



405424

405424

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE 377.984 del 25-3-70

F. P. 19-11-74

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 3,4-chome, Dosho-machi, Hagashi-ku,  
Osaka-shi, JAPON.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE COMPUESTOS TRIHETEROCICLICOS".

Prioridad: Patentes japonesas n.º 24219/69 del 29-3-69  
" " 7509/70 " 27-1-70  
" " 10495/70 " 5-2-70

M/S

405424 - 1



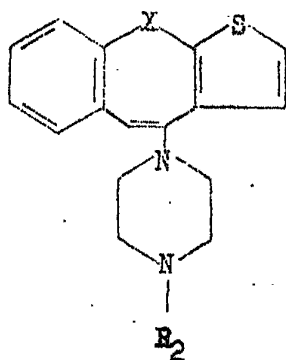
1

El presente invento se refiere a nuevos compuestos triheterocíclicos que poseen actividades psicotrónica y neurotrónica y a los procedimientos para la preparación de los mismos.

5

Dichos compuestos triheterocíclicos están representados por la fórmula general

10



15

donde X es tio o metileno; R<sub>2</sub> es alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, butilo), hidroxialquilo inferior (v.g. 2-hidroxi-*n*-propilo, 3-hidroxi-*n*-propilo), alcanoil(inferior)oxialquilo inferior (v.g. acetiloximetilo, acetiloxietilo), alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior (v.g. metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo,  $\alpha$ -metil-2-metoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo).

20

25

En la definición anterior, el término "inferior" utilizado en relación con la porción alcano, que puede ser lineal o ramificada, significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos específicos de los compuestos (1) citaremos los siguientes:

30

4-(10E-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-il)-1-piperazinalcanolinferior  
tal como



- 1 4-(10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-il)-1-piperazin-  
metanol,  
4-(10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-il)-1-piperazin-  
etanol,
- 5 4-(10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-il)-1-piperazin-  
propanol y  
4-(10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-il)-1-piperazin-  
α-metiletanol;
- 10 4-(4-alquil(inferior)-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-b]tiofeno tal como  
4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-  
tiofeno,  
4-(4-etil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]  
tiofeno y
- 15 4-(4-propil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-  
tiofeno;  
4-(4-alcóxi(inferior)carbonilalquil(inferior)-1-piperazi-  
nil)-10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno, tal como  
4-(4-metoxicarbonilmetil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ci-  
clohepta[1,2-b]tiofeno,
- 20 4-(4-etoxicarbonilmetil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-b]tiofeno y  
4-(4-etoxicarboniletil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclo-  
hepta[1,2-b]tiofeno;
- 25 4-(4-alcanoil(inferior)oxialquil(inferior)-1-piperazinil)-  
10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno tal como  
4-(4-acetoximetil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclohepta-  
[1,2-b]tiofeno,  
4-(4-acetoxietil-1-piperazinil)-10H-benzo[5,6]ciclohepta
- 30 [1,2-b]tiofeno,

405424



- 1 4-(4-propioniloxietil-1-piperazinil)-1OH-benzo/5,6/ciclo-  
hepta/1,2-b/7tíofeno,  
4-(1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepina;  
4-(tieno/2,3/ 1/ benzotiepin-4-il)-1-piperazinalcanol in-  
5 ferior, tal como  
4-(tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepin-4-il)-1-piperazinmetanol,  
4-(tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepin-4-il)-1-piperazinetanol,  
4-(tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepin-4-il)-1-piperazinpropanol y  
4-(tieno/2,3-b/benzotiepin-4-il)-1-piperazin- $\alpha$ -metiletanol;  
10 4-(4-alquil(inferior)-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/ benzo-  
tiepina tal como  
4-(4-metil-1-piperazinil)tieno/2,3/ 1/ benzotiepina,  
4-(4-propil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepina;  
4-(4-alcoxi(inferior)carbonilalquil(inferior)-1-piperazi-  
15 nil)-tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepina, tal como  
4-(4-metoxicarboniletíl-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/ benzo-  
tiepina,  
4-(4-etoxicarbonilmetil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/ ben-  
zotiepina; y  
20 4-(4-alcanoil(inferior)oxialquil(inferior)-1-piperazinil)-  
tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepina, tal como  
4-(4-acetoximetil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/-benzotie-  
pina,  
4-(4-acetoxietil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepi-  
25 na y  
4-(4-propioniloxietil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/-benzo-  
tiepina.

