

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

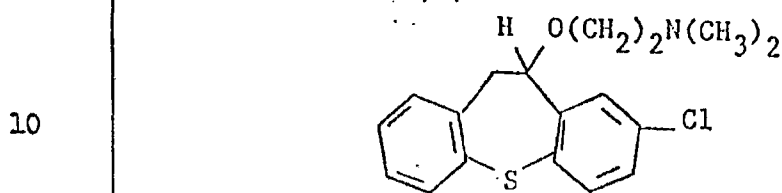
19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	475.769		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			6-Diciembre-1.978		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
860.082	13-12-77	E.U.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHILTIODIBENZOTIEPINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 274)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson, y James Arthur Profitt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-70.405)		

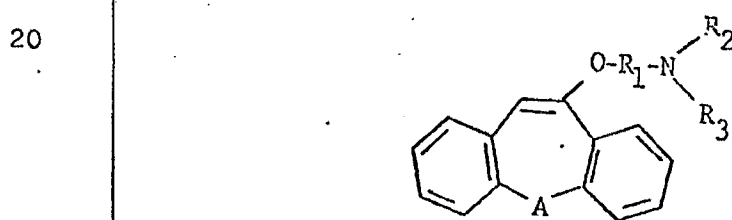
1 La invención se refiere a nuevas aminoalcoholitiodi
 benzotiepinas y compuestos relacionados, y a sus sales de
 adición de ácidos fisiológicamente tolerables que son útiles
 como agentes antidepresivos, analgésicos y anticonvulsivos,
 5 y a composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen
 tal compuesto como ingrediente activo esencial.

Es ya sabido que la Ametoclotepina de fórmula



tiene una actividad depresiva central, por M. Protvia y otros,
 II Farmaco XXI 98 (1966).

15 La Patente Japonesa nº 47-28998, titulada "Un méto
 do de fabricar compuestos tricíclicos que tienen un enlace
 de éter enólico" se refiere a la preparación de compuestos
 representados por la fórmula



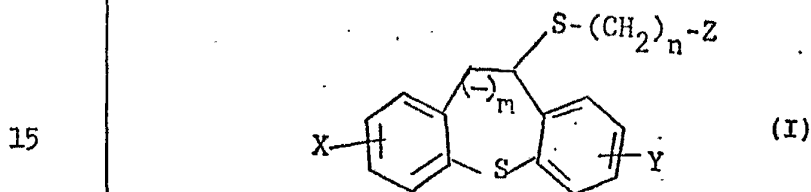
25

19128

1 en la que A es un grupo alcoholimino, un radical oxi, un
 grupo tio o un grupo sulfonilo, R_1 es un grupo alcoholeno,
 R_2 y R_3 representan individualmente un grupo alcoholilo o pue
 5 den estar unidos cíclicamente o bien a través del grupo alco
 hilimina, o no a través de dicho grupo alcoholimina.

Sin embargo, los compuestos de la presente invención
 tienen diferencias importantes con respecto a los compuestos
 antedichos de la técnica anterior. Además, ninguna de las
 anterioridades sugiere la metodología única requerida para
 10 la preparación de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se adaptan
 a la fórmula general



20 donde X e Y son iguales o diferentes y pueden ser individual
 mente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_6 ,
 alcoholilo de C_1-C_6 , alcoholitio de C_1-C_6 , alcoholisulfonilo de
 C_1-C_6 , alcoholisulfinilo de C_1-C_6 , amino o nitro, Z es halóge
 no o $N \begin{smallmatrix} R^1 \\ \text{---} \\ R^2 \end{smallmatrix}$, donde R^1 es hidrógeno, alcoholilo de C_1-C_6 de cade
 na recta o ramificada, ciano, cicloalcoholilo-alcoholilo de C_1-C_6 ,
 25 donde el anillo de cicloalcoholilo contiene de 3 a 6 átomos de
 carbono, fenoxicarbonilo de fórmula $-CO_2-$, alcoxicar

1 bonilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2 a C_6 ,
5 R^2 es alcoholilo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada o ci-
cloalcoholilo-alcoholilo de C_1 a C_6 , donde el anillo de cicloal-
coholilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; y cuando R^1 y
5 R^2 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que
están unidos, el grupo R^1-N-R^2 forma un heterociclo que es
morfolino, piperidino, pirrolidinilo o piperazinilo sustitui-
do en N en el que el sustituyente en N es alcoholilo de C_1 a
 C_6 ; m es el número entero 0 ó 1; y n es un número entero de
10 2 a 4; y una de sus sales de adición de ácido fisiológicamen-
te tolerable.

Los ácidos útiles para preparar las sales de adición
de ácido farmacéuticamente aceptables de la invención inclu-
yen ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhí-
15 drico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y perclórico, así como
ácidos orgánicos tales como ácidos tartárico, cítrico, acéti-
co, succínico, maleico, fumárico y oxálico.

