



RAN 4008/260

Int. Cl. C07D 313/10 // A61K  
C07D 337/10

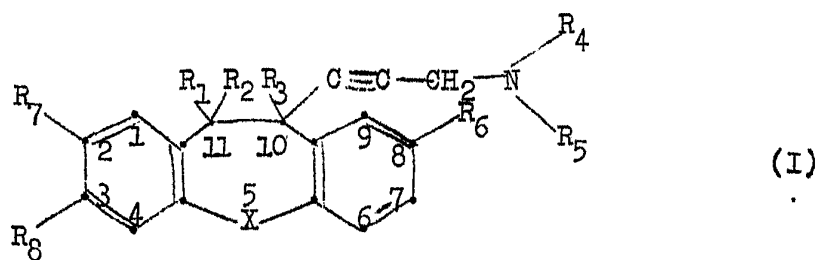
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos tricíclicos de la fórmula



en la que

X representa un átomo de oxígeno o de azufre,  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan cada uno, un átomo de hidrógeno o  
un grupo de alquilo inferior,

10.

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o



- $R_3$  y  $R_2$  juntos representan un enlace adicional,
- $R_4$  y  $R_5$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, hidroxí-(alquilo inferior) o alcancilloxi-(alquilo inferior) o
5.  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y que puede
10. estar substituido por alquilo inferior, hidroxí-(alquilo inferior) o alcancilloxi-(alquilo inferior),
- $R_6$  representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, di(alquilo inferior)sulfamilo, hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino o di(alquilo inferior)amino y
15.  $R_7$  y  $R_8$  representan cada uno, individualmente, un átomo de hidrógeno o un substituyente indicado
20. por  $R_6$ ,

y a los N-óxidos de estos compuestos en donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen un significado distinto de un átomo de hidrógeno y a las sales de adición de ácido de dichos compuestos.

25. La expresión "alquilo inferior", tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, (sola o en combinaciones tales como "alcoxilo inferior" "alquiltio inferior", etc.) significa un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal o ramificada que contiene, de preferencia 7 átomos de carbono a lo sumo, como metilo, etilo, isopro-



- pilo, n-hexilo, etc. La expresión "alcanoiloxilo" significa un grupo alcanoiloxílico de cadena lineal o ramificada que contiene, de preferencia, 18 átomos de carbono a lo sumo, especialmente hasta 10, como, por ejemplo, acetoxilo,
5. pivaloiloxilo, pentanoiloxilo, hexanoiloxilo, heptanoiloxilo, octanoiloxilo, nonanoiloxilo, decanoiloxilo, tetradecanoiloxilo, hexadecanoiloxilo y octadecanoiloxilo. El anillo heterocíclico que puede formarse con  $R_4$  y  $R_5$  y el átomo de nitrógeno al que están enlazados es un anillo heterocíclico
10. pentagonal o hexagonal que contiene uno o dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Ejemplos de estos anillos son pirrolidino, piperacino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, metilpiperidino, etc. El grupo de alquilo inferior, hidroxil-(alquilo inferior) o alcanoiloxil-(alquilo inferior) que puede estar presente en el anillo heterocíclico está unido, de preferencia, al segundo átomo de nitrógeno de un grupo piperacínico; por ejemplo, N-metilpiperacino, N-hidroxietilpiperacino, N-hidroxi-propilpiperacino
15. y N-heptanoiloxipropilpiperacino. La expresión "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose el cloro.
- 20.

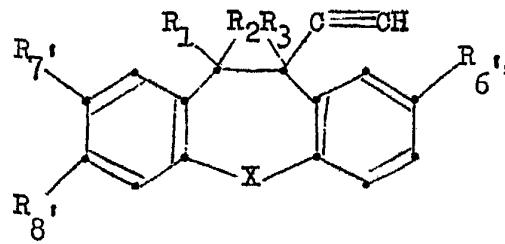
25. Se ha descubierto que los compuestos tricíclicos proporcionados por el invento poseen intensas propiedades neurolépticas. Pueden por lo tanto utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia aguda o crónica y también como tranquilizadores. Tienen la ventaja especial de no producir, o sólo producir escasos, efectos secundarios catalépticos, por lo que no se observan trastornos mo-



- tores o sólo en grado insignificante. Un grupo preferido de los derivados proporcionados por el invento comprende aquellos en que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno. Se prefieren también los derivados en donde  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional. Otro grupo preferido de los derivados proporcionados por el presente invento comprende aquellos en que  $X$  representa un átomo de azufre. Se prefieren además los derivados en que  $R_4$  y  $R_5$  representa ambos un grupo de alquilo inferior, especialmente un grupo metílico.
5. Todavía otro grupo preferido de los derivados proporcionados por el presente invento comprende aquellos en que  $R_6$  representa un átomo de cloro o un grupo metiltio y  $R_7$  y  $R_8$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno. Se prefieren, asimismo, los derivados en que  $R_6$  representa un átomo de cloro,  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_8$  representa un grupo metoxílico. Un grupo especialmente preferido de los derivados proporcionados por el invento comprende aquellos en que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional,  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,  $R_5$  representa un grupo de alquilo inferior, hidroxí-(alquilo inferior) o alcanciloxi-(alquilo inferior) o  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y que puede estar substituido por hidroxí-(alquilo inferior) o alcanciloxi-(alquilo inferior),  $R_6$  representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsul-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- fonilo inferior, di(alquilo inferior)-sulfamoilo, trifluorometilo, nitro, amino o di(alquilo inferior)amino y uno de  $R_7$  y  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior o
5. de alcoxilo inferior. Dentro de este grupo últimamente citado se prefieren aquellos derivados en donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional,  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico o etílico,  $R_5$  representa un grupo metílico, etílico, hidroxietílico o acetoxietílico o  $R_4$  y  $R_5$  junto con
10. el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un grupo de piperidino, pirrolidino, morfolino, N-hidroxietilpiperacino o N-acetoxietilpiperacino,  $R_6$  representa un átomo de cloro o un grupo de metilo, metoxilo, metiltio, metilsulfonilo, dimetilsulfamoilo, trifluorometilo, nitro,
15. amino o dimetilamino,  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo de metilo y  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo o de metoxilo. Los derivados proporcionados por este invento particularmente preferidos
20. son la N,N-dimetil-3-[8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina, la N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina y la N,N-dimetil-3-[8-cloro-3-metoxi-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina y sus sales de adición de ácido.
25. Los compuestos tricíclicos de la fórmula I, sus N-óxidos y las sales de adición de ácido de dichos compuestos se preparan, según el invento, mediante un procedimiento que comprende
- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



(II)

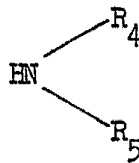
en la que

5.  $R_1, R_2, R_3$  y X tienen el significado expuesto antes y

$R_6', R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6, R_7$  y  $R_8$  a excepción de que cualquier grupo o grupos hidroxílicos pueden estar protegidos,

10.

con formaldehído y un compuesto de la fórmula general



(III)

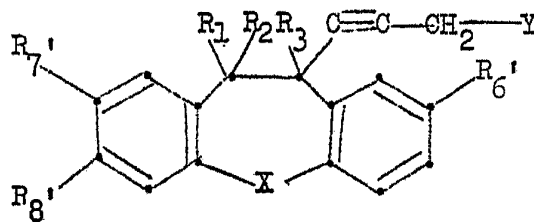
15.

en la que

$R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto antes, o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



(IV)

en la que

$R_1, R_2, R_3$  y X tienen el significado expuesto antes,

25.



Y representa un grupo partiente y  $R_6'$ ,  $R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  a excepción de que cualquier grupo o grupos hidroxilicos pueden estar protegidos,

5.

con un compuesto de la fórmula general



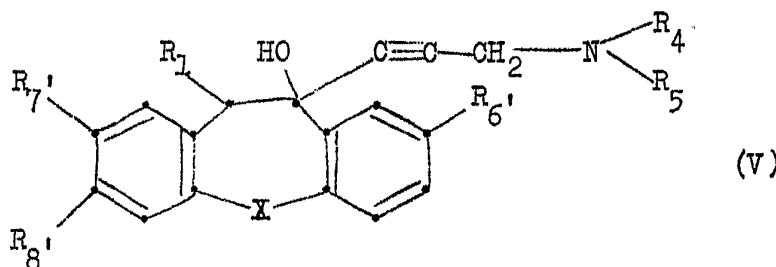
10,

en la que

$R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto antes, o bien

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional, deshidratar un compuesto de la fórmula general

15.



20.

en la que

$R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y X tienen el significado expuesto antes, y

$R_6'$ ,  $R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  a excepción

25.

