

408.603



RAN 4008/241 -000

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

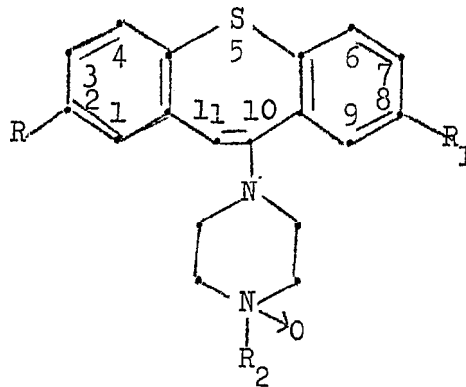
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a dibenzo[b,f]tiopinas de la fórmula

5.



I

10.



en la que

R es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior;

5. R_1 es hidrógeno, ciano, carboxilo, nitro, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o amino-alquilo inferior;

y

10. R_2 es fenilo, bencilo o alquilo inferior, y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

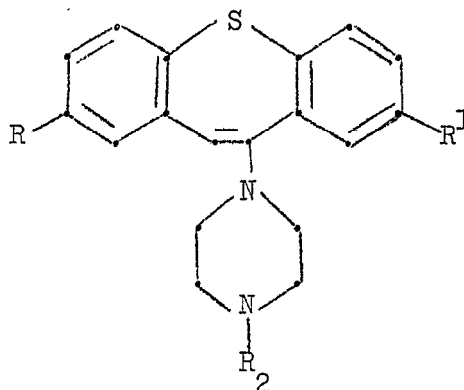
15. En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" denota un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, neopentilo, n-pentilo, n-heptilo, etc. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo de éter alquílico en el que la porción de alquilo inferior tiene el mismo significado que se le ha asignado antes; por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, n-pentoxilo, etc. La expresión "alquiltio inferior" denota un grupo etéreo de alquiltio en el que la porción de alquilo inferior tiene el significado que se le ha asignado antes; por ejemplo, metiltio, etiltio, etc. La expresión "halo" denota todos los halógenos, o sea bromo, cloro, flúor y yodo; se prefieren el cloro y el bromo.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se



preparan de acuerdo con el invento por un procedimiento que comprende tratar un compuesto de la fórmula

5.



II

10.

en la que

R y R₂ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,
mientras que

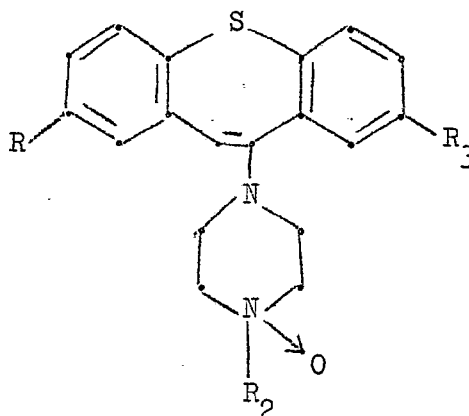
15.

R'₁ es igual que R₁, pero no representa alquilsulfinilo inferior,

con un agente oxidante y, si se desea, convertir una base resultante en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

20.

Cuando R'₁ en la fórmula II es alquiltio inferior, se obtienen compuestos de la fórmula I en los que R₁ es alquiltio inferior y también compuestos de la fórmula I en los que R₁ es alquilsulfinilo inferior; estos últimos tienen la fórmula



III

5.

en la que

10.

R_3 es alquilsulfinilo inferior,
mientras que

R_2 y R tienen el mismo significado que se les
ha atribuido antes.

15.

Los compuestos de la fórmula I pueden recuperarse de la mezcla reaccional utilizando procedimientos conocidos; por ejemplo, mediante cromatografía de capa fina, etc.

20.

La oxidación de los compuestos de la fórmula II puede realizarse por cualquier procedimiento conocido. Por ejemplo, pueden tratarse los compuestos de la fórmula II con peróxido de hidrógeno, un perácido como el ácido peracético o el ácido m-cloroperbenzoico, etc. La oxidación se lleva a cabo a temperaturas bajas. Se prefiere efectuar la oxidación a temperatura en la escala de 0°C aproximadamente a -20°C aproximadamente.

25.

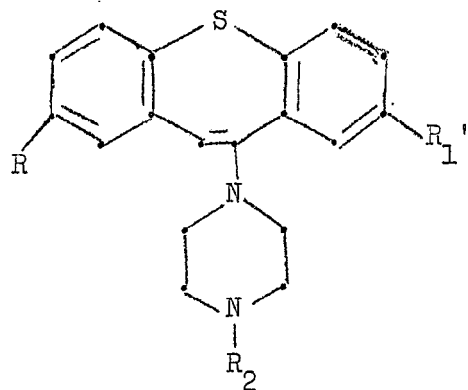
De conveniencia, puede utilizarse en la reacción un disolvente inerte. Estos disolventes com-



prenden, por ejemplo, los hidrocarburos halogenados (como el cloruro de metileno, el cloroformo, etc.), el acetato de etilo, etc.

5. Los materiales de partida de la fórmula II comprenden tanto compuestos conocidos como compuestos nuevos y pueden prepararse tal como se ha descrito antes. Los materiales de partida caracterizados por la fórmula

10.



15.

en la que

20. R_2 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes;

R' es ciano, nitro, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior;

y

25. R''_1 es ciano, carboxilo, nitro, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior o amino-alquilo inferior,

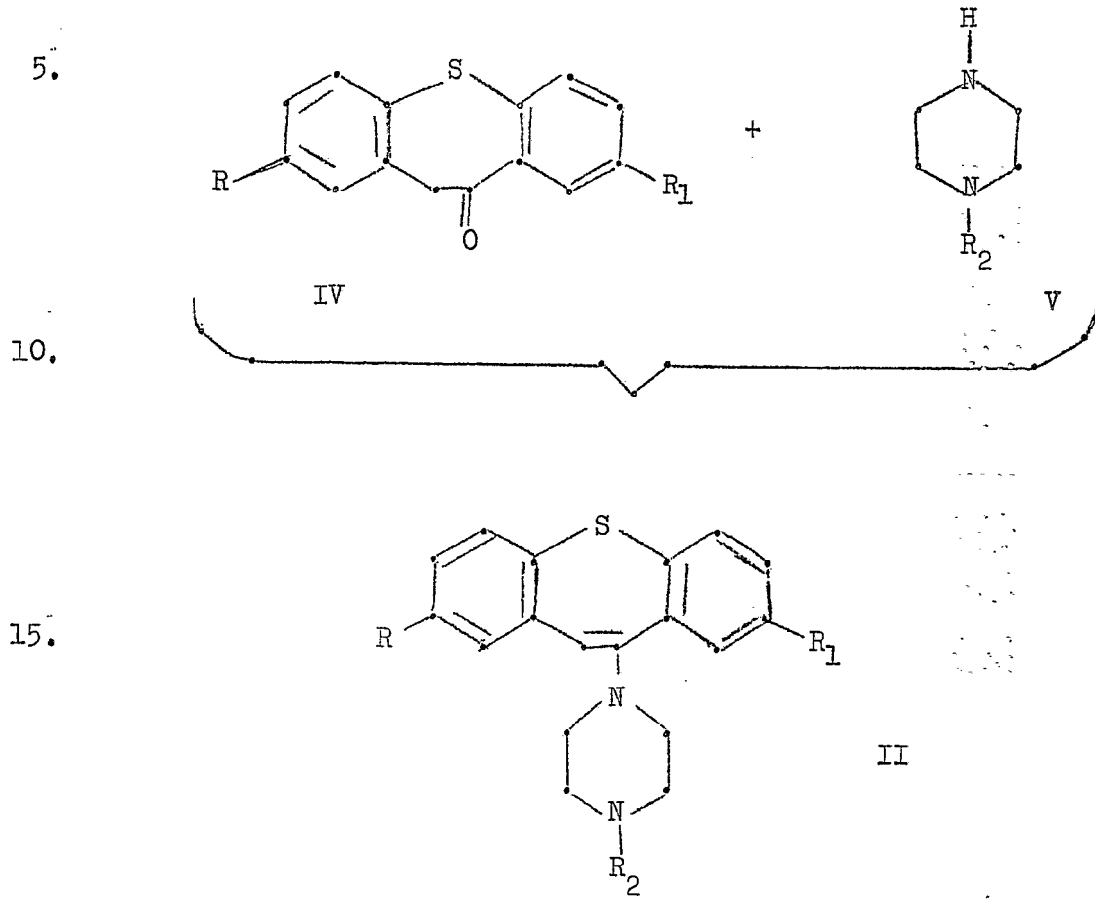
y sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente son compuestos nuevos.

