

417073



20

RAN 4008/247

PATENTE
DE
INVENCION

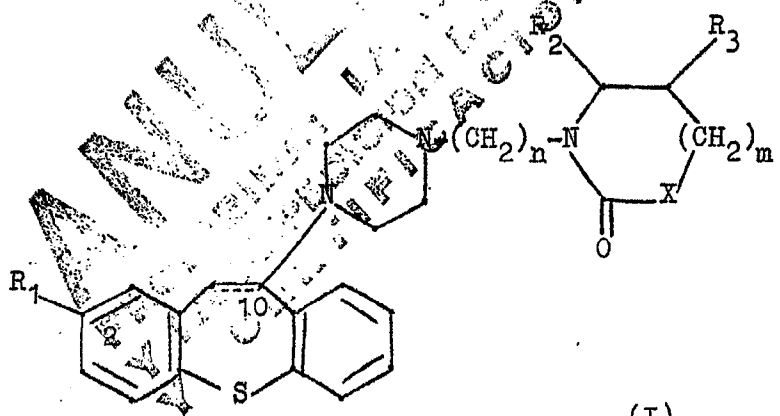
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRI-
CICLICOS ACTIVOS COMO AMORTIGUADORES DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL Y NEUROLEPTICOS", a favor de la firma suiza
P. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA
(Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos tri-
ciclicos de la fórmula general:

5.



10.

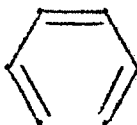
(I)



20

en la que

- n representa el número 2, 3 ó 4,
- R₁ representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior, di(alquilo inferior)sulfamilo, nitro, amino, di(alquilo inferior)amino o trifluorometilo,
- 5. X representa un átomo de oxígeno o un grupo imino, (alquilo inferior)imino o metileno,
- m representa el número 0 ó 1 y
- 10. R₂ y R₃ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o R₂ y R₃ juntos representan la agrupación



- 15. y en donde el enlace indicado por una línea de trazos puede estar hidrogenado, y sus sales.

- 20. Tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, el término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, significa, de preferencia, grupos alifáticos con 1 a 6 átomos de carbono y de cadena ramificada o lineal. Ejemplos de estos grupos son metilo, etilo, isopropilo, n-hexilo, etc. El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose
- 25. el cloro.



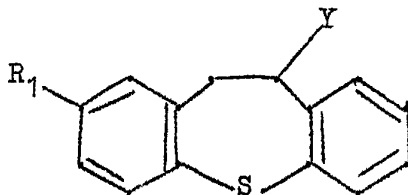
Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I y sus sales exhiben intensas propiedades amortiguadoras del sistema nervioso central y neurolépticas. En consecuencia se les puede utilizar, por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia aguda o crónica, lo mismo que como tranquilizantes. Constituye una ventaja particular que no surjan o sólo surjan muy escasas acciones secundarias catalépticas, por lo que no se observan trastornos motores o sólo en grado insignificante. Un grupo preferido de los

5. compuestos tricíclicos de este invento lo constituyen los de la fórmula I en la que el enlace indicado por una línea de trazos está hidrogenado y sus sales. Se prefieren, especialmente, la 3-{2-[4-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l}-etil}-2-oxazolidinona y la

10. 3-{2-[4-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l}-etil}-2-oxazolidinona y sus sales.

Los compuestos tricíclicos de la fórmula I y sus sales se preparan según el presente invento con un procedimiento que comprende

20. (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



(II)

25.



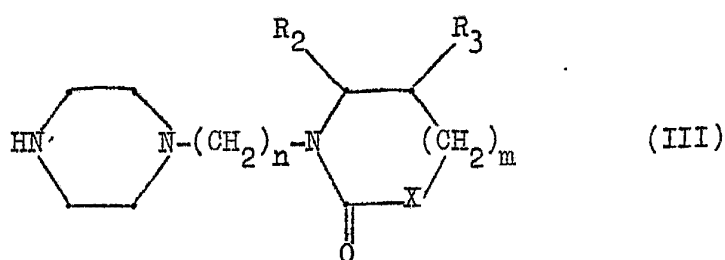
en la que

R_1 tiene el significado indicado antes e

Y representa un átomo partiente

con un compuesto de la fórmula general

5.



10.

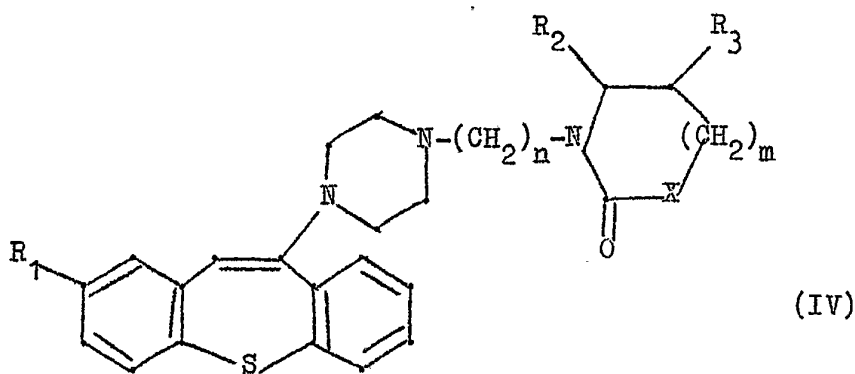
en la que

m , n , R_2 , R_3 y X tienen el significado indicado antes, para obtener un compuesto de la fórmula I en la que el enlace indicado por una línea de trazos está hidrogenado, o bien

15.

(b) reducir un compuesto de la fórmula general

20.



en la que

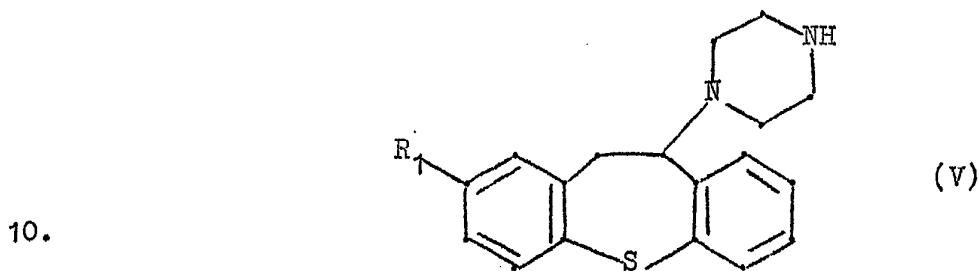
m , n , R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado indicado antes,

25.



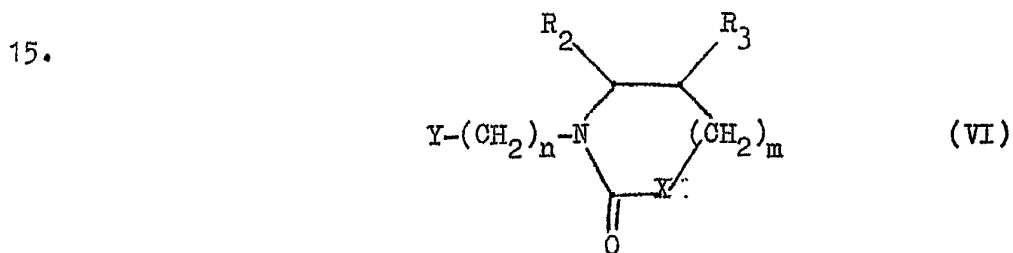
para obtener un compuesto de la fórmula I en donde el enlace indicado con una línea de trazos está hidrogenado, o bien

5. (c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

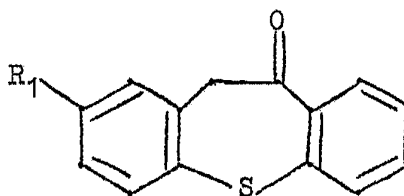
R_1 tiene el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula general



en la que

20. m, n, X, Y, R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes, para obtener un compuesto de la fórmula I en donde el enlace indicado por una línea de trazos está hidrogenado, o bien

25. (d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



(VII)

5. en la que
R₁ tiene el significado indicado antes,
con un compuesto de la fórmula III anterior para obtener un
compuesto de la fórmula I en donde el enlace indicado por
una línea de trazos no está hidrogenado y, en cualquier caso,
10. si se desea, reducir un grupo nitro indicado por R₁ para
obtener el grupo amino; proceder, si se desea, a la di(alquilación inferior) de un grupo amino indicado por R₁ y, con
vertir, si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenido
en una sal.
15. El grupo partiente indicado por Y de los materiales de partida de la fórmula II es, de preferencia, un átomo de halógeno o un grupo de sulfoxilo substituído por alquilo o arilo. Los grupos alquílicos o arílicos presentes en el grupo partiente Y, son de preferencia, grupos inferiores, especialmente el grupo metílico o el grupo fenílico
20. o tolílico. Los átomos de halógeno presentes son de preferencia cloro o bromo.
- Los materiales de partida de la fórmula II son
compuestos conocidos o análogos de compuestos conocidos que
25. pueden prepararse con métodos conocidos. Por ejemplo, los



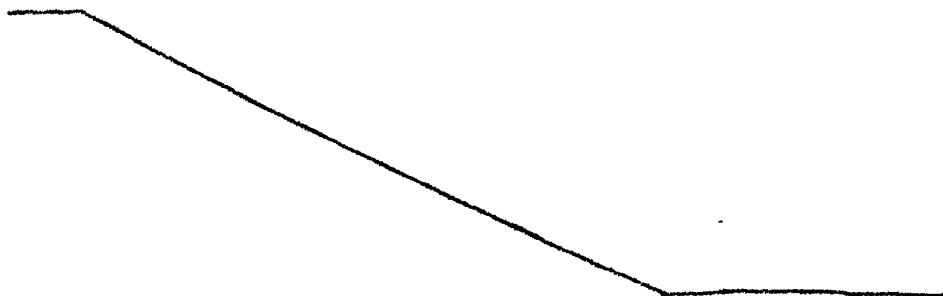
materiales de partida de la fórmula II en la que Y tiene varios significados, puede prepararse como sigue :

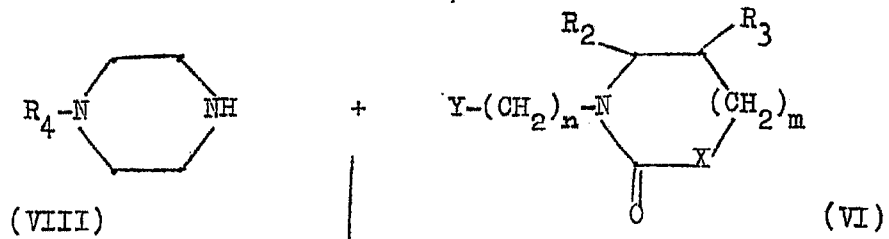
5. Y = halógeno: Estos materiales de partida pueden prepararse a partir del respectivo compuesto 10-hidroxílico y un haluro idóneo (por ejemplo, cloruro de tionilo o bromuro de tionilo) o un hidrohhaluro en presencia de un agente aceptor de agua (como el cloruro de hidrógeno en presencia de cloruro cálcico).

10. Y = sulfoniloxilo substituído por alquilo o arilo: Estos materiales de partida pueden prepararse a partir del respectivo compuesto 10-hidroxílico y un haluro (por ejemplo, el cloruro) de ácido sulfónico substituído por alquilo o arilo.

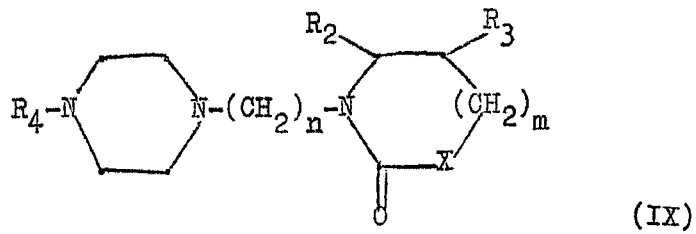
15. Los materiales de partida de la fórmula III pueden prepararse, por ejemplo, según el esquema de la fórmula siguiente ; en la que m, n, X, Y, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes y R₄ significa un grupo protector apropiado tal como el grupo bencílico o un grupo de alcoxicarbonilo inferior (como el grupo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo).

