



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los artículos 17 y 18 del pre-
sente Decreto, en virtud del con-
tenido de la solicitud de número 20007.1978

10 ES	11	12	13
		459897	A1
FECHA DE PRESENTACION			
17-JUNIO-1977			

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
697.649	18-6-1976	ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6,11-DIHI-DROBENZO- {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.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

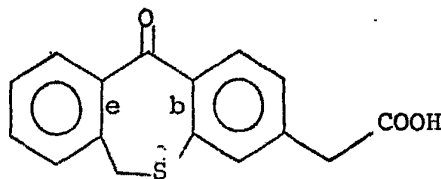
CM.-

RESUMEN DE LA INVENCION

1 El ácido 6,11-dihidrodibenzo[b.e]tiepin-11-on-3-acéti-
co y sus sales metálicas alcalinas se preparan por trata-
5 miento alcalino fuerte de una amida intermedia, en un disol-
vente orgánico inerte de elevado punto de ebullición, segui-
do de acidulación.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 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:



(A)

20 y sus sales de metales alcalinos (es decir, sodio, potasio
y litio), por hidrólisis básica de sus amidas. Estos compues-
tos son útiles como agentes anti-inflamatorios, antipiréticos
y analgésicos, inhibidores de la agregación de plaquetas,
agentes fibrinolíticos y relajantes de los músculos lisos.
Pueden ser utilizados profiláctica y terapéuticamente.

25 Por lo tanto, las composiciones que contienen estos
compuestos son útiles en el tratamiento y eliminación de la
inflamación tal como las condiciones inflamatorias del siste-
ma esquelético muscular, articulaciones y otros tejidos, por
ejemplo en el tratamiento de las condiciones inflamatorias
como reumatismo, concusiones, laceraciones, artritis, frac-
30 turas de huesos, condiciones post-traumáticas y gota. En los
casos donde las condiciones anteriores incluyen dolor y

1 en un disolvente orgánico inerte adecuado y miscible con el
agua, con un punto de ebullición elevado, para producir el
correspondiente derivado amínico o amínico sustituido de
Fórmula (II), respectivamente.

5 La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 90
a 120°C aproximadamente, durante un periodo de tiempo de
unos 20 minutos a unas 4 horas.

10 Las cantidades de reactivos utilizadas no son críti-
cas. Sin embargo, en general, se prefiere emplear de 3 a
10 equivalentes molares de hidróxido amónico (o amina) y
nitrato de plata. Son ejemplos de aminas primarias adecuadas
la metilamina, etilamina, isopropilamina, n-butilamina,
etc. Los disolventes orgánicos miscibles con agua adecuados
son los que tienen un punto de ebullición comprendido den-
15 tro de los límites antes citados o más alto, por ejemplo
dioxano, diglima, triglima y similares.

20 En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva
a cabo en dioxano acuoso, a la temperatura de reflujo, du-
rante unos 30 minutos cuando se utiliza hidróxido amónico
y durante 2 a 4 horas aproximadamente cuando se utiliza
una amina.

25 Por hidrólisis básica de una amida de Fórmula (II)
se obtiene el ácido 6,11-dihidrodibenzo {b.e}tiepin-11-on-3-
acético (A) deseado a través de una sal del mismo. Esta hi-
drólisis se realiza utilizando una base fuerte, es decir,
un hidróxido metálico alcalino como hidróxido sódico, hidró-
xido potásico o hidróxido de litio, en una solución acuosa
de un disolvente orgánico inerte de elevado punto de ebulli-
30 ción, v.g. etilenglicol y propilenglicol, a una temperatura

1 de unos 120 a 220°C, preferiblemente a reflujo, durante un
periodo de tiempo que oscila entre 30 minutos y 5 horas apro-
ximadamente. La reacción produce inicialmente la sal corres-
pondiente a la base utilizada, que puede ser fácilmente con-
5 vertida en el ácido libre por tratamiento con un ácido
fuerte, por ejemplo un ácido mineral fuerte, v.g. ácido clor-
hídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

El material de partida de Fórmula (I) puede ser pre-
parado como se describe, por ejemplo, en la solicitud de
10 patente estadounidense copendiente número de serie 634.086,
presentada el 21 de Noviembre de 1975.

En pocas palabras, el método consiste en esterificar
el ácido nitrotereftálico con isopropanol, en presencia de
un catalizador ácido, para producir nitrotereftalato de di-
15 isopropilo, seguido de tratamiento con bencilmercaptano e
hidruro sódico en un disolvente orgánico adecuado, para for-
mar el (benciltio)tereftalato de diisopropilo que por hidró-
lisis alcalina da el ácido (benciltio)tereftálico.

Este último compuesto se trata con cloruro de tionilo
20 y el cloruro de (benciltio)tereftalilo así obtenido se cicla
a su vez a cloruro de 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-
3-carbonilo por tratamiento con nitrometano y cloruro de alu-
minio en un disolvente orgánico adecuado. Por reacción de
este compuesto con diazometano etéreo se obtiene la 3-diazo-
25 acetil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona (I) deseada.