Los compuestos de la fórmula II pueden pre-



pararse tal como se ilustra en el Esquema de Reacción I siguiente:

ESQUEMA DE REACCION I



donde

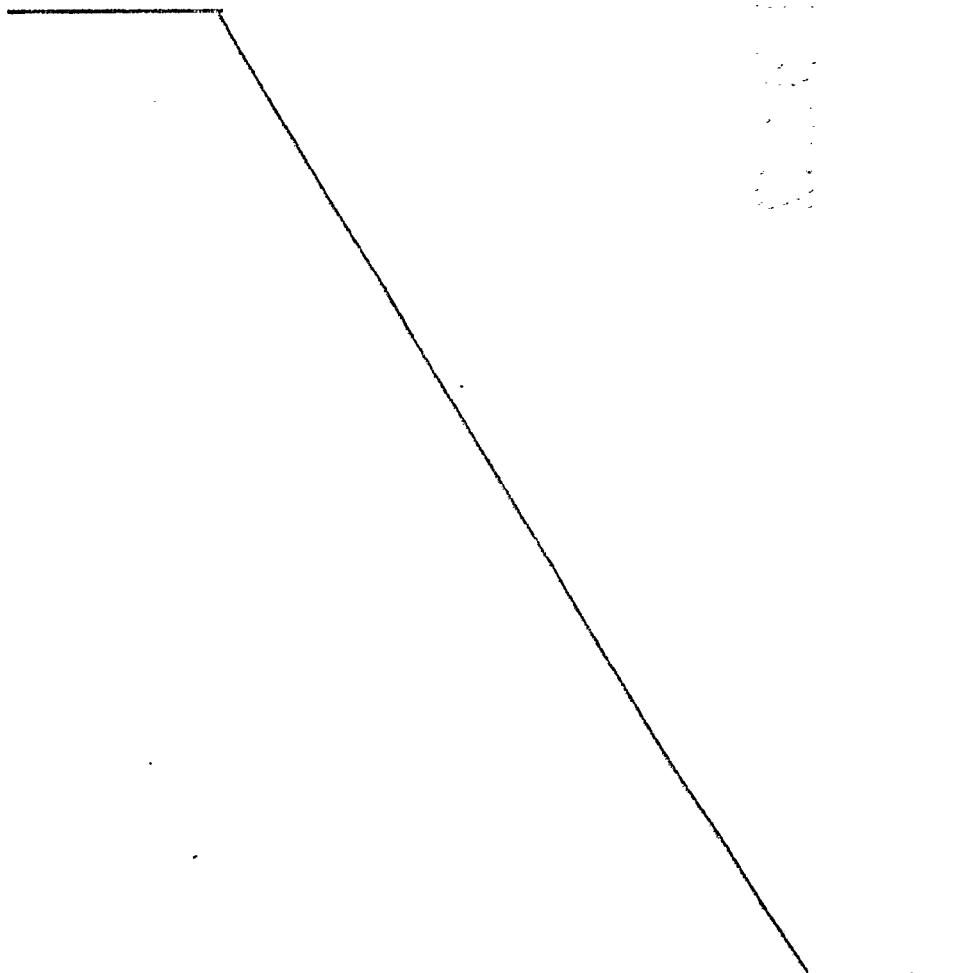
R, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que se les ha asignado antes.

25. En el Esquema de Reacción I, una 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepina de la fórmula IV, compuesto conocido o análogo de compuestos conocidos que se obtiene con facilidad por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con una piperacina de la fórmula V, compuesto conocido o análogo de compuestos co-

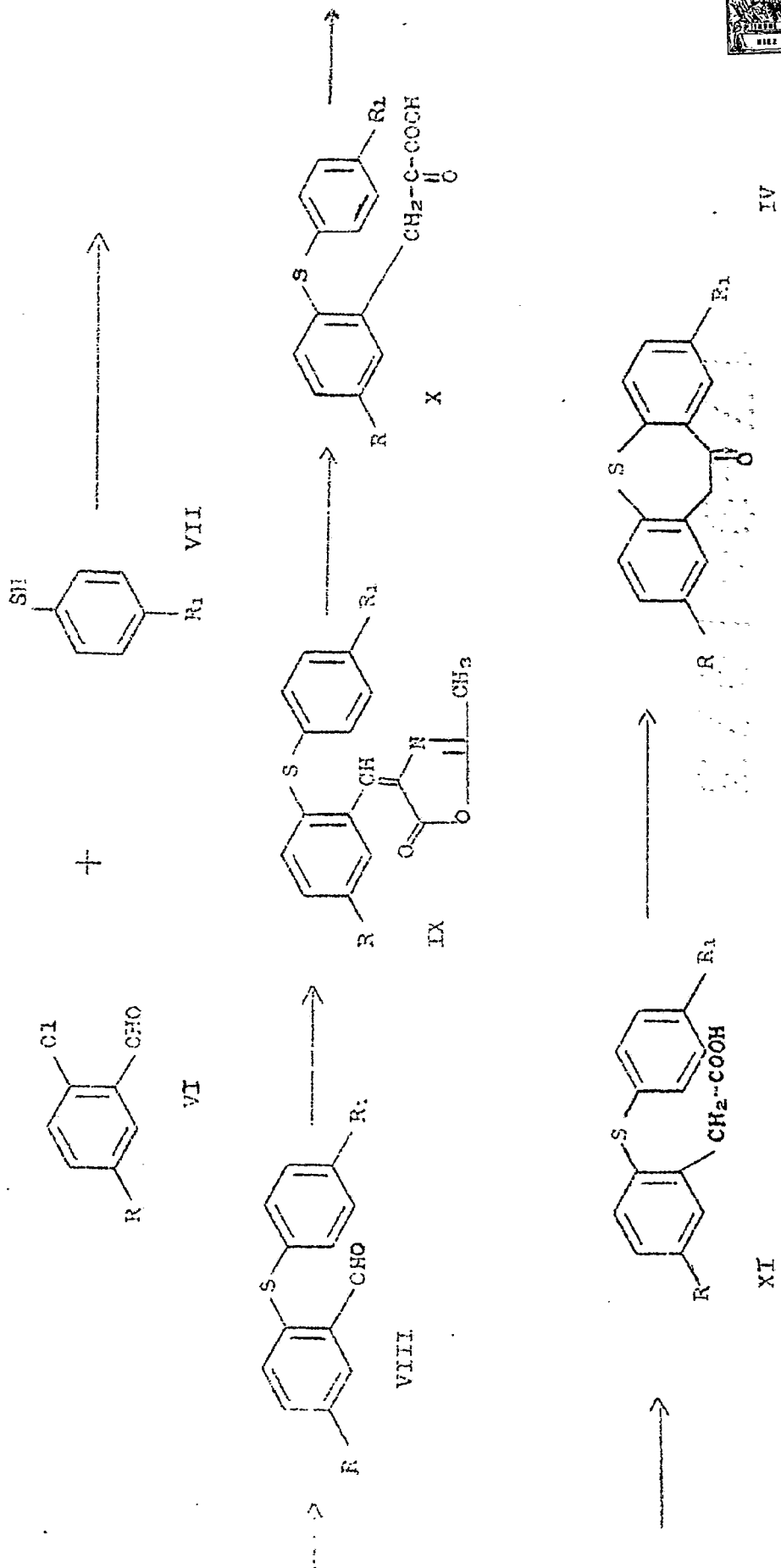


5. conocidos que se obtiene con facilidad por procedimientos conocidos, de preferencia en un disolvente inerte (como xileno, tolueno, etc.), a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla reaccional (lo más preferentemente a la temperatura de reflujo). La 10-(piperacino)-dibenzo[b,f]tiopina deseada puede recuperarse valiéndose de procedimientos conocidos, como, por ejemplo, cristalización o similares.

