ácidos alcánicos inferiores, por ejemplo, ácido acético. Especialmente con los mencionados perácidos se ha de trabajar cuidadosamente para evitar una sobre-oxidación debido a un tiempo de reacción demasiado largo. La sobre-oxidación da compuestos de fórmula IV



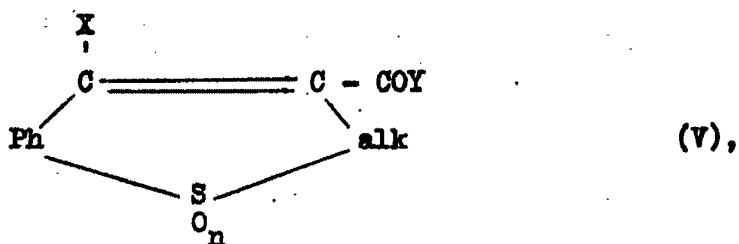
que presentan efectos farmacológicos similares a aquellos de la fórmula I.

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, 30 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, por debajo de 100°C.

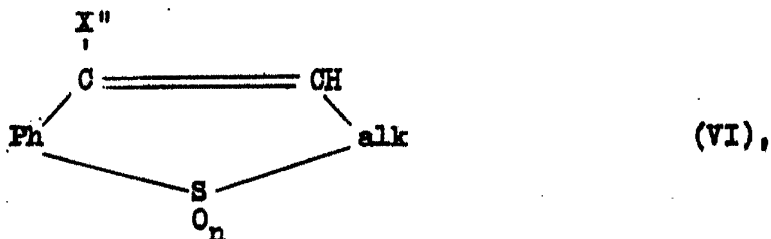
Los compuestos de partida se pueden obtener según métodos conocidos para compuestos similares conocidos o como descrito en los ejemplos. Se pueden obtener:

a) haciendo reaccionar un correspondiente éster, anhídrido o haluro de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico de fórmula general V



15 donde Y significa alcoxi inferior, alcanoiloxi ó halógeno, con una amina de fórmula general H-Am, ó

b) agregando a una 2,3-dihidro-1-benzotiepina 4-insustituída correspondiente, de fórmula general VI



25 donde X'' es hidroxil o una sal de metal alcalino del mismo, un isocianato de fórmula general R₁-N = CO donde R₁ significa alquilo inferior, cicloalquilo, H-Ph ó Hc.

La aminación del método a) se efectúa en la forma usual. Se trabaja preferentemente entre aproximadamente tempera-

30

tura ambiente y unos 200°C. Se emplean cantidades o bien equivalentes de los reactivos, preferentemente cuando se emplea un éster, o bien se efectúa la reacción con un exceso de la amina o en presencia de otra base, por ejemplo, de una amina terciaria, tal como tri-alquilo inferior-amina ó piridina cuando se utiliza un haluro de ácido o anhídrido. Las mencionadas bases neutralizan el ácido que se forma en la reacción. El alcohol inferior que se forma en la reacción con los ésteres mencionados, se separa ventajosamente junto con el diluyente, preferentemente un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, mediante destilación.

La adición del isocianato según el método b) se efectúa preferentemente con compuestos de fórmula VI, donde X" significa hidroxil ó una sal de metal alcalino del mismo. 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.

Si en el método b) se emplean productos de partida donde X" significa un di-alquilo inferior-amino ó alquilo inferior-amino mencionado para Am, entonces los productos contienen uno de estos grupos amino terciarios en la posición 5 de la fórmula general I. Estos productos se pueden transformar por hidrólisis ácida, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, tal como ácido clorhídrico, en los correspondientes compuestos 5-hidroxil. Estos últimos son productos de partida para el presente procedimiento de oxidación.

Los productos de partida para los métodos a) y b) son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según los métodos empleados para compuestos similares conocidos o como des

5 crito en los ejemplos. Así, los ésteres de fórmula V están descritos en Collection Czechoslov. Chem. Commun. Vol. 37, pág. 1195 (1972) y los compuestos de fórmula VI en J. Org. Chem. 26, pág. 2728 (1961) ó en J. Chem. Soc. (c), 1971), pág. 2252. Las enaminas mencionadas en último lugar se pueden hacer reaccionar también con fosgeno obteniéndose haluros de ácido de fórmula III. Estos dan, después de reaccionar con ácidos alcánicos, los anhídridos correspondientes.

10 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 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.