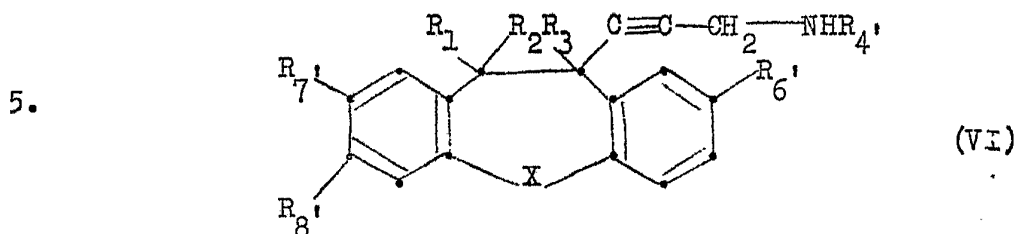
de que cualquier grupo o grupos hidroxilicos pueden estar protegidos,

o bien

d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en



donde  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y  $R_5$  representa un grupo de alquilo inferior, alquilar un compuesto de la fórmula general



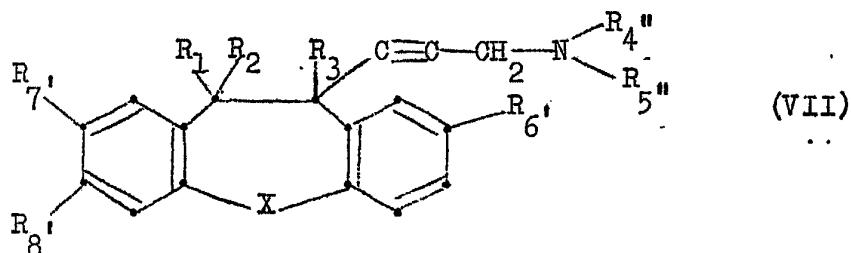
en la que

10.  $R_1, R_2, R_3$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes,  
 $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y

15.  $R_6, R_7$  y  $R_8$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6, R_7$  y  $R_8$  a excepción de que cualquier grupo o grupos hidroxílicos pueden estar protegidos,

o bien

20. e) para la preparación de un N-óxido de un compuesto de la fórmula I, en donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen un significado distinto a un átomo de hidrógeno, someter a oxidación un compuesto de la fórmula general



25. en la que

$R_1, R_2, R_3$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes,

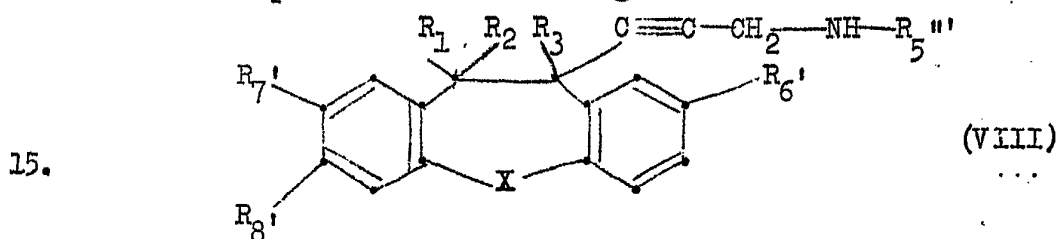


$R_4''$  y  $R_5''$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_4$  y  $R_5$  con la excepción de hidrógeno y

5.  $R_6'$ ,  $R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  a excepción de que cualquier grupo o grupos hidroxílicos pueden estar protegidos,

o bien

10. f) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_5$  representa un grupo alcenoiloxi-(alquilo inferior), alcenoilar un compuesto de la fórmula general



en la que

20.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes,  $R_5'''$  representa un grupo hidroxí-(alquilo inferior) y

$R_6'$ ,  $R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  a excepción de que cualquier grupo o grupo hidroxílicos pueden estar protegidos,

25. o bien

g) convertir una base de la fórmula I o un N-óxido respectivo en una sal de adición de ácido; incluyendo dicho procedimiento la conversión de cualquier grupo hidroxílico protegido designado por  $R_6'$ ,  $R_7'$  o  $R_8'$



en un grupo hidroxílico después de completada cualquiera de las modalidades a)-f).

Los materiales de partida de las fórmulas II, IV, V, VI, VII y VIII son nuevos y también forman parte del presente invento.

5.

Las diversas modalidades del procedimiento precedente que conducen a los compuestos tricíclicos de este invento se expondrán ahora con mayor detalle.

10. Los materiales de partida de la fórmula II, en donde  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional, pueden prepararse a partir de las 10-cetonas apropiadas mediante reacción con un compuesto acetileno-metalorgánico tal como acetiluro de litio, un haluro de acetileno magnesio o trimetilsililetinil-litio. El acetiluro de litio se hace reaccionar, preferentemente, en amoníaco líquido y/o un disolvente orgánico como el tetrahidrofurano o el benceno o como un complejo con etilendiamina en un disolvente inerte como dioxano, tetrahidrofurano o benceno a una temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. El haluro de acetileno magnesio y el trimetilsililetinil-litio se hacen reaccionar, de preferencia, en un disolvente orgánico como el tetrahidrofurano o el benceno a una temperatura comprendida entre alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

15.

20.

25.

El producto de adición obtenido se somete a continuación a hidrólisis; por ejemplo, mediante tratamiento con solución acuosa de cloruro amónico a la temperatura del ambiente. El 10-etinil-10-carbinol resultante o, cuando se utiliza trimetilsililetinil-litio, el 10-trimetilsililetinil-10-carbi-



5. nol resultante, se somete seguidamente a deshidratación; por ejemplo, mediante calentamiento con un ácido fuerte tal como ácido p-toluensulfónico en un disolvente orgánico como el cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, acetoneitrilo, benceno o bien o-, m- o p-xileno. De este modo se obtienen los materiales de partida de la fórmula II en donde  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional o, cuando se utiliza trimetilsililetinil-litio, los compuestos 10-trimetilsililetinil respectivos. Estos últimos compuestos se someten a hidrólisis catalizada por metal, por ejemplo mediante tratamiento en acetona acuosa o en etanol acuoso con nitrato de plata y cianuro potásico. Bajo estas condiciones se disocia el grupo trimetilsilílico, aún a la temperatura del ambiente, y se obtiene un material de partida de la fórmula II en donde  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional.

10. Los materiales de partida de la fórmula II, en donde  $R_2$  y  $R_3$  representan ambos un átomo de hidrógeno, se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto 10-halo tricíclico apropiado (por ejemplo un compuesto de cloro) con uno de los compuestos acetilen-metalorgánicos antes citados. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, éter benceno o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

15. La reacción de un material de partida de la fórmula II con formaldehído y un compuesto de la fórmula III de conformidad con la modalidad a) del procedimiento del pre-



- sente invento se lleva a cabo bajo las condiciones de una reacción Mannich, de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol inferior (por ejemplo metanol o etanol), un éter cíclico (por ejemplo dioxano) o un ácido alcancarboxílico inferior (por ejemplo ácido acético), eventualmente en mezcla con agua. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C. La reacción se cataliza, preferentemente, con sales metálicas, especialmente sales de cobre (II) como el acetato de cobre (II).

- En los materiales de partida de la fórmula IV el símbolo Y representa, de preferencia, un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloalílico substituído por alquilo o arilo. Los grupos alquílicos o arílicos presentes en estos grupos sulfoniloalílicos substituídos son, de preferencia, grupos de alquilo inferior (especialmente el grupo metílico) o grupos de arilo inferior (especialmente el grupo fenílico o p-tolílico). Cuando Y representa un átomo de halógeno se prefiere el cloro o el bromo.

- Los materiales de partida 10,11-insaturados de la fórmula IV pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar una 10-cetona tricíclica apropiada con un compuesto metalorgánico de éter 2-propinil-2-tetrahidropiránílico, por ejemplo con un compuesto lítico o halomagnésico apropiado. El compuesto metalorgánico del éter 2-propinil-2-tetrahidropiránílico comporta el radical metálico (por ejemplo, el radical lítico o el radical halomagnésico) en el átomo de carbono en la posición 3 del radical 2-propinílico. El compuesto lítico se hace reaccionar, de preferen-



- cia, en amoníaco líquido y/o un disolvente orgánico como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y el compuesto halomagnésico se hace reaccionar, de preferencia, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. El compuesto de adición obtenido se somete seguidamente a hidrólisis (por ejemplo mediante tratamiento con solución acuosa de cloruro amónico a la temperatura del ambiente) y el 10-[3-(2-tetrahidropiraniiloxi)l-propinil]-10-carbinol tricíclico resultante se somete seguidamente a deshidratación e hidrólisis; por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido fuerte (por ejemplo ácido p-toluensulfónico) en cloruro de metileno, benceno u o-, m- o p-xileno, al punto de ebullición de la mezcla reaccional (efectuándose de este modo la deshidratación) y ebullición subsiguiente con ácido p-toluensulfónico en etanol acuoso (hidrolizándose así el producto de deshidratación). A continuación puede convertirse el compuesto 10-(3-hidroxil-propinil) tricíclico 10,11-insaturado en un éster reactivo 10,11-insaturado deseado de la fórmula IV, por ejemplo, mediante reacción con un haluro de ácido sulfónico sustituido por alquilo o arilo (por ejemplo un cloruro) o con cloruro de tionilo o bromuro de tionilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

25. En el ejemplo 5 que se expone más adelante se describe otro método para la preparación de materiales de partida 10,11-insaturados de la fórmula IV.