10. Las 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiopinas de la fórmula IV pueden prepararse de la manera que se ilustra en el Esquema de Reacción II siguiente:



ESQUEMA DE REACCION II





- En el Esquema de Reacción II, un clorobenzalde-
hido de la fórmula VI, compuesto conocido o análogo de com-
puestos conocidos que se obtiene con facilidad por procedi-
mientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de la
5. fórmula VII, compuesto conocido o análogo de compuestos cono-
cidos que se obtiene con facilidad por procedimientos conoci-
dos, a temperatura en la escala desde la del ambiente hasta
la de reflujo de la mezcla reaccional. El compuesto resul-
tante, de la fórmula VIII, se hace reaccionar luego con N-
10. -acetil-glicina, anhídrido acético y un acetato de metal al-
calino (como el acetato sódico), para obtener la respec-
tiva azalactona de la fórmula IX. La azalactona de la fór-
mula IX se trata con agua, ácido acético y un ácido halohí-
drico (como el ácido clorhídrico) a temperaturas entra la
15. del ambiente y la de reflujo de la mezcla reaccional. El
ácido pirúvico resultante, de la fórmula X, se trata con
peróxido de hidrógeno, para obtener el ácido fenilacético
de la fórmula XI. Este último compuesto se cicliza, para
formar la 10-oxo-dibenzo[b,f]-tiepina deseada de la fórmula
20. IV, utilizando un ácido (como el ácido polifosfórico, etc.).

Ejemplos de los compuestos de la fórmula I
son los siguientes:

- el N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]
tiepina,
25. el N⁴-óxido de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-
dibenzo[b,f]tiepina,
el N⁴-óxido de 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-
dibenzo[b,f]tiepina,



- el N⁴-óxido de 8-bromo-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo- \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 8-nitro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina.,
5. el N⁴-óxido de 8-carboxi-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 8-ciano-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
10. el N⁴-óxido de 8-aminometil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 8-metoxi-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
15. el N⁴-óxido de 10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 10-(4-fenilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 10-(4-bencilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 8-nitro-10-(4-fenilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
20. el N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-etilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina
- el N⁴-óxido de 8-bromo-10-(4-propilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina
25. el N⁴-óxido de 8-metilsulfinil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,
- el N⁴-óxido de 8-etilsulfinil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo \sphericalangle b,f \sphericalangle tiepina,



etc..

Compuestos de la fórmula I preferidos son :

- el N⁴-óxido de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-di-
benzo $\overline{b, f}$ tiepina,
5. el N⁴-óxido de 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-di-
benzo $\overline{b, f}$ tiepina y
- el N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$
tiepina.
- el N⁴-óxido de 8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo
10. $\overline{b, f}$ tiepina y
- el N⁴-óxido de 8-metilsulfinil-10-(4-metilpiperacino)-diben-
zo $\overline{b, f}$ tiepina.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula IIa son
los siguientes :

15. la 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$ tie-
pina,
- la 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$ tie-
pina,
- la 2-nitro-8-ciano-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$ tie-
20. pina,
- la 2-nitro-8-metoxi-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$ tie-
pina,
- la 2-nitro-8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$
tiepina,
25. la 2-cloro-8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$
tiepina,
- etc.

Compuestos de la fórmula IIa preferidos son:

- la 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo $\overline{b, f}$ -
30. tiepina y



la 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]-
tiepina.

- Los compuestos de las fórmulas I y IIa forman sales de adición farmacéuticamente aceptables, por ejemplo con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, como el ácido acético, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, etc.
- 5.
10. Los compuestos de las fórmulas I y IIa y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tienen actividad farmacológica valiosa. Más particularmente, estos compuestos poseen actividad psicodpresora, que los hace útiles como agentes tranquilizantes. Esta útil actividad farmacológica puede demostrarse en los animales de sangre caliente utilizando procedimientos clásicos. Un procedimiento, por ejemplo, consiste en tratar gatos por vía oral con una dosis de ensayo de un compuesto de la fórmula I o IIa o una sal respectiva de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y someterlos a observación de síntomas mínimos (de ordinario, ataxia). Los compuestos que causan ataxia a la dosis de 20 mg/kg o menos, son activos.
- 15.
- 20.
25. Cuando se utiliza como substancia de ensayo el clorhidrato de N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina, que ha demostrado una DL₅₀ de 195 mg/kg i.p., el compuesto da respuesta positiva a la dosis de 1 mg/kg p.o.

Cuando se utiliza como substancia de ensayo



el clorhidrato de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiopina, que ha demostrado una DL_{50} de 400 mg/kg i.p., el compuesto da respuesta positiva a la dosis de 1 mg/kg p.o.

5. Cuando se utiliza como sustancia de ensayo el clorhidrato de N^4 -óxido de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiopina, que ha demostrado una DL_{50} de 400 mg/kg i.p., el compuesto da respuesta positiva a la dosis de 1 mg/kg p.o.

10. La útil actividad tranquilizante de los compuestos reivindicados puede demostrarse también administrando el compuesto de ensayo a grupos de seis ratones machos, que luego se dejan sobre el tamiz inclinado durante cuatro horas a lo menos, para observar los efectos paralizantes suficientemente severos para hacer

15. que los ratones resbalen del tamiz. Si se observa actividad, se ensayan dosis adicionales hasta alcanzar a lo menos dos con las que algunos de los animales, pero no todos, resbalan del tamiz. Las mediciones que se toman son el número de ratones que resbalan del tamiz en un

20. período dado y con una dosis dada. La DP_{50} se determina por el métodos de Behrens (Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1929, 140, 237), mediante una gráfica en la que la dosis está registrada respecto al porcentaje de ratones paralizados. La DP_{50} en mg/kg en la dosis que puede esperarse haga resbalar del tamiz el 50% de los ratones.

25. Cuando se utiliza como sustancia de ensayo el clorhidrato de N^4 -óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiopina, la DP_{50} es de 0,75 mg/kg p.o.



Cuando se utiliza como substancia de ensayo el clorhidrato de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina, la DP_{50} es de 25 mg/kg p.o.

5. Cuando se utiliza como substancia de ensayo el clorhidrato de N^4 -óxido de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina, la DP_{50} es de 20 mg/kg p.o.

10. Para tal uso, los compuestos aquí revelados, o sea los compuestos de las fórmulas I y IIa y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se formulan, utilizando coadyuvantes farmacéuticos inertes tradicionales, en forma de dosificación que son aptas para administración oral o parenteral. Dichas formas de dosificación incluyen las pastillas, las suspensiones, las soluciones, etc. Además, los compuestos de este invento pueden incorporarse en cápsulas apropiadas, duras o blandas, y administrarse en esta forma. La identidad de los coadyuvantes inertes que se usan para formular estos compuestos en formas de dosificación oral y parenteral resulta de inmediata evidencia para los expertos en la materia. Tales coadyuvantes, de naturaleza tanto inorgánica como orgánica, incluyen, por ejemplo, el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialquilenglicoles, etc.
15. Además, pueden incorporarse a dichas formulaciones, si se desea, agentes conservadores, estabilizadores, humectantes, emulgentes, sales para alterar la presión osmótica, amortiguadores, etc.
- 20.
- 25.