20.

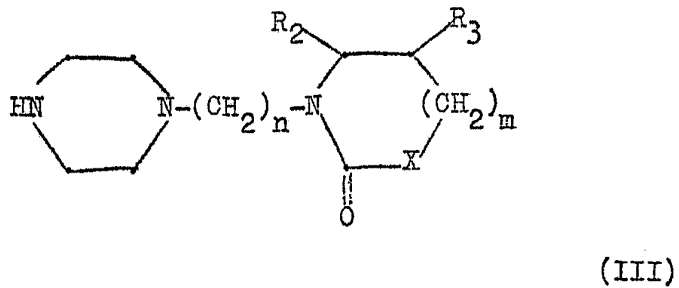




5.



10.



15.

20.

25. La condensación de un compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula VI se efectúa, de preferencia, en presencia de un agente aceptor de ácido (como carbonato potásico o trietilamina). El grupo protector indicado por R₄ se separa subsiguientemente del producto de



20

condensación de la fórmula IX, el grupo bencílico por hidrogenólisis y el grupo alcoxicarbonílico, por ejemplo, por hidrólisis alcalina, para obtener un material de partida de la fórmula III.

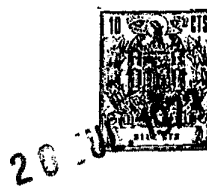
5. La reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, de conformidad con la realización (a) del procedimiento del presente invento se efectúa, convenientemente, en un disolvente orgánico inerte; por ejemplo, en un hidrocarburo aromático (como benceno o tolueno), en un hidrocarburo clorado (como cloruro de metileno, tricloroetileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o clorobenceno), en un éter alifático o cíclico (como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano) o en dimetilformamida o en sulfóxido de dimetilo. La reacción se efectúa, de conveniencia, a una temperatura comprendida entre unos 30°C y unos 200°C, de preferencia a una temperatura en la zona de unos 100°C. Cuando se emplea un compuesto de la fórmula II en la que Y representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo-xílico sustituido por alquilo o por arilo, la reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un agente aceptor de ácido, preferiblemente en presencia de un carbonato alcalino (como carbonato potásico) o en presencia de un exceso del compuesto de la fórmula III.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La reducción de una enamina de la fórmula IV de conformidad con la realización (b) del procedimiento del



20

- presente invento se efectúa, de preferencia, por tratamiento con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un ácido fuerte. En calidad de borohidruro de metal alcalino se utiliza, de preferencia, borohidruro sódico o borohidruro potásico, especialmente borohidruro sódico. No obstante puede utilizarse también el borohidruro lítico. El ácido fuerte puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ácidos orgánicos apropiados son ácidos mono- o dicarboxílicos inferiores de cadena ramificada o lineal que contienen hasta 4 átomos de carbono y que pueden estar substituidos por halógeno (como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido tricloroacético, el ácido trifluoroacético, el ácido propiónico, el ácido isobutírico, el ácido oxálico y similares). Se prefiere el ácido acético y el ácido oxálico de modo especial. Los ácidos inorgánicos apropiados son, en particular, el ácido sulfúrico, los ácidos halohídricos, especialmente el ácido clorhídrico y similares. Un ácido inorgánico preferido es el ácido sulfúrico concentrado. Debido a que las enaminas de la fórmula IV son inestables en presencia de agua, la reducción se efectúa, convenientemente, en ausencia de agua, utilizándose de conveniencia únicamente ácidos anhidros o únicamente aquéllos ácidos que, caso de contener algo de agua no la desprenden (como el ácido sulfúrico concentrado). La reducción con un borohidruro de metal alcalino y un ácido fuerte se lleva a cabo, ventajosa-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- mente, en un éter, como el éter dietílico, el tetrahidrofurano, el dioxano, el dietilenglicol, el éter dimetílico (diglima) o el dimetoximetano y a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, de preferencia a la temperatura de reflujo. La reducción de las enaminas de la fórmula IV puede llevarse a cabo, asimismo, con otros métodos; por ejemplo, por tratamiento con ácido fórmico o con zinc y ácido acético glacial. Estos métodos de reducción se efectúan, asimismo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, de preferencia a la temperatura de reflujo. Cuando la reducción se efectúa con zinc y ácido acético glacial, un grupo ^{nitro} indicado con R₁ se reduce en gran parte a grupo amínico.
- 5.
- 10.
- 15.

Los materiales de partida de la fórmula V pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con una mono-(N-protegida)-piperacina (como N-carbetoxi-piperacina). A continuación se somete el producto reaccional a una saponificación alcalina (por ejemplo con la ayuda de álcali acuoso).

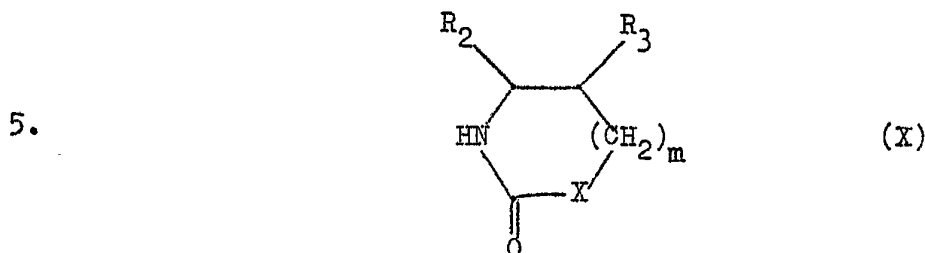
20.

El grupo partiente, presente en los materiales de partida de la fórmula VI, es del mismo tipo que en el caso de los materiales de partida de la fórmula II. Los materiales de partida de la fórmula VI pueden prepararse, por ejem

25.



plo ,convirtiendo, en primer lugar, una lactama de la fórmula general

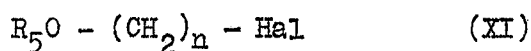


donde

10. m, X, R₂ y R₃ tienen el significado indicado antes, en la sal de metal alcalino respectiva (como la sal sódica).

Esta conversión puede efectuarse, por ejemplo, tratando un compuesto de la fórmula X con un hidruro de metal alcalino ó amida de metal alcalino en un hidrocarburo aromático (como benceno o tolueno), o dimetilformamida. Luego se hace reaccionar la sal de metal alcalino con un compuesto de la fórmula general

15.



en la que

20. n tiene el significado indicado antes,
Hal representa un átomo de halógeno y
R₅ representa un grupo protector apropiado (como el grupo bencílico o 2-tetrahidropiránflico).

25. A continuación el grupo protector indicado por R₅ en el producto reaccional se disocia hidrogenolíticamente o hidrolíticamente. El compuesto hidroxílico obtenido



se hace reaccionar con un agente halogenante (como cloruro de tionilo) o con un haluro de ácido sulfónico substituído por alquilo o por arilo (como el cloruro) para obtener el material de partida deseado de la fórmula VI.

5. La reacción de un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI, de conformidad con la realización (c) del procedimiento del presente invento, se lleva a cabo, de conveniencia, en un disolvente orgánico inerte; por ejemplo en un hidrocarburo aromático (como benceno o tolueno), en un hidrocarburo clorado (como cloroformo), en un éter (como dioxano o dimetoxietano), en un alcohol inferior (como metanol o etanol), en una cetona (como acetona o metil-etil-cetona), en dimetilformamida o en sulfóxido de dimetilo. Se prefiere llevar a cabo la reacción en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo en presencia de un carbonato de metal alcalino (como carbonato sódico o potásico) o en presencia de una base orgánica inerte (como trietilamina). En calidad de agente aceptor de ácido puede utilizarse, asimismo, un exceso de la base de la fórmula V. La
10. reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 15.

20. La reacción de un compuesto 10-oxo de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula II según la realización (d) del procedimiento del presente invento conduce a una
- 25.



- enamina correspondiente, por ejemplo, un compuesto 10,11-insaturado de la fórmula I. Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de un agente fuertemente ácido en un disolvente aromático con calentamiento (por ejemplo entre
5. unos 80°C y 150°C). En calidad de agente ácido puede utilizarse, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o un ácido orgánico fuerte tal como ácido metansulfónico o ácido paratoluensulfónico. Como disolvente aromático se utiliza, de preferencia, benceno, tolueno u o-, m- o p-xileno. Durante el calentamiento se forma
10. un azeotropo entre el disolvente y el agua formada con la reacción, la cual puede separarse por destilación. El agua puede separarse, asimismo, con la adición de un agente extractor de agua como, por ejemplo, tetracloruro de titanio.
15. Un grupo nitro R_1 , presente en un compuesto de la fórmula I, puede reducirse al grupo amino de forma de por sí conocida; por ejemplo, por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal noble (como carbón paladiado), de preferencia en un disolvente orgánico inerte
20. (como un alcohol inferior, acetato de etilo, etc.) a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C.
- Un grupo amino R_1 , presente en un compuesto de la fórmula I, puede convertirse en un grupo di(alquilo inferior) amino mediante di(alquilación inferior) en una forma
25. de por sí conocida. Por ejemplo, la di(alquilación inferior)



puede efectuarse utilizando formaldehido y un cianoborohidruro de metal alcalino (como cianoborohidruro sódico), de preferencia en un disolvente orgánico inerte (como acetonitrilo) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla.

5.

Los compuestos de la fórmula I forman sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico) y con ácidos orgánicos (por ejemplo ácido tartárico, ácido cítrico, ácido canfosulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido mandélico, etc.). Las sales preferidas son los halohidratos, especialmente el clorhidrato y los maleatos. Las

10.

sales de adición de ácido se obtienen, de preferencia en un disolvente apropiado (como etanol, acetona o acetonitrilo) tratando la base libre con el ácido apropiado no acuoso.

15.

Los compuestos de la fórmula I son en parte sustancias sólidas cristalinas, la solubilidad relativamente buena en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, hidrocarburos clorados (como, por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno) o en alcanoles (como metanol o etanol) y relativamente insolubles en agua.

20.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I son sustancias sólidas cristalinas. Tienen

25.



buena solubilidad en sulfóxido de dimetilo, en dimetilformamida y en alcoholes (como metanol o etanol) y en parte también en cloroformo, cloruro de metileno y agua. Resultan relativamente insolubles en benceno, éter y éter de petróleo.

5.

La acción cataléptica ("rigidez de cera", o sea persistencia anormalmente duradera de una posición corporal forzada) cuando aparece después de la administración de un compuesto de actividad amortiguadora del sistema nervioso central y/o neurolépticamente activo se considera como un efecto secundario y es evidencia de trastornos motores. Los compuestos tricíclicos conforme a este invento tienen la ventaja de no manifestar esta acción secundaria perturbadora o todo lo más tenerla en grado muy escaso. Para demostrar esto, se administraron a la rata por vía intraperitoneal productos finales representativos de este invento. Se investigaron los siguientes productos :

10.

15.

Producto A: maleato de 3-{2-[4-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tíepin-10-il)-1-piperacini]7-etil}-2-oxazolidinona.

20.

Producto B: maleato de 3-{2-[4-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tíepin-10-il)-1-piperacini]7-etil}-2-oxazolidinona.

25.

Como sustancia de comparación se utilizó la cloropromacina, un agente reconocido como amortiguador del



sistema nervioso central y como neuroléptico.

Los animales se consideraron como catalépticos cuando las extremidades homolaterales se mantuvieron en posición cruzada por 10 segundos a lo menos. El número de los animales catalépticos se anotó cada 30 minutos durante 6 horas. La DE₅₀ es la dosis con la que el 50% de los animales manifiesta catalépsia.