Los materiales de partida 10,11-saturados de la fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto 10-halo tricíclico apropiado (por ejemplo un compuesto



de cloro) con uno de los compuestos metalorgánicos antes citados de éter 2-propinil-2-tetrahidropiránilico. El compuesto 10-[3-(2-tetrahidropirániloxi)-1-propinil] tricíclico 10,11-saturado resultante se hidroliza a continuación y se convierte en el éster reactivo 10,11-saturado y deseado de la fórmula IV en la forma antes expuesta.

5. La reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula III, de conformidad con la modalidad b) del procedimiento del presente invento, puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno, dimetilformamida o similares. La reacción se lleva a cabo de preferencia en presencia de un exceso del compuesto de la fórmula III que sirve, por tanto, como un agente aceptor de ácido. Sin embargo, pueden utilizarse también otros agentes aceptores de ácido como el carbonato potásico anhidro. Cuando se utilizan compuestos fácilmente volátiles de la fórmula III, la reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un recipiente cerrado a temperatura elevada (por ejemplo entre alrededor de 50°C y alrededor de 175°C). Por otra parte, la temperatura con que se lleva a cabo la reacción no es crítica. La temperatura está comprendida, convenientemente, entre alrededor de -20°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, por ejemplo, entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

10. Los materiales de partida de 10-carbinol tricíclicos de la fórmula V pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar una 10-cetona tricíclica apropiada con un compuesto metalorgánico de 2-propinilamina que puede es-



- tar N-substituido. Por ejemplo, puede utilizarse el compuesto lítico o halomagnésico apropiado en donde el radical metálico está presente en la posición 3 de la 2-propinilamina. Los compuestos líticos se hacen reaccionar, de preferencia, en amoníaco líquido y/o un disolvente orgánico como el tetrahidrofurano, y los compuestos halomagnésicos se hacen reaccionar, de preferencia, en un disolvente orgánico tal como el tetrahidrofurano, al punto de ebullición de la mezcla reaccional. El compuesto de adición obtenido se somete seguidamente a hidrólisis (por ejemplo mediante tratamiento con solución acuosa de cloruro amónico a la temperatura del ambiente) para proporcionar un 10-carbinol tricíclico deseado de la fórmula V.
- 5.
- 10.

- La deshidratación de un material de partida de la fórmula V según la modalidad c) del procedimiento del presente invento conduce a un compuesto 10,11-insaturado de la fórmula I. La deshidratación se lleva a cabo, convenientemente, utilizando un ácido fuerte como un ácido sulfónico orgánico (por ejemplo ácido p-toluensulfónico o ácido metansulfónico) o un ácido mineral (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico). La deshidratación puede llevarse a cabo en un medio anhidro o acuoso. La deshidratación se lleva a cabo, de preferencia, en un ácido sulfónico orgánico (por ejemplo ácido p-toluensulfónico) en presencia de un disolvente orgánico inerte como el cloruro de metileno, el tetracloruro de carbono, el acetonitrilo, el benceno o el o-, m-, o p-xileno. Cuando se utiliza un ácido mineral, este se emplea, por ejemplo, en solución en un alcohol inferior. Pueden utilizarse también otros agentes des-
- 15.
- 20.
- 25.



hidratantes habituales (por ejemplo anhídrido acético). La temperatura con que se lleva a cabo la deshidratación se encuentra comprendida, convenientemente, entre alrededor de 50°C y alrededor de 200°C.

5. Para la alquilación de un material de partida de la fórmula VI de conformidad con la modalidad d) del procedimiento del presente invento se dispone de diversos métodos.

10. Cuando se desea una amina terciaria de la fórmula I puede seguirse, por ejemplo, el procedimiento siguiente:

- Se hace reaccionar un material de partida de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula  $R_5 Y_1$  en donde  $R_5$  representa un grupo de alquilo inferior e  $Y_1$  representa un grupo partiente (por ejemplo un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo de alcan-sulfoniloxilo inferior, bencensulfoniloxilo o alquilbencensulfoniloxilo inferior). En calidad de agente de alquilación puede utilizarse también óxido de etileno (que puede substituirse por alquilo inferior) y, de este modo, se introduce un grupo hidroxietílico que puede estar substituido por alquilo inferior. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente inerte (por ejemplo un alcohol inferior como el etanol o la dimetilformamida) a una temperatura de alrededor de 15°C a 75°C. Según otro procedimiento para la preparación de aminas terciarias de la fórmula I, se hace reaccionar un material de partida de la fórmula VI con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico, de preferencia en exceso y a una temperatura elevada (por ejemplo entre alrededor de 50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccio-
- 15.
- 20.
- 25.



nal). En esta reacción también puede utilizarse en lugar de ácido fórmico el borohidruro sódico.

- Los materiales de partida de la fórmula VI, en donde  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno (por ejemplo las aminas primarias de la fórmula VI) pueden convertirse en aminas secundarias de la fórmula I mediante reacción con un éster de ácido halofórmico (por ejemplo éster de ácido clorofórmico o bromofórmico) para obtener un carbamato que se reduce a continuación con un hidruro de metal complejo tal como el hidruro de litio-aluminio. Estas dos etapas se llevan a cabo de preferencia en un disolvente inerte (por ejemplo éter o tetrahidrofurano) y a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla, especialmente a la temperatura de reflujo. Según otro método para la preparación de aminas secundarias de la fórmula I, se hace reaccionar una amina primaria de la fórmula VI con cloral, de preferencia en un disolvente inerte tal como el cloroformo o el benceno, a una temperatura elevada (por ejemplo entre alrededor de 50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional). A continuación se reduce el compuesto formilamino resultante con un hidruro de metal complejo (por ejemplo hidruro de litio-aluminio) en éter anhidro para obtener la amina secundaria deseada de la fórmula I. Según un método ulterior para la preparación de aminas secundarias de la fórmula I, se hace reaccionar una amina primaria de la fórmula IV con formaldehído, de preferencia en un disolvente inerte tal como el benceno o el tolueno, y a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. A continuación se convierte la base de Schiff resultante en una amina de la fórmula I mediante reducción. Esta reducción se lleva a cabo, convenientemente, mediante tratamiento con un hidruro metálico complejo tal como boro-hidruro sódico o hidruro de litio-aluminio en éter anhidro o dioxano.

5. La oxidación de un compuesto de la fórmula VII, de conformidad con la modalidad e) del procedimiento del presente invento, ofrece un N-óxido respectivo. En calidad de agente oxidante se utiliza, de preferencia, peróxido de hidrógeno o un perácido orgánico (por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico). La oxidación se lleva a cabo, ventajosamente, en un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol inferior (por ejemplo metanol o etanol), éter, benceno, cloroformo o cloruro de metileno y a una temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y la temperatura del ambiente (por ejemplo entre 0°C y la temperatura del ambiente). Después de la elaboración final en la forma usual con la separación del agente oxidante en exceso se obtiene el N-óxido respectivo. Este último se produce, convenientemente, en forma de una sal de adición de ácido.
- 10.
- 15.
- 20.

- La alcanoilación de un compuesto de la fórmula VIII de conformidad con la modalidad f) del procedimiento del presente invento se lleva a cabo, de preferencia, mediante calentamiento a una temperatura comprendida entre alrededor de 50°C y 150°C con un derivado reactivo de un ácido alcanocarboxílico apropiado (por ejemplo un cloruro de ácido apropiado o anhídrido de ácido). La esterificación puede
- 25.



también llevarse a cabo mediante reacción con un ácido al-  
cencarboxílico en presencia de un catalizador ácido fuerte  
(por ejemplo ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico) o  
en presencia de un agente deshidratante (por ejemplo dicit-  
clohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol). La esterifica-  
ción se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente or-  
gánico (por ejemplo, benceno, tolueno o piridina).

5.