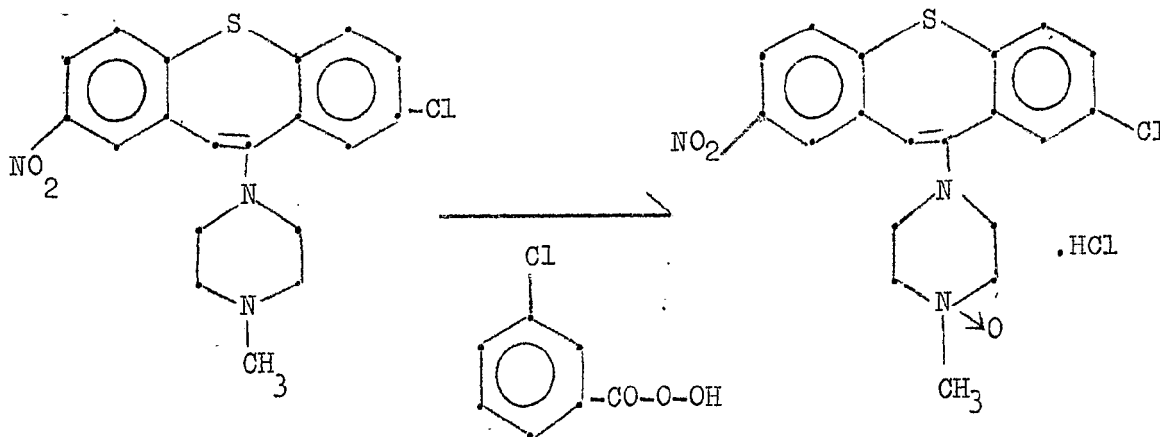


5. Los compuestos de las fórmulas I y IIa y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tienen efectos cualitativamente semejantes, por ejemplo, a los de la clorpromacina, conocida por sus usos y propiedades terapéuticas. Por lo tanto, los compuestos de este invento presentan un cuadro de actividad asociado al de tranquilizadores de eficacia y seguridad reconocidos.

10. Los ejemplos que siguen contribuyen a ilustrar el invento. Todas las partes son partes en peso, y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

15. Preparación de clorhidrato de N⁴-óxido de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina



25. Se disolvieron en 20 cc de acetato de etilo 0,8 g de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo [b,f]tiepina y se enfrió la solución hasta -30°. Luego se añadió a gotas y agitando una solución de 0,42 g de



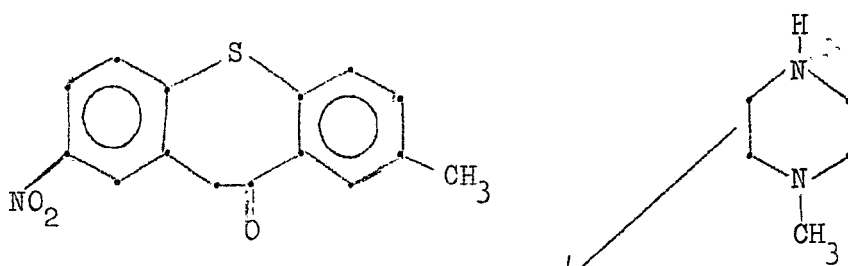
5. ácido m-cloroperbenzoico en 20 cc de acetato de etilo, mientras se mantenía la temperatura a -30°. Después de la adición, se dejó calentar la solución hasta la temperatura del ambiente y se añadió un exceso de solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo para precipitar el N⁴-óxido de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina en forma del clorhidrato. Se filtró el producto, que no fundió por debajo de 270°.

10. Análisis: Calc. para C₁₉H₁₈ClN₃O₃S.HCl (440):
C, 51,81; H, 4,32
Hallado: C, 51,55; H, 4,52

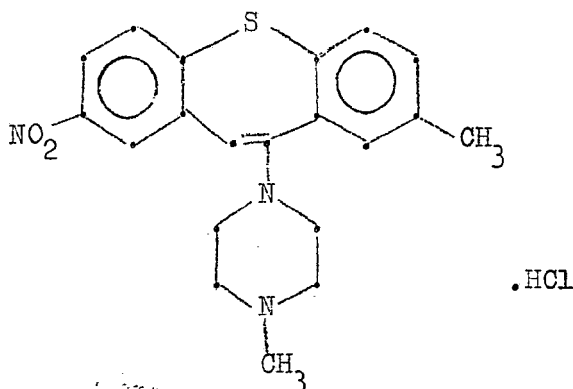
EJEMPLO 2

Preparación de clorhidrato de 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina

15.



20.



25.

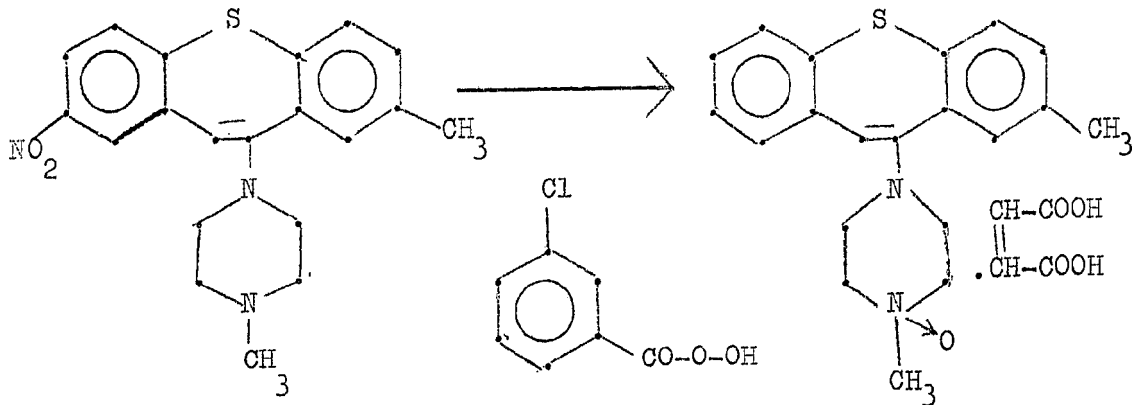
Se añadieron a 250 cc de xileno 13,6 g de 2-nitro-8-metil-10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tie-



- pina, 9,1 g de ácido p-toluensulfónico y 19 g de 1-metilpiperacina. Se sometió la mezcla a reflujo (colector de agua de Dean-Stark) por 18 horas y luego se eliminó el xileno en vacío y se trató el residuo con 100 cc de agua y 100 cc de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre carbonato potásico. La adición de una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo precipitó el clorhidrato de 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina, que después de recristalización en CH₃OH/acetato de etilo presentó un punto de fusión de > 280°.

Análisis. Calc. para C₂₀H₂₁N₃O₂S .HCl
 C, 59.49; H, 5.46
 Hallado: C, 59.29; H, 5.40

15. EJEMPLO 3
Preparación de maleato de N⁴-óxido de 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina



25. Se disolvieron en 500 cc de acetato de etilo 2,9 g de 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina y se enfrió la solución hasta -30°. Luego