30 Se ha encontrado que los compuestos (I") y  
sus sales farmacéuticamente aceptables (es decir, sales de  
adición con ácidos) normal y característicamente presentan

405424



1 acciones psicotrópicas y neurotrópicas, tales como una im-  
portante acción tranquilizante, acción antiemética y acción  
espasmodítica, presentando actividad de prolongación del pe-  
riodo de sueño, actividad antagonista de la apomorfina y  
5 actividad inhibitoria de la respuesta condicionada de evi-  
tación, actividad de antagonismo de metanfetamina, activi-  
dad de antagonismo de adrenalina y actividad de antagonis-  
mo de histamina, de las cuales es especialmente notable la  
acción tranquilizante.

10 Por consiguiente, una característica básica  
del presente invento es proporcionar los compuestos (I<sup>n</sup>)  
y sus sales.

De acuerdo con un aspecto del invento, pro-  
porcionamos los compuestos (I<sup>n</sup>) y sus sales que poseen ac-  
15 tividades psicotrópica y neurotrópica. De acuerdo con otro  
aspecto del invento, proporcionamos los compuestos (I<sup>n</sup>)  
y sus sales útiles como agentes psicotrópicos y neurotrópi-  
cos, tales como tranquilizantes.

20 De acuerdo con otro aspecto más del invento,  
proporcionamos procedimientos para la preparación de los  
compuestos (I<sup>n</sup>) y sus sales. Estos y otros aspectos del in-  
vento resultarán evidentes a los expertos en la técnica a  
los que se dirige el presente invento, de la lectura de las  
siguientes descripciones.

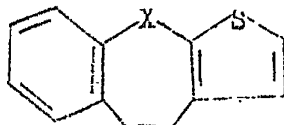
25 De acuerdo con el invento, proporcionamos un  
procedimiento para la preparación del compuesto de fórmu-  
la general:

30 -----  
-----  
-----

405424 - 1



1



(I'')

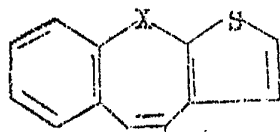
5

R<sub>2</sub>

donde X es tio o metileno; y R<sub>2</sub> es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcanoil(inferior)oxialquilo inferior o alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior, cuyo procedimiento comprende la interacción del compuesto de fórmula:

10

15

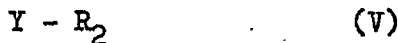


(IV)

H

20

donde X tiene el significado dado anteriormente, con un reactivo seleccionado entre los grupos de reactivo N-sustituyente de fórmula



25

donde Y es un resto ácido y R<sub>2</sub> tiene el significado dado anteriormente y 1,2-epoxialcano inferior (VI), en presencia de un agente básico de condensación, teniendo en cuenta que en el caso de emplear como reactivo un 1,2-epoxialcano inferior, se obtiene el compuesto de fórmula general (I''), donde R<sub>2</sub> es hidroxialquilo inferior.

30

405424



1                   En el agente N-sustituyente (V), como resto  
ácido adecuado para Y se pueden mencionar, por ejemplo,  
halógeno, (v.g. cloro, bromo, yodo), un resto ácido sulfú-  
rico o un resto ácido sulfónico (v.g. metanosulfoniloxi,  
5                   toluensulfoniloxi) y similares.

                  Como 1,2-epoxialcano adecuado, podemos men-  
cionar, por ejemplo, 1,2-epoxietano, 1,2-epoxipropano. Co-  
mo alquilo inferior adecuado para R<sub>2</sub>, podemos mencionar,  
por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.; como hidroxial-  
10                  quilo inferior adecuado para R<sub>2</sub>, podemos mencionar, por  
ejemplo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.; como alcanoil  
(inferior)-oxialquilo inferior para R<sub>2</sub>, podemos mencionar,  
por ejemplo, acetoximetilo, acetoxietilo, acetoxipropilo,  
etc.; y como alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior ade-  
15                  cuado para R<sub>2</sub>, podemos mencionar, por ejemplo, metoxicar-  
boniletilo, metoxicarbonilpropilo, etoxicarboniletilo, eto-  
xicarbonilpropilo y similares.