15 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 bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal. Así, por ejemplo, para el método b) los isocianatos se pueden obtener de los correspondientes azidas de ácido y anhídridos mixtos de los ácidos correspondientes a la fórmula V y anhídridos de ácidos alcánicos sencillos.

25 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.

30

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 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 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 algínico 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, 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 %, es

5
10
15
20
25
30

pecialmente 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 8 g de amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico en 430 cc de cloroformo se mezcla bajo agitación a -5° , en el plazo de 10 minutos con una solución de 9,9 g de un ácido m-cloroperbenzoico al 87 % en 120 cc de cloroformo. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se lava con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca, se filtra y se evapora. El residuo se calienta con etanol y después de enfriar se separa por filtración el material insoluble. 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 $203-205^{\circ}$.

El correspondiente compuesto 7-insustituido funde a $182-184^{\circ}$. Es idéntico al producto algo más puro nº 7 del ejemplo 3.

Después de evaporar el filtrado arriba mencionado y recristalización en etanol se obtiene la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-4-hidroxi-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, que funde a $175-177^{\circ}$. El compuesto 5-oxo-7-insustituido amorfo y la amida de ácido N-(p-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. $184-185^{\circ}$, se obtienen en forma análoga.

Una solución de 1 g de amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico en 63 cc de cloroformo, da después de tratar con una solución de 0,5 g de un ácido m-cloroperbenzoico al 87 % en 5 cc de cloroformo y elaboración como arriba indicado, la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-4-hidroxi-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, p.f. 166-168° (después de triturar con etanol en lugar de recrystalizar).

En forma análoga se pueden emplear también los siguientes compuestos de fórmula general II como productos de partida: Am' = NH-Z, R se encuentra en la posición 7:

Nº.	Z	X'	R	n	P.f.°C	Recrystalizado en
1	2-tiazolilo	OH	H	0	205-208	Benceno
2	"	"	Cl	0	211-213	acetona
3	4-F-C ₆ H ₄	"	H	0	202-204	-
4	4-F-C ₆ H ₄	"	Cl	0	160-163	-
5	4-Cl-C ₆ H ₄	"	H	0	196-198	-
6	4-Br-C ₆ H ₄	"	H	0	200-201	-
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	"	H	0	78-81	isopropanol

Ejemplo 2

Según el método descrito en el ejemplo 1 se oxida la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1-óxido-4-carboxílico a la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1,1-dióxido-4-carboxílico, que funde a 203-205°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 6,4 g de 7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepi-

na 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.

Este compuesto se transforma por reacción con p-fluorfenilisocianato en la amida de ácido N-(p-fluorfenil)-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiepin-1-óxido-4-carboxílico, P.f. 218-219°.

Ejemplo 3

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

Nº.	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pirrolidinium, p.f. °C
1	2-tiazolilo	OH	H	2	252-254	-
2	"	"	Cl	2	230-231	-
3	3-CH ₃ -3-isoxazolilo	"	Cl	2	210-212	-
4	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃	"	Cl	2	201-203	-
5	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	OH	Cl	2	205-207	-
6	2-F-C ₆ H ₄	"	Cl	2	141-143	-
7	4-F-C ₆ H ₄	"	H	2	193-195	etanol

5

Nº.	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pirro- lidinium.p.f. °C
8	2,5-F ₂ -C ₆ H ₃	OH	Cl	2	175-177	-
9	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	"	Cl	2	213-215	-
10	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	"	Cl	2	188-190	metanol

10

Nº.	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pirro- lidinium, 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
7	3F-C ₆ H ₄	"	"	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

15

20

25

30

Nº	Z	X'	R	n	P.f. °C	Sal de pirrolidinium. p. f. °C
20	5-Cl-2-piridilo	OH	Cl	2	211-212	195-196
21	2-pirimidinilo	"	"	2	250a	188-190
22	2-pirazinilo	"	"	2	200-2020	193-194

A = acetonitrilo; B = metanol; C = éster acético para la recristalización.

En forma análoga se obtienen también los siguientes compuestos:

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°;

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

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

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°;

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°.

Ejemplo 4

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 \longrightarrow 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°. La sal de morfolinium obtenida en forma análoga funde a 193-196°.

Ejemplo 5

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 6

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 7

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° 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-dietil-éter (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.