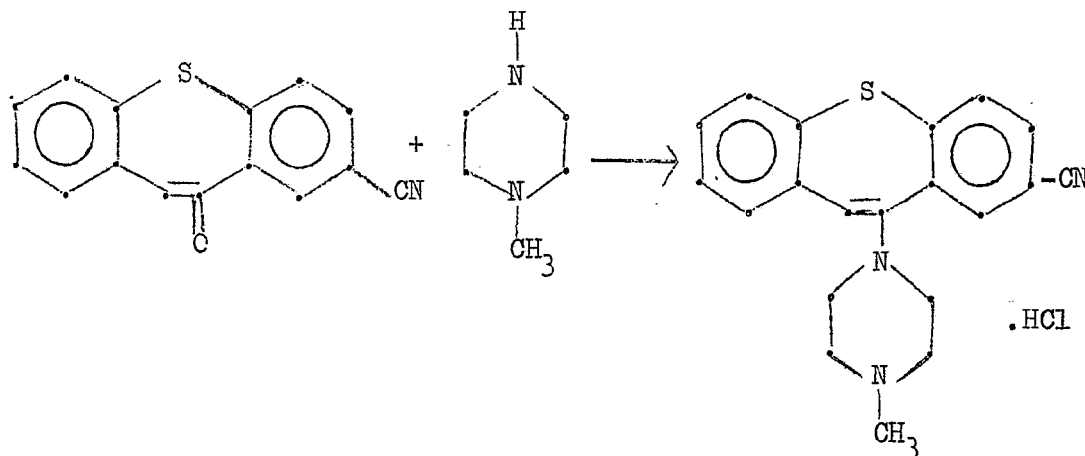
- se añadió a gotas y agitando una solución de 1,49 g de ácido m-cloroperbenzoico disueltos en 80 cc de acetato de etilo, mientras se mantenía la temperatura alrededor de -30° . Se dejó subir la temperatura de la solución hasta la del ambiente y se eliminó el disolvente en vacío. Luego se disolvió el residuo en etanol/agua y se añadió en exceso una solución al 5% de carbonato potásico. Se eliminó el etanol en vacío, se extrajo el residuo en cloroformo, se eliminó el cloroformo por destilación en vacío y se hirvió el residuo en 100 cc de metanol hasta que se formó un precipitado. Se filtró el N^4 -óxido sólido de 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina y se le convirtió en el maleato, el cual presentó un punto de fusión de $191-192^{\circ}$ después de cristalización en metanol/acetato de etilo.

Análisis: Calc. para $C_{20}H_{21}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$
 C, 57.71; H, 5.01

Hallado: C, 57.62; H, 5.14.

EJEMPLO 4

20. Preparación de clorhidrato de 8-ciano-10-(4-metil-piperacino)-dibenzo[b,f]tiepina





- Se añadieron^a 300 cc de xileno 10 g de 8-ciano-10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, 16 g de 1-metilpiperacina y 7,6 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla resultante se sometió a reflujo por una noche con un colector de agua de Dean-Stark aplicado. Luego se eliminó el xileno en vacío y se añadieron al residuo 100 cc de benceno. Se agregó agua (100 cc) para disolver el material insoluble en benceno, se separaron las fases y se volvió a extraer el benceno con 100 cc de agua. Se secó la solución bencénica sobre carbonato potásico, se filtró y se añadió un exceso de solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo para precipitar la 8-ciano-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina en forma del clorhidrato, el cual, después de recristalizado en etanol, fundió por encima de 270°.

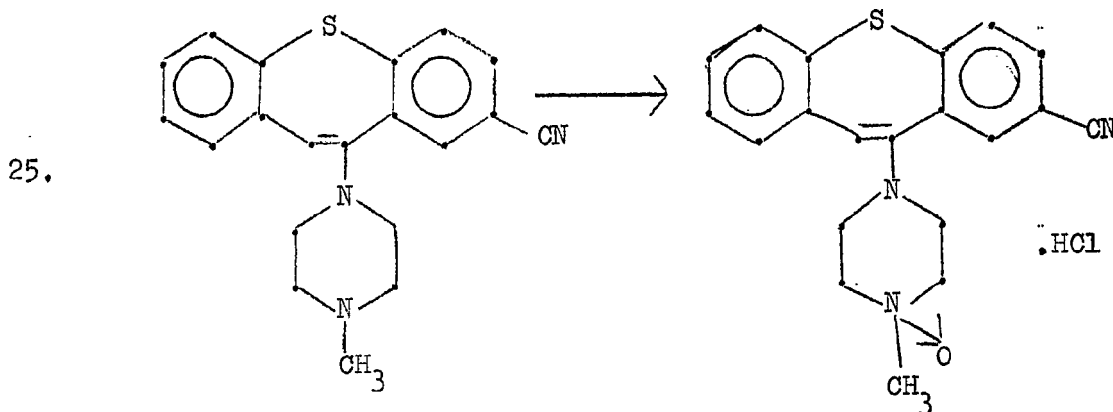
Análisis: Calc. para $C_{20}H_{19}N_3S \cdot HCl$:

C, 65.00; H, 5.41

Hallado: C, 64,83; H, 5.48

EJEMPLO 5

20. Preparación de clorhidrato de N⁴-óxido de 8-ciano-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina





- Se enfrió hasta -15° una solución de 2,1 g de 8-ciano-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina en 30 cc de acetato de etilo y luego se le añadió a gotas una solución de 1,3 g de ácido m-cloroperbenzoico en 20 cc de acetato de etilo. A continuación se dejó subir la temperatura de la solución hasta el nivel de la del ambiente y se calentó la mezcla para disolver el precipitado. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo para precipitar el N^4 -óxido de 8-ciano-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina en forma del clorhidrato, el cual, después de cristalización en metanol/isopropanol, fundió a $235-238^{\circ}$.
5. Análisis: Calc. para $C_{20}H_{19}N_3OS.HCl$:
C, 62.25; H, 5.19
10. Hallado: C, 62.08; H, 5.41
- 15.

EJEMPLO 6

Preparación de N^4 -óxido de 8-metiltio-10-(4-metil-piperacino)-dibenzo[b,f]tiepina y N^4 -óxido de 8-metilsulfinil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina

20. Por el mismo procedimiento anterior se oxidaron 17,7 g (0,05 moles) de la base libre de 8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina por medio de 10 g (0,049 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 85%. Luego se cromatografió la solución en 600 g de alúmina de actividad III. La elución con cloroformo dio 8,8 g de N^4 -óxido de 8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina y luego 2,8 g de N^4 -óxido de 8-metilsulfinil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina. Los maleatos se prepararon añadiendo la cantidad
- 25.



calculada de ácido maleico a una solución de la base en etanol y agregando luego despacio éter, para efectuar la cristalización.

5. Maleato de N⁴-óxido de 8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina: polvo blanco, de punto de fusión 170° (desc.)

Análisis para C₂₄H₂₆N₂O₅S₂ 486.60
 Calc.: C, 59.24; H, 5.39; N, 5.76; S, 13.18
 Hallado:

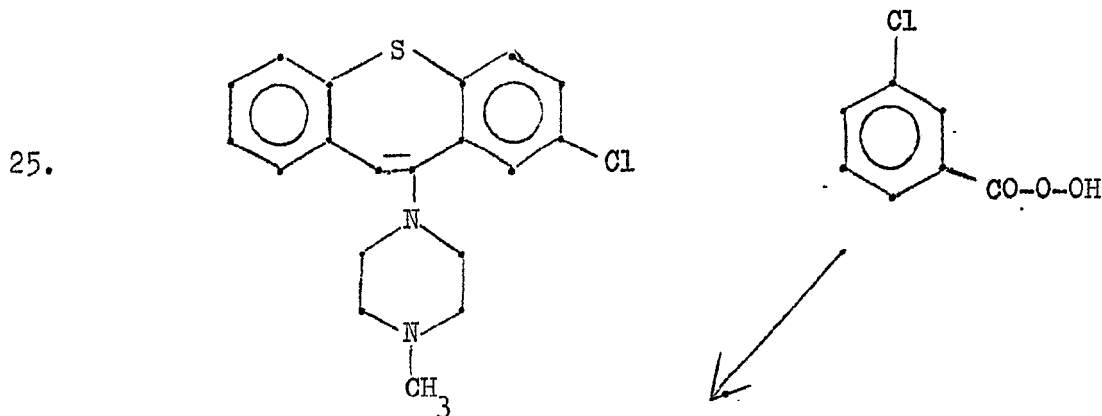
10. con 1,1 mol de ácido maleico C, 58.82; H, 5.34; N, 5.62; S, 12.87

Maleato de N⁴-óxido de 8-metilsulfinil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina: polvo blanco, de punto de fusión 180° (desc.).