                  La reacción se lleva a cabo en un agente bá-  
sico de condensación. Como agente básico de condensación  
20                  adecuado empleado en esta reacción podemos mencionar, por  
ejemplo, un carbonato (v.g. carbonato potásico, carbonato  
sódico), una amina orgánica terciaria (v.g. piridina, trie-  
tilamina, dimetilanilina) y similares. Preferentemente, la  
reacción se efectúa en un disolvente como metanol, etanol,  
25                  acetato de etilo, éter, benceno, acetona, dimetilformami-  
da, dimetilsulfóxido, etc. y otro disolvente inerte. La  
temperatura de reacción varía con el tipo de compuesto de  
partida (IV) el reactivo N-sustituyente (V), el 1,2-epoxial-  
cano-inferior (VI), el agente básico de condensación y el  
30                  disolvente empleado en la práctica y normalmente la reac-

405424 - 1



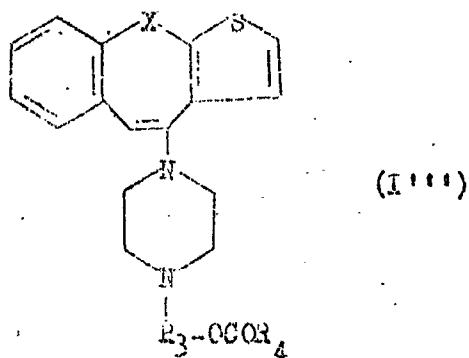
1

ción se efectúa calentando alrededor del punto de ebullición del disolvente utilizado.

5

De acuerdo con otro aspecto del invento, proporcionamos un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general:

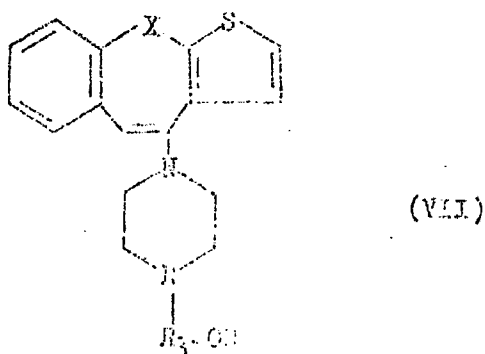
10



15

donde X es tio o metileno;  $R_3$  es alquileno inferior y  $R_4$  es alquilo inferior, cuyo procedimiento comprende la interacción del compuesto de fórmula:

20



25

donde X y  $R_3$  tienen el significado dado anteriormente, con un ácido carboxílico alifático de fórmula:



donde  $R_4$  tiene el significado dado anteriormente, o su derivado reactivo en el grupo carboxilo.

30

Como alquileno inferior adecuado para  $R_3$ , podemos mencionar, por ejemplo, etileno, propileno, etc. Co-

405424 -1



1 mo alquilo inferior adecuado para R<sub>4</sub>, podemos mencionar,  
por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc. Como derivado  
reactivo adecuado en el grupo carboxilo del ácido carboxí-  
lico alifático (VIII), podemos mencionar, por ejemplo, el  
5 éster del ácido, el haluro de ácido, la azida de ácido, el  
anhídrido de ácido, la amida y similares.

La reacción se efectúa tratando el compues-  
to (VII) con un ácido carboxílico alifático (VIII) o su  
derivado reactivo en el grupo carboxilo. La reacción se  
10 lleva a cabo preferentemente en un agente básico de conden-  
sación, como carbonato alcalino (v.g. carbonato sódico,  
carbonato potásico), bicarbonato alcalino (v.g. bicarbona-  
to sódico, bicarbonato potásico), amina orgánica terciaria  
(v.g. piridina, trietilamina, picolina) cuando se em-  
15 plea como reactivo el derivado reactivo en el grupo carbo-  
xilo del ácido carboxílico alifático (VIII); y la reacción  
se efectúa preferiblemente en presencia de un agente de  
condensación como N,N'-d ciclohexilcarbo-di-imida, N-ci-  
clohexil-N'-morfolinoetilcarbo-di-imida, N-ciclohexil-N'-  
20 (4-dietilaminociclohexil)-carbo-di-imida y similares, cuan-  
do se emplea como reactivo el ácido carboxílico alifático  
(VIII). Normalmente la reacción se efectúa en un disolven-  
te inerte como benceno, tolueno, éter, metanol, etanol,  
dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La temperatura de  
25 reacción depende del tipo de compuesto de partida (VII),  
del ácido carboxílico alifático (VIII), del derivado reac-  
tivo en el grupo carboxilo del ácido carboxílico alifáti-  
co (VIII), del agente de condensación y del disolvente em-  
pleado en la práctica.

