

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con las disposiciones que figuran en la pre-
sentación y en el informe con-
sultado en el momento de la admisión.

19	ES	11 21	NÚMERO 459898	10	A 1
22	FECHA DE PRESENTACION 17-6-77				

26 JUN 1978

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NÚMERO				
	697,651		18-6-76		Estados Unidos.

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 6,11-DIHIODRIDIBENZO { 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
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

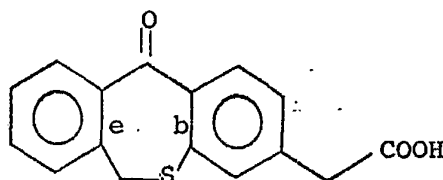
5

Se prepara el ácido 6,11-dihidrodibenzo{b.e} tiepin-11-on-3-acético a partir de 6,11-dihidrodibenzo{b.e} tiepin-11-on-3-acetonitrilo, un nuevo intermediario, por hidrólisis ácida o básica fuerte.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10

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



15

(A)

por hidrólisis ácida o básica de un nuevo compuesto intermedio, el 6,11-dihidrodibenzo{b.e} tiepin-11-on-3-acetonitrilo.

20

El compuesto de Fórmula (A) y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes anti-inflamatorios, antipiréticos y analgésicos, inhibidores de la agregación de plaquetas, agentes fibrinolíticos y, como relajantes de los músculos lisos. Pueden ser utilizados profiláctica y terapéuticamente.

25

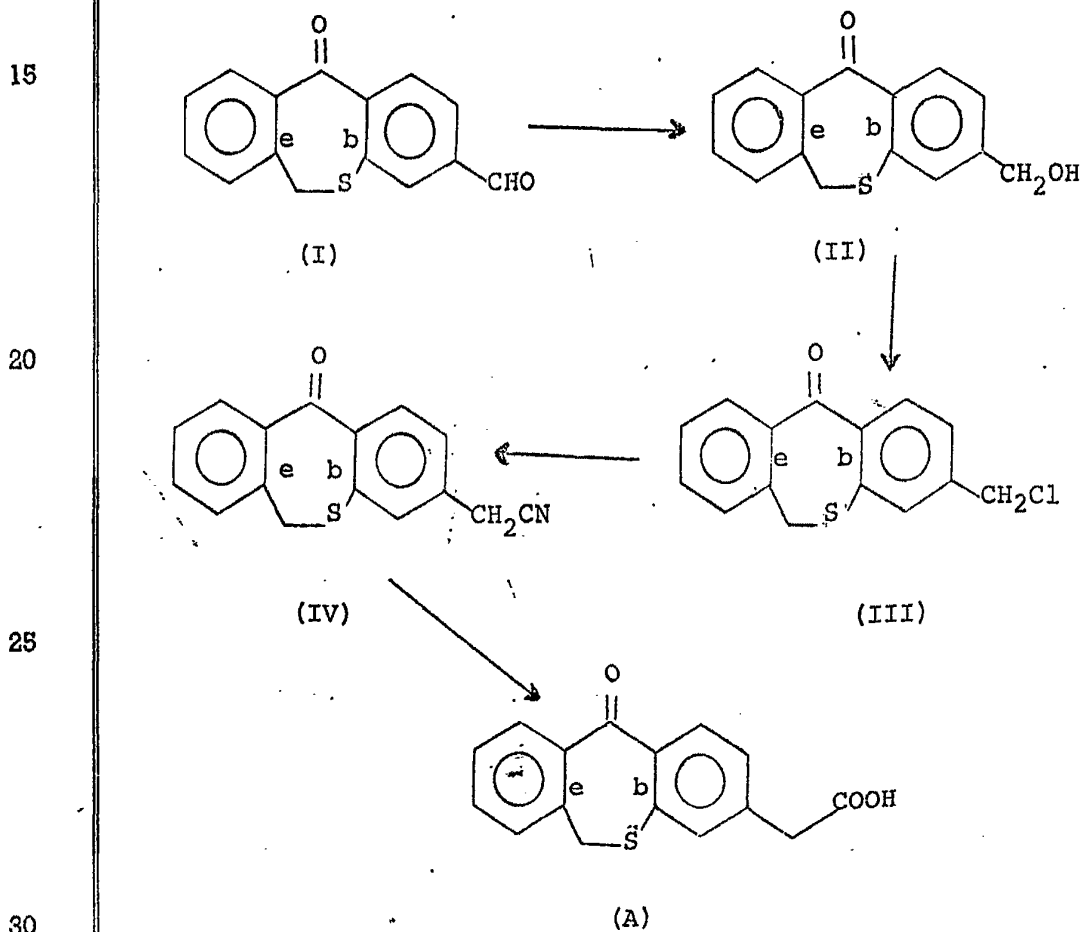
Por lo tanto, las composiciones que contienen estos compuestos son útiles en el tratamiento y eliminación de la inflamación tal como los estados inflamatorios del sistema esquelético muscular, articulaciones y otros tejidos, por ejemplo en el tratamiento de las condiciones inflamatorias como reumatismo, concusiones, laceraciones, artritis, fracturas de huesos, condiciones post-traumáticas y gota. En los