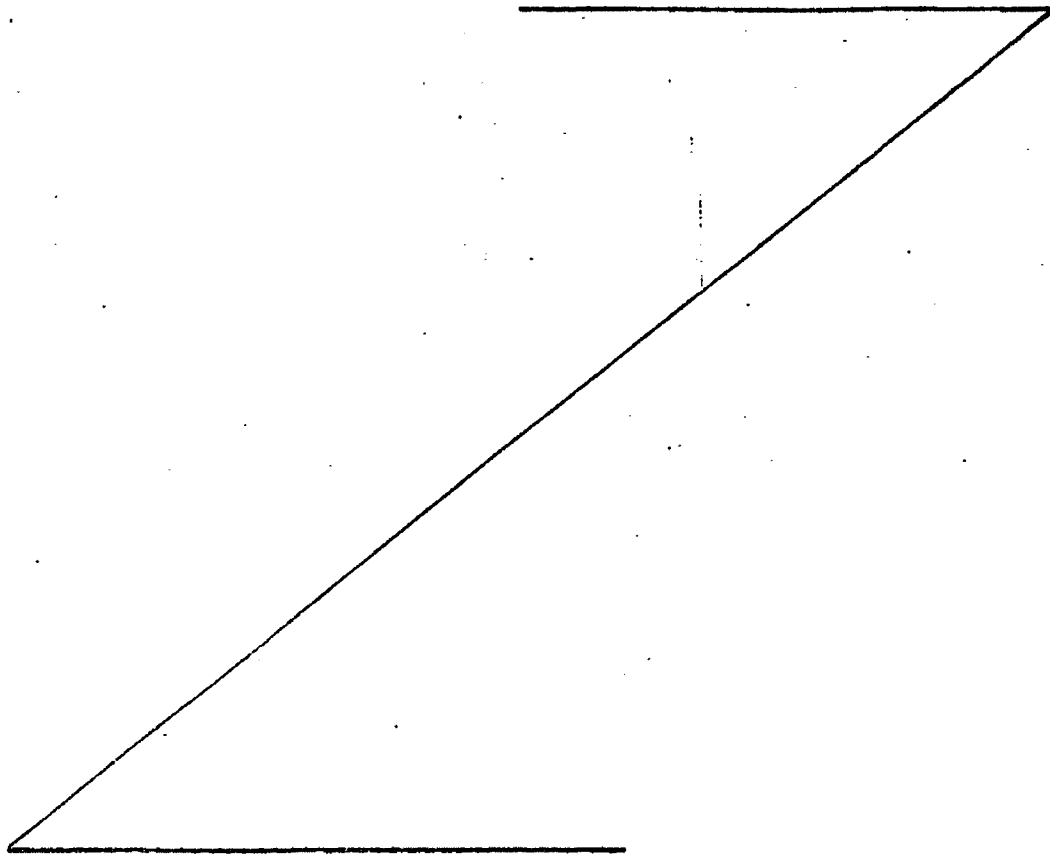
Procedimiento:

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 agre

5 ga 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.

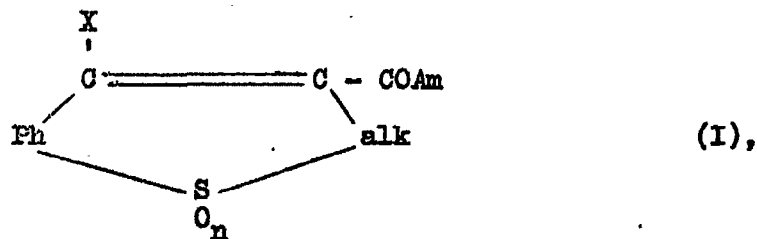
En forma análoga se preparan también tabletas con otros compuestos de los ejemplos.

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.