30 Cuando se desea, los compuestos (I'') así pre-

405424-



1 parados pueden ser convertidos en sus sales farmacéutica-  
mente aceptables, por ejemplo las sales de adición con  
ácidos, por un método convencional. Como sales adecuadas  
de los compuestos (I") podemos mencionar, por ejemplo,  
5 las sales de adición con ácidos minerales (v.g. hidroclo-  
ruro, sulfato, nitrato, fosfato) y las sales de adición  
con ácidos orgánicos (v.g. acetato, propionato, succina-  
to, exalato, maleato, tartrato, fumarato, citrato, picra-  
to).

10 Como ya se ha dicho, los compuestos (I") y  
sus sales presentan actividad psicotrópica y neurotrópi-  
ca, por ejemplo actividad depresora del sistema nervioso  
central, actividad antihistamínica, actividad analgésica,  
actividad antiemética y actividad espasmolítica. A conti-  
15 nuación damos algunos de los resultados de los ensayos  
mediante los cuales se ponen en evidencia dichas activida-  
des.

Ensayo 1

Prolongación del período de sueño:

20 Unos grupos de ratones macho de la variedad  
ICR-JCL, constituido cada grupo por 12 animales, recibie-  
ron una solución acuosa o suspensión al 0,5 % en CMC del  
compuesto de ensayo, por vía subcutánea. Treinta minutos  
después, se administró a cada animal intraperitonealmente  
25 90 mg/kg de metilhexabital sódico. Se midió la duración  
del sueño y se calculó el valor DE<sub>50</sub> por el método  
Litchfield-Wilcoxon, tomando como 100 % una prolongación  
del triple en comparación con el control. Los resultados  
se encuentran en la Tabla I.

405424



TABLA I

	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
1	4-(metil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ /17-benzotiepina	0,16
5	4-(tieno/2,3-b/ /17-benzotiepin-4-il)-1-piperazinetanol	0,25
	4-(4-metil-1-piperazinil)-1OH-benzo/5,6/ ciclohepta/1,2-b/-tiofeno	0,1
	4-(1OH-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/-tiofen-4-il)-1-piperazinetanol	0,26
	Clopromazina	0,94

Ensayo 2

Ensayo de antagonismo a la apomorfina en ratas:

Unos grupos de ratas macho de la variedad SD-JCL, constituido cada grupo por 10 animales, recibio una solución acuosa o una suspensión al 0,5 % en CMC del compuesto de ensayo, por vía oral. Noventa minutos después de recibir una dosis del compuesto de ensayo bajo investigación, cada rata recibio una inyección intravenosa de 1,25 mg/kg de hidrocloreuro de apomorfina y al cabo de 10, 20 y 30 minutos después, los animales fueron observados por un observador durante varios minutos. La ausencia de los movimientos crecientes, típicos después de la inyección de apomorfina, se interpretaba como un efecto del compuesto de ensayo (efecto positivo). Se calculó el valor DE<sub>50</sub> a partir de la media positiva por ciento a cada nivel de dosis, por el método de Litchfield-Wilcoxon.

TABLA II

	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
	4-(4-metil-1-piperazinil)benzotieno/2,3-b/ /17-tiepina	23,8
30	4-(tieno/2,3-b/ /17benzotiepin-4-il)-1-piperaziletanol	10

405424



TABLA II (continuación)

1	4-(4-metil-1-piperazinil)-1OH-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofeno	33,5
	4-(1OH-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofen-4-il)-1-piperazinetanol	11,2
5	Clorpromazina	24,0

Ensayo 3

Toxicidad aguda:

El compuesto de ensayo fue administrado subcutáneamente a unos grupos de ratones macho de la variedad dd, constituido cada grupo por diez animales. Se registró el número de muertes durante 3 días después de la administración y se calculó el valor DE<sub>50</sub> por el método de Litchfield-Wilcoxon.

Los resultados se encuentran en la Tabla

III.

TABLA III

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
4-(4-metil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/1-benzotiepina	76
4-(4-metil-1-piperazinil)-1OH-benzo/5,6-ciclohepta/1,2-b/tiofeno	41,5
4-(1OH-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofen-4-il)-1-piperazinetanol	39,5
Clorpromazina	18

Ensayo 4

Depresión de la respuesta condicionada de evitación:

Como animales de ensayo se utilizaron unas ratas macho de la variedad SD-JGL, condicionadas de forma que producian más del 90 % de respuestas. Se administró a las ratas el compuesto de ensayo por vía oral y recibieron como estímulo condicionado un ruido blanco y como estímulo



405424

1 no condicionado un choque eléctrico. Se observó la respues-  
 ta de evitación condicionada a intervalos de 30 a 60 minu-  
 tos después de la administración y se comparó con el con-  
 5 trol realizado con los mismos animales el día anterior pa-  
 ra calcular el grado de depresión, a partir del cual se  
 determinó el valor DE<sub>50</sub> representando el grado de depre-  
 sión medio para cada nivel de dosis.

