

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedida esta patente  
con los caracteres de la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

- 6 JUN. 1978

19 ES 459895
FECHA DE PRESENTACION 17-6-77

10 A 1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 697.647	32 FECHA 18-6-76	33 PAIS Estados Unidos
---	---------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6,11-DIHIODIBENZO  
{b.e} TIEPIN-11-ON-3-ACETICO.

71 SOLICITANTE (S)  
SYNTEX (U.S.A.) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)  
Jack Ackrell, de nacionalidad británica, el cual ha cedido sus derechos a la compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

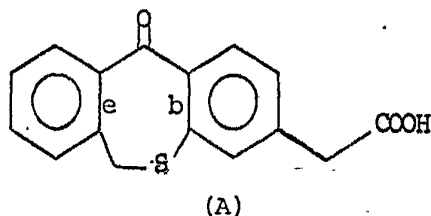
74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

El ácido 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acético se prepara por ciclación del ácido 3-(o-carboxibenciltio)fenilacético con ácido polifosfórico.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acético, representado por la fórmula:



Este compuesto y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables es útil como agente anti-inflamatorio, antipirético y analgésico, inhibidor de la agregación de plaquetas, agente fibrinolítico y como relajante de los músculos lisos. Pueden ser utilizados tanto profiláctica como terapéuticamente.

Por lo tanto, las composiciones que contienen estos compuestos son útiles en el tratamiento y eliminación de la inflamación, tales como los estados inflamatorios del sistema esquelético muscular, articulaciones y otros tejidos, por ejemplo en el tratamiento de estados inflamatorios como reumatismo, concusiones, laceraciones, artritis, fracturas de huesos, condiciones post-traumáticas y gota. En los casos donde las condiciones anteriores incluyen dolor y piroxia, junto con inflamación, estos compuestos son útiles para el alivio de estas condiciones así como de la inflamación.

1 El compuesto de Fórmula (A) y sus sales y ésteres  
farmacéuticamente aceptables también son relajantes de los  
músculos lisos del útero y por lo tanto son útiles como agen-  
tes para conservar el embarazo de los mamíferos, en benefi-  
5 cio de la madre y/o del feto, hasta que, desde un punto de  
vista médico, se considera que la terminación del embarazo  
es favorable o más favorable para la madre y/o para el feto.

En el sentido utilizado aquí, el término "ésteres" del  
ácido carboxílico de Fórmula (A) se refiere a los ésteres  
10 formados a partir de alcoholes lineales o ramificados, de  
1 a 20 átomos de carbono como, por ejemplo, los ésteres meti-  
lítico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, t-bu-  
tílico, n-amílico, n-hexílico, octílico, decílico, dodecíl-  
lico, hexadecílico y octadecílico así como los ésteres ben-  
15 cíclicos.

El término "sales" de los ácidos carboxílicos de Fór-  
mula (A) se refiere a las sales preparadas a partir de bases  
orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de las bases  
inorgánicas son las sales de metales alcalinos como sodio,  
20 potasio y litio, las sales de metales alcalino-térreos como  
calcio y magnesio así como las sales de amonio y cobre. Las  
sales derivadas de bases orgánicas incluyen, por ejemplo,  
las de etanolamina, dietilamina, tri(hidroximetil)aminomet-  
25 no, colina, cafeína y lisina.

El procedimiento objeto de esta invención puede ser  
ilustrado mediante la siguiente secuencia de reacciones:



1 donde R representa un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo.

5 Para poner en práctica el procedimiento antes descrito, la m-hidroxiacetofenona (I) se convierte en el derivado dialquiltiocarbamoílico de Fórmula (II) por tratamiento con un cloruro de dialquiltiocarbamoilo como cloruro de dimiltiocarbamoilo, en presencia de un hidruro metálico alcalino como hidruro sódico, en un disolvente aprótico orgánico inerte, utilizando preferiblemente una amida orgánica, como  
10 dimetilformamida, dimetilacetamida, pirrolidina, n-metilurea y similares. La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o calentando ligeramente, por ejemplo a unos 15-50°C, durante un período de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre 5 y 24 horas aproximadamente.  
15 En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente, durante unas 7 horas, empleando de 1,1 a 1,5 equivalentes molares del cloruro de dialquiltiocarbamoilo por mol de m-hidroxiacetofenona.

20 Después los compuestos de Fórmula (II) se someten a transposición a los compuestos dialquilcarbamoiltio de Fórmula (III) por tratamiento de aquéllos, en un disolvente aprótico inerte de elevado punto de ebullición, como éter difenílico, sulfolano y similares, a temperaturas del orden de unos 200 a unos 250°C, durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción que oscila entre 3 y 10 horas aproximadamente. De preferencia, esta transposición se  
25 realiza en éter difenílico, a la temperatura de reflujo y durante unas 5 horas.