30

1 casos donde las condiciones citadas incluyen dolor y pirexia
junto con inflamación, estos compuestos son útiles para el
alivio de estas condiciones así como de la inflamación.

5 El compuesto de Fórmula (A) y sus ésteres y sales farma-
céuticamente aceptables también son relajantes de los múscu-
los lisos del útero y por lo tanto son útiles como agentes
para conservar el embarazo en los mamíferos, en beneficio de
la madre y/o del feto, hasta que, desde un punto de vista mé-
dico, se considera que la terminación del embarazo es favora-
10 ble o más favorable para la madre y/o para el feto.

El nuevo procedimiento de esta invención puede ser ilus-
trado mediante la siguiente secuencia de reacción:



1 Para poner en práctica el procedimiento indicado, el
material de partida de Fórmula (I), es decir, el 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-aldehído, descrito en la solitud de patente estadounidense copendiente número de serie
5 (PA-811), presentada en la misma fecha que ésta y
preparado como se describe en la Preparación 1 dada más adelante, se reduce selectivamente en la posición 3 para formar la 3-hidroximetil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona que es el compuesto de Fórmula (II). Esta reducción selectiva se realiza utilizando hidruro de sodio y triacetoxialuminio como reactivo (preparado a partir de borohidruro sódico y ácido acético glacial) en un disolvente aprótico, v.g.
10 benceno, xileno, dimetoxietano, N-metilpirrolidona y similares, a 0-100°C aproximadamente, de preferencia a la temperatura ambiente, durante unas 6 a unas 24 horas, en atmósfera inerte, v.g. en atmósfera de nitrógeno.

15 Por reacción de la 3-hidroximetil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona con cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte como cloruro de metileno,
20 tolueno, éter dietílico y similares, a una temperatura de 0 a 100°C aproximadamente, de preferencia a la temperatura ambiente, durante unos 30 minutos a unas 4 horas, se obtiene la 3-clorometil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona, el compuesto de Fórmula (III), que se convierte en el 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acetonitrilo, el compuesto de Fórmula (IV), nuevo intermediario, por tratamiento con
25 cianuro sódico en presencia de un tampón, v.g. utilizando sulfato magnésico acuoso como tampón. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, miscible con el
30 agua, como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsul-

1 fóxido, N-metilpirrolidona y similares, en atmósfera inerte,
a unos 0-50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente,
durante 6 a 24 horas aproximadamente.

5 El nuevo compuesto nitrílico (IV) se convierte en el
ácido 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acético desea-
do, el compuesto de Fórmula (A), por hidrólisis cataliza-
da por ácidos o bases.

10 La hidrólisis catalizada por ácidos se efectúa por
reacción con un ácido fuerte tal como un ácido mineral,
v.g. ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y
similares, en mezcla con ácido acético, a una temperatura
de unos 60°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de
reacción, durante unos 45 minutos a unas 6 horas, dependien-
do el tiempo de reacción de la temperatura a la cual tiene
15 lugar ésta.

En las realizaciones preferidas, la reacción se lle-
va a cabo utilizando una mezcla 1:1 de ácido fosfórico/áci-
do acético, a la temperatura de reflujo, durante 1 hora
aproximadamente.