Los resultados se encuentran en la Tabla  
 IV.

TABLA IV

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
4-(4-metil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ /1/-benzotiepina	1 a 2
Clorpromazina	4,3

Ensayo 5

Dosis letal mínima para rata:

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DML (mg/kg)</u>
4-(4-metil-1-piperazinil)tieno/2,3/ /1/-benzotiepina	65 a 125
Clorpromazina	125 a 250

20 Aunque los compuestos (I<sup>n</sup>) generalmente dan  
 las actividades útiles mencionadas, son especialmente po-  
 tentes los siguientes compuestos: 4-(4-metil-1-piperazinil)  
 tieno/2,3-b/ /1/-benzotiepina, 4-(tieno/2,3-b/ /1/-benzo-  
 25 tiepin-4-il)-1-piperazinetanol, 4-(4-metil-1-piperazinil)-  
 10H-benzo/5,6-ciclohepta/1,2/tiofeno, 4-(10H-benzo/5,6/ci-  
 clohepta/1,2-b/-benzotiofen-4-il)-1-piperazinetanol, 4-(4-  
 acetoxipropil-1-piperazinil)10H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2/-  
 30 tiofeno, 4-(4-acetoxietil-1-piperazinil)tieno /2,3-b/ /1/  
 benzotiepina, etc.



1                   Debido a la posesión de dichas actividades,  
los compuestos (I") y sus sales no tóxicas son útiles co-  
mo importantes tranquilizantes.

5                   Los compuestos (I") y sus sales no tóxicas  
pueden ser administrados por los métodos convencionales,  
los tipos convencionales de unidades de dosificación o con  
los vehículos farmacéuticos convencionales, para producir  
un efecto tranquilizante en los seres humanos.

10                   Así, pueden ser utilizados en forma de pre-  
paraciones farmacéuticas, que los contienen en mezcla con  
materia orgánica o inorgánica utilizada como vehículo far-  
macéutico, adecuada para aplicación enteral o parenteral.  
Es especialmente ventajosa la administración por vía oral  
mediante el uso de tabletas, cápsulas o en forma líquida.  
15                   como suspensiones, soluciones o emulsiones. Cuando se con-  
figuran en tabletas, pueden emplearse los agentes agluti-  
nantes y desintegrantes utilizados en las unidades de do-  
sificación terapéuticas. Como ilustrativos de los agentes  
aglutinantes podemos mencionar la glucosa, lactosa, goma  
20                   arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato  
magnésico y talco. Como ilustrativos de agentes desinte-  
grantes podemos mencionar el almidón de maíz, queratina,  
sílice coloidal y almidón de patata. Cuando se administran  
como líquidos, pueden utilizarse los vehículos líquidos  
25                   convencionales.

30                   La dosis unidad o cantidad terapéuticamente  
efectiva de los compuestos (I") y de sus sales no tóxicas  
para los seres humanos puede variar entre amplios límites,  
por ejemplo entre 0,1 mg y 50 mg aproximadamente. El lími-  
te superior está regido solamente por el grado de efecto



1 deseado y por consideraciones económicas. Para la adminis-  
 5 tración oral, es preferible emplear alrededor de 1 mg a  
 10 mg del agente terapéutico por dosis unidad. Los experi-  
 5 aproximadamente, administradas por vía oral cuatro veces  
 al día cuando sea necesario, proporcionan una dosis dia-  
 10 ria preferida. Naturalmente, la dosis del agente terapéu-  
 tico particular empleado puede variar considerablemente,  
 por ejemplo con la edad del paciente y con el grado de  
 efecto terapéutico deseado. Cada forma de dosis unidad de  
 los nuevos compuestos terapéuticos puede contener alrede-  
 15 dor de 5 a 95 % de los nuevos agentes terapéuticos, sobre  
 el peso de la composición total, siendo el resto los vehí-  
 culos farmacéuticos convencionales. Por el término "vehí-  
 culo farmacéutico" se entienden los materiales no tera-  
 péuticos utilizados convencionalmente con las dosis uni-  
 dad e incluyen los rellenos, diluyentes, aglutinantes, lu-  
 20 bricantes, agentes desintegrantes y disolventes. Natural-  
 mente, es posible administrar los nuevos productos tera-  
 péuticos, es decir los compuestos puros, sin utilizar un  
 vehículo farmacéutico.