30 Después la mezcla de reacción se somete a un tratamiento con una base, formando así la m-mercaptoacetofenona (IV).

1 La reacción se lleva a cabo de forma convencional y pre-  
feriblemente por tratamiento con un hidróxido de metal alcali-  
lino, v.g. hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares,  
5 en un alcohol alifático inferior acuoso tal como metanol o  
etanol acuosos, preferiblemente en atmósfera de nitrógeno,  
a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de re-  
flujo, durante un periodo de tiempo suficiente para comple-  
tar la reacción, del orden de 1 a 24 horas aproximadamente,  
10 dependiendo el tiempo de reacción de la temperatura a la  
cual tiene lugar ésta.

Por condensación de la m-mercaptoacetofenona (IV) con  
1,1 equivalentes molares de  $\alpha$ -bromotolueno de metilo se  
obtiene la 3-(o-carbometoxibenciltio)acetofenona (V).

15 Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgáni-  
co inerte como dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfo-  
lano, dimetoxietano y similares, en presencia de una solu-  
ción acuosa de una base inorgánica débil, v.g. carbonato po-  
tásico, carbonato sódico y similares o en presencia de una  
amina terciaria, v.g. trietilamina, a una temperatura de  
20 unos 0 a unos 100°C, durante un periodo de tiempo del orden  
de 10 minutos a 1 hora aproximadamente. En las realizacio-  
nes preferidas, la condensación se realiza en solución en  
dimetilformamida y en presencia de carbonato potásico, a la  
temperatura ambiente, durante unos 30-40 minutos.

25 Por reacción de la 3-(o-carbometoxibenciltio)acetofe-  
nona (V) con morfolina, en presencia de azufre, seguido de  
tratamiento con una base, se obtiene el ácido 3-(o-carbo-  
xibenciltio)fenilacético (VI). En esta transformación, la  
30 cantidad de morfolina utilizada no es crítica ya que sirve  
como reactivo y como disolvente, mientras que se utilizan

1 de 2 a 3 equivalentes molares de azufre. La reacción se lle-  
va a cabo a la temperatura de reflujo durante un periodo de  
tiempo de unas 5 a 8 horas. Después el producto de reacción  
5 crudo se trata con un hidróxido metálico alcalino, v.g. hi-  
dróxido sódico o hidróxido potásico, en un alcohol alifático  
inferior acuoso como metanol o etanol, a la temperatura de  
reflujo, durante 20 a 40 horas aproximadamente.

10 Por ciclación del diácido (VI) así preparado con ácido  
polifosfórico se obtiene el ácido 6,11-dihidrodibenzo(b,e)-  
tiepin-11-on-3-acético (A) deseado. Esta reacción se lleva a  
cabo a una temperatura de unos 90 a 120°C, durante un perio-  
do de tiempo de 1 a 30 horas aproximadamente, opcionalmente  
en presencia de un codisolvente como sulfolano o dimetilsul-  
fona. En las realizaciones preferidas, la reacción se efectúa  
15 empleando ácido polifosfórico sólo, a 100-110°C, durante unas  
15 horas.

20 Los ésteres y sales del ácido carboxílico de Fórmula  
(A) pueden ser preparados de forma convencional, por métodos  
conocidos, es decir, por tratamiento del ácido libre con un  
diazocalceno, v.g. diazometano en solución etérea, o con el  
alcohol deseado en presencia de un catalizador ácido para la  
preparación de ésteres o por reacción del ácido libre con la  
base deseada para la formación de sales.

25 La siguiente Preparación y el siguiente Ejemplo ilus-  
tran las realizaciones preferidas del procedimiento de esta  
invención pero no se pretende que limiten su alcance. Los  
rendimientos de producto obtenidos mediante este procedimien-  
to varían con los reactivos, las condiciones de reacción y  
30 el tratamiento.

PREPARACION

1

5

10

15

20

25

30

A. Una solución de 30 g de m-hidroxiacetofenona y 5,38 g de hidruro sódico en 200 ml de dimetilformamida seca se trata con 31 g de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y la mezcla de reacción se agita durante 7 horas a la temperatura ambiente. Después de apagar la reacción con agua, el producto se extrae con acetato de etilo y el extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad bajo presión reducida para dar 45 g (90 %) de dimetiltiocarbamato de O-3-acetilfenilo crudo (II) que por cristalización en metanol funde a 65-66°C.