20 La hidrólisis catalizada por bases se efectúa utilizan-
do una base fuerte, es decir, un hidróxido metálico alcalino
como hidróxido sódico, hidróxido potásico, o hidróxido de
litio, en un disolvente orgánico inerte acuoso, de alto pun-
to de ebullición, v.g. etilenglicol y propilenglicol, a una
25 temperatura de unos 120 a unos 220°C, preferiblemente a re-
flujo, durante un periodo de tiempo que oscila entre 30 mi-
nutos y 5 horas aproximadamente.

30 La reacción forma inicialmente la sal correspondien-
te a la base utilizada que puede ser fácilmente convertida
en el ácido libre por tratamiento con un ácido fuerte, por

1 ejemplo un ácido mineral fuerte, v.g. ácido clorhídrico,
ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

5 Se sobreentiende que el aislamiento de los compuestos
aquí descritos puede efectuarse, si se desea, por cualquier
procedimiento adecuado de separación o purificación como,
por ejemplo, extracción, filtración, evaporación, destila-
ción, cristalización, cromatografía en capa fina o cromato-
grafía en columna o una combinación de estos procedimientos.
10 En la preparación y en los ejemplos dados a continuación se
ilustran procedimientos adecuados de separación y aislamien-
to. Sin embargo, naturalmente, también pueden utilizarse
otros procedimientos equivalentes de separación o aislamien-
to.

15 Por el término "temperatura ambiente" se entiende una
temperatura de 18 a 25°C aproximadamente.

La invención podrá comprenderse mejor mediante los si-
guientes preparaciones y ejemplos no limitativos.

PREPARACION 1

20 A. Se agrega gota a gota 1,0 kg de ácido sulfúrico fu-
mante a 500 g de ácido nitrotereftálico en 2,5 litros de me-
tanol y la solución se somete a reflujo durante 4 horas. La
mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se
diluye cuidadosamente hasta 10 litros con agua. Se filtra el
25 sólido, se lava hasta neutralidad con agua y se seca a va-
cío a 40-45°C para dar 550 g de éster dimetilico de ácido
nitrotereftálico con un punto de fusión de 72,5-74,5°C.

30 B. Una solución de 747 g del éster del ácido nitrote-
reftálico en 3 litros de dimetilformamida se agrega a una
suspensión de 82 g de hidruro sódico al 100 % y 405 ml del
bencilmercaptano en 3 litros de dimetilformamida a -30°C. La

1 mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -20°C y durante
otra hora a 0°C . Se añaden lentamente 6 litros de agua, for-
mándose una suspensión que después se vierte sobre 20 li-
tros de agua, se filtra, se lava bien con agua y se seca a
5 vacío para dar 826 g del éster dimetílico del ácido bencil-
mercaptotereftálico con un punto de fusión de $90-93,5^{\circ}\text{C}$.

C. Se suspenden 50 g del éster dimetílico del ácido
bencilmercaptotereftálico en una solución de 750 ml de meta-
nol a la que se añaden 200 ml de una solución de 15 g de
10 monohidrato de carbonato sódico en 350 ml de agua. La mez-
cla de reacción se somete a reflujo durante 30 minutos, se
enfria y se diluye con 750 ml de agua. El sólido se filtra
y se suspende de nuevo en 375 ml de metanol y 100 ml de la
solución anterior de carbonato sódico, se somete a reflujo
15 durante 30 minutos, se enfria, se añaden 375 ml de agua, se
filtra y la torta húmeda se suspende otra vez en 187 ml de
metanol. Después se agregan los 50 ml restantes de la solu-
ción de carbonato sódico y se repite el proceso de reflujo.
Los filtrados acuosos combinados se acidulan con 50 ml de
20 ácido clorhídrico concentrado, dando un precipitado que se
filtra y se lava con agua y la torta húmeda se disuelve en
acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con
agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar
25 46 g del ácido 3-bencilmercapto-4-carbometoxibenzoico crudo,
que se utiliza sin purificarlo en la Parte D.