Las realizaciones prácticas y actualmente  
 preferidas de este invento están mostradas ilustrativa-  
 25 mente en los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

A una solución de 11,0 g de 4-(1-piperazi-  
 30 nil)-10H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]tiofeno en un disol-  
 vente mixto formado por 200 cc de etanol absoluto y 10 cc  
 de dimetilformamida absoluta, se agregan 6,4 g de 2-bro-  
 moetanol y posteriormente 1,2 g de trietilamina y después

405424



1 la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Una vez  
completada la reacción, la mezcla de reacción se vierte so-  
bre agua. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo.  
La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y  
5 se evapora dando 10,7 g de un aceite parduzco viscoso. Este  
aceite se cromatografía sobre alúmina utilizando acetato de  
etilo como desarrollador y el efluente se evapora para dar  
7,3 g de producto cristalizado. Este se recristaliza en  
etanol dando unas agujas amarillentas pálidas de 4-(1OH-  
10 benzo- $\langle$ 5,6 $\rangle$ ciclohepta $\langle$ 1,2-b $\rangle$ tiofen-4-il -1-piperazinetanol,  
p.f. 127-130°C.

Análisis para  $C_{19}H_{22}ON_2S$ :

Calculado: C, 69,90; H, 6,79; N, 8,58; S, 9,82

Encontrado: C, 69,88; H, 7,16; N, 8,40; S, 9,60.

15

EJEMPLO 2

A una solución de 0,75 g de 4-(1-piperazinil)tieno-  
 $\langle$ 2,3-b $\rangle$   $\langle$ 1 $\rangle$ benzotiepina en etanol absoluto, se añaden 0,3 g  
de carbonato potásico pulverizado y 0,3 g de 2-bromoetanol.  
La mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas. El disol-  
vente se separa por evaporación. El residuo se cromatogra-  
fía en columna con alúmina, utilizando acetato de etilo co-  
mo desarrollador. El efluente se evapora a sequedad dando  
20 0,4 g de un aceite de 4-(tieno $\langle$ 2,3-b $\rangle$   $\langle$ 1 $\rangle$ benzotiepin-4-il)-  
1-piperazinetanol.

25

Esta sustancia oleosa se convierte por medios con-  
vencionales en el correspondiente maleato que se recristali-  
za en etanol seco dando el maleato en forma de cristales,  
p.f. 180-181°C.

Análisis para  $C_{18}H_{20}ON_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$

30

Calculado: C, 57,37; H, 5,25; N, 6,08; S, 13,92.

405424



1812

1           Encontrado: C, 57,26; H, 5,13; N, 6,15; S, 13,75.

Otros compuestos que se preparan de forma práctica-  
mente igual a la descrita son los siguientes:

5           4-(4-metil-1-piperazinil)-tieno/2,3-b/ 1/benzotiepina,  
p.f. 145-146,5°C,

4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/-  
tiofeno, p.f. 138-139°C,

4-(4-acetoxietil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/ benzotiepi-  
na, p.f. 143-144°C,

10           4-(4-acetoxietil-1-piperazinil)-10H-benzo/5,6/ciclohepta-  
/1,2-b/tiofeno, p.f. 126-129°C,

4-(tieno/2,3-b/ 1/benzotiepin-4-il)-1-piperazinpropanol,  
p.f. 95-97°C,

15           4-(4-etoxicarbonilmetil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/benzo-  
tiepina, p.f. 127-128,5°C,

4-(10H-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofen-4-il -1-piperazin-  
etanol, p.f. 128-130°C.

EJEMPLO 3

20           A una solución de 1,0 g de 4-(1-piperazinil)-tieno  
/2,3-b/ 1/benzotiepina en 20 cc de etanol se añade un ex-  
ceso de una solución de óxido de etileno en etanol, enfrian-  
do a 0°C. La mezcla se cierra herméticamente y se agita du-  
rante 24 horas a la temperatura ambiente. Se evapora la mez-  
cla de reacción y el residuo oleoso se cromatografía sobre  
25           alúmina utilizando acetato de etilo como desarrollador. El  
efluente se evapora dando 0,5 g de un aceite de 4-(tieno  
/2,3-b/ 1/ benzotiepin-4-il)-1-piperazinetanol.