15. Análisis para C₂₄H₂₆N₂O₆S₂ 502.61 porcentaje higroscópico de H₂O: 0,26
 Calc.: C, 57.35; H, 5.21; N, 5.57; S, 12.76
 Hall.: (sin H₂O) C, 57.08; H, 5.20; N, 5.30; S, 12.54.

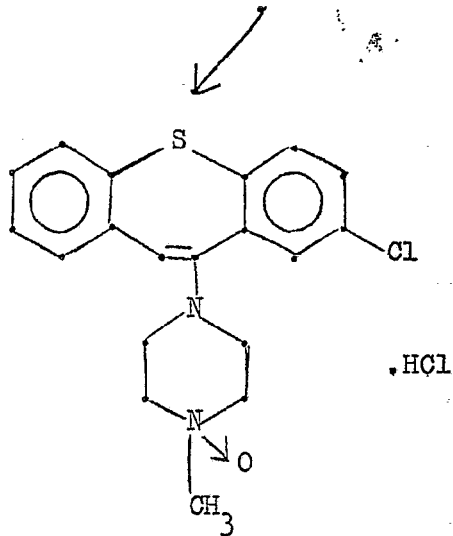
EJEMPLO 7

20. Preparación de clorhidrato de N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina





5.



10.

15.

20.

25.

Se disolvieron en 20 cc de acetato de etilo 1,7 g de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]-tiepina y se enfrió la solución hasta -20° . Luego se añadió a gotas y agitando una solución de 1,0 g de ácido m-cloroperbenzoico en 20 cc de acetato de etilo, mientras se mantenía la temperatura alrededor de -20° . Terminada la adición, se dejó calentar la solución hasta la temperatura del ambiente y se agregó un exceso de solución de HCl en acetato de etilo, para precipitar el N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina en forma del clorhidrato. El producto, recristalizado en acetonitrilo, fundió a $227-230^{\circ}$.

Análisis: Calc. para $C_{19}H_{19}ClN_2OS.HCl$ (395):

C, 57.72; H, 4.81

Hallado: C, 57,90; H, 5.12.



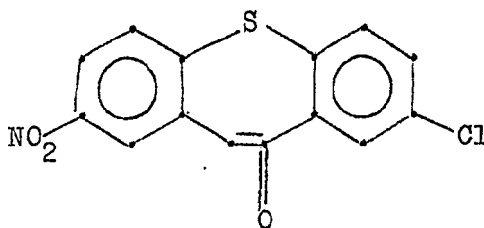
EJEMPLO 8

Preparación de clorhidrato de 2-nitro-8-cloro-10-(4-
-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina a partir de
2-nitro-8-cloro-10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]-
tiepina

5.

(1) La 2-nitro-8-cloro-10-oxo-10,11-dihidro-di-
benzo[b,f]tiepina, o sea el compuesto de la fórmula

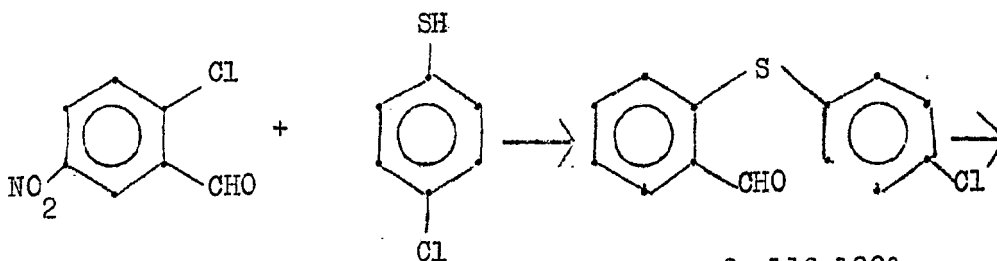
10.



15

se preparó así:

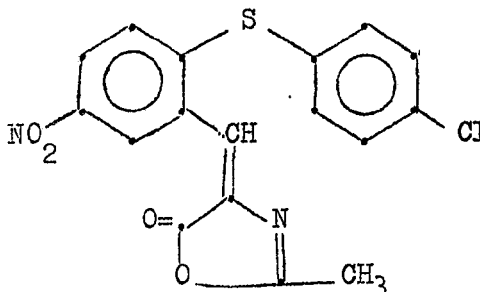
20.



p.f. 119-120°
recristalizado en CCl₄

25.

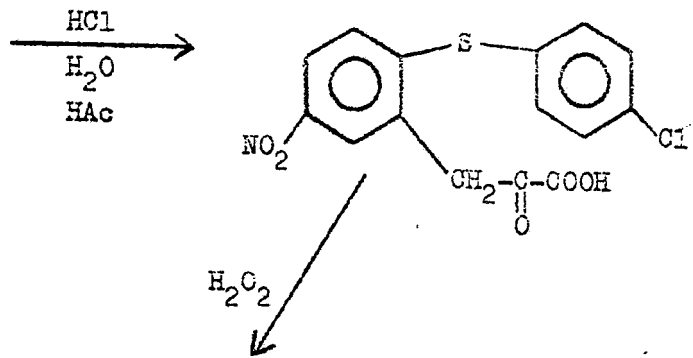
acetil
glicina
acetato
sódico



(una azalactona)
p.f. 197-198°
recristalizado
de benceno/
ligroina

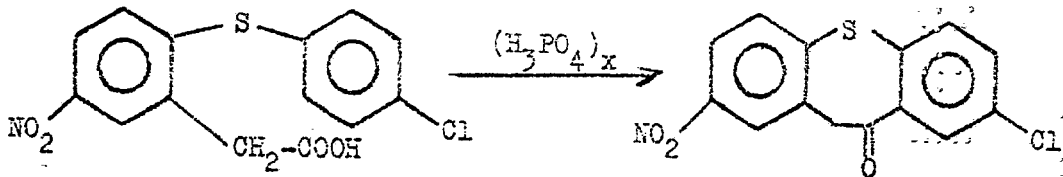


5.



(un derivado de ácido pirúvico)
 p.f. 162-164º
 recristalizado de benceno

10.



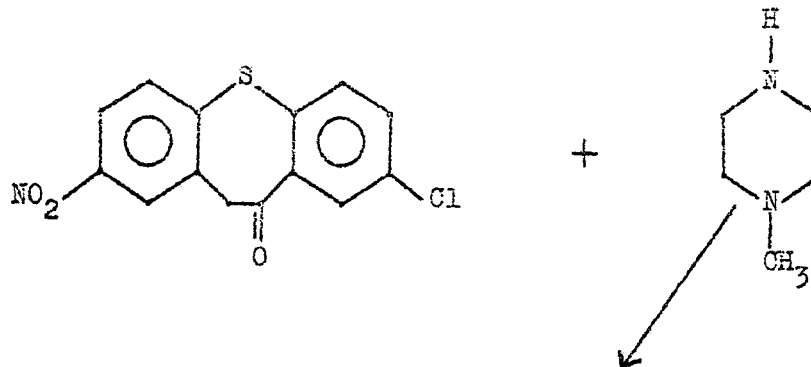
(un derivado de ácido fenilacético) p.f. 137-139º
 recristalizado de benceno/
 éter de petróleo

p.f. 196-198º
 recristalizado de CH3CH

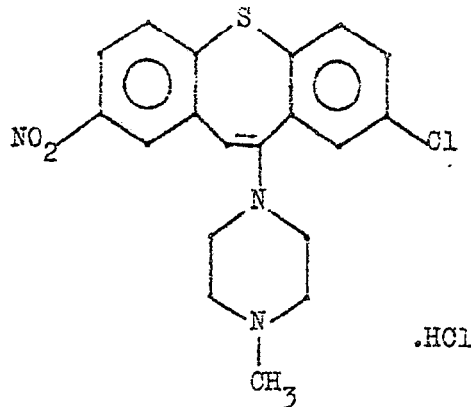
15.

2) El clorhidrato de 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina se preparó así:

20.



25.