D. Se añaden 28 ml de éterato de trifluoruro de boro
a una suspensión de 46 g de ácido 3-bencilmercapto-4-carbo-
metoxibenzoico crudo en 750 ml de tetrahidrofurano anhidro y
7 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita du-
30 rante 3-4 horas a la temperatura ambiente y después se dilu-

1 ye con unos 20 ml. de ácido clorhídrico 2 N y 500 ml de agua.
El producto obtenido se extrae con éter y el extracto etéreo
se lava con agua y con una solución saturada de cloruro só-
dico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad.
5 Por cristalización en acetato de etilo/hexano (1:2) se ob-
tienen 28,6 g de alcohol 3-bencilmercapto-4-carbometoxiben-
cílico, con un punto de fusión de 89,5-92°C.

E. Una solución de 30 g del alcohol 3-bencilmercapto-
4-carbometoxibencílico en 900 ml de cloruro de metileno se
10 agita con 60 g de Florisil (silicato magnésico activado) en
900 ml de cloruro de metileno. A la suspensión así obtenida
se agregan 39 g de clorocromato de piridinio sólido y la
mezcla de reacción negra obtenida se agita durante 3-4 ho-
ras a la temperatura ambiente, se filtra sobre Celite (tie-
15 rra de diatomeas) y se lava con 600 ml de cloruro de meti-
leno. El cloruro de metileno filtrado se agita durante la
noche con una solución de 14 g de hidróxido potásico en
500 ml de agua que elimina todo el color oscuro de la capa
orgánica. Se separa la capa de cloruro de metileno, se lava
20 con 100 ml de ácido clorhídrico 2 N y después con 300 ml
de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a seque-
dad para dar 27,5 g de 3-bencilmercapto-4-carbometoxibenzal-
dehído con un punto de fusión de 91-93°C.

F. A una solución hirviendo de 27,5 g de 3-bencilmer-
25 capto-4-carbometoxibenzaldehído en 250 ml de metanol se aña-
de una solución de 7 g de hidróxido potásico en 24 ml de
agua. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante
3-4 horas y después se agrega agua hasta un volumen de 1 li-
tro. Se añaden 10 ml de ácido acético y la suspensión así
30 obtenida se enfría, se filtra, se lava con agua y se seca

1 al aire para dar 25 g de 3-bencilmercapto-4-carboxibenzal-
dehido, un polvo amarillo con un punto de fusión de 182-
190°C.

5 G. A una solución que contiene 23,2 g de 3-bencilmer-
capto-4-carboxibenzaldehido en 250 ml de cloruro de metileno
se añaden 15 ml de cloruro de tionilo y 0,5 ml de dimetil-
formamida. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante
6-7 horas y después se evapora a sequedad. Por cristaliza-
ción en 100 ml de éter se obtienen 27,0 g de 3-bencilmercap-
10 to-4-clorocarbonilbenzaldehido.

H. Una solución de 10 g de 3-bencilmercapto-4-clorocar-
bonilbenzaldehido en 100 ml de cloruro de metileno se agrega
a 10-15°C, a lo largo de 1 hora, a una solución de 15,0 g
de tricloruro de aluminio anhidro y 6,0 ml de nitrometano
15 en 150 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se
vierte en 300 ml de ácido clorhídrico 2 N enfriado con hielo
y se agita durante 30 minutos. La capa de cloruro de metile-
no se lava con 200 ml de ácido clorhídrico 2 N, dos veces
con 200 ml de agua y dos veces con 200 ml de cloruro sódico
20 saturado. Las capas acuosas se extraen de nuevo dos veces con
100 ml de cloruro de metileno. Se combinan los extractos
en cloruro de metileno, se secan sobre sulfato sódico anhi-
dro y se evaporan a sequedad para dar 8,2 g de producto cru-
do que se suspende en acetato de etilo y se filtra. El fil-
25 trado de acetato de etilo se evapora a sequedad a vacío y el
residuo se disuelve de nuevo en cloruro de metileno y se hace
pasar por 56 g de gel de sílice. Las fracciones que muestran
la presencia del aldehido ciclado se combinan, se concentran
a vacío y se cristalizan en éter para dar 5,5 g de 6,11-
30 dihidrodibenzo(b.e)tiepin-11-on-3-carboxaldehido, con un

1 punto de fusión de 100,5-103°C.