30           Esta sustancia oleosa se convierte por medios con-  
vencionales en el correspondiente maleato, que se recrista-  
liza en etanol dando el maleato en forma de cristales in-

405424



1 coloros, p.f. 180-181°C.

El siguiente compuesto se prepara de forma prácticamente igual a la descrita anteriormente.

5 4-(1OH-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiepin)-1-piperazinetanol, p.f. 128-130°C.

EJEMPLO 4

10 A una solución de 0,5 g de 4-(tieno/2,3-b/ 1/benzotiepin-4-il)-1-piperazinetanol y 0,74 g de trietilamina en 10 cc de cloroformo absoluto, se añade gota a gota una solución de 0,23 g de cloruro de acetilo en 5 cc de cloroformo absoluto, enfriando con hielo. La mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se evapora la mezcla de reacción a sequedad y se agrega agua de hielo al residuo. La solución acuosa se extrae con éter y la capa etérea se lava con agua varias veces. El éter se separa por destilación y el residuo se cristaliza inmediatamente. Los cristales se recrystalizan en etanol al 95 % dando 0,3 g de agujas amarillentas de 4-(4-acetoxietil-1-piperazinil)tieno/2,3-b/ 1/benzotiepina, p.f. 143-144°C.

Análisis para  $C_{20}H_{21}N_2O_2S_2 \cdot 1/3H_2O$

Calculado: C, 61,35; H, 5,58; N, 7,16; S, 16,38

Encontrado: C, 61,26; H, 5,89; N, 6,95; S, 16,32

EJEMPLO 5

25 A una solución de 0,9 g de 4-(1OH-benzo/5,6/ciclohepta/1,2-b/tiofen-4-il)-1-piperazinetanol en 30 cc de cloroformo absoluto se añaden 1,4 g de trietilamina y 0,45 g de cloruro de acetilo, enfriando con hielo. La mezcla se deja enfriar con hielo, sometida a agitación, durante 1 hora y después se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente.

30



405424

1 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se  
lava con agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo  
se cromatografía sobre alúmina utilizando acetato de etilo  
5 acetato de etilo, obteniéndose 0,6 g de gránulos amarillo-  
naranja de 4-(4-acetoxietil-1-piperazinil)-1OH-benzo[5,6]  
ciclohepta[1,2-b]tiofeno, p.f. 126-129°C.