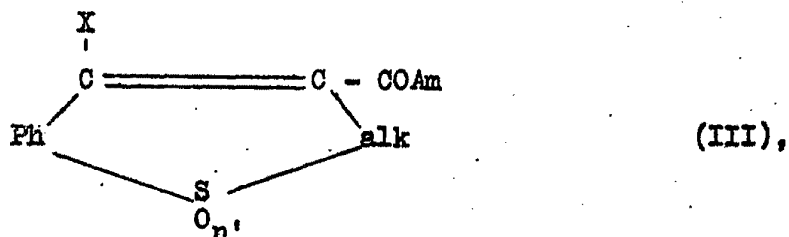
REIVINDICACIONES

1^a.- 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 hidroxilo, Am significa amino, mono- ó di-(alquilo inferior ó hidroxialquilo inferior)-amino, 15 alquileno inferior-amino, mono-aza-, mono-oxa- ó mono-tia-alquileno inferior-amino, cicloalquilamino, H-Ph-amino, N-alquilo inferior-H-Ph-amino, Hc-amino ó N-alquilo inferior-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, 20 pirimidilo ó pirazinilo, ó uno de sus derivados de alquilo inferior, el resto alk significa un resto alquileno inferior, que se para el átomo de azufre adyacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de carbono y n representa el número entero de 1 ó 2, y de sus sales, terapéuticamente utilizables con bases, 25 caracterizado porque una amida correspondiente de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico de fórmula general III

mle



5

donde n' representa cero ó 1, se oxida a los productos del procedimiento arriba definidos y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma con una base en una sal terapéuticamente utilizable.

10

2º.- 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.

15

3º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de partida de la fórmula III indicada en la reivindicación 1, donde n representa cero, se oxida con un agente de oxidación suave al correspondiente 1-óxido.

20

4º.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 3, caracterizado porque un compuesto de partida de la fórmula III indicada en la reivindicación 1, donde n representa cero, ó 1 se oxida con un agente de oxidación fuerte al correspondiente 1,1-óxido.

25

5º.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, 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.

30

6º.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de la

ME

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 ó nitro ó uno o dos átomos de halógeno iguales o diferentes, X significa hidróxi, Am significa amino, mono- ó di-(alquilo inferior ó hidróxi-alquilo inferior)-amino, alquileno inferior-amino, piperazino, 4-alquilo inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, cicloalquilamino con 3 a 7 átomos de carbono de anillo, H-Ph-amino, N-alquilo inferior-H-Ph-amino, Hc-amino ó N-alquilo inferior-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, piridazínilo, pirimidilo o pirazinilo, ó sus derivados de alquilo inferior que separa el átomo de azufre adyacente del átomo de carbono cuaternario por dos átomos de carbono y n representa el número entero de 1 ó 2 y sus sales con bases terapéuticamente aceptables.

7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, 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 (trifluormetil)-1,2-fenileno, X significa hidróxi, Am significa mono- ó dialquilo inferior-amino, alquileno inferior-amino con 5 a 7 miembros de anillo, 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-piridazínilo, 2-pirimidilo ó 2-pi

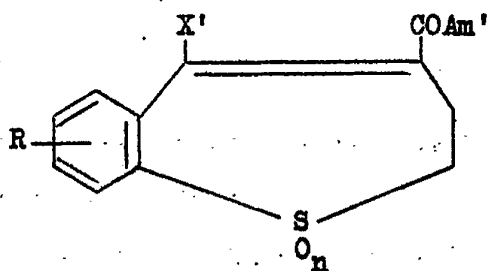
ME

razinilo o sus derivados mono-metilados en el anillo, el resto alk significa 1,2-etileno ó 1,2-propileno, y n representa el número entero de 1 ó 2, y sus sales con bases terapéuticamente aceptables.

5

8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II

10



(II),

15

donde R significa metilo, terc.butilo, metoxi, metiltio, fluor, cloro, bromo ó trifluormetilo, X' significa hidroxí, Am' significa (fenil, toлил, anisil, metiltiofenil, 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)-aminó y n representa el número entero 1 ó 2, y sus sales de sodio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó tristilamonio, pirrolidinium, morfolinium ó H-Am, donde Am tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

20

25

9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II indicada en la reivindicación 8, donde R significa cloro y se encuentra en la posición 7, X significa hidroxí, Am significa mono- ó difluorfenilamino ó mono- ó diclorofenilamino y n representa el número entero de 1 ó 2, y sus sales

30

ME

de sodio, potasio, amonio, mono-, di- ó trimetilamonio, mono-, di- ó trietilamonio, pirrolidinium, morfolinium, anilinium ó 2-piridilamonio.

5 10^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, 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.

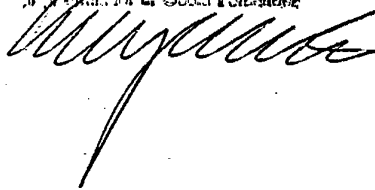
10 11^a.- Procedimiento para la obtención de amidas de ácido 2,3-dihidro-1-benzotiepin-4-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 16 FEB. 1977

15 CIBA-GEIGY A.G.

Dr. [illegible]
Dr. [illegible]



m/c