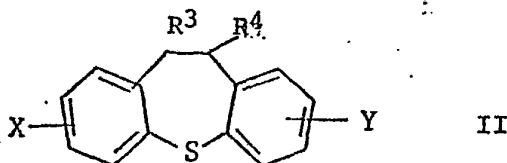
Los compuestos de la invención se preparan por los
métodos que se dan más adelante. Con las excepciones observa-
20 das, X, Y, Z, R^1 , R^2 , m y n son como se han definido antes.

Método a)

Una 10,11-dihidro-10-hidroxi- ó -10-oxo-dibenz[b,f]-
tiepina, de fórmula

25

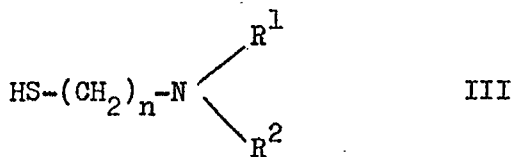
1



5

en la que X e Y son como se ha definido en la fórmula I, y R^3 y R^4 son diferentes y representan individualmente hidrógeno o hidroxilo, o conjuntamente representan oxígeno, se hace reaccionar con aminoalcoholtiol de fórmula

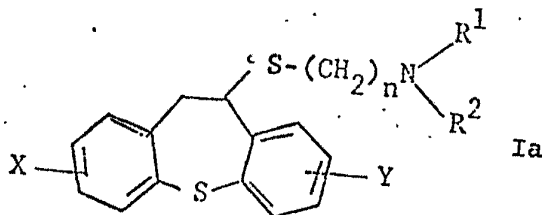
10



15

donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes e individualmente pueden ser un alcohol de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, para producir un compuesto de la invención de fórmula

20

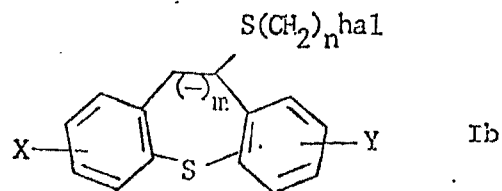


Método b)

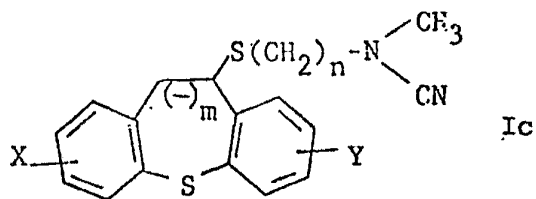
25

Un compuesto preparado según el Método a), en el que R^1 y R^2 son individualmente metilo, puede tratarse con un halogenuro de cianógeno, tal como bromuro de cianógeno, en un disolvente adecuado y un eliminador de ácido, para ob

1 tener una mezcla de un compuesto de la invención, de fórmula



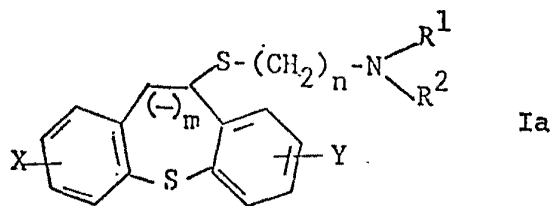
10 y otro compuesto de la invención de fórmula



15 Esta reacción se efectúa a una temperatura desde alrededor de la ambiente hasta la de reflujo. Estos dos compuestos de la invención pueden aislarse y recogerse por cromatografía en columna.

Método c)

20 Un compuesto preparado según el método b) de fórmula Ia puede hacerse reaccionar de modo conocido con una amina adecuada para obtener el correspondiente compuesto de la invención de fórmula



1 en la que R^1 es hidrógeno, alcoholo de C_1 a C_6 de cadena rec
ta o ramificada, cicloalcoholo-alcoholo de C_1 a C_6 , alqueni
lo de C_2 a C_6 o alquinilo de C_1 a C_6 ; R^2 es alcoholo de C_1 a
5 C_6 de cadena recta o ramificada; y cuando R^1 y R^2 se toman
conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
el grupo R^1-N-R^2 forma un heterociclo que es piperazinilo
N-sustituído en N, morfolino, piperidino o pirrolidinilo. Un
método preferido se efectúa con un disolvente de dimetilfor
mamida, un eliminador de ácido tal como bicarbonato de sodio,
10 y un iniciador de reacción tal como yoduro de potasio, a
una temperatura desde la ambiente hasta la temperatura de re
flujo de la mezcla de reacción.

Método d)

15 Un compuesto preparado según el Método a) puede tra
tarse con un cloroformiato, por ej. un cloroformiato de alco
hilo o fenilo, a una temperatura desde 25 a 125°C, en un di
solvente tal como cloruro de metileno, tolueno o benceno, pa
ra dar el correspondiente compuesto de la invención en el
que Z es $N \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$, siendo R^1 alcoxi de C_1 a C_6 o fenoxicarboni-
20 lo.

Método e)

25 Un compuesto preparado según el Método d) se trata
con una base tal como hidróxido de sodio o potasio en un di
solvente tal como agua, etanol o etilenglicol, a una tempera
tura desde la ambiente hasta la de reflujo, o con un medio

1 ácido tal como bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial a una temperatura desde alrededor de la ambiente hasta la de reflujo, para dar el correspondiente compuesto de la invención en el que R^1 es hidrógeno.