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

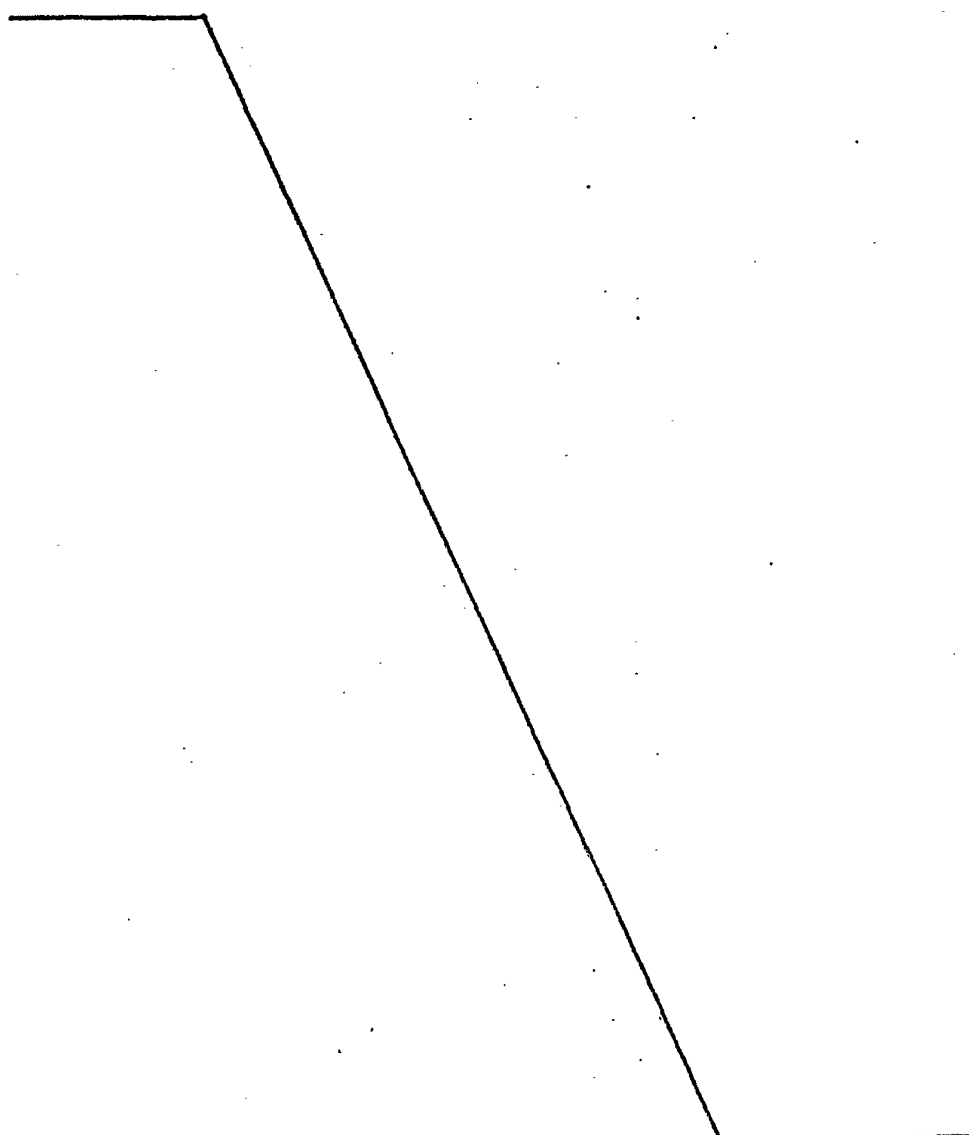
10

15

20

25

30

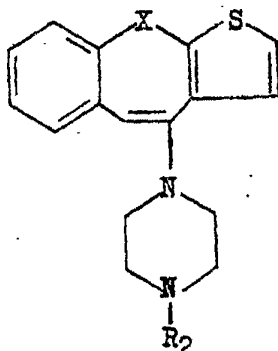


405424



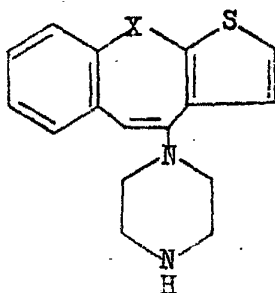
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos triheterocíclicos de fórmula general:



(I'')

donde X es tio o metileno y R<sub>2</sub> es alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, alcanoil(inferior)oxialquilo inferior o alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



(IV)

con un reactivo seleccionado entre el grupo formado por:

(a) un reactivo N-sustituyente de fórmula:



donde Y es un resto ácido y R<sub>2</sub> es el definido anteriormente y

(b) 1,2-epoxialcano inferior,

en presencia de un agente de condensación básico, con la condición de que cuando el reactivo utilizado es (b), R<sub>2</sub> en la fórmula del producto (I'') es hidroxialquilo inferior y, cuando se desea, el producto de fórmula (I'') donde R<sub>2</sub> es hidroxil



1 alquilo inferior es convertido en el compuesto de fórmula  
(I'') donde R<sub>2</sub> es alcanoil(inferior)oxialquilo inferior por  
reacción con un ácido carboxílico alifático de fórmula:



5 o con un derivado reactivo del mismo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don  
de Y de la fórmula (V) está seleccionado entre el grupo for  
mado por halógeno, un resto de ácido sulfúrico y un resto  
de ácido sulfónico.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que el agente de condensación básico está seleccionado en  
tre el grupo formado por carbonatos y aminas terciarias.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que el producto de la citada reacción es convertido en  
una sal farmacéuticamente aceptable.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que X en las fórmulas (I'') y (IV) es tio; R<sub>2</sub> en las fór  
mulas (I'') y (V) es alquilo inferior o hidroxialquilo infe  
rior e Y en la fórmula (V) es un resto ácido.

20 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que X en las fórmulas (I'') y (IV) es tio; R<sub>2</sub> en las fór  
mulas (I'') y (V) es hidroxialquilo inferior e Y en la fórmu  
la (V) es un resto ácido.

25 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que X en las fórmulas (I'') y (IV) es metileno; R<sub>2</sub> en las  
fórmulas (I'') y (V) es alquilo inferior o hidroxialquilo in  
ferior e Y en la fórmula (V) es un resto ácido.

30 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que X en las fórmulas (I'') y (IV) es metileno; R<sub>2</sub> en las  
fórmulas (I'') y (V) es hidroxialquilo inferior e Y en la fórmu-



405424

1

la (V) es un resto ácido.

5

9. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRIHETEROCICLICOS".

10

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

Madrid, 1 Agosto 1972

BERNARDO UNGRIA

P.D.

15

20

25

30