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones pre-
feridas del procedimiento de esta invención pero no se pre-
tende que limiten su alcance. Los rendimientos del producto
obtenidos mediante este procedimiento varían con los reacti-
30 vos, las condiciones de reacción y el tratamiento. En gene-

1 ral , sin embargo, los rendimientos son del orden del 30
al 60 %.

PREPARACION 1

5 Una solución de 200 g de ácido nitrotereftálico en
1 litro de isopropanol se satura con cloruro de hidrógeno y
se somete a reflujo durante 3 días. (Durante este periodo,
se hace pasar ocasionalmente a través de la solución cloru-
ro de hidrógeno para mantener su concentración). Después se
enfria la solución reaccionante y el isopropanol se separa
10 por evaporación a presión reducida para dar un residuo que
se disuelve en 500 ml de cloruro de metileno. La solución
resultante se lava con solución acuosa de carbonato sódico
al 10 % y la capa orgánica obtenida se seca sobre sulfato
15 magnésico, seguido de separación del disolvente a presión re-
ducida para dar 245 g (rendimiento: 87,5 %) de nitroterefta-
lato de diisopropilo, en forma de aceite; IR: ν_{CHCl_3} 1724,
1542, 1350 cm^{-1} ; RMN: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,35 (6H, d), 1,40 (6H, d),
5,24 (1H, 7 líneas), 5,27 (1H, 7 líneas), 7,71 (1H, d),
8,24 (1H, dd), 8,43 ppm (1H, d).

20 B. A una solución enfriada (-20°C) de 23,5 ml de ben-
cilmcaptano en 100 ml de dimetilformamida se añaden lenta-
mente 5,1 g de hidruro sódico. La solución resultante se en-
fría a -30°C y después se añaden a la misma 53 g de nitro-
tereftalato de diisopropilo en 100 ml de dimetilformamida.
25 Al cabo de 1 hora a -30°C y 2 horas a 0°C , la mezcla de reac-
ción se vierte en agua, se filtra el precipitado, se lava
con agua y se seca para dar 77-92 % de (benciltio)terefta-
lato de diisopropilo crudo que, por recristalización en pen-
tano, funde a $70-71^\circ\text{C}$.

30

1 C. El (benciltio)tereftalato de diisopropilo crudo
obtenido en la parte B se somete a reflujo con 500 ml de
metanol, 25 g de hidróxido potásico y 50 ml de agua duran-
te 2 horas. Después la mezcla de reacción se concentra a
5 volumen reducido, se enfría, se diluye con agua y se filtra
a través de tierra de diatomeas (Celite). El filtrado así
obtenido se acidula con ácido clorhídrico 4 N y el precipi-
tado formado se recoge por filtración y se seca en una es-
tufa a 90-100°C para dar 45 g (87 %) de ácido (benciltio)-
10 tereftálico con un punto de fusión de 299-300°C.

D. Una mezcla de 10 g de ácido (benciltio)tereftáli-
co y 10 ml de cloruro de tionilo se somete a reflujo duran-
te 2 horas. Después de separar el exceso de cloruro de tio-
nilo a vacío, el residuo obtenido se suspende en hexano y
15 el producto sólido se separa por filtración para dar 10,2 g
(92 %) de cloruro de (benciltio)tereftalilo con un punto de
fusión de 158°C.

E. Una solución de 10,2 g de cloruro de (benciltio)-
tereftalilo en 100 ml de cloruro de metileno se agrega a
20 una solución de 14,75 g de cloruro de aluminio en 100 ml de
cloruro de metileno conteniendo 10,51 ml de nitrometano.
Al cabo de 5 horas a 25°C, se añaden con fuerte agitación
16,5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico.
25 Las sales inorgánicas que precipitan se separan por filtra-
ción y el filtrado se evapora a sequedad para dar un resi-
duo sólido que se suspende en éter. La suspensión etérea se
filtra para dar 7,0 g (70,7 %) de cloruro de 6,11-dihidro-
dibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-carbonilo con un punto de fusión
30 de 119-120°C.

1 F. Una solución de 11 g de cloruro de 6,11-dihidro-
dibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-carbonilo en 100 ml de cloruro de
metileno se agrega lentamente sobre un exceso de diazometano
5 (preparado a partir de 20 g de N-nitroso-N-metilurea) en
200 ml de solución etérea. Al cabo de 2 horas, la mezcla de
reacción se concentra hasta unos 50 ml por ebullición del di-
solvente y después se enfría. La mezcla de reacción enfriada
se filtra para dar un residuo de 9,5 g (85 %) de 3-diazo-
10 acetil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona con un punto de
fusión de 153°C, con descomposición.