Resultado :

10.

Producto	DE ₅₀ mg/kg
A	> 100
B	70
Cloropromacina	6

15.

La tabla que precede demuestra que no existe acción cataléptica o solo muy poca con los productos A y B, en comparación con la cloropromacina.

Para demostrar las propiedades de amortiguamiento del sistema nervioso central y respectivamente neurolépticas de los compuestos del invento, se sometieron miembros representativos de éstos a las pruebas siguientes :

20. I. Prueba de la varilla giratoria :

En la prueba de la varilla giratoria se investiga la capacidad de los ratones para efectuar un esfuer-

25.



zo motor coordinado. Después de administrarles por vía peroral la substancia en examen, se colocan los ratones sobre una varilla horizontal en giro lento y se mide el tiempo hasta que caen los ratones de la varilla. La DE_{50} es la dosis que reduce el tiempo de sustentación en el 50% respecto al que se observa antes de la administración de la substancia en examen.

5. El producto A muestra en esta prueba una acción intensa ($DE_{50} = 7,9$ mg/kg), que es aproximadamente igual a la de la cloropromacina ($DE_{50} = 5$ mg/kg).

10.

II. - Determinación del ácido homovainillínico

Se inyecta la sustancia en examen a las ratas 2 horas antes de sacrificarlas.

15. De la parte sobrenadante del homogeneato cerebral en acetato de butilo, y más tarde en una solución acuosa, se extrae el ácido homovanillínico y se oxida con ferricianuro potásico para obtener un dímero fluorescente. De la concentración en aumento de ácido homovainillínico (HVA) puede concluirse que la substancia en examen actúa como la cloropromacina, o sea que aumenta el "turnover" de la dopamina en los ganglios basales. El título de ácido homovainillínico en las ratas no tratadas se establece arbitrariamente en el 100%.

20.





Producto	Dosis en mg/kg p.e.	Aumento en HVA, %
A	50	340
B	50	255
Cloropromacina	20	321

5.

En esta prueba las sustancias A y B muestran una actividad que casi llega a la de la cloropromacina.

III. - Prueba del "pole climbing".

10. Esta prueba da información sobre las reacciones en el comportamiento de las ratas. Se adiestra a las ratas para que eviten, por trepamiento por una varilla vertical de la cámara de experimentación, un estímulo eléctrico (estímulo incondicionado) lanzado a través de la rejilla del fondo unos segundos después de una señal acústica (estímulo condicionado).

15.

El bloqueo de la reacción condicionada se determina según el parámetro DE_{50} (mg/kg p.o.); el bloqueo de la reacción incondicionada se determinada según el parámetro DE_{10} (mg/kg p.o.).

20.

El parámetro DE_{50} (bloqueo de la reacción condicionada) ofrece una medida de la fuerte actividad neuroléptica de la sustancia en examen. El cociente DE_{50} (bloqueo de la reacción incondicionada)/ DE_{50} (bloqueo de la reacción condicionada) proporciona una medida de la calidad de acción de la sustancia en examen, por cuanto que a medida

25.



que aumenta el cociente se produce una mayor selectividad de la acción neuroléptica (efectos secundarios neurotóxicos más ligeros).

5. Una comparación entre el producto A y la cloropromacina ofrece el resultado siguiente:

Producto	DE ₅₀ (bloqueo de la reacción condicionada) mg/kg p.o.	Cociente DE ₁₀ (bloqueo de la reacción incondicionada)/DE ₅₀ (bloqueo de la reacción condicionada)
A	10	4.2
Cloropromacina	11.6	3.5

15. En esta prueba, el producto A no sólo muestra una fuerte acción neuroléptica sino también una calidad (selectividad) de la acción neuroléptica. Ambas cualidades superan algo a las de la cloropromacina.

20. Los compuestos tricíclicos del presente invento pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apropiado para administración enteral (por ejemplo, oral) o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, 25. estearato magnésico, talco, aceites vegetales, goma arábica,



polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener otras sustancias de utilidad terapéutica.

5.

10.

Las formas convenientes de dosificación farmacéutica contienen alrededor de 1 a 200 mg de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales. Los regímenes convenientes de dosificación oral son de 0,1 mg/kg aproximadamente por día a 7,5 mg/kg aproximadamente por día. Los regímenes convenientes de dosificación parenteral abarcan de 0,01 mg/kg aproximadamente por día a 0,75 mg/kg aproximadamente por día. No obstante, estas gamas pueden variarse en más o menos según las necesidades individuales y la prescripción del facultativo.

15.

20.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento del presente invento.

EJEMPLO 1

Se tratan con 3,2 de N-(beta-cloroetil)-oxazolidinona 2,7 g de 1-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]ticipin-10-il)-piperacina, junto con 4,3 g de carbonato potásico

25.



- pulverizado, 200 mg de yoduro potásico y 90 cc de tolueno y se calienta la mezcla en reflujo durante 24 horas. Luego se vierte la mezcla en agua con hielo, se diluye con benceno, se lava la fase orgánica con solución saturada de sosa y con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 3--{2- $\overline{[4]}$ -(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo $\overline{[b,f]}$ tiepin-10-il)-1-piperacini $\overline{[7]}$ -etil}}-2-oxazolidinona, que es recristalizada en acetona/éter de petróleo. El maleato funde a 159-161°C.
- 5.
10. La 1-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo $\overline{[b,f]}$ tiepin-10-il)-piperacina empleada como material de partida puede prepararse como sigue:
- Se suspenden a 0° en 200 cc de ácido clorhídrico 3N 20 g de ácido 5-metil-antranílico. Se instila, agitando, una solución de 10 g de nitrito sódico y 20 cc de agua y se agita la mezcla durante 25 minutos a 0°C. Luego se instila, a 5-10°C una solución de 26,5 g de yoduro potásico, 30 cc de ácido clorhídrico 3N y 30 cc de agua, se agita la mezcla durante 30 minutos más a la temperatura del ambiente y durante dos horas en reflujo. A continuación se enfría la mezcla, se añade tiosulfato sódico hasta que la solución reaccional se vuelve amarilla (5 g), se separa por succión el ácido 2-yodo-5-metil-benzoico cristalino y se le lava con agua hasta neutralidad. Se disuelve en éter el ácido
- 15.
- 20.
25. bruto, se le lava bien con solución de tiosulfato sódico y



con agua, se le seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen cristales de color pardo claro y punto de fusión de 100-112°C.

5. A una solución de 855 g de hidróxido potásico en 7 litros de agua se añaden a 50°C, bajo argón, 420 g de tifenol y se agita la mezcla durante 15 minutos. Luego se agregan 22,1 g de cobre en polvo y 1 kg de ácido 2-yodo-5-metil-benzoico y se calienta la mezcla en reflujo durante 7 horas. Después del enfriamiento, se ajusta la mezcla a
10. pH 3 con 600 cc de ácido clorhídrico concentrado, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta obtener una masa cristalina espesa. Esta se filtra por succión, se lava con etanol frío y con éter de petróleo de punto de ebullición bajo y se
15. seca. Se obtiene ácido 3-metil-6-(feniltio)-benzoico, de punto de fusión 155-157°C.

- Se tratan despacio con 300 cc de ácido sulfúrico concentrado 650 g del ácido 3-metil-6-(feniltio)-benzoico en 7,5 litros de metanol absoluto y se calienta la mezcla en
20. reflujo durante 24 horas. Luego se concentra y se vierte el residuo en una solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se extrae la masa con éter, se lava con agua, se le seca sobre sulfato sódico y se la concentra. Se obtiene 3-metil-6-(feniltio)-benzoato de metilo, en forma de un acei
25. te pardorrojizo, que cristaliza con el reposo.



- 322,5 g de 3-metil-6-(feniltio)-benzoato de metilo en 3 litros de tetrahidrofurano absoluto se tratan bajo argón, en reflujo, a gotas y durante 30 minutos, con 420 cc de una solución al 70% de dihidro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato sódico en benceno y se hierve la mezcla en reflujo durante 3 horas más. Luego se enfría hasta unos 4º, se diluye con 1 litro de benceno, se hidroliza con 700 cc de ácido clorhídrico 2N, se vierte en agua con hielo y se trata con otros 400 cc de ácido clorhídrico concentrado, para obtener una solución límpida. Después de lavar con agua la fase orgánica, secarla sobre sulfato sódico, filtrarla y evaporarla, se obtiene alcohol 3-metil-6-(feniltio)-bencílico, en forma de aceite pardorrojizo.
- 5.
- 10.

- 570,7 g del alcohol 3-metil-6-(feniltio)-bencílico se disuelven en 1,5 litros de benceno y se calienta la solución en reflujo. Se instilan en ella, en el curso de 45 minutos, 352 cc de cloruro de tionilo y se hierve la mezcla durante 90 minutos más. Luego se concentra bajo presión reducida, con lo cual se obtiene cloruro de 3-metil-6-(feniltio)-bencilo en forma de un aceite pardorrojizo.
- 15.
- 20.

- En atmósfera de argón, se calientan en reflujo, durante 17 horas, 194 g de cianuro potásico en 250 cc de agua junto con 616,9 g de cloruro de 3-metil-6-(feniltio)-bencilo en 900 cc de etanol. Luego se destila el etanol bajo presión reducida, se diluye el residuo con agua y se ex-
- 25.



trae con éter. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico seco y se evaporan. Se obtiene 3-metil-6-(feniltio)-fenilacetnitrilo en forma de un aceite.

- 500 g de 3-metil-6-(feniltio)-fenilacetnitrilo,
5. 1,2 litros de etanol, 470 g de hidróxido potásico y 500 cc de agua se calientan en reflujo durante 12 horas. Luego se evapora el etanol bajo presión reducida, se trata el residuo con agua hasta disolución completa y se extraen con benceno las partes neutras. Se filtra la solución acuosa con
10. adición de un poco de dicalite y carbón activo, se enfría y se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. Luego se extrae la mezcla por tres veces con 1 litro de cloroformo cada vez, los extractos se lavan con agua, se secan sobre cloruro de calcio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El ácido 3-metil-6-(feniltio)-fenilacético
15. bruto resultante se recristaliza en benceno/hexano; punto de fusión: 132-135°C.

- En atmósfera de nitrógeno se calientan a 100°C,
20. 192 g de ácido polifosfórico, se tratan rápidamente con 20g de ácido 3-metil-6-(feniltio)-fenilacético y se agita la mezcla durante una hora a 100-103°C. Luego se vierte la mezcla en agua con hielo y se extrae con éter. Los extractos se lavan consecutivamente con hidróxido sódico 2N y con agua y se secan sobre sulfato sódico. Con la concentración
25. empieza a cristalizar la 10,11-dihidro-2-metildibenzo[b,f]



25

tiepin-10-ona resultante. La cristalización se completa mediante adición de éter de petróleo y enfriamiento; punto de fusión: 83-84°C.