- Cuando se desea preparar un compuesto de la fór-  
mula I, en donde  $R_6$  y, si se desea,  $R_7$  y/o  $R_8$ , representan  
un grupo hidroxílico, o un N-óxido respectivo, se utiliza,  
de preferencia, un material de partida de la fórmula II,  
IV, V, VI, VII u VIII en donde el grupo hidroxílico está  
protegido (por ejemplo mediante un grupo de alquilo infe-  
rior, bencilo o trimetilsililo). Después de completada la  
modalidad del procedimiento pertinente se disocia el grupo  
protector; disociándose de preferencia un grupo alquílico  
mediante tratamiento con una salpiridínica (por ejemplo clor-  
hidrato de piridina), en caso necesario en presencia de  
agua, o mediante tratamiento con un trihaluro de boro (por  
ejemplo tribromuro de boro o tricloruro de boro), disocián-  
dose de preferencia el grupo bencílico en la forma anterior-  
mente descrita para la disociación de un grupo de alquilo  
inferior o mediante tratamiento con un metal alcalino (por  
ejemplo sodio) en un alcohol inferior (por ejemplo butanol)  
y disociándose de preferencia el grupo trimetilsilílico me-  
diante hidrólisis catalizada por ácido (por ejemplo median-  
te tratamiento con ácido mineral acuoso alcohólico tal como  
ácido clorhídrico acuoso-etanólico). La disociación se lle-  
va a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte

10.

15.

20.

25.



(por ejemplo benceno, tolueno o xileno o un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono). La disociación se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla, a excepción de cuando se utiliza un trihaluro de boro en cuyo caso la temperatura está comprendida, convenientemente entre alrededor de  $-70^{\circ}\text{C}$  y la temperatura del ambiente.

Las bases de la fórmula I forman sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácidos halohídricos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico y otros ácidos minerales tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico) y con ácidos orgánicos (por ejemplo ácido tartárico, ácido cítrico, ácido canfo-sulfónico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido man-délico, etc.). Las sales preferidas son los halohidratos, especialmente los clorhidratos y los maleatos. Las sales de adición de ácido se preparan, de preferencia, en un disolvente apropiado tal como etanol, acetona o acetonitrilo, tratando una base libre con un ácido no acuoso apropiado.

Las bases de la fórmula I son sustancias sólidas parcialmente cristalinas que se disuelven relativamente bien en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, hidrocarburos clorados (por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno), alcoholes (por ejemplo metanol o etanol), éter y benceno y son relativamente insolubles en agua.

Las sales de adición de ácido de las bases de



la fórmula I son substancias sólidas cristalinas. Estas se disuelven bien en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y en alcanoles (por ejemplo metanol o etanol) y son parcialmente solubles en cloroformo, cloruro de metileno y agua. Son relativamente insolubles en benceno, éter y éter de petróleo.

Según se ha indicado anteriormente, los productos finales del invento poseen intensas propiedades neurolépticas asociadas con la ventaja adicional de que no presentan actividad cataléptica o sólo muy ligera. La actividad cataléptica ("rigidez de cera", o sea mantenimiento anormalmente prolongado de una posición corporal forzada) se considera en los compuestos neurolepticamente activos como un efecto secundario perturbador y producido por trastornos motores. Con el fin de demostrar la ausencia de actividad cataléptica o solo una ligera presencia de ésta, se administraron a ratas por vía intraperitoneal derivados representativos. Se probaron los derivados siguientes:

Derivado A: maleato de N,N-dimetil-3-[8-metil-tio-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2-propinilamina.

Derivado B: maleato de N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2-propinilamina.

Derivado C: metansulfonato de N,N-dimetil-3-[8-cloro-3-metoxi-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2-propinilamina.

En calidad de producto de comparación se utilizó la cloropromacina, un agente neuroléptico bien conocido.

Se consideran catalépticos los animales cuando las extremidades homolaterales se mantienen en posición cruzada durante diez segundos a lo menos. El número de los



animales catalépticos se anota cada 30 minutos durante 6 horas. La  $DE_{50}$  es la dosis con la que el 50% de los animales muestran catalepsia.

Resultado:

5.

Derivado	$DE_{50}$ mg/kg
A	>100
B	100
C	>100
Cloropromacina	6

10.

La Tabla que precede demuestra que con los derivados A, B y C no se produce efecto cataléptico o solo un efecto cataléptico muy ligero, al contrario que con la cloropromacina.

15.

Para demostrar las propiedades neurolépticas de estos derivados se sometieron miembros representativos a la prueba siguiente:

Determinación del ácido homovainillínico.

20.

Se inyectan ratas con la substancia de prueba dos horas antes de sacrificarlas.

De la parte sobrenadante del homogenato del cerebro en acetato de butilo, y más tarde en una solución acuosa, se extrae el ácido homovainillínico y se oxida éste con ferricianuro potásico, lo que da un dímero fluorescente.

25.

Del aumento de concentración del ácido homovainillínico (HVS) puede desprenderse que la substancia de prueba actúa



como la cloropromacina, es decir, aumenta el "turnover" de la dopamina en los ganglios basales. El título del ácido homovainillínico en las ratas no tratadas se establece arbitrariamente en el 100%.

5. En la tabla que sigue se expone una comparación entre los derivados A, B, C y la cloropromacina:

Derivado	Dosis mg/kg p.o.	Aumento del HVA %
A	50	330
	5	300
B	50	370
C	30	320
Cloropromacina	20	321

10.

En esta prueba los derivados A, B y C manifiestan una actividad del mismo orden que la cloropromacina.

15.

Los productos de este invento pueden hallar empleo como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser una sustancia inerte, orgánica o inorgánica, apta para administración enteral (por ejemplo, oral) o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábiga, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden elaborarse en forma sólida (por

20.



- ejemplo, pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Eventualmente pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o compensadores. También pueden contener otras sustancias de valor terapéutico.
- 5.

- Las formas de dosificación farmacéutica convenientes contienen alrededor de 1 a 200 mg de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales de adición de ácido. Las gamas convenientes para la dosificación oral se hallan entre 0,1 mg/kg por día, aproximadamente, y 15,0 mg/kg por día, aproximadamente, especialmente entre alrededor de 0,1 mg/kg por día y alrededor de 7,5 mg/kg por día.
- 10.

- Las gamas convenientes para la dosificación parenteral se hallan entre 0,01 mg/kg por día, aproximadamente y 0,75 mg/kg por día, aproximadamente. Sin embargo estas gamas pueden rebasarse en más y en menos según las necesidades individuales y el criterio del facultativo.
- 15.

- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento del invento.
- 20.

EJEMPLO 1.

- Se calientan hasta ebullición 63 g de ácido p-toluensulfónico y 1800 cc de orto-xileno y se separa por destilación el agua existente. Se trata esta solución con 90 g de 10-(3-dimetilamino)-1-propinil)-8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiazepin-10-ol y se mantiene la mezcla reaccional a la temperatura de ebullición durante 45 minutos, mientras se separa por destilación el agua originada. Luego
- 25.



se enfría la mezcla y se vierte en 90 cc de hidróxido sódico acuoso 2-N. Se extrae con éter la fase acuosa y se lavan los extractos orgánicos combinados por tres veces con agua y a continuación se extraen por tres veces con ácido metan-sulfónico acuoso 3-N aproximadamente. Se lava con éter la fase acuosa y se la alcaliniza con hidróxido sódico concentrado. Luego se extrae la mezcla con éter, se lava el extracto etéreo con agua, se seca y se evapora. Se obtiene

5. N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina bruta, que después de la recristalización en hexano funde a 118-120°C. El maleato, que se precipita de etanol, funde a 178-180°C.

El 10-(3-dimetilamino-1-propinil)-8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol utilizado como material

15. de partida puede prepararse de la manera siguiente:

Se tratan con algunos cristales de nitrato férrico 2100 cc de amoníaco líquido y a continuación se tratan durante unas dos horas, con 10,4 g de alambre de litio (de 2 mm de diámetro aproximadamente). Al cabo de 30 minutos de

20. agitación, se añaden en el curso de 40 minutos 369 cc de dimetilamino-1-propina y se continua agitando la mezcla reaccional durante 45 minutos más. Luego se instila, en el curso de 105 minutos, una solución de 300 g de 8-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona en 1500 cc de tetra-

25. hidrofurano y se deja reposar la mezcla reaccional durante una noche. A la mañana siguiente se trata la mezcla reaccional con 228 g de cloruro amónico en 600 cc de agua, se evapora el amoníaco, se añaden 900 cc de tetrahidrofurano y se calienta la mezcla en reflujo durante dos horas. Se



- evapora la mezcla, se la diluye con agua y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y se extraen con ácido metansulfónico acuoso 3-N. De la fase etérea puede recuperarse 8-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona sin reaccionar. Se alcaliniza la fase acuosa con hidróxido sódico concentrado y se obtiene 10-(3-dimetilamino-1-propinil)-8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol bruto, que se recoge en cloroformo. La fase clorofórmica se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene 10-(3-dimetilamino-1-propinil)-8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol que, después de recristalización en acetona, funde a 150<sup>o</sup>-152<sup>o</sup> C.