5 Método f)

Un compuesto preparado según el Método e) se trata con un halogenuro de alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, un halogenuro de alquínilo de C_2 a C_6 , o halogenuro de cicloalcoholo-alcoholo de C_1 a C_6 , en condiciones normales para tales reacciones, para dar el correspondiente compuesto de la invención en el que R^1 es alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, alquénilo de C_2 a C_6 , alquínilo de C_2 a C_6 o cicloalcoholo-alcoholo de C_1 a C_6 . Un método preferido es efectuar esta sustitución en presencia de un disolvente tal como dimetilformamida, un eliminador de ácidos tal como bicarbonato de sodio, y un iniciador de reacción tal como yoduro de potasio, a la temperatura de reflujo del disolvente.

15 Método g)

20 Un compuesto que incluye un grupo nitro, preparado según cualquiera de los métodos anteriores, puede reducirse por un método convencional para producir el correspondiente compuesto amínico.

25 Como advertirán los expertos en la técnica, las condiciones específicas de reacción de cualquiera de los métodos

1 anteriores dependen y son función de los ingredientes de cada procedimiento.

5 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la depresión en mamíferos, lo que se pone de manifiesto por su capacidad para inhibir la depresión inducida por tetrabenazina en ratones [International Journal of Neuropharmacology 8, 73, (1969)], un ensayo típico para determinar propiedades antidepressivas útiles.

10 Los compuestos de la invención son además útiles como agentes analgésicos por su capacidad para aliviar el dolor en mamíferos, lo que se demuestra en el ensayo de contracciones con fenil-p-quinona en ratones, un ensayo típico de la analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med, 95, 729 (1957)].

15 Los compuestos de la presente invención son además útiles como agentes anticonvulsivos en mamíferos, como se demuestra por el método de L.A. Woodbury y V.D. Davenport en Arch. Int. Pharmacodynam. Vol 92, (1952) en las páginas 97-107.

20 Estos compuestos son útiles, como cualquiera de las tres clases de agentes farmacéuticos antedichos, cuando se administran en una cantidad comprendida entre alrededor de 0,1 y 100 mg por Kg de peso corporal por día.

Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen:

25 11- γ -(dimetilamino)propiltio-2-etilsulfonil-dibenzofiepina;

- 1 11- β -(bromo)etiltio γ -2-metoxi-10,11-dihidrodibenz β ,f γ tiepina;
2-etil-11- β -(metilamino)etiltio γ dibenz β ,f γ tiepina;
11- β -(etilmetilamino)etiltio γ -2-metilsulfinil-dibenz
- 5 β ,f γ tiepina;
11- β -(etilmetilamino)etiltio γ -2-metiltiodibenz β ,f γ tiepi
na;
10,11-dihidro-10- β -(piperidino)etiltio γ dibenz β ,f γ tiepina;
10,11-dihidro-10- γ -(N-metilpiperazino)propiltio γ dibenz
- 10 β ,f γ tiepina;
10,11-dihidro-10- γ -(piperidino)-n-butiltio γ dibenz β ,f γ tiepina;
10- β -(pirrolidino)etiltio γ dibenz β ,f γ tiepina;
3-cloro-11- β -(etilmetilamino)etiltio γ dibenz β ,f γ tiepina;
- 15 11- β -(etilamino)etiltio γ -10,11-dihidro-4-nitrodibenz
 β ,f γ tiepina;
11- β -(etilamino)etiltio γ -3-trifluorometil-dibenz β ,f γ tie
pina;
2-amino-11- β -(etilamino)etiltio γ dibenz β ,f γ tiepina;
- 20 11- β -(etilamino)etiltio γ -3-metoxidibenz β ,f γ tiepina;
11- β -(dietilamino)etiltio γ -2-n-propildibenz β ,f γ tiepina;
11- β -(metilamino)etiltio γ -3-metiltiodibenz β ,f γ tiepina;
8-cloro-10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etiltio γ -2-metil
dibenz β ,f γ tiepina;
- 25 3-fluoro-11- β -(metilamino)etiltio γ dibenz β ,f γ tiepina;

- 1 2-bromo-7-fluoro-11- β -(dimetilamino)etil-tio/dibenz β ,f/ tiepina;
3-etil-11- β -(metilamino)etil-tio/dibenz β ,f/- tiepina;
11- β -(etilamino)etil-tio/4-nitrodibenz β ,f/ tiepina;
2-metil-11- β -(N-metil-N-metoxicarbonilamino)etil-tio/di
5 benz β ,f/ tiepina;
10- β -(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)etil-tio/dibenz β ,f/
tiepina;
10- β -(N-alil-N-metilamino)etil-tio/dibenz β ,f/ tiepina, y
10- β -(N-metil-N-propargilamino)etil-tio/dibenz β ,f/ tiepina.