5. 10 g de la 10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona se disuelven en 100 cc de dioxano y se trata la solución con 3,2 g de borohidruro sódico en 5 cc de agua. A continuación se agita la mezcla durante 20 horas a la temperatura del ambiente. Luego se concentra la mezcla bajo presión reducida y se distribuye el residuo en éter y agua.
10. La solución etérea se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 10,11-dihidro-2-metildibenzo[b,f]tiepin-10-ol en forma de aceite incoloro.
15. 10 g de 10,11-dihidro-2-metildibenzo[b,f]tiepin-10-ol, 100 cc de benceno absoluto y 10 g de cloruro de calcio finamente pulverizado se saturan a la temperatura del ambiente con cloruro de hidrógeno gaseoso seco (unas 2 horas) y luego se agitan durante 20 horas más. A continuación se separa por succión el cloruro de calcio, se lava con cloroformo y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtiene 10-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina en forma de aceite amarillo, que cristaliza con el reposo.
20. 19,7 g de la 10-cloro-10,11-dihidro-2-metildibenzo[b,f]tiepina disueltos en 100 cc de cloroformo se calien-



- tan en reflujo durante 24 horas junto con 36,5 g de 1-carboetoxi-piperacina. Luego se concentra la mezcla bajo presión reducida y se cristaliza el residuo en acetona/hexano. Se obtiene 1-carboetoxi-4-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, de punto de fusión 96-98°C.
5. 5,4 g de la 1-carboetoxi-4-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, 80 cc de etilenglicol, 4,64 g de hidróxido potásico y 0,33 cc de agua se calientan a 160°C durante 3/4 horas. Luego se vierte la mezcla en agua, se extrae con éter, se lavan los extractos con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 1-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina en forma de un aceite.
10. EJEMPLO 2
15. Se tratan con 8,22 g de N-(beta-cloroetil)-oxazolidinona 7,8 g de 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina junto con 11,6 g de carbonato potásico pulverizado, 0,2 g de yoduro potásico y 100 cc de tolueno y se calienta en reflujo la mezcla durante 22 horas. Luego
20. se vierte en agua, se lava la fase orgánica con solución saturada de sosa y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 3-{2-[4-(2-cloro-10,11-dihidro)-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacil]-etil}-2-oxazolidinona líquida, bruta. El maleato se
25. prepara por tratamiento con ácido maléico en etanol/éter;



punto de fusión, 173-175°C.

La 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**/tiepin-10-il)-piperacina utilizada como material de partida puede prepararse como sigue :

5. Se calientan en reflujo, durante 24 horas, 100 g de 2,10-dicloro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**/tiepina en 300 cc de cloroformo junto con 182 g de 1-carbetoxi-piperacina. Luego se diluye la mezcla con cloroformo y agua. Se lava la fase orgánica varias veces con agua y se seca sobre sulfato magnésico.
10. Después de filtración, se concentra el filtrado bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en acetona/hexano. Se obtiene 1-carbetoxi-4-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**/tiepin-10-il)-piperacina de punto de fusión 92-93°C.
15. 110 g de 1-carbetoxi-4-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**/tiepin-10-il)-piperacina, 1,5 litros de etilenglicol, 104 g de hidróxido potásico y 5,4 cc de agua se calientan a 160°C durante 1 hora. Luego se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora.
20. Se obtiene 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**/tiepin-10-il)-piperacina en forma de un aceite.

EJEMPLO 3

25. Se agitan a temperatura de reflujo, durante 15 horas, 16,5 g de 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**/tie-



- pin-10-il]-piperacina, junto con 9,8 g de 3-(3-cloropropil)-2-oxazolidinona, 5,25 g de carbonato sódico y 0,75 g de yoduro sódico en 100 cc de butanol. Luego se evapora el disolvente por evaporación, bajo presión reducida y se distribuye el residuo entre cloroformo y agua. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca con sulfato sódico y se la evapora bajo presión reducida. El residuo se decolora en metanol con carbón activo. De la solución filtrada cristaliza con el enfriamiento 3- { 3-[4-(2-cloro-10,11-dihydro-10. dibenzo[5,6]tiepin-10-il)-1-piperacini]-propil } -2-oxazolidinona, de punto de fusión 136°C. El maleato preparado en acetona funde a 195-196°C.

EJEMPLO 4

- Se mantienen a 120°C, durante 15 minutos, 50 g de 10-cloro-10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[5,6]-tiepin y 15. 140 g de 3-[2-(1-piperacini)-etil]-2-oxazolidinona. Después del enfriamiento se diluye la mezcla con hidróxido sódico 2-N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad y luego se extrae con 20. ácido metansulfónico acuoso 2-N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, luego se hace alcalina y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo presión reducida. La 3- { 2-[4-(10,11-dihydro-2-nitro-dibenzo[5,6]tiepin-10-il)-1-piperacini]-etil } 25.



20

-2-oxazolidinona resultante se recristaliza en acetona; punto de fusión 130^o-132^oC. Por reacción de la base con ácido maleico se obtiene el maleato respectivo, de punto de fusión 185^a-187^aC.

5. El 10-cloro-10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[b,f]-tiopin, utilizado como material de partida, puede prepararse como sigue :

10. En atmósfera de nitrógeno se trata a gotas y a 30^a-40^aC, con agitación y durante 4 horas, una solución de 480 g de 2-cloro-5-nitro-benzaldehido en 3,2 litros de etanol con una solución de 320 g de tiofenol en 120 g de hidróxido sódico, 2 litros de etanol y 440 cc de agua. Se agita la mezcla durante 30 minutos más a 60^aC, se enfría luego a 0^aC y se filtra. Se obtiene 3-nitro-6-(feniltio)-benzaldehido cristalino crudo, de punto de fusión 96^a-100^aC.

15. Se suspenden 450 g de 3-nitro-6-(feniltio)-benzaldehido en 4 litros de etanol y se trata en porciones con 111 g de borohidruro sódico. Se agita la mezcla durante 6 horas más, luego se diluye con 4 litros de agua y se extrae con éter. Se lava la solución orgánica consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo presión reducida. Se recristaliza el producto bruto en benceno/éter de petróleo. Se obtiene alcohol-3-nitro-6-(feniltio)-bencílico de punto de fusión 104^a-107^aC.



- Se suspenden 170,5 g de alcohol 3-nitro-6-(feniltio)-bencílico en 54,5 cc de piridina y 170 cc de cloroformo y se tratan a gotas, a una temperatura inferior a 20°C, durante un período de 30 minutos, con una solución de 78 g de cloruro de tionilo en 55 cc de cloroformo. Se agita la mezcla durante 30 minutos a 30°C y a continuación se diluye con agua. Se lava la fase orgánica consecutivamente con agua y con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Se obtiene cloruro de 3-nitro-6-(feniltio)-bencilo, de punto de fusión 58°-60°C.

- Se tratan 230 g de cloruro de 3-nitro-6-(feniltio)-bencilo, 540 cc de etanol y 320 cc de dioxano con una solución de 70,5 g de cianuro potásico en 150 cc de agua. Se calienta la mezcla en reflujo durante 3 horas y, a continuación, se concentra bajo presión reducida. Se diluye el residuo con agua y se extrae con benceno. Se lava la fase orgánica con agua y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 3-nitro-6-(feniltio)-fenilacetoni-trilo en forma de un aceite pardo.

- 210,3 g de 3-nitro-6-(feniltio)-fenilacetoni-trilo, 210 cc de agua, 210 cc de ácido sulfúrico concentrado y 210 cc de ácido acético se calientan en reflujo durante 20 horas. Se enfría la mezcla y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica consecutivamente con agua y con solu-



ción acuosa de carbonato sódico. Se hace ácida la fase acuosa con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo.

5. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en benceno. Se obtiene ácido 3-nitro-6-(feniltio)-fenilacético, de punto de fusión 138°-140°C.

10. 78,4 g de ácido 3-nitro-6-(feniltio)-fenilacético y 400 g de ácido polifosfórico se mantienen durante 90 minutos a 109°-110°C, con agitación. A continuación se diluye la mezcla con hielo y agua y se extrae con benceno. Se lava

15. la fase orgánica consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona, de punto de fusión 171°-172°C.

20. Se suspenden 165,3 g de 10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona en 6 litros de dioxano y se tratan con una solución de 63 g de borohidruro sódico en 300 cc de dioxano y 300 cc de agua. Se agita la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente, luego se diluye con agua, se la hace neutra con ácido sulfúrico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se recristaliza el 10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[b,f]tiepin-
25. -10-ol obtenido en acetato de etilo; punto de fusión 144°-



146°C.

5. Se suspenden 124 g de 10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[b,f]tiopin-10-ol en 6,95 cc de piridina, 615 cc de benceno y 350 cc de cloroformo y se trata la mezcla a gotas y con agitación a 0°C con 53 cc de cloruro de tionilo. Se agita la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente y luego durante 30 minutos más a 35°-40°C, se enfría y se diluye con agua. Se lava la fase orgánica consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, se 10. seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Se obtiene 10-cloro-10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[b,f]tiopina, de punto de fusión 74°-77°C.

15. La 3-[2-(1-piperacínil)-etil]-2-oxazolidinona, utilizada como material de partida, puede prepararse como sigue :

20. Se tratan 744 g de 1-bencil-piperacina, junto con 590 g de carbonato potásico en polvo, 10 g de yoduro potásico y 5 litros de tolueno, con 450 g de 3-(2-cloro-etil)-2-oxazolidinona y se calienta la mezcla en reflujo durante 21 horas. Se enfría la mezcla, se la filtra y se concentra bajo presión reducida. Se destila el residuo bajo presión reducida con lo que se obtiene 3-[2-(4-bencil-1-piperacínil)-etil]-2-oxazolidinona que hierve a 225°-235°C bajo una presión de 2-2,5 mm. Se recristaliza el compuesto en 25. acetato de etilo; punto de fusión 82°-84°C. Por tratamiento



con un exceso de ácido clorhídrico en etanol se obtiene el diclorhidrato de punto de fusión 243^o-245^oC.

5. Se hidrogenan 291 g de diclorhidrato de 3-2-(4-bencil-1-piperacínil-etil)-2-oxazolidinona en 7 litros de metanol en presencia de 70 g de carbón paladiado (5%) a 50^oC y 10 atmósferas de hidrógeno. Se filtra la mezcla y se concentra bajo presión reducida. Se trata el residuo con hidróxido sódico, se extrae con cloroformo, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra. Se obtiene
10. 3-2-(1-piperacínil)-etil-2-oxazolidinona en forma de un aceite amarillo. Por tratamiento con un exceso de ácido clorhídrico en metanol/éter se obtiene el diclorhidrato de punto de fusión 203^oC (descomposición).

EJEMPLO 5

15. Se tratan con 4,35 g de N-(beta-cloroetil)-oxazolidinona 5,9 g de 1-(10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo-b,f-tiopin-10-il)-piperacina, junto con 3,3 g de carbonato potásico en polvo, 0,07 g de yoduro potásico y 40 cc de tolueno y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 27 horas. Luego se vierte la mezcla sobre agua y se diluye con cloroformo. Se extrae la fase orgánica con ácido clorhídrico 2-N. Se hace alcalina la fase acuosa con hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre óxido de aluminio. Se obtiene
- 20.
- 25.



3- {2-[4-(10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]etil} -2-oxazolidinona que se convierte en el maleato por tratamiento con ácido maléico. El maleato funde a 176-177°C.

5. La 1-(10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, utilizada como material de partida, puede prepararse como sigue:

Se hidrogenan, a 40°C, 88 g de ácido 3-nitro-6-(feniltio)-fenilacético en 880 cc de acetato de etilo con hidrógeno (10 atmósferas) y 9,5 g de carbón paladiado (5%). Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El ácido 3-amino-6-(feniltio)-acético resultante se recristaliza en acetona/hexano y funde a 160°-162°C.

15. Se mantienen a 140°C, durante 10 minutos, con agitación, 50 g de ácido 3-amino-6-(feniltio)acético y 500 g de ácido polifosfórico. Se hace neutra la mezcla con hidróxido sódico y con una gran cantidad de agua y luego se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo presión reducida. Se recristaliza la 2-amino-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona resultante en benceno; punto de fusión 191°-193°C.