PREPARACION 2

5 A. A 20 ml de benceno se añaden, en atmósfera de nitrógeno, 1,2 g de borohidruro sódico y 6 ml de ácido acético y la mezcla resultante se somete a reflujo durante 15 minutos. Después se enfría a la temperatura ambiente y se añade 1 g de 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-aldehído (I). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, en atmósfera de nitrógeno, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para dar 1 g de 2-hidroximetil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona (II) cruda, p.f. 103-104°C.

10

15 B. Una solución de 1 g del compuesto hidroximetílico crudo anterior en 2 ml de cloruro de tionilo se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de una columna de Florisil (20 g), empleando cloruro de metileno/hexano 1:9 como eluyente, para producir 1 g de 3-clorometil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona (III), p.f. 118-119°C.

20

EJEMPLO 1

25 A una solución de 500 mg de 3-clorometil-6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-ona en 20 ml de dimetilformamida se añade, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 20 mg de sulfato magnésico en 2 ml de agua, seguida de 200 mg de cianuro sódico. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente, se vierte en 200 ml de una solución de cloruro sódico enfriada con hielo y el precipitado

30

1 formado se recoge por filtración. Este material se cristaliza en cloruro de metileno/metanol, se despreja el producto cristalino y las aguas madres se evaporan a sequedad bajo presión reducida para dar 300 mg de 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acetonitrilo (IV) crudo, p.f. 104-106°C.

EJEMPLO 2

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 100 mg de 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acetonitrilo (IV) en 2 ml de una mezcla 1:1 de ácido fosfórico y ácido acético, se enfría y se vierte en agua. El producto se extrae tres veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo y los extractos combinados se lavan con solución de carbonato sódico al 10 %. La fase alcalina se acidula con ácido clorhídrico diluido y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad para dar 50 mg de ácido 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acético (A), p.f. 152-153°C, idéntico a una muestra auténtica.

Se obtienen resultados similares empleando ácido sulfúrico o ácido clorhídrico en lugar del ácido fosfórico en el procedimiento anterior.

EJEMPLO 3

A una mezcla de 3 ml de etilenglicol, 2 ml de agua y 50 mg de hidróxido potásico se añaden 100 mg de 6,11-dihidrodibenzo{b.e}tiepin-11-on-3-acetonitrilo (IV) y la mezcla resultante se agita y se somete a reflujo durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Después se enfría, se añaden 10 ml de agua y la mezcla se filtra a través de Celite (tierra de diatomeas). El filtrado se acidula con ácido clorhídrico diluido y el precipitado formado se recoge por filtra-

1 ción, obteniéndose así 30 mg de ácido 6,11-dihidrodibenzo-
{b.e}tiepin-11-on-3-acético, p.f. 152-153°C, idéntico a una
muestra auténtica.

5 De forma similar, pueden utilizarse en el procedimien-
to anterior otras bases fuertes, v.g. hidróxido sódico y
otros ácidos fuertes, v.g. ácido sulfúrico o ácido fosfóri-
co.

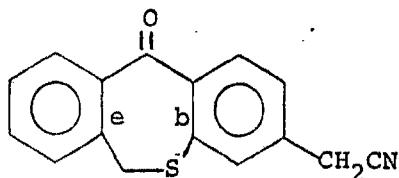
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácido
6,11-dihidrodibenzo(b.e)tiepin-11-on-3-acético que consiste
en hidrolizar un compuesto de fórmula:

15



en condiciones ácidas o básicas.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la hidrólisis se realiza con un ácido fuerte en presencia
de ácido acético.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde
el ácido fuerte es ácido fosfórico.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la hidrólisis se realiza con una base fuerte en un disolven-
te orgánico inerte acuoso, de elevado punto de ebullición,
seguido de acidulación.

30

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde
la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 120 a

1 220°C aproximadamente.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde la base fuerte es un hidróxido metálico alcalino.

5 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde el hidróxido metálico alcalino es hidróxido potásico.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde el disolvente utilizado es etilenglicol acuoso.

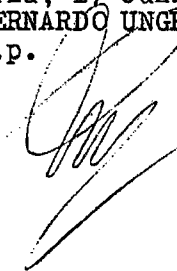
9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

10 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION 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 trece páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 17 Junio 1.977
BERNARDO UNGRIA
P.P.



20

25

30