EJEMPLO 1

15 A. Una solución de 500 mg de 3-diazoacetil-6,11-dihidro-
dibenzo{b.e}tiepin-11-ona en 20 ml de dioxano destilado
se trata con 7 ml de una solución acuosa de amoníaco (peso
específico 0,880) y 5 ml de una solución acuosa de nitrato
de plata al 10 %. La mezcla de reacción se somete a reflujo
durante 30 minutos, se enfría, se diluye con 30 ml de solu-
ción saturada de cloruro sódico y se extrae dos veces con
20 50 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados
se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan
sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad bajo
presión reducida para dar un sólido que, por recristalización
en cloruro de metileno-hexano, da 380 mg de 3-acetamido-
25 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona (II, R = H), con un
punto de fusión de 162°C.

30 B. Una solución de 170 mg de 3-acetamido-6,11-dihidro-
dibenzo{b.e}tiepin-11-ona en 10 ml de etilenglicol se trata
con una solución de 50 mg de hidróxido potásico en 10 ml de
agua. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1 ho-
ra, se enfría, se acidula con solución acuosa de ácido

1 clorhídrico al 10 %, se diluye con 50 ml de agua y después
se extrae dos veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo.
Los extractos combinados se lavan con agua y se extraen con
5 10 ml de solución acuosa de carbonato potásico al 10 %. Por
acidulación del extracto acuoso básico con ácido clorhídri-
co al 10 % se obtiene un precipitado que se separa por fil-
tración y se seca al aire. De esta forma se obtienen 117 mg
de ácido 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acético (A)
con un punto de fusión de 152-153°C, idéntico a una muestra
auténtica.

De forma similar, pueden utilizarse en la Parte B an-
terior otras bases fuertes como hidróxido sódico y otros
ácidos fuertes como ácido sulfúrico.

EJEMPLO 2

15 Una solución de 200 mg de 3-diazoacetil-6,11-dihidro-
dibenzo {b.e}tiepin-11-ona en 8 ml de dioxano destilado se
trata con 5,6 ml de una solución acuosa al 40 % de metil-
amina y 2,0 ml de una solución acuosa al 10 % de nitrato de
20 plata. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante
3 horas, se enfría, se diluye con agua y se extrae con aceta-
to de etilo. Los extractos combinados se lavan con una solu-
ción saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato só-
dico anhidro y se evaporan a sequedad bajo presión reducida.
25 El residuo oleoso se cromatografía sobre 5,0 g de gel de sí-
lice, eluyendo con cloroformo. Por evaporación del eluato y
cristalización del residuo en cloroformo-hexano se obtienen
130 mg de N-metil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-
acetamida (II, R = Me), con un punto de fusión de 163-165°C.

30 B. Una solución de 50 mg de N-metil-6,11-dihidrodiben-
zo{b.e}tiepin-11-on-3-acetamida en 3 ml de etilenglicol se

1 somete a reflujo durante 1 hora con 140 mg de hidróxido po-
tásico en 3 ml de agua. La mezcla de reacción se enfría, se
diluye con solución saturada de cloruro sódico, se acidula
con solución acuosa diluída de ácido clorhídrico y se extrae
5 dos veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo. Los ex-
tractos combinados se lavan con agua y se extraen con una
solución acuosa al 10 % de carbonato potásico. El extracto
acuoso básico se acidula con ácido clorhídrico acuoso diluí-
do y el precipitado formado se separa por filtración, se se-
ca al aire y se recristaliza en metanol-agua para dar 28 mg
10 de ácido 6,11-dihidro-dibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acético, con
un punto de fusión de 152-153⁰C, idéntico a una muestra au-
téntica.

15 Utilizando etilamina e isopropilamina en lugar de
metilamina en la Parte A de este ejemplo, se obtienen rendi-
mientos similares de ácido 6,11-dihidro-dibenzo{b.e}tiepin-
11-on-3-acético.

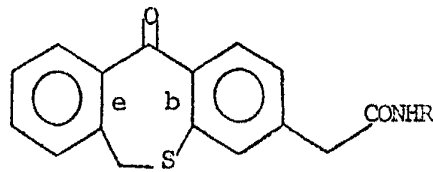
20 De forma similar pueden emplearse en la Parte B ante-
rior otras bases fuertes como hidróxido sódico, y otros áci-
dos fuertes como ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

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

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la producción de ácido
6,11-dihidro-dibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acético, que consis-
te en hidrolizar con una base fuerte un compuesto de fórmu-
la:

30



5 donde R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, seguido de tratamiento con un ácido fuerte.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la hidrólisis básica se realiza a una temperatura de 120 - a 220°C aproximadamente.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la base fuerte es un hidróxido metálico alcalino.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el hidróxido metálico alcalino es hidróxido potásico.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el ácido fuerte es ácido clorhídrico.

6. 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-DIHIDRO-DIBENZO {b.e} TIEPIN-11-ON-3- ACETICO.

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

Madrid, 17 Junio 1.977
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30