B. Una solución de 1 g de dimetiltiocarbamato de O-3-acetilfenilo (II) en 10 g de éter difenílico se somete a reflujo durante 5 horas para efectuar su transformación en dimetiltiocarbamato de S-3-acetilfenilo (III). La mezcla de reacción se enfría y se trata con 0,37 g de hidróxido potásico, 3 ml de agua y etanol suficiente (alrededor de 10 ml) para formar una solución homogénea que se somete a reflujo durante hora y media en atmósfera de nitrógeno. El etanol se separa por evaporación a presión reducida y el residuo se extrae con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico acuoso al 10 % y el producto se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente a presión reducida. Por destilación del residuo a 0,2 mm se obtienen 672 mg (95 %) de m-mercaptoacetofenona (IV) en forma de aceite incoloro, p.e. 100-105°C.

C. A una solución de 3,04 g de m-mercaptoacetofenona en 50 ml de dimetilformamida se añade una solución de 5,52 g de carbonato potásico en 50 ml de agua. A esta mezcla se

1 agrega con agitación una solución de 4,58 g de  $\alpha$ -bromotolua-  
to de metilo en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla de reac-  
ción se mantiene durante 35 minutos a la temperatura ambiente  
y después se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo.  
5 la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato  
sódico y se evapora a sequedad a presión reducida para dar  
5,69 g (90 %) de 3-(o-carbometoxibenciltio)acetofenona (V)  
en forma de aceite amarillo pálido, con el siguiente espec-  
tro IR:  $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$  1725, 1690  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  2,50 (s, 3H),  
10 3,85 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,7-8,0 ppm (m, 8H).

D. Una solución de 800 mg de 3-(o-carbometoxibencil-  
tio)acetofenona en 3 ml de morfolina se somete a reflujo du-  
rante 8 horas con 93 mg de azufre. Después la mezcla de reac-  
ción se enfría, se vierte en 50 ml de agua y se extrae tres  
15 veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos  
combinados se secan y evaporan a presión reducida. Por cro-  
matografía del residuo sobre 11 g de alúmina, eluyendo con  
una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:4, se obtienen  
410 mg de una goma. Esta goma se recoge en 10 ml de metanol  
20 y la solución se somete a reflujo durante 24 horas con  
10 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 50 %. Se  
enfria la mezcla de reacción, se acidula con ácido clorhí-  
drice acuoso y se extrae dos veces con 25 ml cada vez de  
acetato de etilo. Los extractos combinados se secan, se de-  
25 coloran con 150 mg de carbón activo y el disolvente se eva-  
pora a vacío para dar 251 mg de ácido 3-(o-carboxibenciltio)-  
fenilacético (VI) que por cristalización en cloruro de me-  
tileno-hexano presenta un punto de fusión de 126-127°C.

30

1

EJEMPLO 1

5

Se calienta a 100-110°C, durante 15 horas, una mezcla de 302 mg de ácido 3-(o-carboxibenciltio)fenilacético y 5 ml de ácido fosfórico. La mezcla de reacción se enfría y se apaga con agua y el producto se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad bajo presión reducida para dar 145 mg (50 %) de ácido 6,11-dihidrodibenzo {b.e.} tiepin-11-on-3-acético (A), p.f.

10

152-153°C, idéntico a una muestra auténtica.

La reacción anterior puede llevarse a cabo en presencia de un codisolvente.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la producción de ácido 6,11-dihidrodibenzo {b.e.} tiepin-11-on-3-acético que consiste en ciclar el ácido 3-(o-carboxibenciltio)fenilacético con ácido polifosfórico.

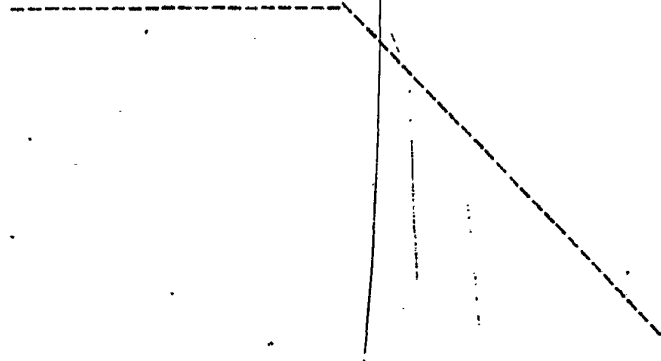
20

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6,11-DIHI-DRO-DIBENZO {b.e.} TIEPIN-11-ON-3-ACETICO.

25

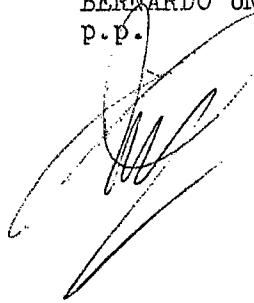
30



1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de once páginas me  
canografiadas.

Madrid, 17 de Junio de 1.977

BERNARDO UNGRIA  
p.p.



3

10

15

20

25

30