25. Se suspenden 21,5 g de 2-amino-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona, a 5°C, en 135 cc de agua y 54,5 cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego se le instila una



- solución de 9,1 g de nitrito sódico en 32 cc de agua y se agita la mezcla durante 30 minutos a 5°C. Se instila ahora la solución de sal de diazonio resultante a una solución de 16,3 g de yoduro potásico en 63 cc de agua y 5,5 cc de ácido sulfúrico concentrado a 5°C, durante un período de 30 minutos. Se agita la mezcla durante 2 horas más a la temperatura ambiente y luego en reflujo hasta que termina la sublimación del yodo. Luego se enfría la mezcla y se extrae con acetato de etilo. Se lava la solución orgánica consecutivamente con solución de tiosulfato sódico y con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el filtrado y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Se recristaliza la 10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]ticipin-10-ona resultante en acetona; punto de fusión 129°-131°C.
- 5.
- 10.
15. Se suspenden 12,0 g de 10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]ticipin-10-ona en 100 cc de etanol y se trata la mezcla con 6 g de borohidruro sódico. Se agita la mezcla durante una noche, luego se trata con agua y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Se recristaliza el 10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]ticipin-10-ol obtenido en éter; punto de fusión 131°-133°C.
- 20.
25. Se trata a gotas, a -5°C, una solución de 10,3 g de 10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]ticipin-10-ol en 64 cc de benceno, 45 cc de cloroformo y 6,3 cc de piridina con 5,7 cc



- de cloruro de tionilo. Se agita la mezcla durante 90 minutos a la temperatura del ambiente y durante 30 minutos a 35°-40°C y, a continuación, se trata con agua. Se lava la fase orgánica sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se obtiene 10-cloro-10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]tiepina en forma de un aceite pardo.
5. Se mantienen a 120°-130°C, durante 1 hora, 10,1 g de 10-cloro-10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]tiepina y 23,3 g de piperacina. Se enfría la mezcla, se la diluye con hidróxido sódico 2-N y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad y se extrae con 500 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se hace alcalina la fase acuosa y se extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1-(10,11-dihidro-2-yodo-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, en forma de un aceite pardo.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6

- Se tratan con 13,2 g de N-(beta-cloroetil)-oxazolidinona 12,5 g de 1-(2-bromo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, junto con 13 g de carbonato potásico en polvo 0,2 g de yoduro potásico y 1 litro de tolueno y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 25 horas. Luego se vierte la mezcla sobre agua con hielo y se diluye con benceno. Se lava con agua la solución bencénica hasta neutralidad
- 20.
- 25.



y se extrae con ácido clorhídrico 2-N. Se hace alcalina la fase acuosa con hidróxido sódico y se extrae con benceno. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene

5. 3- $\left\{2-\left[4-(2\text{-bromo-}10,11\text{-dihidro-dibenzo}_{b,f}\text{/tiepin-}10\text{-il})-1\text{-piperacini}_{l7}\text{-etil}\right]\right\}$ -2-oxazolidinona bruta que se convierte en el maleato, de punto de fusión $170^{\circ}\text{--}172^{\circ}\text{C}$, por tratamiento con ácido maléico.

10. La 1-(2-bromo-10,11-dihidro-dibenzo $_{b,f}$ /tiepin-10-il)-piperacina, utilizada como material de partida, puede prepararse como sigue:

15. En atmósfera de nitrógeno se trata a 45°C , una solución de 400 g de hidróxido potásico en 3 litros de agua con 179 cc de tiofenol y se agita la mezcla durante 15 minutos. Después de la adición de 7,1 g de cobre en polvo y 564 g de ácido 5-bromo-2-yodo-benzoico, se calienta la mezcla resultante bajo reflujo durante 5 horas y, a continuación, se filtra mientras está caliente, se acidifica mientras se enfría con 420 cc de ácido clorhídrico concentrado

20. y se extrae con acetato de etilo. Se lava la solución orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene ácido 3-bromo-6-(feniltio)-benzoico, de punto de fusión $171^{\circ}\text{--}173^{\circ}\text{C}$.

25. Se calientan en reflujo, durante 8 horas, 478 g de ácido 3-bromo-6-(feniltio)-benzoico en 1,5 litros de me



5. tanol y 200 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se concentra la solución bajo presión reducida, se trata con agua y se extrae con agua. Se lava la solución orgánica con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 3-bromo-6-(feniltio)-benzoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

10. En una atmósfera de nitrógeno se trata a gotas, durante un período de 120 minutos, una solución agitada de 65 g de borohidruro de litio en 1 litro de tetrahidrofurano con una solución de 483 g de 3-bromo-6-(feniltio)-benzoato de metilo en 1 litro de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla durante otras 4 horas en reflujo. Se enfría la solución a 5°C y se trata a gotas, durante un período de 3 horas, con 15. 700 cc de ácido clorhídrico 3-N. Después de la adición de unos 5 litros de agua, se extrae la mezcla con éter. Se lava la solución orgánica con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se obtiene alcohol 3-bromo-6-(feniltio)-bencílico bruto, en forma de un aceite amarillo.

20. Se disuelven 445 g de alcohol 3-bromo-6-(feniltio)-bencílico en 800 cc de benceno y se calienta la solución bajo reflujo. Se le instilan 165 cc de cloruro de tionilo y se hierve la mezcla durante otros 90 minutos. Después de la evaporación del disolvente se obtiene cloruro de 3-bromo-6-25. (feniltio)-bencilo en forma de un aceite pardo.



5. En atmósfera de nitrógeno se calientan durante 10 horas en reflujo 136,5 g de cianuro potásico en 183 cc de agua con 470 g de cloruro de 3-bromo-6-(feniltio)-bencilo. Se separa por destilación el etanol bajo presión reducida, se diluye el residuo con agua y se extrae con éter, Se lavan los extractos con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. Se obtiene 3-bromo-6-(feniltio)-fenilacetónitrilo en forma de un aceite pardo.

10. Se calientan en reflujo, durante 8 horas, 442,6 g de 3-bromo-6-(feniltio)-fenilacetónitrilo, 775 cc de etanol, 372 g de hidróxido potásico y 290 cc de agua. Se separa el etanol por evaporación bajo presión reducida, se trata el residuo con agua hasta la completa disolución y los constituyentes neutros se extraen con tolueno. Se enfría la solución acuosa, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Se recristaliza el ácido 3-bromo-6-(feniltio)-fenilacético bruto resultante en benceno/hexano; 15. punto de fusión 118°-120°C.

20. En atmósfera de nitrógeno se calientan a 128°C 2300 g de ácido polifosfórico, se tratan rápidamente con 302 g de ácido 3-bromo-6-(feniltio)-fenilacético y se agita durante 8 minutos a 120°-130°C. Después de la adición de 25. 1,5 kg de pedacitos de hielo se extrae la mezcla con ben-



- ceno. Se lava la solución orgánica consecutivamente con agua y con solución acuosa de bicarbonato sódico y luego se seca sobre sulfato magnésico. Se destila, bajo presión reducida, la 2-bromo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-
5. ona resultante; punto de ebullición 170^o-175^oC/0,05 mm. Se recrystaliza el compuesto en acetona/hexano; punto de fusión 143^o-145^oC.
- Se dispersan 50 g de 2-bromo-10,11-dihidro-diben-
10. zo[b,f]tiepin-10-ona en 250 cc de etanol, se trata la dispersión con 9,9 g de borohidruro sódico y se agita durante 1 hora. Después de la adición de agua, se extrae la mezcla con éter. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Se obtiene 2-bromo-10,11-
15. dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol, de punto de fusión 108^o-110^oC.
- Se saturan con ácido clorhídrico gaseoso, a 15^oC,
20. 49,9 g de 2-bromo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol, 250 cc de benceno y 18 g de cloruro cálcico finamente pulverizado y luego se agita durante 3 horas más a la temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado y se lava con benceno. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se obtiene 2-bromo-10-cloro-10,11-dihidro-diben-
25. zo[b,f]tiepina de punto de fusión 122,5^o-124^oC.
- Se calientan, en reflujo, durante 24 horas, 32,5 g de 2-bromo-10-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina



en 120 cc de cloroformo, junto con 63,3 g de 1-carbetoxi-piperacina. Luego se vierte la mezcla sobre agua con hielo y se extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1-carbetoxi-4-(2-bromo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**tiepin-10-il)-piperacina bruta y de color amarillo. Por reacción de la base con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el clorhidrato, de punto de fusión 195°C.

Se calientan a 160°C, durante 90 minutos, 47,2 g de clorhidrato de 1-carbetoxi-4-(2-bromo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**tiepin-10-il)-piperacina, 585 cc de etilenglicol, 32,8 g de hidroxido potásico y 1,95 cc de agua. Luego se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con cloroformo. Se extrae la solución orgánica con ácido clorhídrico 2-N.

Se hace alcalina la solución de ácido clorhídrico, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1-(2-bromo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**tiepin-10-il)-piperacina cristalina, de punto de fusión 112-115°C.

20. EJEMPLO 7

Se calientan en reflujo, durante 12 horas 9,4 g de 10-cloro-2-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**tiepina, 60 cc de cloroformo y 17,1 g de 3-(2-(1-piperacinil)-etil)-2-oxazolidinona, luego se vierte la mezcla sobre agua con hielo y se extrae con cloroformo/éter. Se extrae la fase orgánica



- nica con ácido clorhídrico 2-N. Se hace alcalina la fase acuosa con hidróxido sódico y se extrae con benceno. Se lava la fase orgánica con agua y se evapora. Se obtiene 3- $\left\{ \begin{array}{l} 2- \\ 4-(2\text{-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[}b,f\text{]tiopin-10-il)-1\text{-pipe-} \\ \text{racinil}-\text{etil} \end{array} \right\}$ -2-oxazolidinona bruta que funde a 158°-159° después de recristalización en acetato de etilo. El tratamiento de esta base con ácido maléico da el maleato que funde a 199°-200°C.
- 5.
- La 10-cloro-2-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiopina, utilizada como material de partida, puede prepararse como sigue:
- 10.
- Se suspenden 160 g de clorhidrato de ácido 5-fluoro-antranílico en 768 cc de agua y 76,8 cc de ácido sulfúrico concentrado a 0°-5°C. Se trata la suspensión obtenida, con agitación a 0°-5°C y durante 30 minutos, con una solución de 61,5 g de nitrito sódico en 153,5 cc de agua. Se agita la solución de sal de diazonio obtenida durante 15 minutos más y luego se la trata a gotas, a 0°-2°C, con una solución de 193,5 g de yoduro potásico en 41,5 cc de ácido sulfúrico concentrado y 400 cc de agua. Se agita la mezcla en reflujo durante 3 horas, luego se la enfría y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución de tiosulfato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico que funde a 142°-145°C.
- 15.
- 20.
- 25.



5. Se trata una solución de 150 g de hidróxido potásico en 850 cc de agua con 47,5 cc de tiofenol a 55°C y en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 15 minutos y, a continuación, se trata con 1,9 g de polvo de cobre y con 207 g de ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico. Se calienta la mezcla en reflujo durante 7 horas, se filtra mientras está caliente, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el producto precipitado, se lava con agua y se seca. Se obtiene ácido
10. 3-fluoro-6-(feniltio)-benzoico que funde a 146-148°C.

15. En atmósfera de nitrógeno se tratan a gotas y bajo reflujo 144 g de ácido 3-fluoro-6-(feniltio)-benzoico en 1000 cc de tetrahidrofurano con una solución de dihidro-bis(2-metoxietoxi)-aluminato sódico al 70% en benceno. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 2 horas más. Después de la adición de 400 cc de benceno se enfría la mezcla a 20°C, se acidifica con 435 cc de ácido clorhídrico 3-N y, a continuación, se trata con 600 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se lava la fase orgánica con agua, se seca
20. sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene alcohol 3-fluoro-6-(feniltio)-bencílico en forma de un aceite espeso.