10 Pueden administrarse cantidades eficaces de los com-
puestos de la invención a un paciente por cualquiera de va-
rios métodos, por ejemplo, por vía oral como en cápsulas o
tabletas, por vía parenteral en forma de soluciones o suspen-
siones estériles, y en algunos casos por vía intravenosa en
15 forma de soluciones estériles. Los productos finales de base
libre, aunque eficaces por sí mismos, pueden formularse y ad-
ministrarse en forma de sus sales de adición de ácidos far-
macéuticamente aceptables, con fines de estabilidad, conve-
niencia de cristalización, mayor solubilidad y similares.

20 Los compuestos activos de la presente invención pue-
den administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyen-
te inerte o con un excipiente comestible, o pueden incluirse
en cápsulas de gelatina, o pueden comprimirse en forma de
tabletas. Para fines de administración terapéutica por vía
25 oral, los compuestos activos de la invención pueden incorpo-

1 rarse a excipientes y usarse en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Estas preparaciones han de contener al menos 0,5% de compuesto activo, pero pueden variarse según la forma particular y puede estar convenientemente entre 4% y alrededor de 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención se preparan de modo que una forma unitaria de dosificación oral contiene entre 1,0 y 300 miligramos de compuesto activo.

15 Las tabletas, píldoras, comprimidos, cápsulas y similares pueden contener también los ingredientes siguientes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotex; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo, o sabor de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un excipiente líquido tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros varios materiales que mo

1 difican la forma física de la unidad de dosificación, por
ejemplo en forma de recubrimientos. Así pues, las tabletas o
píldoras pueden recubrirse con azúcar, gomo laca, u otros
agentes de recubrimiento entéricos. Un jarabe puede contener,
5 además de los compuestos activos, sacarosa como agente edul
corante y ciertos agentes conservadores, tintes, colores y
sabores. Los materiales usados para preparar estas varias
composiciones han de ser farmacéuticamente puros y no tóxi-
cos en las cantidades usadas.

10 Con fines de administración terapéutica parenteral,
los compuestos activos de la invención pueden incorporarse
en una disolución o suspensión. Estas preparaciones han de
contener al menos 0,1% de compuesto activo, pero puede va-
riarse entre 0,5% y alrededor de 30% de su peso. La cantidad
15 de compuesto activo en estas composiciones es tal que se ob
tiene una dosificación adecuada. Las composiciones y prepa-
raciones preferidas según la presente invención se preparan
de modo que una unidad de dosificación parenteral contiene
entre 0,5 y 100 miligramos de compuesto activo.

20 Las soluciones o suspensiones pueden incluir también
los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como
agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polieti
lenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes
sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol benci
25 lico o metil-parabenes; antioxidantes tales como ácido escór

1 bico o bisulfito de sodio; agentes formadores de quelatos
tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales
como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste
de tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La
5 preparación parenteral puede introducirse en ampollas, jeringas
desechables o viales de dosis múltiples hechas de vidrio
o plástico.

Ejemplo 1

10 63 ml de eterato de trifluoruro de boro se añaden a una solución de 20,0 g de 2-cloro-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]tiepina, 21,8 g de clorhidrato de beta-dimetilaminoetanotiol y 218 ml de ácido acético glacial. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y después se deja reposar durante 48 horas. Después,
15 la mezcla se vierte en 1200 ml de una solución de hidróxido de sodio al 10% y la mezcla basificada se somete a extracción con cloruro de metileno. Sucesivamente las fracciones de cloruro de metileno reunidas se lavan con agua, se secan y se filtran, y el producto de filtración se evapora hasta sequedad dejando un aceite rojo. El aceite se somete a cromatografía en columna a través de una columna de gel de sílice/cloruro de metileno, con una mezcla de metanol al 2-4% en cloruro de metileno como eluyente. El producto purificado se
20 convierte en su sal de clorhidrato de 2-cloro-11- β -(dimetilamino)etilid/dibenz[b,f]tiepina.
25

1 Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{18}ClNS_2 \cdot HCl$: C 56,24%; H 4,98%; N 3,64%

Encontrado : C 56,35%; H 5,17%; N 3,47%

Ejemplo 2

5 Una muestra de 10,11-dihidro-10-oxodibenz[b,f]tiepi-
na se trata según el procedimiento operatorio del Ejemplo 1
para dar clorhidrato de 10-beta-(dimetilamino)etiltio[dibenz
b,f]tiepina.

Ejemplo 3

10 A una mezcla de 1,08 g de clorhidrato de beta-dimeti-
laminoetanotiol y 2,5 ml de eterato de trifluoruro de boro
se le añade gota a gota una mezcla de 1,0 g de 2-cloro-10,11-
dihidro-11-hidroxiespirodibenz[b,f]tiepina en 8 ml de ácido
acético glacial. Después de totalizada la adición, la mezcla de
15 reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y
después se deja reposar durante 24 horas. Después, la mezcla
de reacción se vierte en 50 ml de una solución saturada de
carbonato de potasio-hielo, en la que se somete a extracción
con éter. Sucesivamente, los extractos en éter reunidos se
20 lavan con una disolución diluída de carbonato de potasio y
con agua, se secan, se filtran y se evaporan. El aceite resul-
tante se cromatografía a través de gel de sílice/cloruro de
metileno, con eluyente de alcohol metílico al 5% en cloruro
de metileno, y después se convierte en la sal de ácido malei-
25 co, de p. de f. 99-101°C, de maleato de 2-cloro-10,11-dihidro-

1 -11- β -(dimetilamino)etiltilio/dibenz/b,f/teipina.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{20}ClNS_2 \cdot C_4H_4O_4$:

C 56,70%; H 5,19%; N 3,01%

Encontrado: C 56,70%; H 5,29%; N 3,03%

5

Ejemplo 4

Una muestra de 10- β -(dimetilamino)etiltilio/dibenz/b,f/teipina, base libre del Ejemplo 3, se trata según el procedimiento operatorio del Ejemplo 3 para dar clorhidrato de 10,11-dihidro-10- β -(dimetilamino)etiltilio/dibenz/b,f/teipina.

10

Ejemplo 5

Una solución de 1,0 g de 2-cloro-11- β -(dimetilamino)etiltilio/dibenz/b,f/teipina, base libre del Ejemplo 1, en 10 ml de cloruro de metileno, se añade gota a gota a una solución en agitación de 0,5 g de bromuro de cianógeno y 1,0 g de carbonato de potasio en 7 ml de cloruro de metileno. Tras la adición total, la mezcla de reacción se deja reposar, teniendo lugar la reacción completa al cabo de unas cuatro horas. Una vez completada la reacción la mezcla se filtra y el filtrado se evapora dejando un aceite. El aceite se cromatografía a través de una columna de gel de sílice/cloruro de metileno, con cloruro de metileno como eluyente. La fracción deseada se evapora hasta sequedad dejando 2-cloro-11- β -(N-ciano-N-metil)aminoetiltilio/dibenz/b,f/teipina, en forma de un aceite amarillo.

15

20

25

1

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{15}ClN_2S_2$: C 60,23%; H 4,21%; N 7,81%

Encontrado : C 60,62%; H 4,19%; N 7,75%

Ejemplo 6

5

A una solución en agitación de 0,50 g de cloroformiato de fenilo y 0,2 g de bicarbonato de sodio en 20 ml de cloruro de metileno se le añade gota a gota una solución de 0,95 g de 2-cloro-11- β -(dimetilamino)etiltio/dibenz/b,f/ tiepina, base libre del Ejemplo 1, en 10 ml de cloruro de metileno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción, sucesivamente, se agita a 25°C durante 24 horas, se filtra, se diluye con 25 ml de cloruro de metileno, se lava con una solución de hidróxido de sodio al 10%, se lava con agua, se seca y se filtra. El filtrado se evapora dejando un aceite amarillo que se cromatografía a través de una columna de gel de sílice/cloruro de metileno, con cloruro de metileno como eluyente. El producto purificado es el aceite amarillo de 2-cloro-11- β -(N-metil-N-fenoxicarbonilamino)etiltio/dibenz/b,f/ tiepina.

10

15

20

Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{20}ClNO_2S_2$: C 63,49%; H 4,44%; N 3,09%

Encontrado : C 63,76%; H 4,49%; N 2,90%

25

De modo similar, se trata una muestra de 10- β -(dimetilamino)etiltio/dibenz/b,f/ tiepina, base libre del Ejemplo 2, para dar 10- β -(N-metil-N-fenoxicarbonilamino)

1 etiltio/dibenz/b,f/teipina.

Ejemplo 7

5 Una solución de 5,6 g de 2-cloro-11-β-(N-metil-N-fenoxicarbonilamino)etiltio/dibenz/b,f/teipina, Ejemplo 6, 127 ml de etilenglicol y 10,8 g de hidróxido de potasio, se agita a 150-155°C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se vierte sobre 300 ml de agua de hielo y la mezcla acuosa se somete a extracción con una mezcla de éter-tolueno (1:1). Los extractos reunidos, sucesivamente, se lavan bien con agua, se secan y se filtran, y el filtrado se evapora, dejando un aceite naranja. El aceite se convierte en su sal con cloruro de hidrógeno que se recristaliza en una mezcla de metanol-acetona-éter dando el producto, de p. de f. 194-196°C, de clorhidrato de 2-cloro-11-β-(metilamino)etiltio/dibenz/b,f/teipina.

10

15

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}ClNS_2 \cdot HCl$: C 55,13%; H 4,63%; N 3,78%

Encontrado : C 55,28%; H 4,71%; N 3,93%

De modo similar se trata 10-β-(N-metil-N-fenoxicarbonilamino)etiltio/dibenz/b,f/teipina, descrita anteriormente, para dar clorhidrato de 10-β-(metilamino)etiltio/dibenz/b,f/teipina.

20

Ejemplo 8

25 Una solución de 2-cloro-10,11-dihidro-11-β-dimetilamino)etiltio/dibenz/b,f/teipina, base libre del Ejem-

1 plo 3, en 10 ml de cloroformo, se añade gota a gota a una
solución de una cantidad estequiométrica de bromuro de ciano-
2 geno y una cantidad en exceso de carbonato de potasio en 5
3 ml de cloroformo. Tras la adición total, la mezcla de reac-
4 ción se deja reposar durante 10 minutos y después se filtra.
5 El filtrado se concentra hasta sequedad, dejando el produc-
to, 11-(beta-bromoetiltio)-2-cloro-10,11-dihidrodibenz/b,f/7-
tiepina.

Ejemplo 9

10 Una mezcla de cantidades estequiométricas de 2-clo-
ro-11-(beta-bromoetiltio)10,11-dihidrodibenz/b,f/7tiepina,
Ejemplo 8, y N-metilpiperazina, una cantidad en exceso de
bicarbonato de sodio y 1,0 g de yoduro de potasio en 15 ml
de dimetilformamida, se agita a 80°C durante 16 horas. La
15 mezcla se deja enfriar antes de diluirla con agua. La mezcla
bifásica se somete a extracción tres veces con porciones de
100 ml de éter, se reúnen los extractos etéreos y se agitan
vigorosamente con un gran exceso de ácido clorhídrico 2N.
La solución ácida se hace básica, liberando la amina libre
20 que se somete a extracción en benceno. La solución en bence-
no se seca y el benceno se separa bajo vacío, dejando el
producto, 2-cloro-10,11-dihidro-11/beta-(4-metilpiperazinil-
-1-il)etiltio/dibenz/b,f/7tiepina.

25 De modo similar, sustituyendo la N-metilpiperazina
por morfolina se obtiene 2-cloro-10,11-dihidro-11-(beta-mor

1 folinoetiltio)dibenz/b,f/teipina.

Ejemplos 10 y 11

5 Siguiendo el procedimiento operatorio del Ejemplo 2, sustituyendo respectivamente el clorhidrato de beta-dimetilaminoetanotiol por clorhidrato de beta-diisopropilaminoetanotiol y clorhidrato de beta-dietilaminoetanotiol, se obtiene, en el Ejemplo 10, clorhidrato de 10-beta-(diisopropilamino)etiltio/benz/b,f/teipina, y, en el Ejemplo 11, clorhidrato de 10-beta-(dietilamino)etiltio/benz/b,f/teipina.

10

Ejemplo 12

a. Una solución de cantidades estequiométricas de 2-(4-metilsulfonilfeniltio)-bencil-nitrilo e hidróxido de potasio al 85% en una mezcla de alcohol-agua, se agita a 115°C durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se concentra hasta formar un aceite. El aceite se disuelve en agua y la solución acuosa, sucesivamente, se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico diluido de nuevo, dando un aceite. Este aceite se disuelve en cloruro de metileno, y la solución, sucesivamente, se seca, se filtra y se concentra hasta sequedad, dejando el producto, ácido 2-(4-metilsulfonilfeniltio)fenilacético.

15

20

b. Una mezcla de 1,0 g de ácido 2-(4-metilsulfonilfeniltio)fenil-acético y 10 ml de ácido polifosfórico, bajo nitrógeno, se agita a 90-100°C durante 2 horas. La mezcla de

25

- 1 reacción se deja enfriar y después se vierte en 100 ml de una suspensión de agua-hielo. La solución acuosa se basifica con hidróxido de sodio al 20% antes de someterse a extracción con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan y después se evaporan hasta sequedad dejando un aceite.
- 5 El aceite se cromatografía a través de una columna de gel de sílice, con un eluyente de 2% de metanol en cloruro de metileno. La solución cromatografiada se evapora hasta sequedad dando 10,11-dihidro-2-metilsulfonil-11-oxodibenz[*b,f*]tiepina.
- 10
- c. Una solución de cantidades estequiométricas de 10,11-dihidro-2-metilsulfonil-11-oxodibenz[*b,f*]tiepina y clorhidrato de dimetilaminoetanotiol y 15 ml de eterato de trifluoruro de boro en 37 ml de ácido acético glacial, se agita hasta que la reacción es completa. Después, la mezcla de reacción se vierte en 300 ml de una solución fría de hidróxido de sodio, y la solución resultante se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se lavan con agua y se secan, antes de filtrarse. El filtrado se evapora hasta sequedad dejando un aceite que se cromatografía a través de una columna de gel de sílice/cloruro de metileno, con eluyente de metanol (2-4%) en cloruro de metileno. La solución cromatografiada se evapora hasta sequedad dejando 11-[(beta-dimetilamino)etil]tio[*7*]-2-metilsulfonildibenz[*b,f*]tiepina.
- 15
- 20
- 25

1

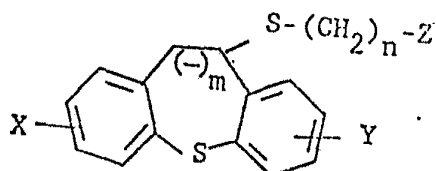
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10


1ª.- Un compuesto de fórmula



15

donde X e Y son iguales o diferentes e individualmente pueden ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C₁ a C₆, alcoholo de C₁ a C₆, alcoholtio de C₁ a C₆, alcoholulfonilo de C₁ a C₆, alcoholulfinilo de C₁ a C₆, amino o nitro; Z es halógeno ó N $\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$, donde R¹ es hidrógeno, alcoholo de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, ciano, cicloalcoholo-alcoholo de C₁ a C₆ donde el anillo de cicloalcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbono, fenoxicarbonilo de fórmula

20

-CO₂-, alcoxycarbonilo de C₁ a C₆, alquenilo de C₂ a C₆, o alquinilo de C₂ a C₆; R² es alcoholo de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada; y cuando R¹ y R² se toman juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, el grupo R¹-N-R² forma un heterociclo que es morfolino, piperidino, pirrolidina

25

1 nilo o piperazinilo sustituido en H en el que el sustituyen
te en N es alcoholo de C₁ a C₆; m es el número entero 0 ó 1;
y n es un número entero de 2 a 4; y una de sus sales de adi
ción de ácido fisiológicamente tolerable.

5 2^a.- El compuesto según la reivindicación 1^a, que es
2-cloro-11- β -(dimetilamino)etiltio/dibenz β ,f/ tiepina y
una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolera
ble.

10 3^a.- El compuesto según la reivindicación 1^a, que
es 10- β -(dimetilamino)etiltio/dibenz β ,f/ tiepina y una
de sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerable.

15 4^a.- El compuesto según la reivindicación 1^a, que
es 2-cloro-10,11-dihidro-11- β -(dimetilamino)etiltio/di-
benz β ,f/ tiepina y una de sus sales de adición de ácido fi-
siológicamente tolerable.

5^a.- El compuesto según la reivindicación 1^a, que
es 10,11-dihidro-10- β (dimetilamino)etiltio/dibenz β ,f/-
tiepina y una de sus sales de adición de ácido fisiológica-
mente tolerable.

20 6^a.- El compuesto según la reivindicación 1^a, que
es 11-(beta-bromoetiltio)-2-cloro-10,11-dihidrobenz β ,f/ tie
pina y una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente
tolerable.

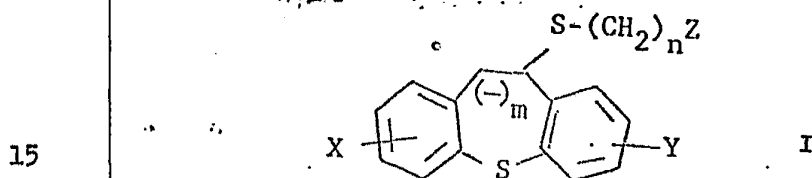
25 7^a.- El compuesto según la reivindicación 1^a, que
es 11- β (dimetilamino)etiltio-2-metilsulfonil/dibenz β ,f/-

1 -tiepina y una de sus sales de adición de ácido fisiológica
mente tolerable.

5 8ª.- El compuesto según la reivindicación 1ª, que
es 10- β -(metilamino)etiltilio/dibenz[b,f]tiepina y una de
sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerable.

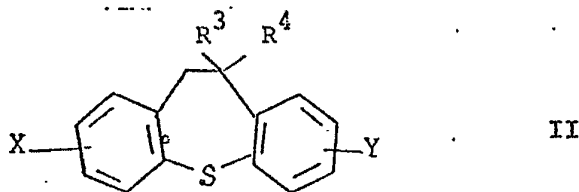
9ª.- Una composición farmacéutica útil para el tra-
tamiento de depresiones, dolores o convulsiones, que compren-
de entre 0,5 y alrededor de 70% en peso de un compuesto se-
gún la reivindicación 1ª, y un excipiente farmacéuticamente
10 aceptable para el mismo.

10ª.- Un procedimiento para preparar aminoalcohol-
tiodibenzotiepinas de fórmula I



en la que X e Y son iguales o diferentes e individualmente
pueden ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de
C₁ a C₆, alcoholo de C₁ a C₆, alcoholtilio de C₁ a C₆, alco-
hilsulfonilo de C₁ a C₆, alcoholisulfonilo de C₁ a C₆; amino
20 o nitro; Z es halógeno ó N $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ R^2 \end{matrix}$, donde R¹ es hidrógeno, al-
coholo de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, ciano, ciclo-
alcoholo-alcoholo de C₁ a C₆ donde el anillo de cicloalcoholo
contiene de 3 a 6 átomos de carbono, fenoxicarbonilo de
fórmula -CO₂-, alcoxicarbonilo de C₁ a C₆, alqueni-
25 lo de C₂ a C₆ o alquinilo de C₂ a C₆; R² es alcoholo de C₁-C₆

1 de cadena recta o ramificada o cicloalcohilo-alcohilo de C_1
 a C_6 donde el anillo de cicloalcohilo contiene de 3 a 6 áto-
 mos de carbono; y cuando R^1 y R^2 se toman juntamente con el
 átomo de nitrógeno al que están unidos, el grupo R^1-N-R^2 for-
 5 ma un heterociclo que es morfolino, piperidino, pirrolidini-
 lo, o piperazinilo sustituido en N en el que el sustituyente
 en N es alcoholo de C_1 a C_6 ; m es el número entero 0 ó 1; y
 n es un número entero de 2 a 4; y una de sus sales de ani-
 ción de ácido fisiológicamente tolerable, que comprende: a)
 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula



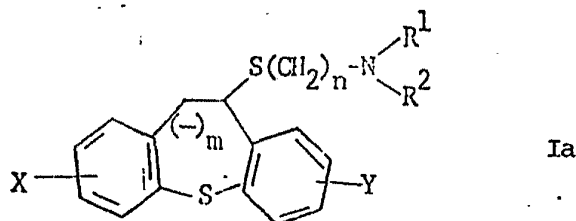
15 donde X e Y son como se han definido en la fórmula I y R^3 y
 R^4 son diferentes e individualmente son hidrógeno o hidroxilo,
 ó R^3 y R^4 juntos son oxígeno, con aminoalcoholtiol de fórmu-
 la



donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes e individualmente pue-
 den ser un alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada,
 en presencia de un catalizador/agente deshidratante y un di-
 25 solvente para producir un compuesto de fórmula

1

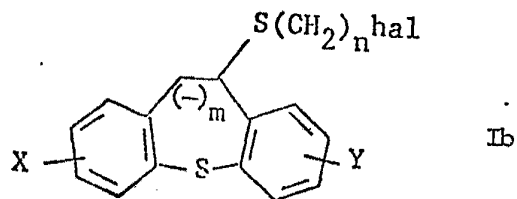
5



10

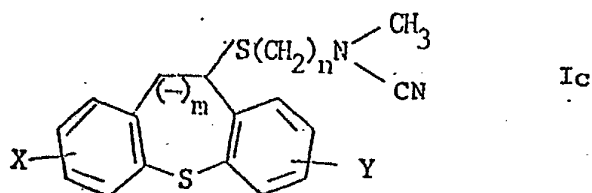
y b) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia, en que R^1 y R^2 son individualmente metilo, con halogenuro de cianógeno, para obtener una mezcla de un compuesto de fórmula

15



y otro compuesto de fórmula

20

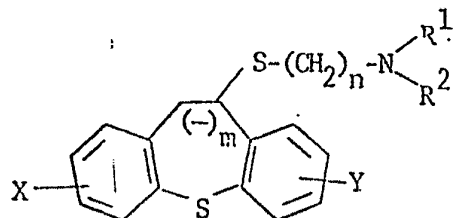


25

donde X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I y hal es halógeno, y aislar cada uno de los dos compuestos, y c) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ib de modo conocido con una amina cíclica o no cíclica apropiada, para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula

1

la



Ia

5

10

15

20

25

donde X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I, y R^1 es hidrógeno, alcoholo inferior de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo-alcoholo de C_1 a C_6 , alquenoilo de C_2 a C_6 o alquinoilo de C_2 a C_6 ; R^2 es alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada; y cuando R^1 y R^2 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, el grupo R^1-N-R^2 forma un heterociclo que es piperazinilo sustituido, en N, morfolino, piperidino o pirrolidinilo, y d) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia, donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes e individualmente son un alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, y X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I, con un cloroformiato de alcoholo de C_1 a C_6 o fenilo, para obtener un compuesto de fórmula Ia en la que R^1 es alcoxi de C_1 a C_6 o fenoxicarbonilo y R^2 , X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I, y e) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia, donde X, Y, m y n son como se han definido en la fórmula I, R^1 es alcoxi de C_1 a C_6 o fenoxicarbonilo, y R^2 es un alcoholo de C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, con un medio básico o ácido para obtener un compues

1 to de fórmula Ia en el que X, Y, m y n son como se han defi
nido en la fórmula I, R² es como se ha definido anteriormen
te y R¹ es hidrógeno, y f) opcionalmente hacer reaccionar
5 un compuesto de fórmula Ia, donde X, Y, m y n son como se han
definido en la fórmula I, R¹ es hidrógeno y R² es alcoholo
de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, con un halogenuro
de alcoholo de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, haloge
nuro de alqueno de C₂ a C₆, halogenuro de alquino de C₂
a C₆ o halogenuro de cicloalcoholo-alcoholo de C₁ a C₆, para
10 obtener un compuesto de fórmula Ia en que X, Y, m y n son
como se han definido en la fórmula I, R¹ es alcoholo de C₁
a C₆ de cadena recta o ramificada, alqueno de C₂ a C₆, al
quino de C₂ a C₆ o cicloalcoholo-alcoholo de C₁ a C₆. y
R² es alcoholo de C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada; y
15 g) opcionalmente reducir un compuesto de fórmula I en el que
X, Y, Z, m y n son como se han definido en la reivindicación
1ª, con la excepción de que X ó Y, o ambos han de ser nitro,
para efectuar la conversión del grupo nitro en un grupo ami
no.

20 11ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOALCOHIL
TIODIBENZOTIEPINAS".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,
y con los fines que se han especificado.

25

19128

1

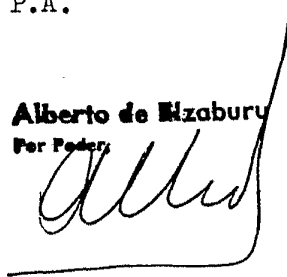
Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29.DIC.1978

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Per Fedor



10

15

20

25