EJEMPLO 2.

- Del mismo modo que se ha expuesto en el ejemplo 1, a partir de 10-(3-dimetilamino-1-propinil)-10,11-dihidro-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol se obtiene N,N-dimetil-3-[8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina, cuyo maleato funde a 145<sup>o</sup>-146<sup>o</sup>C.

- El material de partida se prepara de modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de 10,11-dihidro-8-metiltio-5H-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona y funde a 142<sup>o</sup>-144<sup>o</sup>C, después de recristalización en benceno/hexano.

EJEMPLO 3.

- De igual modo al descrito en el ejemplo 1, a partir de 10-(3-dimetilamino-1-propinil)-10,11-dihidro-8-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol se obtiene N,N-dimetil-3-[8-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina. Este último compuesto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloroformo en calidad de eluyente



y el maleato respectivo funde a 121<sup>o</sup>-123<sup>o</sup>C.

El material de partida se prepara de modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de 10,11-dihidro-8-metil-5H-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona y funde a 145<sup>o</sup>-147,5<sup>o</sup>C después de recristalización en éter.

5.

EJEMPLO 4

Se trata una solución de 5,1 g de 10-etinil-8-cloro-dibenzo[b,f]tiepina en 40 cc de dioxano absoluto con 630 mg de paraformaldehído, 4,5 cc de una solución 6-M de dimetilamina en dioxano y 200 mg de acetato de cobre (II). Se calienta la mezcla a 100<sup>o</sup>C en un matraz bien cerrado durante 2 horas. Después del enfriamiento se vierte la mezcla sobre hielo y se acidifica luego con ácido metan-sulfónico 3-N. Los productos neutros se separan mediante extracción con éter. Se alcaliniza la fase acuosa con amoníaco. Se obtiene, mediante extracción con éter, N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina que funde, después de recristalización en hexano, a 118<sup>o</sup>-120<sup>o</sup>C. El maleato funde a 178<sup>o</sup>-180<sup>o</sup>C.

10.

15.

20.

De modo análogo se preparan los compuestos siguientes:

N,N-dimetil-3-[8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 78<sup>o</sup>-80<sup>o</sup>C. El clorhidrato funde a 182<sup>o</sup>-184<sup>o</sup>C.

25.

N,N-dimetil-3-[8-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 70<sup>o</sup>-72<sup>o</sup>C. El clorhidrato funde a 214<sup>o</sup>-216<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[8-fluoro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 59<sup>o</sup>-61<sup>o</sup>C. El clorhidrato



funde a 234<sup>o</sup>-236<sup>o</sup>C.

N,N-diethyl-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina. El maleato funde a 146<sup>o</sup>-148<sup>o</sup>C.

5. N,N-dimetil-3-[8-cloro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 96<sup>o</sup>97<sup>o</sup>C. El clorhidrato funde a 174-176<sup>o</sup>C.

1-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-piperidina; punto de fusión 59<sup>o</sup>-61<sup>o</sup>C. El metansulfonato funde a 179<sup>o</sup>-181<sup>o</sup>C.

10. 4-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-morfolina; punto de fusión 109<sup>o</sup>C. El metansulfonato funde a 164<sup>o</sup>-166<sup>o</sup>C.

15. 1-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-pirrolidina; punto de fusión 76<sup>o</sup>-77<sup>o</sup>C. El metansulfonato funde a 152<sup>o</sup>-154<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[8-fluoro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 74<sup>o</sup>-76<sup>o</sup>C. El clorhidrato funde a 231<sup>o</sup>-234<sup>o</sup>C.

20. N,N-dimetil-3-[8-cloro-3-metoxi-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 102<sup>o</sup>-104<sup>o</sup>C. El metansulfonato funde a 211<sup>o</sup>-214<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[8-metoxi-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 68<sup>o</sup>-71<sup>o</sup>C. El metansulfonato funde a 132<sup>o</sup>-135<sup>o</sup>C.

25. N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 62<sup>o</sup>-64<sup>o</sup>C. El metansulfonato funde a 127<sup>o</sup>-129<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[8-isopropil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de ebullición 170<sup>o</sup>C/0,02 mm de



Hg. El clorhidrato funde a 194<sup>o</sup>-197<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[2,8-dicloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 83<sup>o</sup>-85<sup>o</sup>C. El clorhidrato funde a 224<sup>o</sup>-227<sup>o</sup>C.

5. 2-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-metilamino-7-etanol; punto de fusión 87<sup>o</sup>-90<sup>o</sup>C. El maleato funde a 149<sup>o</sup>-151<sup>o</sup>C.

10. 2-[4-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-1-piperacini]-7-etanol; punto de fusión 111<sup>o</sup>-113<sup>o</sup>C. El diclorhidrato funde a 253<sup>o</sup>-257<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[2-cloro-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 100<sup>o</sup>-103<sup>o</sup>C. El clorhidrato funde a 206<sup>o</sup>-208<sup>o</sup>C.

15. N,N-dimetil-3-[2-metil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 80<sup>o</sup>-82<sup>o</sup>C. El clorhidrato funde a 185<sup>o</sup>-187<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[8-nitro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 113<sup>o</sup>-115<sup>o</sup>C. El maleato funde a 179<sup>o</sup>-182<sup>o</sup>C.

20. N,N-dimetil-3-[8-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de ebullición 210<sup>o</sup>C/0,2 mm de HG. El clorhidrato funde a 240<sup>o</sup>-243<sup>o</sup>C.

25. N,N-3-[3-metil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 69<sup>o</sup>-72<sup>o</sup>C. El maleato funde a 161<sup>o</sup>-163<sup>o</sup>C.

N,N-dimetil-3-[8-amino-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina.

N,N-dimetil-3-[8-dimetilamino-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina.



N,N-dimetil-3-[8-metilsulfonil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 131-133°. El clorhidrato funde a 247-250°.

5. N,N-dimetil-3-[8-dimetilsulfamocil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 112°-114°. El clorhidrato funde a 217-220°.

N,N-dimetil-3-[8-trifluorometil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión 88-91°. El clorhidrato funde a 196-198°.

10. La 10-etinil-8-cloro-dibenzo[b,f]tiepina, utilizada como material de partida para la preparación de N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina, puede prepararse como sigue:

Se tratan, con lenta instilación y a 0°C, 59 g de una mezcla de trimetiletinilsilano/tetrahidrofurano (correspondiente a 0,44 mol de trimetiletinilsilano) en 300 cc de benceno con 235 cc de solución de n-butil-litio en hexano (correspondiente a 0,4 mol). Después de agitar durante media hora mas a esta temperatura se instila lentamente una solución de 52,8 g de 8-cloro-10,11-dihidro-5H-20. -dibenzo[b,f]tiepin-10-ona en 250 cc de benceno. Se deja reposar la solución durante la noche en un refrigerador. A la mañana siguiente se vierte la mezcla en una solución de 250 g de cloruro amónico en 1,5 litros de agua. Se obtiene, mediante extracción con benceno, una mezcla de cetona de partida sin reaccionar [o sea, la 8-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]tiepin-10-ona] y 8-cloro-10,11-dihidro-10-(trimetilsililetinil)-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol que se somete directamente a un proceso de disociación de 25.



agua.

Con esta finalidad se recoge la mezcla en 500 cc de benceno y, después de la adición de 1,2 g de ácido p-toluensulfónico, se hierve durante 2 horas en reflujo, separándose por destilación el agua resultante. La dilución

5.

con benceno y el lavado hasta neutralidad con agua proporciona una mezcla de cetona de partida sin reaccionar y

[(8-cloro-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)etinil]-trimetilsilano que se somete inmediatamente a disociación del grupo tri-

10.

metilsilílico.

Se instila durante 30 minutos, en esta última mezcla, que se ha disuelto en 660 cc de acetona/agua (10:1), una solución de 64 g de nitrato de plata en 150 cc de agua y se agita la mezcla durante 1 hora más. Luego, se adiciona

15.

una solución de 120 g de cianuro potásico en 500 cc de agua y 500 cc de benceno y se agita la mezcla hasta que se obtienen dos fases limpias. La extracción con benceno pro-

porciona una mezcla de cetona de partida sin reaccionar y 10-etinil-8-cloro-dibenzo[b,f]tiopina que se separa median-

20.

te cromatografía sobre gel de sílice. La 10-etinil-8-cloro-dibenzo[b,f]tiopina funde, después de recristalización en éter/n-heptano, a 105°-108°C.

De modo análogo se preparan los materiales de partida siguientes:

25.

10-etinil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiopina, punto de fusión 99°-101°C.

10-etinil-8-metil-dibenzo[b,f]tiopina, punto de fusión 94°-96°C.

10-etinil-8-fluoro-dibenzo[b,f]tiopina, aceite



(puro según cromatografía de capa delgada).

10-etinil-8-cloro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina  
punto de fusión 127<sup>o</sup>-129<sup>o</sup>C.

5. 10-etinil-8-fluoro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina;  
punto de fusión 74<sup>o</sup>-76<sup>o</sup>.

10-etinil-8-cloro-3-metoxi-dibenzo[b,f]tiepina;  
punto de fusión 103<sup>o</sup>-105<sup>o</sup>C.

10-etinil-8-metoxi-dibenzo[b,f]tiepina; punto  
de fusión 131<sup>o</sup>-136<sup>o</sup>C.

10. 10-etinil-8-cloro-dibenzo[b,f]oxepina; punto de  
fusión 118<sup>o</sup>-120<sup>o</sup>C.

10-etinil-8-isopropil-dibenzo[b,f]tiepina; acei-  
te (puro según cromatografía de capa delgada).

15. 10-etinil-2,8-dicloro-dibenzo[b,f]oxepina; punto  
de fusión 134<sup>o</sup>-137<sup>o</sup>C.

10-etinil-2-cloro-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepina;  
punto de fusión 100<sup>o</sup>-103<sup>o</sup>C.

10-etinil-2-metil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepina;  
punto de fusión 124<sup>o</sup>-126<sup>o</sup>C.

20. 10-etinil-8-nitro-dibenzo[b,f]tiepina; punto de  
fusión 175<sup>o</sup>-177<sup>o</sup>C.

10-etinil-8-cloro-11-metil-dibenzo[b,f]tiepina;  
aceite (puro según cromatografía de capa delgada).

25. 10-etinil-3-metil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepina;  
aceite (puro según cromatografía de capa delgada).

10-etinil-8-metilsulfonil-dibenzo[b,f]tiepina;  
punto de fusión 140-143<sup>o</sup>.

10-etinil-8-amino-dibenzo[b,f]tiepina.

10-etinil-8-dimetilamino-dibenzo[b,f]tiepina.



10-etinil-8-dimetilsulfamoil-dibenzo[b,f]tiepina;  
punto de fusión 133-135°.

10-etinil-8-trifluorometil-dibenzo[b,f]tiepina;  
punto de fusión 63-65°.

5. EJEMPLO 5.

Se trata, mediante lenta instilación a 0°C aproximadamente, una mezcla de 20 cc de dimetilformamida y 10 cc de metilemina con una solución de 4,7 g de mesilato de 8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propin-1-ol en 30 cc de dimetilformamida. Al cabo de una hora se vierte la mezcla sobre agua. La extracción con éter proporciona N-metil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina que funde a 92°-94°C después de recristalización en éter. El maleato funde a 104°-106°C.

15. De modo análogo se prepara el compuesto siguiente:

3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina; punto de fusión del maleato 170°-172°C.

20. El mesilato de 3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propin-1-ol, utilizado como material de partida para la preparación de N-metil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina, puede prepararse como sigue:

25. Se trata, mediante instilación a la temperatura del ambiente, una solución de 13,5 g de 10-etinil-8-cloro-dibenzo[b,f]tiepina en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto con 52 cc de una solución 1-M de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla durante 1 hora más, se pirolizan 1,85 g de paraformaldehído y se conducen a través de la mezcla en forma gaseosa. Se agita



la solución, que se ha calentado ahora hasta alrededor de 50°C, durante 30 minutos mas y se vierte luego sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La extracción con benceno y la cromatografía subsiguiente sobre gel de sílice utilizando benceno/metanol (20:1) en calidad de eluyente proporciona 3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propin-1-ol que funde a 111°C-113°C después de cristalización en acetato de etilo/éter de petróleo.

5.

Se trata, mediante instilación a una temperatura comprendida entre -10°C y 0°C, una solución de 6 g de 3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propin-1-ol en 50 cc de piridina con 1,7 cc de cloruro metansulfónico en 10 cc de piridina y se agita a esta temperatura durante 2 horas. Después del vertido en hielo, acidificación con ácido clorhídrico y extracción con éter, se obtiene el mesilato de 3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propin-1-ol que funde, después de recristalización en éter, a 100°C-102°C. 102°C.

10.

15.

#### EJEMPLO 6.

20.

Se trata una solución de 2 cc de óxido de etileno en 10 cc de etanol con una solución de 0,6 g de N-metil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina en 5 cc de etanol y se agita a la temperatura del ambiente durante unas 4 horas. Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre agua y éter. Se lava la fase etérea con una solución amoniacal acuosa diluida, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 2-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-metilamino-7-etanol que funde a 86°C-88°C, después de recristalización en éter/n-

25.



-pentano.

EJEMPLO 7.

5. Se calienta durante 15 minutos, en baño de vapor, una solución de 5,0 g de 2-[4-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-1-piperacini]-etanol en 50 cc de anhídrido acético. Después de la evaporación del anhídrido acético en exceso bajo presión muy reducida, se recoge el aceite resultante en éter y se lava con solución saturada de bicarbonato sódico. Con la concentración de la fase etérea se obtiene acetato de 2-[4-[3-(8-cloro-dibenzo
10. [b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-1-piperacini]-etilo que funde, después de recristalización en acetato de etilo/hexano, a 96-99°C.

15. De modo análogo se obtiene el acetato de 2-[3-(8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-2-propinil]-metilamino]-etilo que funde, después de recristalización en éter de petróleo, a 48-51°C.

EJEMPLO 8.

20. Se trata, a -50°C, una solución de 2 g de N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina en 100 cc de cloroformo con 1,2 g de ácido m-cloroperbenzoico. Se agita la solución durante 15 minutos a esta temperatura, se calienta hasta la temperatura del ambiente y se cromatografía sobre óxido de aluminio básico
25. utilizando, en calidad de eluyente, cloroformo/metanol (9:1). El N-óxido de N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-2-propinilamina funde a 68-69°C después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados



farmacéuticos que contienen los compuestos tricíclicos proporcionados por el invento:

EJEMPLO A.

Preparación de pastillas:

5.	Maleato de N,N-dimetil-3-[8-metiltio-- -dibenzo[b,f]ticipin-10-il]-2- -propinilamina	25,00 g
	Lactosa	110,00 g
	Almidón de maíz	61,00 g
10.	Talco	3,40 g
	Estearato magnésico	<u>0,60 g</u>
		200,00 g

Los ingredientes se mezclan íntimamente entre sí y se comprimen para formar pastillas con un peso unitario de 200 mg. A continuación se revisten con etilcelulosa y Carbowax.

15.

EJEMPLO B.

Preparación de pastillas:

20.	N,N-dimetil-3-[8-metiltio-- -dibenzo[b,f]ticipin-10-il]-2- -propinilamina	100,0 g
	Lactosa	202,0 g
	Almidón de maíz	80,0 g
	Almidón de maíz hidrolizado	20,0 g
25.	Estearato cálcico	<u>8,0 g</u>
		410,0 g

Se mezcla el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz hidrolizado y se granula con agua para obtener una pasta viscosa. Se pasa



esta pasta a través de un tamiz y se seca a continuación durante una noche a 45°C. Se pasa a través de un tamiz el granulado seco y se mezcla a continuación con el estearato cálcico. Se comprime la mezcla obtenida para formar pastillas con un peso unitario de 410 mg y con un diámetro de unos 10 mm.

5.

EJEMPLO C.

Preparación de pastillas:

10.	N,N-dimetil-3-[8-metiltio- -dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2- -propinilamina	25,0 g
	Lactosa	114,0 g
	Almidón de maíz	50,0 g
	Almidón de maíz gelatinizado	8,0 g
15.	Estearato cálcico	<u>3,0 g</u>
		200,0 g

Se mezclan íntimamente entre sí el ingrediente activo, el almidón de maíz y el almidón de maíz gelatinizado. Se pasa la mezcla a través de una máquina desmenuzadora y se humedece a continuación con agua para obtener una pasta densa. Se pasa la masa húmeda a través de un tamiz. Se seca el granulado húmedo a 45°C. Se mezcla a fondo el granulado seco con el estearato cálcico. Se comprime a continuación el granulado para obtener pastillas con un peso unitario de 200 mg y con un diámetro de alrededor de 8 mm.

25.

EJEMPLO D.

Preparación de pastillas:

Maleato de N,N-dimetil-3-[8-metiltio-  
-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2-propi-



	nilemina	14,5 g
	Lactosa	124,5 g
	Almidón de maíz	50,0 g
	Almidón de maíz gelatinizado	8,0 g
5.	Estearato cálcico	<u>3,0 g</u>
		200,0 g

Se mezclan íntimamente entre sí el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz gelatinizado. Se pasa la mezcla a través de una máquina desmenzadora y se humedece a continuación con agua para obtener una pasta densa. Se pasa la masa húmeda a través de un tamiz. Se seca el granulado húmedo a 45°C. Se mezcla a fondo el granulado seco con el estearato cálcico. Luego se comprime el granulado para formar pastillas con un peso unitario de 200 mg y con un diámetro de unos 8 mm.

EJEMPLO E.

Preparación de cápsulas:

Maleato de N,N-dimetil-3-[8-metiltio-  
-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2-  
-propinilamina

20.	-propinilamina	29,0 g
	Lactosa	156,0 g
	Almidón de maíz	30,0 g
	Talco	<u>5,0 g</u>
		220,0 g

Se mezclan íntimamente entre sí el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz y se pasa la mezcla a través de una máquina desmenzadora. A continuación se mezcla a fondo la mezcla con el talco y se envasa en cápsulas de gelatina dura.



EJEMPLO F.

Preparación de cápsulas:

N,N-dimetil-3-[8-metiltio-  
-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2-

5.	-propinilamina	25,5 g
	Lactosa	159,5 g
	Almidón de maíz	30,0 g
	Talco	<u>5,0 g</u>
		220,0 g

10. Se mezclan íntimamente entre sí el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz y se pasa la mezcla a través de una máquina desmenuzadora. Luego se combina a fondo la mezcla con el talco y se envasa en cápsulas de gelatina dura.

15. EJEMPLO G.

Preparación de un compuesto parenteral

Cada ampolla de 1 cc contiene:

N,N-dimetil-3-[8-metiltio-  
-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-2-

20.	-propinilamina	10,20 mg (exceso del 2%)
	Acido metansulfónico para inyección	2,22 mg
	Glucosa para inyección	40,0 mg
	Agua para inyección c.s. hasta	1,0 cc

25. En un recipiente de vidrio se disuelven, sucesivamente, 22,2 g de ácido metansulfónico para inyección, 102 g de ingrediente activo y 400 g de glucosa en 8000 cc de agua para inyección al tiempo que se agita a la temperatura del ambiente.

427063



A continuación se adiciona agua para inyección hasta un volumen de 10.000 cc. La solución se filtra asépticamente, se envasa en ampollas incoloras, se gasifica con nitrógeno y se cierran las ampollas o bien se envasa en ampollas incoloras, se gasifica con nitrógeno, se cierran las ampollas y se esterilizan a continuación en una corriente de vapor o se someten en una autoclave a 120°C durante 30 minutos.

Es obvio que en lugar de los ingredientes activos utilizados en los ejemplos A-G, pueden utilizarse también en los preparados aquí descritos otros derivados de dibenzo[b,f]tiepina proporcionados según el presente invento, por ejemplo:

N,N-dimetil-3-[8-cloro-3-metoxi-dibenzo[b,f]tiepín-10-il]-2-propinilamina o su metansulfonato.

N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tiepín-10-il]-2-propinilamina o su maleato o metansulfonato.

= . =

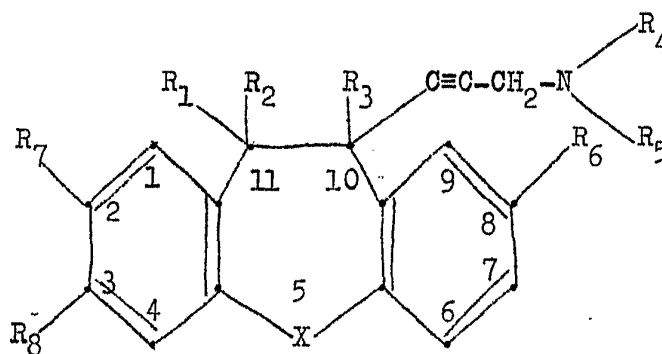
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 8354/73 del 8.6.73 y 6421/74 del 10.5.74.

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



5.



(I)

en la que

- 10. X representa un átomo de oxígeno o de azufre,
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,
- R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o
- R<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> juntos representan un enlace adicional,
- 15. R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, hidroxi-(alquilo inferior) o alcanoiloxi-(alquilo inferior) o
- 20. R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y que puede estar substituído por alquilo inferior, hidroxi-(alquilo inferior) o alcanoiloxi-(alquilo inferior),
- 25. R<sub>6</sub> representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, di(alquilo inferior)sulfamoilo, hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino o di(alquilo inferior)amino y



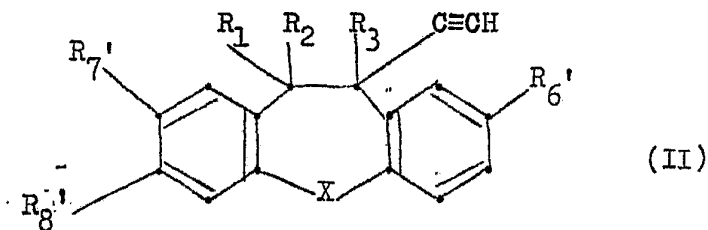


$R_7$  y  $R_8$  representan, cada uno, individualmente, un átomo de hidrógeno o un sustituyente indicado por  $R_6$ ,

y los N-óxidos de estos compuestos en donde  $R_4$  y  $R_5$

- 5. tienen un significado distinto de un átomo de hidrógeno y las sales de adición de ácido de dichos compuestos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

em la que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes, y

$R_6'$ ,  $R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ , a excep-

20.

ción de que cualquier grupo o grupos hidroxílicos pueden estar protegidos,

con formaldehido y un compuesto de la fórmula general

25.



en la que

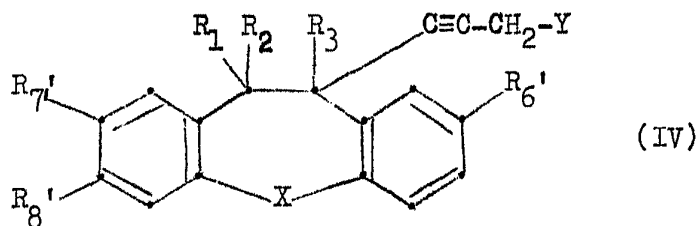
$R_4$  y  $R_5$  tienen el significado expuesto antes, o bien, en otra variante de realización, se hace reaccio-





nar con el compuesto de la fórmula general III citado,  
un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

10.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen el significado expuesto  
antes,

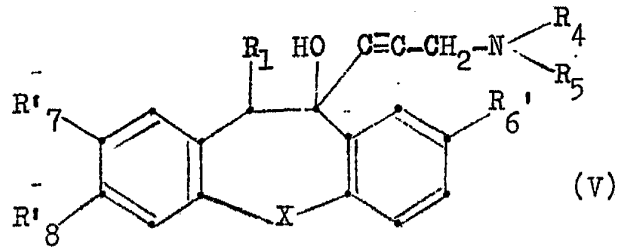
Y representa un grupo partiente y

15.  $R'_6$ ,  $R'_7$  y  $R'_8$  tienen cualquiera de los valores  
expuestos para  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ , a excepción  
de que cualquier grupo o grupos hidroxí-  
licos pueden estar protegidos,

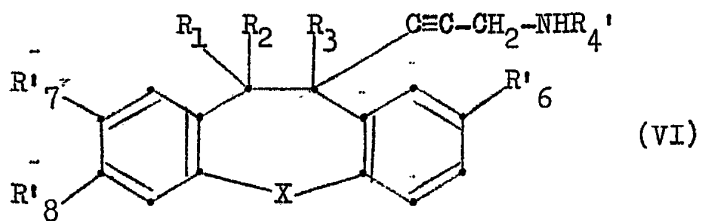
y porque se convierte cualquier grupo hidroxílico protegido y  
designado por  $R'_6$ ,  $R'_7$  ó  $R'_8$  en un grupo hidroxílico, des-  
pues de completada la reacción.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación ante-  
rior, caracterizado porque, en una alternativa del mismo,  
cuando en el compuesto tricíclico de la fórmula I,  $R_2$  y  
 $R_3$  juntos representan un enlace adicional, se deshidra-  
ta un compuesto de la fórmula general





5. en la que  
 $R_1, R_4, R_5$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes,  
 y  
 $R'_6, R'_7$  y  $R'_8$  tienen cualquiera de los valores  
 expuestos para  $R_6, R_7$  y  $R_8$ , a excep-  
 ción de que cualquier grupo o grupos  
 hidroxílicos pueden estar protegidos,  
 y porque se convierte cualquier grupo hidroxílico  
 protegido, designado por  $R'_6, R'_7$  ó  $R'_8$ , en un grupo hi-  
 droxílico después de completada la reacción.
- 10.
15. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1,  
 caracterizado en otra alternativa del mismo, porque cuan-  
 do en el compuesto tricíclico de la fórmula I,  $R_4$  repre-  
 senta un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior  
 y  $R_5$  representa un grupo de alquilo inferior, se alquila  
 un compuesto de la fórmula general
- 20.



25. en la que  
 $R_1, R_2, R_3$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes,

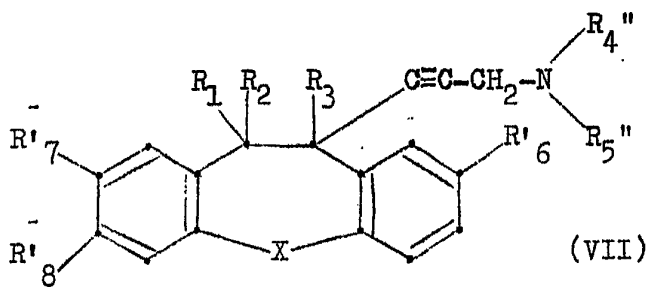




5.  $R_4'$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y  $R_6', R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6, R_7$  y  $R_8$  a excepción de que cualquier grupo o grupos hidroxílicos pueden estar protegidos y porque se convierte cualquier grupo hidroxílico protegido, designado por  $R_6', R_7'$  ó  $R_8'$ , en un grupo hidroxílico, después de completada la reacción.

10. 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que, especialmente para la preparación de un compuesto de la fórmula 1, en su forma N-óxido y en donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen un significado distinto a un átomo de hidrógeno, se somete a oxidación un compuesto de la fórmula general

15.



20.

en la que

25.  $R_1, R_2, R_3$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes,  $R_4''$  y  $R_5''$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_4$  y  $R_5$  con la excepción de hidrógeno y  $R_6', R_7'$  y  $R_8'$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6, R_7$  y  $R_8$ , a excepción de que cualquier grupo o





o grupos hidroxílicos pueden estar protegidos,

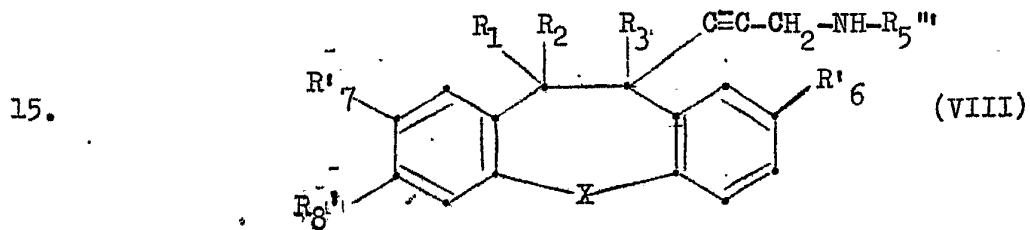
y porque se convierte cualquier grupo hidroxílico protegido, designado por  $R'_6$ ,  $R'_7$  ó  $R'_8$ , en un grupo hidroxílico,

5. después de completada la reacción.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra alternativa del mismo, para la

preparación de un compuesto de la fórmula I, cuando  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_5$  representa un grupo

10. alcanciloxi-(alquilo inferior), se alcancila un compuesto de la fórmula general



en la que

20.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes,

$R'_5$  representa un grupo hidroxí-(alquilo inferior) y

25.  $R'_6$ ,  $R'_7$  y  $R'_8$  tienen cualquiera de los valores expuestos para  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ , a excepción de que cualquier grupo o grupos hidroxílicos pueden estar protegidos,

y porque se convierte cualquier grupo hidroxílico protegido designado por  $R'_6$ ,  $R'_7$  ó  $R'_8$ , en un grupo hidroxílico,





después de completada la reacción.

5. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque eventualmente, se convierte una base de la fórmula I o un N-óxido respectivo en una sal de adición de ácido.

10. 7. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en concepto de material de partida se utiliza, opcionalmente, un compuesto de la fórmula II, IV, V, VI, VII u VIII o un compuesto de la fórmula I o un N-óxido respectivo, en donde  $R_6'$ ,  $R_7'$  y  $R_8'$  o  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen un significado distinto a un grupo de alquilsulfonilo inferior o hidroxilo (que puede estar protegido).

15. 8. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores en que particularmente para la preparación de compuestos de la fórmula I, cuando  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, de sus N-óxidos y de las sales de adición de ácido de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.
- 20.

25. 9. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores en que también particularmente para la preparación de compuestos de la fórmula I, cuando  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional, de sus N-óxidos y de las sales de adición de ácido de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

10. Procedimiento, de conformidad con cual-





quiera de las reivindicaciones anteriores, en que también particularmente para la preparación de compuestos de la fórmula I, cuando X representa un átomo de azufre, de sus N-óxidos y de las sales de adición de ácido de dichos compuestos, en cuyo procedimiento se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

10. 11. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que del mismo modo particular, para la preparación de compuestos de la fórmula I, cuando  $R_4$  y  $R_5$  representan cada uno un grupo de alquilo inferior, de sus N-óxidos y de las sales de adición de ácido de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

15. 12. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 11, en que, de forma más selectiva para la preparación de los compuestos de la fórmula I, cuando  $R_4$  y  $R_5$  representan, cada uno, un grupo metílico, de sus N-óxidos y de las sales de adición de dichos compuestos, en cuyo procedimiento se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

20. 13. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que de un modo también selectivo para la preparación de los compuestos de fórmula I, cuando  $R_6$  representa un grupo metiltio y  $R_7$  y  $R_8$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, de sus N-óxidos y de las sales de adición de ácido de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.





5. 14. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 inclusives, en que también selectivamente para la preparación de los compuestos de la fórmula I, cuando  $R_6$  representa un átomo de cloro y  $R_7$  y  $R_8$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, de sus N-óxidos y de las sales de adición de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.
10. 15. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 inclusives, en que, más especialmente para la preparación de los compuestos de la fórmula I, cuando  $R_6$  representa un átomo de cloro,  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_8$  representa un grupo metoxílico, de sus N-óxidos y de las sales de adición de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.
15. 16. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6 en que particularmente, para la preparación de los compuestos de la fórmula I, cuando  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional,  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y  $R_5$  representa un grupo de alquilo inferior, hidroxí-(alquilo inferior) o alcanoi-loxi-(alquilo inferior) o  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y que puede estar substituido por hidroxí-(alquilo inferior) o alcanoi-loxi-(alqui-





- lo inferior),  $R_6$  representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, di(alquil inferior)sulfamoilo, trifluorometilo, nitro, amino o di(alquilo inferior) amino y uno de  $R_7$  y  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior o alcoxilo inferior, de sus N-óxidos y de las sales de adición de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.
- 5.
- 10.
- 15.
17. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6 en que también particularmente para la preparación de los compuestos de la fórmula I, cuando  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un enlace adicional,  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico o etílico y  $R_5$  representa un grupo metílico, etílico, hidroxietílico o acetoxietílico o  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un grupo de piperidino, pirrolidino, morfolino, N-hidroxietilpiperacino o N-acetoxietilpiperacino,  $R_6$  representa un átomo de cloro o un grupo de metilo, metoxilo, metiltio metilsulfonilo, dimetilsulfamoilo, trifluorometilo, nitro, amino o dimetilamino,  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metílico y  $R_8$  representan un átomo de hidrógeno o un grupo metílico o metoxílico, de sus N-óxidos y de las sales de adición de ácido de dichos compuestos, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.
18. Procedimiento, de conformidad con la reivindi



cación 13, en que más especialmente para la preparación de N,N-dimetil-3-[8-metiltio-dibenzo[b,f]tíepin-10-il]-2-propinilamina y de sus sales de adición de ácido, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

5.

19. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 14, en que más especialmente, para la preparación de N,N-dimetil-3-[8-cloro-dibenzo[b,f]tíepin-10-il]-2-propinilamina y de sus sales de adición de ácido, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

10.

20. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 15, en que más especialmente, para la preparación de N,N-dimetil-3-[8-cloro-3-metoxi-dibenzo[b,f]tíepin-10-il]-2-propinilamina y de sus sales de adición de ácido, se utilizan compuestos de partida correspondientes substituidos.

15.

21. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 15, en que más especialmente para la preparación de N,N-dimetil-3-[8-trifluorometil-dibenzo[b,f]tíepin-10-il]-2-propinilamina y de sus sales de adición de ácido, se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

20.

22. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las alternativas de realización, se llevan a cabo con las respectivas condiciones reaccionales que siguen:

25.

-según la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre alrededor de -20°C y el punto de ebulli-



427063

ción de la mezcla reaccional;

-según la reivindicación 2, a una temperatura comprendida entre alrededor de 50°C y alrededor de 200°C;

5. -según la reivindicación 3, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional;

-según la reivindicación 4, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y la temperatura del ambiente; y

10. -según la reivindicación 5, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre alrededor de 50°C y 150°C.

15. 23. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.


Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 52 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.



Firmado: FELIPE PRIETO