25. Se disuelven 129 g de alcohol 3-fluoro-6-(feniltio)-bencílico en 385 cc de benceno y se calienta la solución en reflujo. Se le adicionan 73 cc de cloruro de tionilo y se hierve la mezcla resultante durante 30 minutos

20 JUL 1970



- 45 -

más. Se evapora la mezcla bajo presión reducida con lo que se obtiene cloruro de 3-fluoro-6-(feniltio)-bencilo en forma de un aceite pardorrojizo.

5. Se tratan, de una vez, a 50°C, 18,6 g de cianuro sódico en 222 cc de sulfóxido de dimetilo con 74 g de cloruro de 3-fluoro-6-(feniltio)-bencilo en 75 cc de sulfóxido de dimetilo. Se agita la solución oscura resultante durante 1 hora a 45°-50°C, se vierte a continuación sobre 1500 cc de agua con hielo y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica tres veces con 500 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 3-fluoro-6-(feniltio)-fenilacetónitrilo en forma de un aceite rojizo.

10. Se calientan en reflujo, durante 9 horas, 80 g de 3-fluoro-6-(feniltio)-fenilacetónitrilo, 225 cc de etanol, 75,5 g de hidróxido potásico y 225 cc de agua. A continuación se separa por evaporación el etanol bajo reflujo y se trata el residuo con agua hasta la completa disolución, después de lo cual se extraen con benceno los constituyentes neutros. Se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene ácido 3-fluoro-6-(feniltio)-fenilacético que funde a 80°-83°C.

15. En atmósfera de nitrógeno se calientan a 128°C 900 g de ácido polifosfórico, se tratan rápidamente con 80



5. g de ácido 3-fluoro-6-(feniltio)-fenilacético y se agita durante 10 minutos a 120°-130°C (temperatura interna). Después de la adición de trocitos de hielo se extrae la mezcla con benceno. Se lava la fase orgánica consecutivamente con agua, con solución acuosa de carbonato sódico y de nuevo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 2-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona, que hierve a 118°C/0,07 mm y funde a 98°-110°C.

10. Se suspenden 22 g de 2-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona en 110 cc de etanol y se trata la suspensión con 6,1 g de borohidruro sódico. Se calienta la mezcla en reflujo durante 10-15 minutos, luego se trata con agua y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora.

15. Se obtiene 2-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol que funde a 110°-113°C.

20. Se saturan con ácido clorhídrico gaseoso a 15°C (2 horas) 21,2 g de 2-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol, 110 cc de benceno y 7,9 g de cloruro cálcico finamente pulverizado. Se separa por filtración el precipitado y se lava con benceno. Se evapora el filtrado bajo presión reducida con lo que se obtiene 10-cloro-2-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina en forma de cristales rosados, que funden a 90°-92°C.

25.

EJEMPLO 8



- En presencia de 5,7 g de carbón paladiado (5%) se hidrogenan, a 70°C y 10 atmósferas de hidrógeno, 24,1 g de 3-{2-[4-(10,11-dihidro-2-nitro-dibenzo[b,f]-tiepin-10-il)-1-piperacinil]-etil}-2-oxazolidinona en 2000 cc de acetato de etilo. Después de ^{la}filtración se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtiene 3-{2-[4-(2-amino-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]-tiepin-10-il)-1-piperacinil]-etil}-2-oxazolidinona que funde a 193°-196°C. Después de purificación cromatográfica sobre óxido de aluminio, utilizando acetona/hexano como el agente de elución, se obtiene un producto puro que funde a 195,5°-196,5°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 9

- Se tratan 7 g de 3-{2-[4-(2-amino-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]-tiepin-10-il)-1-piperacinil]-etil}-2-oxazolidinona, 13,1 cc de formaldehído al 40% y 61 cc de acetonitrilo con 3,32 g de cianborohidruro y la mezcla resultante se trata a gotas, durante un período de 10 minutos, con 1,5 cc de ácido acético. Se agita la mezcla durante 90 minutos más, se trata a gotas con una cantidad adicional de 1,5 cc de ácido acético y se agita de nuevo durante 15 minutos. A continuación se extrae la mezcla con 200 cc de éter y se lava la fase orgánica tres veces con solución acuosa de hidróxido potásico 1-N, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 3-{2-[4-(10,11-dihidro-2-dimetilamino-dibenzo[b,f]-tiepin-10-il)-1-piperacinil]-etil}-2-oxazolidinona que funde a 168°-170°C. Este compuesto, después de
- 15.
- 20.
- 25.



recristalización en etanol, funde a 171^o-173^oC. Por tratamiento con ácido maléico se obtiene después de recristalización en acetonitrilo el maleato respectivo que funde a 143,5^o-144,5^oC.

5.

EJEMPLO 10

Se tratan con 8,6 g de beta-clorooctil-3-metil-2-imidazolidinona 8,3 g de 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo $\Delta_{b,f}$ tiepin-10-il)-piperacina, junto con 11,6 g de carbonato potásico en polvo, 0,2 g de yoduro potásico y 80 cc de tolueno y se calienta la mezcla en reflujo durante 20 horas. Luego se vierte la mezcla en agua, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 1- $\left\{2-\Delta_{b,f}$ -2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo $\Delta_{b,f}$ tiepin-10-il)-1-piperacini $\Delta_{b,f}$ -etil $\Delta_{b,f}$ -3-metil-2-imidazolidinona en forma de un aceite pardo. Tratando este compuesto con ácido maléico en etanol/éter se obtiene el maleato respectivo que funde a 186^o-188^oC.

10.

15.

EJEMPLO 11

Se tratan 11,9 g de 10-cloro-10,11-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo $\Delta_{b,f}$ tiepina en 250 cc de cloroformo con 20 g de 3- $\Delta_{b,f}$ -(1-piperacini $\Delta_{b,f}$ -etil $\Delta_{b,f}$)-2-oxazolidinona y se calienta la mezcla en reflujo durante 24 horas. Luego se evapora la mezcla bajo presión reducida y se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo

20.

25.



- presión reducida. Se disuelve el residuo en benceno y se filtra a través de una columna llena con 100 g de óxido de aluminio (fase de actividad II). Se evapora el eluato y para obtener una purificación ulterior se cromatografía en 75 g de gel de sílice (0,2-0,5 mm), efectuándose la elución con una mezcla 1:1 de cloroformo saturado con amoníaco concentrado/tetracloruro de carbono. El producto purificado se recristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo. Se obtiene
5. ne 3- $\left\{2\text{-}\left[4\text{-}\left[10,11\text{-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo}\left[\frac{b}{h}, \frac{f}{f'}\right]\right]\right.\right.$
10. $\left.\left.1\text{-piperazini}\left[7\text{-etil}\right]\right\}\text{-2-oxazolidinona, que funde a } 164^{\circ}\text{-}165^{\circ}\text{C.}$

La 10-cloro-10,11-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo $\left[\frac{b}{h}, \frac{f}{f'}\right]$ tiepina, utilizada como material de partida, puede prepararse como sigue :

15. Se suspenden 22,9 g de 2-amino-10,11-dihidro-dibenzo $\left[\frac{b}{h}, \frac{f}{f'}\right]$ tiepin-10-ona en 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y se tratan a gotas, a 0°C y durante 30 minutos, con 8,6 g de nitrito sódico en 20 cc de agua. Se agita la suspensión resultante a 0°C durante 3-4 horas. Se separan por
20. filtración los constituyentes que todavía no se han disuelto y el filtrato frío se adiciona inmediatamente a una solución, enfriada a 10°C-20°C de 73 g de dióxido de azufre en 150 cc de ácido acético glacial conteniendo 7,6 g de cloruro cúprico y 50 cc de benceno. Se calienta la mezcla resultante
25. a 40°C-45°C durante 5-10 minutos y, a continuación, se agita



durante 3 horas a 20°C. Luego se vierte la mezcla sobre agua con hielo y se extrae con benceno. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. Se disuelve el residuo en dioxano, se trata

5. con 50 mg de dimetilamina y se deja en reposo a la temperatura del ambiente durante 15 horas. Se evapora la mezcla bajo presión reducida. Para la purificación se disuelve el residuo en benceno y se cromatografía sobre gel de sílice (tamaño de la partícula 0,2-0,5 mm) utilizando cloroformo

10. como el agente de elución. Se obtiene 10,11-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo[b,f]tiopin-10-ona, cuyo espectro de infrarrojos concuerda con la estructura.

Se tratan 14 g de 10,11-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo[b,f]tiopin-10-ona en 200 cc de dioxano con 3,5 g

15. de borohidruro sódico en 15 cc de agua y se agita la mezcla durante 4 horas a 40°C. Se evapora la mezcla bajo presión reducida y se recoge el residuo en acotato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora. Se obtiene 10,11-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo[b,f]tie-

20. pin-10-ol.

Se introduce ácido clorhídrico gaseoso a 10°C durante 2 horas en una mezcla de 12 g de 10,11-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol, 250 cc de benceno y 20 g de cloruro cálcico. Luego se deja en reposo la mezcla

25. durante 20 horas a la temperatura ambiente. Se expulsa



el exceso de ácido clorhídrico mediante la introducción de nitrógeno. Se filtra la mezcla y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 10-cloro-10,11-dihidro-2-dimetilsulfamoil-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepina.

5.

EJEMPLO 12

De modo análogo al descrito en el ejemplo 3 se preparan los compuestos siguientes :

- a partir de 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepin-10-il)-piperacina y 1-(2-cloroetil)-2-pirrolidinona se obtiene 1- $\left\{ 2-\overline{4}-(2\text{-cloro-10,11-dihidro-dibenzo}\overline{b,f}\text{tiepin-10-il})-1\text{-piperacini}\overline{17}\text{-etil} \right\}$ -2-pirrolidinona. El maleato respectivo se prepara en acetona y se recristaliza en agua; punto de fusión 179^o-180^oC.
- 10.
15. a partir de 1-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepin-10-il)-piperacina y 3-(3-cloropropil)-2-oxazolidinona se obtiene 3- $\left\{ 3-\overline{4}-(10,11\text{-dihidro-2-metil-dibenzo}\overline{b,f}\text{tiepin-10-il})-1\text{-piperacini}\overline{17}\text{-propil} \right\}$ -2-oxazolidinona; punto de fusión 144^o-145^oC. El dimaleato preparado en acetona funde a 140^o-142^oC.
- 20.
25. a partir de 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepin-10-il)-piperacina y 1-(2-cloroetil)-2-benzimidazolinona se obtiene 1- $\left\{ 2-\overline{4}-(2\text{-cloro-10,11-dihidro-dibenzo}\overline{b,f}\text{tiepin-10-il})-1-$



-piperacini $\overline{7}$ -etil } -2-bencimidazolinona;
punto de fusión 161^o-164^oC. El bis(metan-
sulfonato) preparado en metanol y éter funde
a 160^o-165^oC (descomposición).

5. a partir de 1-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepin-
-10-il)-piperacina y 1-(2-cloroetil)-2-piperi-
dona se obtiene 1- { 2- $\overline{4}$ -(2-cloro-10,11-dihidro-
-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepin-10-il)-1-piperacini $\overline{7}$ -
-etil } -2-piperidona; punto de fusión 133^oC.
10. El bis(metansulfonato) preparado en etanol
funde a 156-159^oC (descomposición).
a partir de 1-(10,11-dihidro-2-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepin-
-10-il)-piperacina y 1-(2-cloroetil)-2-pirro-
lidona se obtiene 1- { 2- $\overline{4}$ -(10,11-dihidro-2-
-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ tiepin-10-il)-1-piperacini $\overline{7}$ -
-etil } -2-pirrolidinona. El maleato respectivo
15. funde a 142^o-144^oC.

EJEMPLO 13

20. Se calientan en reflujo, durante 14 horas, 17 g
de 10-cloro-10,11-dihidro-2-trifluorometil-dibenzo $\overline{b,f}$ tie-
pina en 90 cc de cloroformo y 26,2 g de 3- $\overline{2}$ -(1-piperacini $\overline{7}$)
-etil-2-oxazolidinona. Se evapora la mezcla y se trata el
residuo con agua helada, éter e hidróxido sódico acuoso 2-N.
Después de establecer el equilibrio se lava la fase orgáni-
ca con agua y se acidifica con ácido clorhídrico etanólico.
25.

20

El precipitado que se separa se filtra y se disuelve en unos 400 cc de agua. Se extrae la solución acuosa con éter. Se trata la solución acuosa con hielo, se hace alcalina con solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con unos 350 cc de benceno. Se seca la fase bencénica sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtiene 3-{2-[4-(10,11-dihidro-2-trifluorometil-dibenzo[b,f]tiepina-10-11)-1-piperacil]-etil}-2-oxazolidinona en forma de un aceite. Por tratamiento con ácido maléico se obtiene el maleato respectivo que se recristaliza en etanol/éter; punto de fusión 168°-169°C.

La 10-cloro-10,11-dihidro-2-trifluorometil-dibenzo[b,f]tiepina, utilizada como material de partida, puede prepararse como sigue:

15. En atmósfera de nitrógeno se trata a 50°C una solución de 6,5 g de hidróxido potásico en 80 cc de agua con 10,3 cc de tiofenol y luego se agita la mezcla durante 30 minutos. Después de la adición de 0,5 g de polvo de cobre y 22,5 g de 4-cloro-3-nitro-benzotrifluoruro en 100 cc de etanol, se calienta la mezcla durante 48 horas en reflujo. Después de la filtración se vierte la mezcla en agua y se extrae con éter. Se lava la fase etérea consecutivamente con solución acuosa de carbonato sódico, agua, solución acuosa de cloruro sódico, ácido clorhídrico acuoso 2-N y agua, se seca y se evapora. Se obtiene 3-nitro-4-(feniltio)-



benzotrifluoruro en forma de un aceite rojo.

- 5. 26,9 g de 3-nitro-4-(feniltio)-benzotrifluoruro en 250 cc de etanol se hidrogenan en presencia de 10 g de níquel Raney a la temperatura ambiente y presión atmosférica durante 17 horas. Se filtra la mezcla y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 3-amino-4-(feniltio)-benzotrifluoruro en forma de un aceite pardorrojizo. Se destila el compuesto bajo presión muy reducida y hierve a 110°-135°C/0,1 mm; aceite de color naranja.
- 10. 36 g de 3-amino-4-(feniltio)-benzotrifluoruro, 70 cc de agua y 21 cc de ácido metansulfónico se calientan a 90°C, se agitan a esta temperatura durante 20 minutos y a continuación se enfría todo ello a 0°C. La suspensión obtenida se trata a gotas, durante un período de 15 minutos y a 0°C, con una solución de 9,25 g de nitrito sódico en 33 cc de agua, tomando la precaución debida para asegurar que la temperatura no se eleve por encima de 10°C. Se agita la mezcla durante 1 hora, aproximadamente, a 0°C, se filtra y se adiciona, durante un período de unos 45 minutos, a una suspensión de cianuro de cobre precalentada a 100°C (preparada por la adición de 33,75 g de sulfato de cobre a 37 g de cianuro potásico en 165 cc de agua). La solución oscura que se obtiene se agita a 100°C durante 1 hora, se enfría, se trata con 350 cc de benceno y se agita durante una noche. Se filtra la mezcla a través de tie
- 15.
- 20.
- 25.



rra de diatomeas y la torta de filtración se lava con benceno. Se lava la fase orgánica dos veces con 150 cc de solución saturada de cloruro sódico cada vez, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtiene 2-(feniltio)-5-trifluorometil-benzonitrilo en forma de un aceite oscuro.

Se calientan en reflujo, durante 12 horas, 6 g de 2-(feniltio)-5-trifluorometil-benzonitrilo, 40 cc de solución acuosa de hidróxido sódico al 15% y 12 cc de etanol, y luego se enfría. Después de la adición de 100 cc de agua, se extrae la mezcla con 80 cc de benceno. Se enfría la fase acuosa a 0°C y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado que se separa se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtiene ácido 2-(feniltio)-5-trifluoro-metil-benzoico que funde a 140°-145°C.

Se calientan en reflujo, durante 24 horas, 100 g de ácido 2-(feniltio)-5-trifluorometil-benzoico, 750 cc de metanol absoluto y 100 cc de ácido sulfúrico. Se concentra la solución bajo presión reducida y se trata con agua y benceno. Después de proceder al equilibrio, se lava la fase orgánica consecutivamente con solución acuosa saturada de cloruro sódico, con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con solución acuosa saturada de cloruro sódico. A

20 JUL 1972

continuación se seca la fase bencénica sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtiene 2-(feniltio)-5-trifluorometil-benzoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

- Se suspenden 21,5 g de borohidruro de litio en
5. 375 cc de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno y se calienta en reflujo. Se trata esta suspensión a gotas en reflujo y durante un período de 20 minutos, con una solución de 130 g de 2-(feniltio)-5-trifluorometil-benzoato de metilo en 600 cc de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla en reflujo durante 2 horas y a continuación se enfría a 2°C. Se
10. trata la mezcla, durante un período de 10 minutos, con 450 cc de ácido clorhídrico acuoso 2-N de modo que la temperatura no exceda de 10°C. Después de la adición de 750 cc de agua se extrae la mezcla con 1000 cc de éter. Se lava la fase orgánica dos veces con 300 cc de agua cada vez, se seca
15. sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtiene alcohol 2-(feniltio)-5-trifluorometil-bencílico en forma de un aceite amarillo claro que cristaliza espontáneamente; punto de fusión 84°C.
20. Se disuelven 96 g de alcohol 2-(feniltio)-5-trifluorometil-bencílico en 450 cc de benceno absoluto y se calientan en reflujo. La solución así obtenida se trata a gotas, durante un período de 20 minutos, con 48 cc de cloruro de tionilo y, a continuación, se agita la mezcla durante 30
25. minutos en reflujo. Después del enfriamiento se evapora la

20 JUN 1954

mezcla bajo presión reducida. Se obtiene cloruro de 2-(feniltio)-5-trifluoro-metil-bencilo en forma de un aceite pardo amarillento.

- Se calientan a 40°C 11,2 g de cianuro sódico en
5. 135 cc de sulfóxido de dimetilo y se tratan a gotas, durante un período de 10 minutos, con una solución de 87 g de cloruro de 2-(feniltio)-5-trifluorometil-bencilo en 72 cc de sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla durante 9 horas a 40°C, se enfría a la temperatura del ambiente, se trata con 200
10. cc de agua y se extrae con 200 cc de éter. Luego se extrae la fase acuosa dos veces con 100 cc de éter cada vez. A continuación se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con 200 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 2-(feniltio)-5-
15. -trifluorometil-fenilacetoni-trilo en forma de un aceite rojo oscuro.

- Se calientan en reflujo, durante 12 horas, 15 g de 2-feniltio-5-trifluorometil-fenilacetoni-trilo, 15,1 g de hidróxido sódico, 90 cc de agua y 23 cc de etanol y a continuación se concentra. Después de la adición de 200 cc de
20. agua se extrae el residuo con 100 cc de benceno. Se extrae a su vez la fase acuosa con 50 cc de benceno. Se extraen las fases orgánicas combinadas con solución acuosa de hidróxido sódico 0,5-N. Se acidifica la fase acuosa con ácido
25. clorhídrico y se extrae con 150 cc de cloroformo. Se lava

20 JUL 1954

- 58 -

la fase orgánica con solución acuosa de cloruro sódico, se seca y se evapora. Se obtiene ácido 2-(feniltio)-5-trifluorometilfenilacético en forma de cristales que funden a 102°-103°C.

5. Se calientan, en atmósfera de nitrógeno, a 110°C, 217 g de ácido polifosfórico, se tratan con 21 g de ácido 2-(feniltio)-5-trifluorometil-fenilacético y se agita durante 8 minutos a 100°-110°C. Luego se enfría la mezcla y se trata con 100 g de hielo y 250 cc de agua con hielo.
10. Luego se extrae la mezcla con 300 cc de benceno. Se lava la fase orgánica consecutivamente con dos porciones de 150 cc de agua, dos porciones de 200 cc de solución acuosa saturada de carbonato sódico y 150 cc de solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se
15. evapora bajo presión reducida. Se obtiene 10,11-dihidro-2-trifluorometil-dibenzo[b,f]tiopin-10-ona en forma de cristales de color amarillo claro que funden a 103-104°C.

- Se disuelven 12 g de 10,11-dihidro-2-trifluorometil-dibenzo[b,f]tiopin-10-ona en 110 cc de etanol absoluto
20. y se trata la solución con 4 g de borohidruro sódico. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 12 minutos, se enfría a 30°C y se trata con 350 cc de agua y 100 cc de cloroformo. Después de proceder al equilibrio se lava la fase orgánica con solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre
25. sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se ob-



tiene 10,11-dihidro-2-trifluorometil-dibenzo**[b,f]**tiopin-10-
-ol en forma de cristales amarillos que funden a 122^o-
123^oC.

5. Se saturan durante 2 horas, a 15^oC, 11,4 g de
10,11-dihidro-2-trifluorometil-dibenzo**[b,f]**tiopin-10-ol,
100 cc de benceno y 4 g de cloruro cálcico con ácido clor-
hídrico gaseoso y, a continuación se agita durante 3 horas
a la temperatura del ambiente. Se filtra la mezcla y se
concentra bajo presión reducida. Se obtiene 10-cloro-10,11-
10. dihidro-2-trifluorometil-dibenzo**[b,f]**tiopina en forma de
cristales amarillos.

EJEMPLO 14

- En atmósfera de argón se tratan, a gotas y a 20^o
C, 8,5 g de 2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]**tiopin-10-
15. -ona, 30 g de 3-**[2]**-(1-piperacil)-etil**[7]**-2-oxazolidinona y
100 cc de benceno con 5,2 g de tetracloruro de titanio en
25 cc de benceno. Se calienta la mezcla durante 20 horas
en reflujo, y, a continuación, se vierte sobre una mezcla
de hielo y solución acuosa de bicarbonato sódico. Se agita
20. la mezcla durante 1 hora y se filtra a través de tierra
de diatomeas. Se separa la fase acuosa y se lava sucesiva-
mente con benceno y cloroformo. Se combinan las fases orgá-
nicas y se lava consecutivamente con solución acuosa de
cloruro sódico y agua, se seca, se filtra y se evapora ba-
25. jo presión reducida. Se obtiene 3-**[2]**-(2-cloro-dibenzo



5. $\{ \text{b,f/} \text{tiopin-10-il} \} \text{-1-piperacini} \text{7-etil} \} \text{-2-oxazolidinona}$
en forma de un aceite viscoso pardorrojizo que, para la purificación, se cromatografía en 100 g de dióxido de sílice $\{ \text{agente de elución, etanol: metanol: amoníaco concentrado (100:50:10)} \} \text{7}$. Se obtiene un aceite pardorrojizo que se cristaliza en acetona con la ayuda de carbón activo. Se obtienen cristales de color beige que, por tratamiento con ácido maléico en acetona se convierten en el maleato respectivo (cristales de color beige) de punto de fusión 232°-233°C (descomposición).
- 10.

EJEMPLO 15

- En atmósfera de argón se tratan a gotas, durante un período de 15 minutos, a 20°-30°C 750 mg de 3- $\{ \text{2-4-(2-cloro-dibenzo} \{ \text{b,f/} \text{tiopin-10-il} \} \text{-1-piperacini} \text{7-etil} \} \text{-2-oxazolidinona}$, 0,6 g de borohidruro sódico y 30 cc de diglima con 2,7 g de dihidrato de ácido oxálico en 15 cc de diglima. Se calienta la mezcla durante 4 horas a una temperatura interna de 100°C y, a continuación se evapora bajo presión reducida. Se trata el residuo con cloroformo y solución de hidróxido sódico 2-N. Después de proceder al equilibrio, se separa la fase acuosa y se lava dos veces con cloroformo. Se lava con agua los extractos de cloroformo combinados, se seca sobre carbonato potásico y carbón activo, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 3- $\{ \text{2-4-(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo} \{ \text{b,f/} \text{tiopin-10-$
- 15.
- 20.
- 25.



il)-1-piperacinil-etil}-2-oxazolidinona en forma de un aceite pardo. Por tratamiento con ácido maléico en etanol/éter se prepara el maleato de punto de fusión 173^a-175^aC.

5. El ejemplo que sigue ilustra una preparación farmacéutica típica que contiene los derivados de dibenzo/b,f/tiepina que proporciona el invento.

EJEMPLO

Preparación de pastillas de la composición siguiente:

10.	maleato de 3 { 2- <u>4</u> -(2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo/ <u>b,f</u> /tiepin-10-il)-1-piperacini <u>l</u> -etil}-2-oxazolidinona	28,27 g
15.	lactosa	110,00 g
	almidón de maíz	57,73 g
	talco	3,40 g
	estearato de magnesio	<u>0,60 g</u>
		200,00 g

20. Se mezclan los ingredientes íntimamente entre sí y se comprime la mezcla en pastillas de 200 mg cada una. A continuación se recubren las pastillas con etilcelulosa y Carbowax.

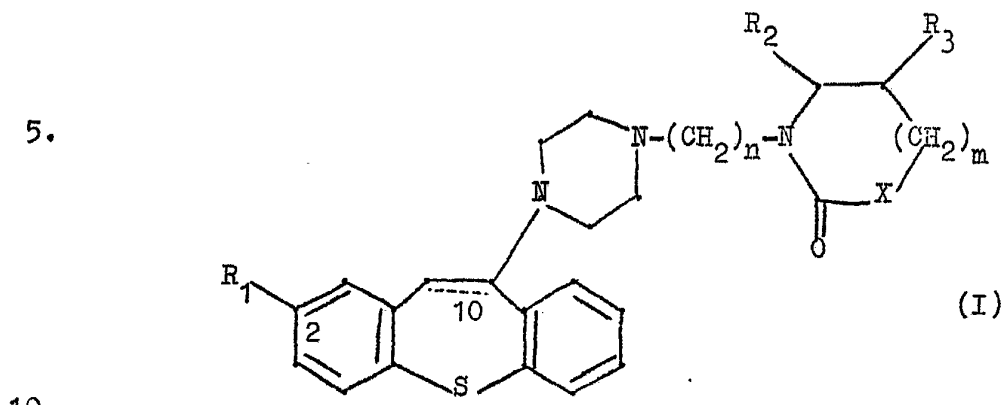
= . =
N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención, con prioridad suiza basada en las demandas de patentes núms. 11001/72 del 21.7.72 y 7059/73 del 17.5.73, las siguientes:



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparaci3n de compuestos triciclicos activos como amortiguadores del sistema nervioso central y neurol3pticos de la f3rmula general



en la que

- n representa el n3mero 2, 3 3 4,
- R₁ representa un 3tomo de hal3geno o un grupo de alquilo inferior, di(alquilo inferior)sulfamilo, nitro, amino, di(alquilo inferior)amino o trifluorometilo,
- X representa un 3tomo de ox3geno o un grupo imino, (alquilo inferior)imino o metileno,
- m representa el n3mero 0 3 1 y
- R₂ y R₃ representan, cada uno, un 3tomo de hidr3geno, o R₂ y R₃ juntos representan la agrupaci3n

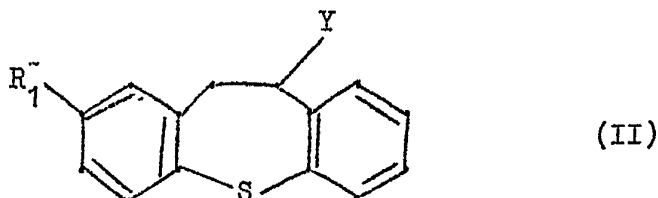


25.

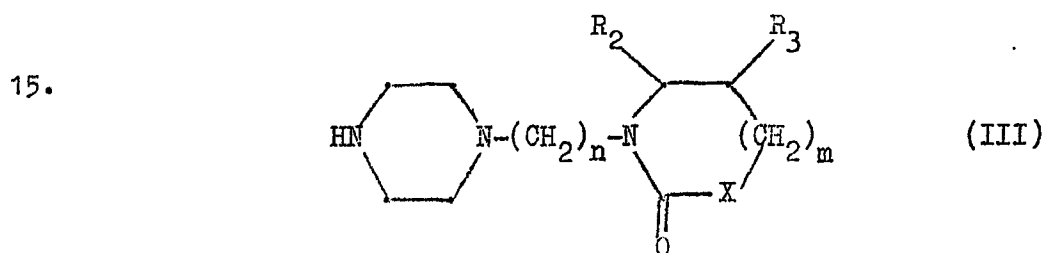


y en donde el enlace indicado por una línea de trazos puede estar hidrogenado, y sus sales, cuyo procedimiento comprende

5. (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



10. en la que
 R_1 tiene el significado indicado antes e
Y representa un átomo partiente
con un compuesto de la fórmula general

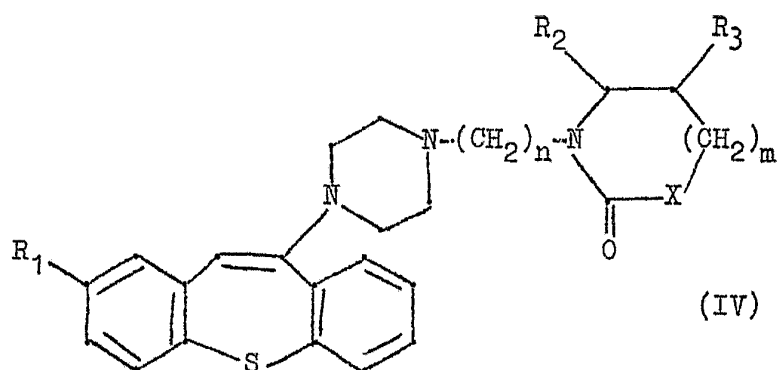


20. en la que
m, n, R_2 , R_3 y X tienen el significado indicado antes,
para obtener un compuesto de la fórmula I en la que el enlace indicado por una línea de trazos está hidrogenado, o bien, en una alternativa del mismo,

25. (b) reducir un compuesto de la fórmula general



5.



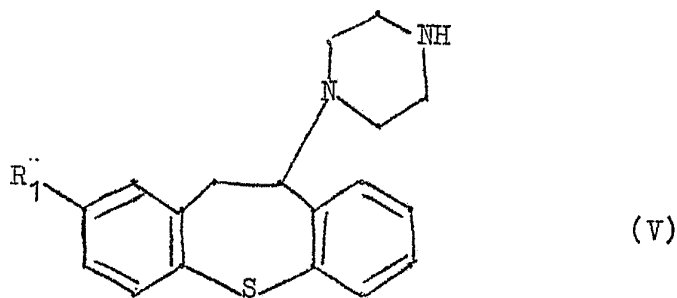
en la que

10. m, n, R_1, R_2, R_3 y X tienen el significado indicado antes,

para obtener un compuesto de la fórmula I en donde el enlace indicado con una línea de trazos está hidrogenado, o bien, en una variante del mismo,

15. (c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

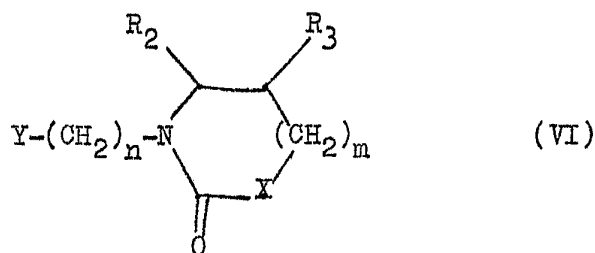
20.



en la que

R_1 tiene el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula general

25.



5.

en la que

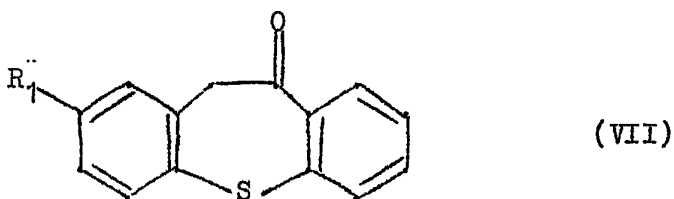
m, n, X, R₂ y R₃ tienen el significado indicado antes, e Y tiene el significado expuesto anteriormente en esta reivindicación,

10.

para obtener un compuesto de la fórmula I en donde el enlace indicado con una línea de trazos está hidrogenado, o bien, en otra alternativa

(d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

15.



en la que

20.

R₁ tiene el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula III, expuesta anteriormente en esta reivindicación, para obtener un compuesto de la fórmula I en donde el enlace indicado por una línea de trazos no está hidrogenado y, en cualquier caso, si se desea, reducir un grupo nitro indicado por R₁ para obtener el grupo

25.



amino; proceder, si se desea, a la di(alquilación inferior) de un grupo amino indicado por R_1 y, convertir, si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

5. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de los compuestos de la fórmula I, cuando el enlace indicado por una línea de trazos esta hidrogenado, y las sales de dichos compuestos, se utilizan como materiales de partida los compuestos de las fórmulas II-VI.
10. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque especialmente para la preparación de $3-\{2-\{4-(2\text{-cloro-}10,11\text{-dihidro-dibenzo[}b,f\text{]tiepin-}10\text{-}11\text{-}1\text{-piperacini[7-etil]}\}-2\text{-oxazolidinona y sus sales, se utilizan como materiales de partida los compuestos$
15. de las fórmulas II-VI donde R_1 representa un átomo de cloro, R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, m representa 0, n representa 2 y X representa un átomo de oxígeno.
20. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque asimismo de un modo especial para la preparación de $3-\{2-\{4-(10,11\text{-dihidro-}2\text{-metil-dibenzo[}b,f\text{]tiepin-}10\text{-}11\text{-}1\text{-piperacini[7-etil]}\}-2\text{-oxazolidinona y sus sales, se utilizan como materiales de partida los compuestos de las fórmulas II-VI en donde } R_1 \text{ representa el grupo metílico, } R_2 \text{ y } R_3 \text{ representan, cada uno, un$
25. átomo de hidrógeno, m representa cero, n representa 2 y X



representa un átomo de oxígeno.

5. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en su realización el procedimiento alternativo (a) se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre unos 30°C y unos 200°C; porque el procedimiento alternativo (b) se efectúa por tratamiento con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un ácido fuerte en un disolvente estérico a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o por tratamiento con ácido fórmico o con zinc y ácido acético glacial a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente;
10. porque el procedimiento alternativo (c) se efectúa en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente; porque el procedimiento alternativo (d) se efectúa en un disolvente aromático,
15. a una temperatura comprendida entre unos 80°C y 150°C, porque la reducción de un grupo nitro R_1 se efectúa en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 50°C y porque la di-(alquilación inferior) de un grupo amino R_1 se
20. efectúa en un disolvente orgánico inerte a una tempe-
- 25.

20 JUL 1973



ratura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

5. 6. Procedimiento para la preparacion de compuestos tricíclicos activos como amortiguadores del sistema nervioso central y neurolépticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 68 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 Julio 1973

p.a.

p. p. JAIME ISERN



Firmado: JOSE F. NIETO