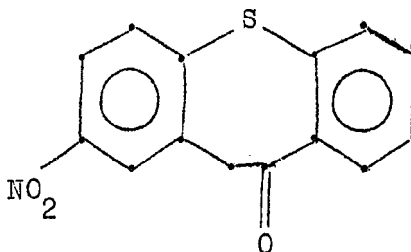
Se añadieron 6 g de 2-nitro-8-cloro-10-oxo-10,11-dihidro dibenzo[b,f]tiepina y 7,9 g de 1-metilpiperacina a 200 cc de xileno que contenían 3,7 g de ácido p-toluensulfónico. Se sometió la mezcla a reflujo por una noche y el agua formada se recogió en un colector de Dean-Stark. Se eliminó el xileno por destilación en vacío, se añadió agua al residuo y se extrajo con benceno el material orgánico. El extracto bencénico se secó sobre carbonato potásico y añadiendo un exceso de solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se precipitó 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina en forma del clorhidrato, de punto de fusión 280°

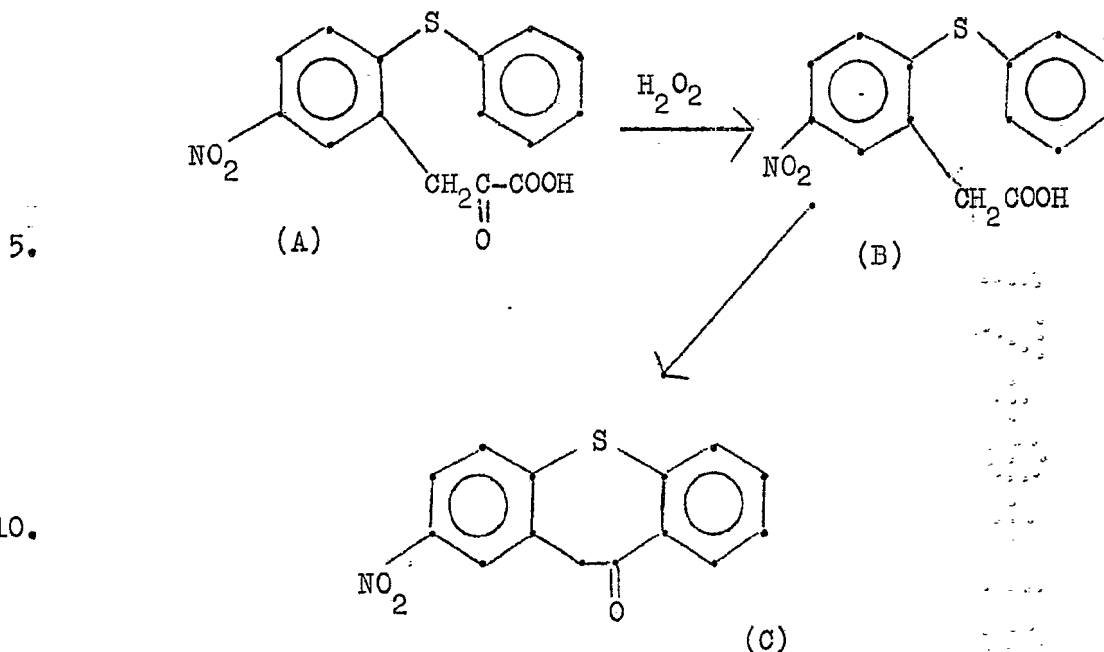
Análisis: Calc. para $C_{19}H_{18}ClN_3O_2S.HCl$ (424):
C, 53.77; H, 4.48
Hallado: C, 53.88; H, 4.64.

EJEMPLO 9

Preparación de clorhidrato de 2-nitro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina

1) Preparación de 2-nitro-10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina





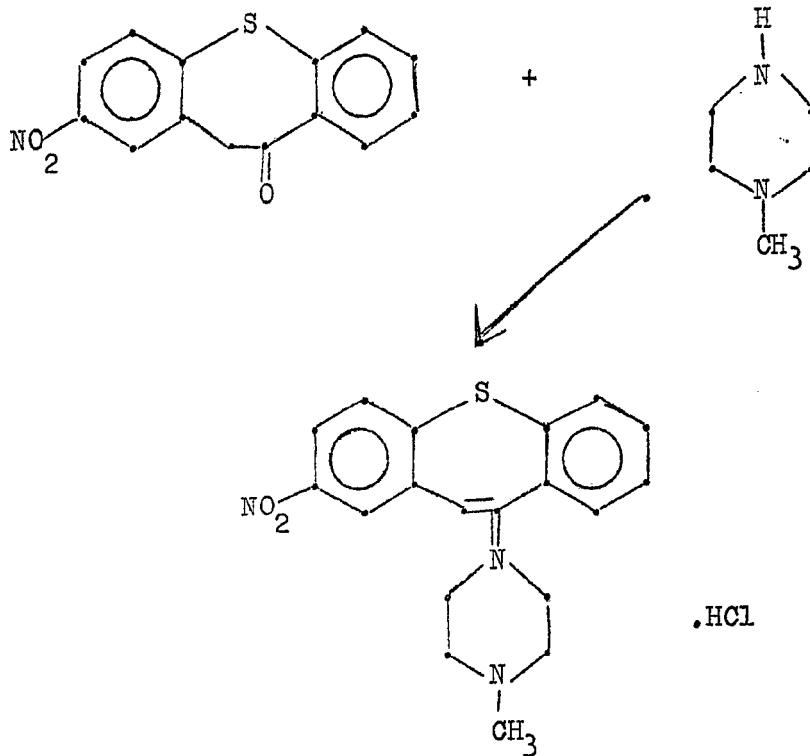
15. La oxidación del compuesto (A) para formar el compuesto (B) se efectúa por el procedimiento descrito por J.D. London y col., J. Chem. Soc. 3809 (1957). El ácido fenilacético de la fórmula (B) que se obtiene funde a 136-138° (benceno/éter de petróleo)

20. Análisis: Calc. para $C_{14}H_{11}NO_4S$ C, 58.13; H, 3.81
Hallado: C, 57.99; H, 3.95

La ciclización del compuesto (B) para formar el compuesto (C) se efectúa por el procedimiento descrito en la referencia anterior. La cetona (C) que se obtiene funde a 172-173° (metanol).

25. Análisis: Calc. para $C_{14}H_9NO_3S$ C, 61.99; H, 3.34
Hallado: C, 61.60; H, 3.43.

2) Preparación de clorhidrato de 2-nitro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina:



Se añadieron a 200 cc de xileno 5,4 g de 2-nitro-10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, 8 g de 1-metilpiperacina y 3,8 g de ácido p-toluensulfónico. Se sometió la mezcla a reflujo por 56 horas utilizando un colector de agua de Dean-Stark, se eliminó el disolvente en vacío y se añadieron 100 cc de agua. Luego se extrajo la mezcla con 100 cc de acetato de etilo y se secó el extracto sobre carbonato potásico. Añadiendo una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se precipitó la 2-nitro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina en forma del clorhidrato, que después de recrystalizado en metanol/isopropanol fundió por encima de 260°

EJEMPLO 10



Por los procedimientos corrientes pueden prepararse formulaciones farmacéuticas que incorporen productos representativos de este invento. Ejemplos de tales formulaciones farmacéuticas son:

5. Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
HCl de N ⁴ -óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina	100 mg.
Lactosa	202 mg.
10. Almidón de maíz	80 mg.
Almidón de maíz prehidrolizado	20 mg.
Estearato cálcico	<u>8 mg.</u>
Peso total	410 mg.

Procedimiento:

15. 1. Se mezclan en una mezcladora apropiada el HCl de N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz prehidrolizado.
2. Se granula la mezcla con agua hasta formar una pasta densa. Se pasa la masa húmeda por un matiz y luego se la seca a 45° durante una noche.
20. 3. Los gránulos secos se pasan por un tamiz y se transfieren a una mezcladora apropiada. Se añade el estearato cálcico y se mezcla hasta uniformidad.
25. 4. La mezcla resultante se comprime en una pastilla de 410 mg de peso utilizando troqueles para pastillas de 10 mm aproximadamente de diámetro. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y estar entalladas, si se desea).



Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
HCl de N ⁴ -óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina	10,0 mg
Lactosa	129,0 mg
5. Almidón de maíz	50,0 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
Peso total	200,0 mg.

Procedimiento:

10. 1. Se mezclan en una mezcladora apropiada el HCl de N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado.
15. 2. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora.
3. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se la humedece con agua, formando una pasta espesa. La masa húmeda se pasa por un tamíz, y los gránulos húmedos se secan sobre bandejas forradas de papel, a 45°.
20. 4. Se devuelven a la mezcladora los gránulos secos, se añade el estearato cálcico y se mezcla bien.
5. Se comprimen los gránulos con troqueles cóncavos corrientes, de 8 mm de diámetro, formando una pastilla de 200 mg de peso.

25. Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
HCl de N ⁴ -óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina	25,5 mg
Lactosa	159,5 mg



Almidón de maíz	30,0 mg
Talco	<u>5,0 mg</u>
Peso total	220,0 mg.

Procedimiento:

5. 1. Se mezclan en una mezcladora apropiada el HCl de N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tíepina, la lactosa y el almidón de maíz.
2. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora.
10. 3. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se añade el talco. Se homogeneiza bien la mezcla y se la envasa en cápsulas de gelatina dura, de dos piezas, en una máquina encapsuladora.

Formulación para supositorios

15.		Por supositorio <u>de 1,3 g</u>
	HCl de N ⁴ -óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tíepina	0,025 g
	Aceite de coco hidrogenado	1,230 g
	Cera de Carnauba	<u>0,045 g</u>
20.	Peso total	1,300 g

Procedimiento:

1. Se funden en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio, el aceite de coco y la cera de Carnauba, se mezcla bien y se enfría hasta 45°.
25. 2. Se agita hasta dispersión completa y uniforme el HCl de N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tíepina, que ha sido reducido a un polvo fino y sin grumos.



3. Se vierte la mezcla en moldes de supositorios, para formar supositorios de un peso individual de 1,3 g.
4. Se enfrían los supositorios y se sacan de los moldes, Luego se los envuelve individualmente en papel de cera para embalaje.

Formulación parenteral

		<u>Por cc</u>
Cada ampolla de 1 cc contiene		
10.	HCl de N ⁴ -óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina	5,1 mg (2% de exceso)
	Para-hidroxibenzoato de metilo	1,8 mg
	Para-hidroxibenzoato de propilo	0,2 mg
	Acido clorhídrico c.s. hasta pH	4,5
	Agua para inyección c.s. hasta	1 cc

15. Procedimiento (para 10.000 cc):

1. En un recipiente limpio, de vidrio o forrado de vidrio, se calientan a 90° 8.000 cc de agua para inyección, que luego se enfrían hasta 50-60°, se añaden 18 g de p-hidroxibenzoato de metilo y 2 g de p-hidroxibenzoato de propilo y se disuelve con agitación. Luego se deja enfriar la solución hasta la temperatura del ambiente.
2. Se añaden bajo atmósfera de nitrógeno los 51,0 g de HCl de N⁴-óxido de 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina y se agita hasta disolución completa.
25. 3. Se añade el ácido clorhídrico, en forma de solución 1N, hasta que el pH está ajustado a 4,5 ± 0,2.



4. Se añade agua para inyección hasta formar un volumen total de 10,000 cc.

5. Se filtra esta solución por un filtro poroso de candelilla, se envasa en ampollas de tamaño apropiado, se gasifica con nitrógeno, se cierran las ampollas y se las mantiene en la autoclave a 0,7 kg/cm² por 30 minutos.

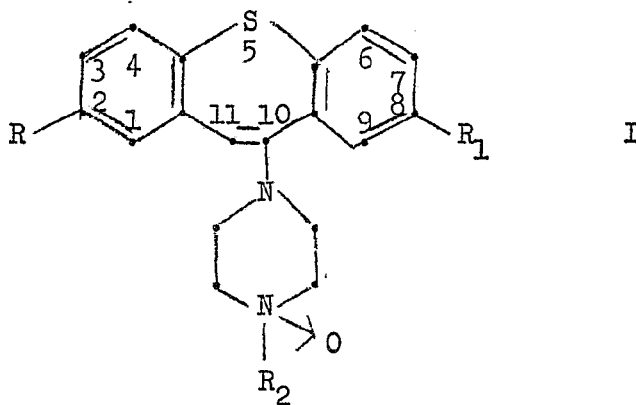
= .. =

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 199.333 del 16 de Noviembre 1971.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula

15.



20.

en la que

R es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior;

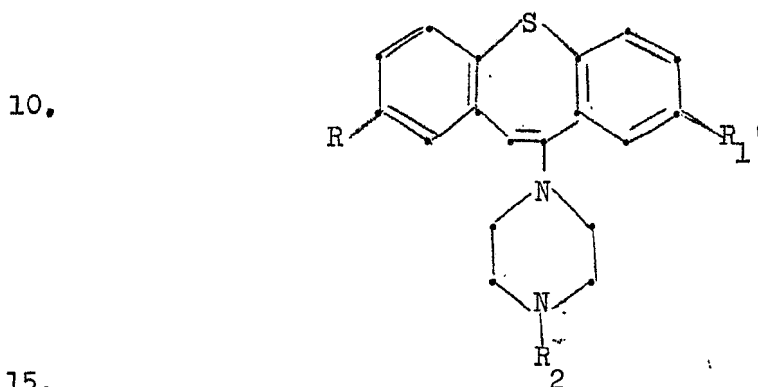
25.

R₁ es hidrógeno, ciano, carboxilo, nitro, haló



geno, alquilo inferior, alcoxilo inferior
alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior
o amino-alquilo inferior;

5. R_2 es fenilo, bencilo o alquilo inferior,
y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables, caracterizado por tratarse un compuesto de
la fórmula



en la que

- R y R_2 tienen el mismo significado que se les
ha atribuido antes,
mientras que
20. R'_1 es como R_1 , pero no representa alquilsulfi-
nilo inferior,
con un agente oxidante y, si se desea, convertirse una
base resultante en una sal farmacéuticamente aceptable
de adición de ácido.

25. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1,
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un
disolvente inerte a una temperatura comprendida entre
unos 0°C y unos -20°C.



3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la oxidación se efectúa con ayuda de peróxido de hidrógeno.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la oxidación se efectúa con ayuda de un perácido.
5. Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado por usarse en calidad de perácido el ácido m-cloroperbenzoico.
10. 6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula II en la que R_2 es alquilo inferior.
15. 7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por emplearse un compuesto de la fórmula II en la que R_2 es alquilo inferior y R es nitro.
20. 8. Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado por usarse como compuesto de partida la 2-nitro-8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]-tiepina.
25. 9. Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado por usarse como compuesto de partida la 2-nitro-8-metil-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]-tiepina.
10. Procedimiento, según cualquiera de las rei-



vindicaciones 1 a 5, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula II en la que R_2 es alquilo inferior y R es hidrógeno.

5. 11. Procedimiento, según la reivindicación 10, caracterizado por usarse como compuesto de partida la 8-cloro-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]tiepina.
10. 12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula II en la que R_2 es alquilo inferior y R_1 es hidrógeno.
15. 13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula II en la que R_1 es alquiltio inferior.
15. 14. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula II en la que R_1 es alquiltio inferior y R_2 es alquilo inferior.
20. 15. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula II en la que R_1 es alquiltio inferior, R_2 es alquilo inferior y R es hidrógeno.
25. 16. Procedimiento, según la reivindicación 15, caracterizado por usarse como compuesto de partida la 8-metiltio-10-(4-metilpiperacino)-dibenzo[b,f]-tiepina.



17. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 15 de Noviembre 1972

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO