

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	444091		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			5-1-76		

P.- 62.088
941/Sv/Z/8748

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		PV 95-75	6-1-75		Checoslovaquia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D//A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN METODO DE PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 10-PIPERAZINODIBENZO (B,F) TIEPINA POLISUSTITUIDOS"

71	SOLICITANTE (S)
	SPOFA, SPOJENÉ PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU VÝROBU
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Husinecká 11a, Praha-Žižkov, Checoslovaquia
73	INVENTOR (ES)
	Miroslav Protiva DrSc, Karel Šindelář CSc, Irena Červená y Jiřina Metyšová.
72	TITULAR (ES)
74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

444091

P.- 62.088

941/Sv/Z/8748
10-PIPERAZINO-
DIBENZO(B,F)
THIEPIN"

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de SPOFA, SPOJENÉ PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU
VÝROBU

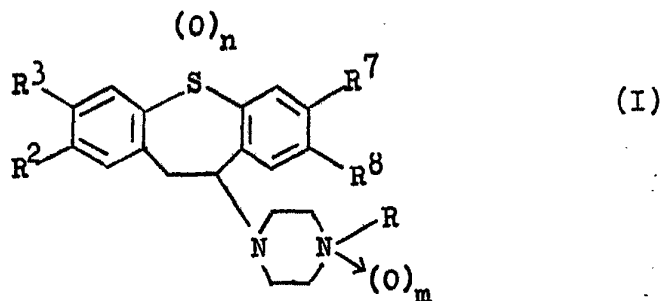
entidad checoslovaca

establecida en Husinecká, 11a, Praha-Zižkov, Checos-
lovaquia,

por: "UN METODO DE PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 10-PI
PERAZINODIBENZO(B,F)THIEPINA POLISUSTITUIDOS"

Este invento se refiere al método de preparar derivados de 10-piperazinodibenzo(b,f)tiepina polisustituidos, con efectos psicótrópos y antimicrobianos, de la fórmula general I

5



10

en que los sustituyentes R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son idénticos o diferentes y designan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un grupo trifluorometilo, metoxi o hidroxii; R^2 y R^3 ó R^7 y R^8 o al menos tres de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son diferentes de hidrógeno; el sustituyente R designa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo o hidroxialcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo aciloxialcohilo de 8 a 10 átomos de carbono en el radical acilo y de 2 a 3 átomos de carbono en el radical alcohilo, o un grupo etoxicarbonilo, y m y n son iguales a 0 ó 1; y las sales de los mismos.

20

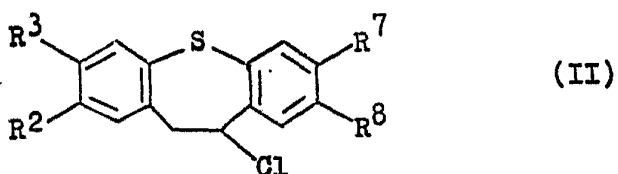
Los compuestos de acuerdo con este invento manifiestan una actividad psicótrópa aplicable en te-

25

rapéutica, siendo su toxicidad muy baja la mayor parte de las veces. Pueden ser utilizados en psiquiatría y neurología.

De acuerdo con este invento, los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados por los siguientes métodos:

1) Compuestos de la fórmula general I, en que n y m son iguales a cero, pueden ser preparados por una reacción de sustitución de cloruros de la fórmula general II



en que R^2 , R^3 , R^7 y R^8 designan los mismos significados que en la fórmula I, con derivados de piperazina de la fórmula general III,



en que R tiene los mismos significados que en la fórmula I.

Esta reacción de sustitución se puede llevar a cabo de diversas maneras. Una modificación muy ventajosa consiste en la reacción de cloruros de la fórmula general II con un exceso de al menos 100% de piperazinas III en cloroformo hirviendo, actuando la piperazina III también como agente de condensación. Es también posible llevar a cabo la reacción sin ningún disolvente, calentando una mezcla de cloruro II con un exceso de al menos 100% de la piperazina III a 80-100°C. En algunos casos, particularmente cuando $R^7 = OCH_3$, los cloruros II son muy reactivos, de manera que la reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente, utilizando tiempos de reacción correspondientemente más largos. Las reacciones de sustitución se pueden llevar a cabo también utilizando cantidades equimoleculares de cloruros II y de piperazinas III; no obstante, en dichos casos, es ventajoso utilizar un reactivo de condensación apropiado, por ejemplo trietilamina, piridina o carbonatos de metales alcalinos. Luego, la reacción se puede llevar a cabo por ejemplo en benceno, dimetilformamida, etc.

2) Compuestos de la fórmula general I, en que \underline{n} y \underline{m} son iguales a cero, pueden ser preparados por re

ducción de compuestos análogos que contienen el doble enlace 10(11). Pueden utilizarse diversos reactivos, tales como zinc en ácido acético, diborano, generado "in situ" por la reacción de borohidruro de sodio con ácido acético en tetrahidrofurano, etc.

5
3) Compuestos de la fórmula general I, en que \underline{n} y \underline{m} son iguales a cero, y uno o varios de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^7 y R^8 designan un grupo hidroxilo libre, pueden ser preparados por desmetilación de derivados metoxílicos análogos. Esta desmetilación se puede llevar a cabo de diversas maneras, preferiblemente por la acción de tribromuro de boro en cloroformo a la temperatura ambiente.

10
15
20
25
4) Compuestos de la fórmula general I, en que \underline{n} y \underline{m} son iguales a cero y R es un grupo aciloxialcoholo, pueden ser preparados a partir de compuestos análogos en que R es un hidroxialcoholo, por esterificación con ácidos grasos saturados libres, que contengan una cadena recta, con un número total de 8 a 10 átomos de carbono, o con derivados reactivos de estos ácidos. En el caso de ácidos libres, la esterificación se puede llevar a cabo utilizando una destilación azeótropa con benceno, tolueno o xileno en presencia de una pequeña cantidad de un catalizador ácido, por ejemplo ácido para-toluenosulfónico, durante lo cual el agua, que se

forma en la esterificación, es eliminada continuamente. De los derivados reactivos de ácidos grasos, es posible utilizar antes de todo sus cloruros que reaccionan en presencia de reactivos de condensación, por ejemplo piridina, o sin dichos reactivos, por ejemplo en benceno. Cuando se utilizan ésteres de ácidos grasos en calidad de derivados acilantes, es necesario escoger condiciones usuales para reacciones de transesterificación, a saber el componente más volátil, que es un alcohol inferior que se forma en la reacción catalizada por base (y que corresponde al éster de ácido graso utilizado) es eliminado de la mezcla de reacción.

5) Compuestos de la fórmula general I, en que \underline{n} y \underline{m} son iguales a cero y R es un átomo de hidrógeno, pueden ser preparados por hidrólisis de los correspondientes compuestos en que R es un grupo etoxicarbonilo. Es preferible una hidrólisis alcalina.

6) Compuestos de la fórmula general I, en que $\underline{n} = 1$ y $\underline{m} = 0$, es decir los correspondientes sulfóxidos, pueden ser preparados a partir de los correspondientes sulfuros (I, $\underline{n} = 0$) por oxidación de soluciones acuosas de sus sales bien solubles, preferiblemente sus metanosulfonatos, con peróxido de hidrógeno a la temperatura ambiente.

7) Compuestos de la fórmula general I, en que

m = 1, es decir los correspondientes N-óxidos, pueden ser preparados a partir de las correspondientes aminas (I, m = 0) por oxidación de soluciones alcohólicas de las bases con peróxido de hidrógeno.

5 Todos los compuestos de la fórmula I son bases y pueden ser neutralizados con ácidos orgánicos o inorgánicos para proporcionar las correspondientes sales que están también incluidas en el invento. Algunas de estas sales exhiben buena aptitud para cristalización. Son más solubles en agua y por lo tanto más apropiadas para experimentación farmacológica y preparación
10 de medicamentos que las correspondientes bases.

 Otros detalles del invento se ven en los siguientes ejemplos de realización, que desde luego sólo
15 sirven como una ilustración de las posibilidades del invento, sin limitar su alcance.

Ejemplos de realización:

1. 2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

20 Una mezcla de 10-cloro-2,3-dimetoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f) tiepina (8,4 g), cloroformo (30 ml) y 1-metil-piperazina (30 ml) es calentada hasta la formación de una solución homogénea y luego es dejada reposar durante 4 semanas. La mezcla de reacción es diluída con benceno y lavada a fondo con agua. La capa
25

orgánica es agitada con un exceso de ácido clorhídrico al 5%, la capa acuosa ácida es separada, alcalinizada por adición de hidróxido de amonio y la base deseada es aislada por extracción con benceno. El tratamiento del extracto proporciona 10,5 g del solvato cristalino de la base con media molécula de benceno, punto de fusión 64-69°C (benceno-petróleo ligero). La neutralización de esta base con ácido maleico en etanol proporciona dimaleato hemihidratado cristalino, punto de fusión 121-122°C (en etanol).

La 10-cloro-2,3-dimetoxi-10,11-dihidroindeno(b,f)tiopina de partida requerida no ha sido descrita todavía en la bibliografía. Puede ser preparada, por ejemplo, a partir de 2,3-dimetoxi-dibenzo(b,f)tiopin-10(11H)ona, que es también un nuevo compuesto y puede obtenerse a partir del conocido ácido 2-yodo-4,5-dimetoxi-fenilacético (R. I. Cromartie y colaboradores, J. Chem. Soc. 1958, 1982) por el siguiente método:

Se disuelve tiofenol (16 g) con agitación en una solución moderadamente caliente de hidróxido de potasio (26 g) en agua (260 ml). Se añaden a esta solución ácido 2-yodo-4,5-dimetoxifenilacético (42,5 g) y cobre recientemente reducido (2 g) y la mezcla es calentada a reflujo durante 7 horas con agitación. La mezcla de

reacción moderadamente caliente es filtrada con carbón vegetal y el producto filtrado enfriado es acidificado con ácido clorhídrico. Al día siguiente, el ácido 2-(feniltio)-4,5-dimetoxifenilacético bruto separado es filtrado con succión, lavado con agua, secado y cristalizado en benceno, proporcionando 35,8 g del producto puro, punto de fusión 143-145°C.

Se añade etanol (40 ml) gota a gota a una suspensión agitada de pentóxido de fósforo (80 g) en benceno (600 ml) y la mezcla es agitada durante 1 hora. El ácido procedente de la preparación antedicha (36 g) es añadido al fosfato preparado de este modo y la mezcla es puesta a reflujo durante 7 horas. Al día siguiente, la capa en benceno es decantada de la mezcla fría, el residuo es lavado con benceno y las soluciones en benceno son combinadas, lavadas con solución al 5% de hidróxido de sodio y con agua, y son secadas. El disolvente es separado por destilación y el residuo oleoso es disuelto en una mezcla de benceno-petróleo ligero (30 ml). Al reposar, la deseada 2,3-dimetoxidibenzo(b,f)-tiepin-10(11H)-ona (20,3 g) cristaliza en la forma de su modificación que funde a más alta temperatura, punto de fusión: 127-129°C. La cristalización en ciclohexano proporciona la forma que hierve a más baja temperatura, punto de fusión: 116-118°C.

Una solución de borohidruro de sodio (2,27 g) en agua (5 ml) que contiene 1 gota de solución al 20% de hidróxido de sodio, fue añadida gota a gota a 25°C a una solución de dicha cetona (11,4 g) en dioxano (150 ml). La mezcla es agitada durante 4 horas a la temperatura ambiente, es dejada en reposo durante la noche, luego diluida con agua, acidificada con ácido clorhídrico (7 ml), dejada reposar en una nevera durante 2 horas y el sólido separado es filtrado. Representa una 10-hidroxi-2,3-dimetoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina casi pura (10,7 g; 93%) que es cristalizada en una mezcla de cloroformo y benceno, punto de fusión 161,5-162°C.

Una solución del alcohol procedente del experimento precedente (9,0 g) en diclorometano (100 ml) es enfriada a 0°C, se añade cloruro de calcio anhidro en forma de polvo (6 g) y se introduce cloruro de hidrógeno anhidro con enfriamiento en esta suspensión durante 2,5 horas. Luego la mezcla es agitada a 0°C durante 3 horas, es filtrada y el producto filtrado es concentrado en vacío. La cristalización del residuo en benceno y el tratamiento de las aguas madres proporcionan 8,45 g (88%) de la deseada 10-cloro-2,3-dimetoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión 155-160°C.

2. 2,3-dihidroxi-10-(4-metilpiperazino)-
-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una solución de tribromuro de boro (19,6 g) en cloroformo (15 ml) es añadida gota a gota bajo nitrógeno durante 15 minutos a 20°C a una solución de
5 2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (solvato de la base con media molécula de benceno, véase el Ejemplo precedente) (10,5 g) en cloroformo (40 ml). La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 5 horas, luego se añade gota a
10 gota etanol (50 ml) con enfriamiento y se continúa la agitación durante otras 8 horas. Al día siguiente, la mezcla es diluida con éter (90 ml) y el dibromhidrato bruto precipitado del producto (11,5 g) es filtrado.
15 La cristalización en una mezcla de etanol al 95% y éter proporciona el dihidrato del dibromhidrato, punto de fusión 160-161°C (con descomposición). El reposar sus soluciones acuosas diluidas, esta sal experimenta hidrólisis parcial conduciendo al monobromhidrato escasamente soluble que se separa de la solución. Esta sal
20 cristaliza también en una mezcla de 95% de etanol y éter y funde a 228-230°C (con descomposición).

3. 8-cloro-2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

25 Una mezcla de 8,10-dicloro-2,3-dimetoxi-10,11-

-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (16,5 g), cloroformo (30 ml) y 1-metilpiperazina (30 ml) es calentada hasta que se forma una solución homogénea; ésta es dejada reposar durante 48 horas, puesta a reflujo durante 8 horas, enfriada, diluida con benceno y lavada a fondo con agua. La solución en benceno es agitada con un exceso de ácido clorhídrico al 5%, el clorhidrato sólido separado es filtrado y combinado con la fase acuosa del producto filtrado. La adición de hidróxido de amonio pone en libertad la base que es extraída con benceno. El extracto en benceno es secado sobre carbonato de potasio anhidro y concentrado, dejando 15,0 g de la base bruta deseada que es purificada por cristalización en benceno-petróleo ligero, punto de fusión 169-172°C. La neutralización de la base con ácido metanosulfónico en una mezcla de etanol y éter proporciona dimetanosulfonato cristalino, que en el estado puro funde a 188,5-189,5°C (etanol-éter).

La requerida 8,10-dicloro-2,3-dimetoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina de partida es un nuevo compuesto que puede ser preparado, por ejemplo, a partir del conocido ácido 2-yodo-4,5-dimetoxifenilacético (véase referencia en el Ejemplo 1) por el siguiente método:

Se disuelve 4-clorotiofenol (26,0 g) con agitación en una solución de hidróxido de potasio (30,7 g) en agua (300 ml). Se añaden ácido 2-yodo-4,5-dimetoxi-

fenilacético (50,0 g) y cobre (3,0 g) y la mezcla agitada es puesta a reflujo durante 6 horas. Es filtrada mientras está caliente, el producto filtrado es enfriado y acidificado por adición de ácido clorhídrico. El ácido 2-(4-clorofeniltio)-4,5-dimetoxifenilacético bruto precipitado es filtrado, lavado con agua, secado y cristalizado en benceno, proporcionando 47,1 g del compuesto puro, punto de fusión 131-133°C (cristaliza también en etanol acuoso).

10 Se añade gota a gota, con agitación, etanol anhidro (50 ml) a una mezcla de pentóxido de fósforo (100 g) y benceno (800 ml) y la mezcla resultante es puesta a reflujo durante 45 minutos. El ácido procedente del experimento precedente (46 g) es añadido al éster de fosfato preparado de este modo y la mezcla es
15 puesta a reflujo durante 6 horas. Después de reposar durante la noche, la capa en benceno es decantada y el residuo es extraído con benceno hirviendo (300 ml, en ebullición durante 2 horas). Las soluciones en benceno
20 son combinadas lavadas con solución al 5% de hidróxido de sodio y con agua, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas, dejando 39 g de un producto neutro oleoso que es disuelto en benceno caliente. Al añadir
25 petróleo ligero, la solución deposita cristales de 8-cloro-2,3-dimetoxidibenzo(b,f)tiopin-10(11H)-ona (23,0 g).

Una muestra de este compuesto es purificada por cristalización en una mezcla de benceno-etanol; punto de fusión 178-179°C.

5 Una solución de borohidruro de sodio (3,2 g) en agua (7 ml) que contiene 3 gotas de solución al 20% de hidróxido de sodio, es añadida gota a gota a una solución de la cetona procedente de la preparación precedente (20,7 g) en dioxano (220 ml) y la mezcla es agitada durante 6 horas a la temperatura ambiente. Al día
10 siguiente, la mezcla es diluída con una gran cantidad de agua, acidificada con ácido clorhídrico (9 ml) y la 8-cloro-10-hidroxi-2,3-dimetoxi-10,11-dihidrodibenzo-(b,f)tiepina bruta separada es filtrada y purificada por cristalización en benceno-petróleo ligero; punto
15 de fusión 125-127°C, rendimiento 19,0 g.

Se añade cloruro de calcio (4,0 g) a una solución del alcohol antedicho (7,62 g) en diclorometano (100 ml) y se introduce cloruro de hidrógeno anhidro en esta mezcla a 0°C durante 3 horas. Luego la mezcla
20 es agitada durante 3 horas a la temperatura ambiente, es filtrada y el producto filtrado es evaporado bajo presión reducida, proporcionando la deseada 8,10-dicloro-2,3-dimetoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina con rendimiento cuantitativo (7,95 g). Este producto es
25 cristalizado en benceno-petróleo ligero y funde a 139-

-141°C.

4. 8-cloro-2,3-dihidroxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

5 Una solución de tribromuro de boro (7,9 g) en cloroformo (5 ml) es añadida gota a gota a 20°C durante 15 minutos a una solución de 8-cloro-2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)-tiepina (4,26 g) (véase el Ejemplo precedente) en cloroformo (15 ml), y la mezcla es agitada durante 6 horas a la temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla es descompuesta por adición de etanol (20 ml) con enfriamiento externo, es agitada durante 8 horas y dejada en reposo durante la noche. Al diluir con éter (40 ml), el dibromhidrato bruto separado del producto es filtrado con succión y cristalizado en etanol acuoso, proporcionando 2,63 g del dibromhidrato dihidratado puro, punto de fusión 173-175°C (con descomposición).

10

15

5. 8-cloro-2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina-5-óxido.

20 Una solución de dimetanosulfonato de 8-cloro-2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (8,5 g) (véase Ejemplo 3) en agua (50 ml) es tratada con peróxido de hidrógeno al 30% (16 ml) y la mezcla es dejada reposar durante 20 horas a la temperatura ambiente. La adición de hidróxido de

25

amonio pone en libertad la base que es extraída con benceno. El extracto proporciona un residuo oleoso que cristaliza en una mezcla de benceno-petróleo ligero, punto de fusión 178-179°C; rendimiento 3,70 g de la base deseada.

5 6. 8-cloro-2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepin-N-óxido.

Una solución de la base de 8-cloro-2,3-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)-tiepina (véase Ejemplo 3) (5,0 g) en etanol (25 ml) y dioxano (10 ml) es tratada con peróxido de hidrógeno al 30% (2,5 ml), la mezcla es dejada en reposo durante la noche y luego puesta a reflujo durante 3 horas. El peróxido de hidrógeno en exceso es destruido, calentando con lámina de platino y la solución es concentrada en vacío. El residuo es diluido con agua, acidificado con ácido clorhídrico, filtrado, y el producto filtrado es evaporado de nuevo. La cristalización del residuo en una mezcla de etanol al 95% y éter proporciona 5,4 g del diclorhidrato dihidratado de la base deseada, punto de fusión 177-179°C.

10

15

20

7. 7,8-dicloro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,8,10-tricloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (6,31 g) y 1-metilpiperazina (6,0 g)

25

es calentada a 110-120°C durante 4,5 horas. Luego la mezcla de reacción es enfriada y agitada entre benceno y agua, la capa en benceno es separada y agitada con un exceso de ácido clorhídrico al 5%. El clorhidrato sólido formado es filtrado, combinado con la capa acuosa ácida del producto filtrado y esta suspensión es alcalinizada con hidróxido de amonio. La base liberada es aislada por extracción con benceno; el extracto en benceno proporciona 3,2 g (42%) de la base cristalina, que funde a 130-132°C (en etanol). La neutralización de esta base con ácido maleico en etanol proporciona el maleato cristalino, punto de fusión 163-166°C (en etanol).

La 7,8,10-tricloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)-tiepina de partida requerida no ha sido descrita todavía en la bibliografía. Puede ser preparada, por ejemplo, a partir del conocido 3,4-diclorotiofenol (véase L. Almasi y colaboradores : Acad. Rep. Populare Romine, Filiala Cluj, Studii Cercetari Chim. 12, Nº 1, 165, 1961, Chem. Abstr. 58, 4456 e, 1963) por la siguiente sucesión de reacciones:

Se disuelve 3,4-diclorotiofenol (38 g) en una solución de hidróxido de potasio (41 g) en agua (430 ml), luego se añaden ácido orto-yodobenzoico (52,3 g) y cobre (1,5 g), y la mezcla es puesta a reflujo con agita

ción durante 7 horas y filtrada mientras está caliente. El producto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico y dejado reposar durante la noche. El ácido 2-(3,4-diclorofeniltio)-benzoico resultante (37,9 g; 61%) es luego filtrado; punto de fusión 240-240,5°C (en etanol).

Una solución en benceno al 70% (240 g) de bis(2-metoxi-etoxi)aluminio-hidruro de sodio es añadida gota a gota durante una hora a una suspensión agitada del antedicho ácido (125 g) en benceno (800 ml) y la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a la temperatura ambiente. Al día siguiente, es descompuesta por una lenta adición de un exceso de solución al 10% de hidróxido de sodio. El tratamiento usual de la capa en benceno proporciona 94 g de alcohol 2-(3,4-diclorofeniltio)-benzílico en forma de un líquido oleoso, que hierve a 188-191°C/0,4 Torr.

Cloruro de tionilo (50 g) es añadido gota a gota durante una hora a 10-20°C a una mezcla agitada del antedicho alcohol (93,8 g) y piridina (33,2 g). La mezcla es agitada durante 4 horas a la temperatura ambiente y durante 2 horas a 40-50°C, es dejada reposar durante la noche, descompuesta con agua y el producto es recogido en benceno. El tratamiento usual del extracto proporciona 102 g (cantidad teórica) del cloruro de

2-(3,4-diclorofeniltio)-bencilo oleoso bruto. Para ca
racterización, se destiló una muestra del producto,
punto de ebullición 176°C/0,9 Torr. El residuo bruto
es utilizado en el trabajo posterior.

5 Una solución de cianuro de sodio (26,2 g) en
agua (40 ml) es añadida a una solución del cloruro bru
to procedente del experimento precedente (108,5 g) en
etanol (110 ml), la mezcla es puesta a reflujo durante
8 horas y dejada reposar durante la noche. El etanol
10 es separado por destilación en vacío, el residuo es di
luído con agua y el producto es extraído con benceno.
El extracto en benceno proporciona 90 g de 2-(3,4-di-
clorofeniltio)-fenilacetnitrilo bruto, que es desti-
lado a 192-196°C/0,4 Torr. Al reposar, el producto des
15 tilado se sedimenta a la forma de cristales, punto de
fusión 48-49°C (en etanol).

El nitrilo procedente del experimento prece-
dente (70,9 g) es añadido a una solución de hidróxido
de potasio (60 g) en etanol (220 ml) y agua (130 ml) y
20 la mezcla es puesta a reflujo durante 8 horas. Se eva-
pora etanol en vacío, el residuo es diluido con agua,
la solución caliente es filtrada con carbón vegetal y
el producto filtrado es acidificado con ácido clorhí-
drico. Después de reposar durante la noche, el ácido
25 2-(3,4-diclorofeniltio)-fenilacético separado (60,7 g;

80%) es filtrado, punto de fusión 105-107°C (en benceno-petróleo ligero).

5 El ácido procedente del experimento precedente (68 g) es añadido a ácido polifosfórico, preparado a partir de pentóxido de fósforo (160 g) y ácido fosfórico al 77% (170 g), y la mezcla es calentada a 115-120°C durante 4 horas con agitación. La mezcla de reacción es enfriada, descompuesta con un exceso de hielo y agua y el producto es aislado por extracción con benceno. El extracto es lavado con solución al 5% de hidróxido de sodio y agua, es secado y concentrado, dejando 10 41,4 g (65%) de 6,7-dicloro-dibenzo(b,f)tiopin-10(11H)-ona, punto de fusión 133-135°C (en benceno-etanol).

15 Una solución de la cetona procedente del experimento precedente (14,8 g) en una mezcla de benceno (50 ml) y etanol (150 ml) es reducida añadiendo gota a gota una solución de borohidruro de sodio (0,88 g) en agua (10 ml) a la cual se habían añadido 0,1 ml de solución al 15% de hidróxido de sodio. La mezcla es 20 puesta a reflujo durante 4,5 horas, los disolventes son evaporados bajo presión reducida, el residuo es diluído con agua y el producto es aislado por extracción con benceno. El extracto en benceno proporciona 12,7 g 25 (85%) de 7,8-dicloro-10-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo-

(b,f)tiepina, punto de fusión 124-126°C (en etanol).

Cloruro de calcio anhidro en forma de polvo (15 g) es añadido a una solución del alcohol procedente del experimento precedente (17,9 g) en benceno (150 ml), y se hace pasar cloruro de hidrógeno anhidro por esta suspensión durante 4 horas con agitación. Después de reposar durante la noche, la mezcla es filtrada, el producto filtrado es concentrado a presión reducida y el residuo es cristalizado en benceno (20 ml), proporcionando 17,4 g (92%) de 7,8-10-tricloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión 130-131°C.

8. 7,8-dicloro-10- $\overline{4}$ -(3-hidroxipropil)-piperazino $\overline{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,8,10-tricloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (cuya preparación se describe en el Ejemplo precedente) (16,2 g) y 1-(3-hidroxipropil)-piperazina (21,6 g) es calentada a 110-120°C durante 4,5 horas. El método de tratamiento es análogo al descrito para la preparación de la base final en el Ejemplo precedente, y proporciona 12,3 g (57%) de la base cristalina, punto de fusión 126-128°C. (en etanol). La neutralización con ácido metanosulfónico en etanol proporciona monohidrato cristalino de dimetanosulfonato, $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_8S_3$, que es cristalizado en etanol y funde a 198-200°C.

9. 7,8-dicloro-10-(4-etoxicarbonilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,8,10-tricloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (cuya preparación se describe en el Ejemplo 7) (9,5 g) y 1-etoxicarbonilpiperazina (11,9 g) es calentada a 110-120°C durante 4 horas. El tratamiento de la mezcla de reacción es análogo al utilizado en la preparación de la base final en el Ejemplo 7 y proporciona 10,8 g (82%) de la base oleosa que es disuelta en etanol y neutralizada con ácido málico. La adición de éter hace precipitar el maleato, $C_{25}H_{26}Cl_2N_2O_6S$, que es cristalizado en una cantidad diez veces mayor de etanol y funde a 184-186°C.

10. 7,8-dicloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,8,10-tricloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (véase Ejemplo 7) (6,3 g) y piperazina anhidra (20 g) es calentada a 110-120°C durante 5 horas. La mezcla de reacción es agitada entre agua y benceno y la capa en benceno es tratada tal como se describe en el Ejemplo 7 para la preparación de la base final, proporcionando de este modo 3,0 g de la base cristalina $C_{18}H_{18}Cl_2N_2S$, punto de fusión 131-133°C (después de cristalización en acetona).

El mismo producto puede ser preparado también

por el siguiente método: una mezcla de 7,8-dicloro-
-10-(4-etoxicarbonilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo-
(b,f)tiepina bruta (3,5 g) (preparada de acuerdo con
5 y etanol (3,5 ml) es puesta a reflujo durante 3 horas
en un baño calentado a 120-125°C. La mezcla de reac-
ción es enfriada y agitada entre benceno y agua. El mé-
todo de aislamiento es el mismo que se describe en los
Ejemplos precedentes, proporcionando la base bruta con
10 rendimiento casi teórico; al cristalizar en acetona
funde a 131-133°C.

11. 7,8-dicloro-10- $\sqrt{4}$ -(3-capriloiloxipro-
pil)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Cloruro de capriloilo (10,6 g) es añadido a
15 una solución moderadamente caliente de 7,8-dicloro-10-
- $\sqrt{4}$ -(3-hidroxiopropil)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodiben-
zo(b,f)tiepina (producto de la reacción descrita en el
Ejemplo 8) (12,7 g) en benceno (40 ml), la mezcla es
dejada reposar durante 48 horas a la temperatura am-
20 biente y luego calentada a 60°C durante 1 hora. La mez-
cla es enfriada, diluida con benceno (250 ml), la so-
lución es lavada rápidamente con solución de hidróxido
de sodio al 5% enfriada con hielo (150 ml) y con agua,
es secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El re-
25 siduo oleoso, que representa la base bruta del éster,

es disuelto en acetona (35 ml) y la solución es neutralizada por adición de una solución de ácido maleico (8,5 g) en acetona (40 ml). La mezcla deposita 19,2 g del di(hidrógeno-maleato), $C_{37}H_{46}Cl_2N_2O_{10}S$, que es
5 cristalizado en acetona; punto de fusión: 144-147°C.

12. 7,8-difluoro-10-(4-metilpiperazino)-
-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,8-difluoro-10-cloro-10,11-
-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (5,08 g), 1-metilpiperazi-
10 na (4 ml) y cloroformo (5 ml) es puesta a reflujo du-
rante 7 horas. El cloroformo es evaporado y el residuo
es agitado entre agua y benceno. La capa orgánica es
lavada con agua y agitada con ácido clorhídrico diluí-
do (1:2) (50 ml). La suspensión formada es filtrada y
15 el clorhidrato sólido obtenido de este modo es añadido
a la capa acuosa del producto filtrado. La alcaliniza-
ción con solución al 15% de hidróxido de sodio pone en
libertad la base del título deseada, que es extraída
con benceno. Punto de fusión: 106-108°C (en acetona).
20 La neutralización de esta base con ácido metanosulfó-
nico o maleico en etanol, seguida por la adición de éter,
proporciona las correspondientes sales, a saber el me-
tanosulfonato (punto de fusión: 244-247°C) o el malea-
to (hemihidrato, punto de fusión 161-163°C), que son
25 purificados por cristalización en una mezcla de etanol

y éter.

La 7,8-difluoro-10-cloro-10,11-dihidrodiben-
zo(b,f)tiopina de partida no había sido descrita toda-
vía en la bibliografía. Puede ser preparada a partir
5 del conocido 3,4-difluorobromobenceno (véase A. Roe y
colaboradores : J. Org. Chem. 21, 28, 1956) por la si-
guiente síntesis:

Una solución de reactivo de Grignard es pre-
parada a partir de 3,4-difluorobromobenceno (23,0 g)
10 y magnesio (3,18 g) en éter (65 ml). Después de enfriar
a 20°C, se añade flor de azufre (3,0 g) al reactivo de
Grignard, la mezcla es agitada durante 1 hora a la tem-
peratura ambiente y, después de reposar durante la no-
che, es descompuesta lentamente por adición de ácido
15 clorhídrico diluido (1:1) (100 ml), y es extraída con
benceno. El producto es recogido desde la solución en
benceno en un exceso de solución al 10% de hidróxido
de sodio, desde donde es puesto en libertad de nuevo
por adición de ácido clorhídrico diluido y finalmente
20 es recogido en benceno. La solución en benceno es seca-
da sobre sulfato de sodio, concentrada y el residuo es
destilado, proporcionando el deseado 3,4-difluorotiofe-
nol, punto de ebullición 70°C/13 Torr. La oxidación de
las fracciones de mayor punto de ebullición proporci-
25 na una pequeña cantidad de bis(3,4-difluorofenil)disul-

furo en forma de un líquido amarillo, punto de ebullición 135-140°C/18 Torr.

5 El antedicho diol (13,2 g) seguido por ácido orto-yodofenilacético (23,7 g) y cobre "molecular" (0,7 g), es añadido a una solución de hidróxido de potasio (17,2 g) en agua (180 ml). La mezcla resultante es puesta a reflujo durante 7 horas, es filtrada mientras está caliente, y el producto filtrado es enfriado y acidificado con ácido clorhídrico acuoso. Después de
10 reposar durante la noche a la temperatura ambiente, el producto, que originalmente se separa en forma de un aceite, se convierte en cristales. Es filtrado, lavado con agua y secado en aire, proporcionando 22,8 g (90%) de ácido 2-(3,4-difluorofeniltio)fenilacético que es
15 cristalizado en hexano; punto de fusión 54-57°C.

Una mezcla del ácido procedente de la precedente preparación (3,44 g) y ácido polifosfórico (25,1 g) es calentada durante 6 horas, siendo mantenida en
20 115-125°C la temperatura del baño. Luego, la mezcla es descompuesta vertiendo en hielo y agua (100 g) y el producto es recogido en benceno. El extracto en benceno es lavado con solución al 5% de hidróxido de sodio y secado sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporciona 2,81 g (87%) de la 7,8-difluorodibenzo(b,f)tiepin-10(11H)-ona bruta que cristaliza en
25

etanol y en estado analíticamente puro funde a 110-
-112°C.

5 Una solución de borohidruro de sodio (0,42
g) en agua (4 ml) que contiene 0,1 ml de solución al
15% de hidróxido de sodio, es añadida gota a gota con
lentitud a una solución de la cetona procedente de la
preparación precedente (6,56 g) en benceno (50 ml) y
etanol (60 ml) y la mezcla es puesta a reflujo durante
3 horas. El disolvente es separado por destilación ba
10 jo presión reducida, el residuo es agitado entre ben-
ceno y agua, la capa en benceno es separada, lavada su-
cesivamente con ácido clorhídrico al 5%, con hidróxi-
do de sodio al 3% y con agua, es secada sobre sulfato
de sodio y concentrada, dejando 7,8-difluoro-10-hidro
15 xi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina bruta con rendi-
miento prácticamente teórico (6,68 g). El producto es
purificado por cristalización en ciclohexano; punto de
fusión 98-100°C.

20 Una corriente de cloruro de hidrógeno anhi-
dro es hecha pasar a la temperatura ambiente durante
1,5 horas por una solución del alcohol procedente del
experimento precedente (5,32 g) en benceno (50 ml) al
que se ha añadido cloruro de calcio anhidro (3,5 g).
Después de reposar durante 24 horas, el benceno es eva
25 porado bajo presión reducida y el residuo cristalino

es purificado por cristalización en etanol, proporcionando de este modo 4,88 g (86%) de 7,8-difluoro-10-cloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión: 68-71°C.

5 13. 7,8-difluoro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,8-difluoro-10-cloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (véase Ejemplo 12) (6,35 g), 1-(2-hidroxietil)-piperazina (6,1 g) y cloroformo 10 (10 ml) es puesta a reflujo durante 7,5 horas con agitación. El cloroformo es evaporado bajo presión reducida, el residuo es disuelto en benceno (200 ml), la solución es lavada a fondo con agua y agitada con HCl 3 N (150 ml). El clorhidrato precipitado es 15 filtrado, es añadido a la capa acuosa del producto filtrado y esta suspensión es alcalinizada por adición de hidróxido de amonio. La base liberada es recogida en benceno y el extracto proporciona 7,1 g (84%) de la base oleosa deseada. Esta es cristalizada en acetona 20 acuosa en la forma del hemihidrato, que en el estado puro funde a 101-102°C.

14. 7,8-difluoro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepin-N⁴-óxido.

Una solución del hemihidrato de 7,8-difluoro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodidi-

benzo(b,f)tiapina (véase el Ejemplo precedente) (5,22 g) en etanol (30 ml) es tratada con peróxido de hidrógeno al 27% (3,7 ml) y la mezcla es puesta a reflujo durante 3 horas. Luego, se añade un pequeño trozo de lámina de aluminio y la mezcla es puesta a reflujo durante una hora para destruir el peróxido de hidrógeno en exceso. La solución es concentrada bajo presión reducida, se añade benceno al residuo y la evaporación es repetida con el fin de eliminar el agua. El residuo (5,4 g; 100%) representa la base de N-óxido amorfa que es neutralizada con cloruro de hidrógeno en una mezcla de etanol y éter, proporcionando el diclorhidrato cristalino, punto de fusión 156-157°C (en etanol acuoso). La presencia de un grupo N-óxido es probada por polarografía.

15. 7-fluoro-8-cloro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiapina.

Una mezcla de 7-fluoro-8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiapina (7,48 g), 1-metilpiperazina (5,2 ml) y cloroformo (7 ml) es puesta a reflujo durante 7 horas. El cloroformo es evaporado y el residuo es recogido en agua (20 ml) y benceno (80 ml). La solución en benceno es lavada con agua y agitada con HCl 3 N (100 ml). El clorhidrato separado es filtrado y añadido a la capa acuosa del producto filtrado. La

suspensión resultante es alcalinizada con hidróxido de amonio y la base liberada es recogida en benceno. El producto del título, punto de fusión 105-107°C (en acetona), se obtiene de este modo con un rendimiento de 74% (6,66 g). Su neutralización con ácido maleico en etanol, seguida por adición de éter, proporciona el maleato cristalino, punto de fusión 168-169°C (en etanol).

La 7-fluoro-8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiopina de partida requerida no había sido descrita todavía en la bibliografía. Puede ser preparada, por ejemplo, a partir de la conocida 2-cloro-5-bromoanilina (véase B. R. Suthers y colaboradores : J. Org. Chem. 27, 447, 1962) por el siguiente método:

2-cloro-5-bromoanilina (258 g) es añadida a ácido clorhídrico concentrado (750 ml) y la mezcla es agitada a 80-90°C hasta la formación de una suspensión homogénea. Luego, es enfriada y diazotada a 0-5°C por adición gota a gota de nitrito de sodio (91,5 g) en agua (330 ml) durante 1 hora. La mezcla es agitada durante 20 minutos más y luego se añade una solución de ácido fluorobórico (700 ml) (preparada disolviendo 264 g de ácido bórico en 744 ml de ácido fluorhídrico al 40%). Después de agitar durante 30 minutos, el fluoroborato separado es filtrado, lavado sucesivamente con

una pequeña cantidad de una solución de ácido fluorobórico, con etanol y con éter, y es secado a fondo sobre aire y en vacío. La descomposición térmica del fluoroborato se lleva a cabo en dos porciones. Cada porción es calentada en un matraz con llama directa, siendo de 130-170°C la temperatura interior durante la descomposición. Los productos destilados son combinados y agitados entre agua (250 ml) y éter (250 ml). La capa etérea es lavada con hidróxido de sodio al 10%, con HCl 3 N y con agua, y es secada sobre sulfato de sodio. El éter es evaporado y el residuo es destilado, proporcionando 184,2 g (70%) de 2-cloro-5-bromofluorobenceno, punto de ebullición 130-142°C/20 Torr.

La reacción de 2-cloro-5-bromofluorobenceno (84,6 g) con magnesio (10,7 g) en éter (200 ml) proporciona una solución de reactivo de Grignard. Esta es enfriada a 20-25°C y se añade en porciones azufre en forma de polvo (10 g) durante 80 minutos con agitación. La mezcla es diluida con éter (100 ml), es agitada durante una hora a la temperatura ambiente y luego dejada en reposo durante la noche. Al día siguiente, la mezcla es descompuesta por adición gota a gota de ácido clorhídrico diluido (1:1) (200 ml) con agitación. Se añade éter, la capa estérea es separada y el producto es recogido en un exceso de solución al 10% de hidró-

xido de sodio. La capa acuosa, que contiene la sal sódica del producto, es separada, acidificada por adición de ácido clorhídrico, y el 3-fluoro-4-clorotiofenol liberado es recogido en benceno, punto de ebullición 97-98°C/19 Torr, rendimiento 37,7 g (54%).

El tiol procedente del experimento precedente (72,3 g), seguido por ácido orto-yodobenzoico (98 g) y cobre molecular (2,7 g) es añadido a una solución de hidróxido de potasio (75 g) en agua (800 ml). La mezcla es agitada y puesta a reflujo durante 7 horas, es filtrada mientras todavía está caliente y el producto filtrado es acidificado por adición de ácido clorhídrico concentrado (80 ml). Después de reposar durante la noche, el producto es filtrado, lavado con agua, puesto en ebullición con etanol (800 ml), enfriado, filtrado de nuevo y secado, proporcionando 106 g (85%) de ácido 2-(3-fluoro-4-clorofeniltio)-benzoico. Una muestra del producto es cristalizada en un gran volumen de etanol; punto de fusión: 231-232°C.

Borohidruro de sodio (4,2 g) es añadido lentamente con enfriamiento externo a una suspensión del ácido secado a fondo procedente del experimento precedente (28,3 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y luego se añade gota a gota eterato de trifluoruro de boro (12,5 ml) a esta mezcla a 20-30°C durante 20 minutos.

La totalidad de la preparación se lleva a cabo bajo nitrógeno. La mezcla es agitada durante 3 horas a la temperatura ambiente, y después de reposar durante la noche es descompuesta por adición de un exceso de áci
5 di clorhídrico. Se añaden agua (50 ml) y benceno (50 ml) y la mezcla es filtrada. La capa orgánica del producto filtrado es separada, lavada con solución al 5% de hidróxido de sodio y con agua, secada y recogida. La destilación del residuo proporciona 20,1 g (75%) de
10 alcohol 2-(3-fluoro-4-clorofeniltio)-bencílico, punto de ebullición 182-186°C/0,9 Torr.

Cloruro de tionilo (25,4 g) es añadido gota a gota a 10-20°C en el curso de 30 minutos a una mezcla del alcohol procedente de la preparación precedente
15 te (41,6 g) y piridina (16 g). La mezcla es agitada durante 2 horas a la temperatura ambiente, luego durante 1 hora a 30-40°C, es enfriada y descompuesta cuidadosamente por adición gota a gota de agua (75 ml). La mezcla es extraída con benceno, el extracto es lavado
20 con ácido clorhídrico diluido y con agua, secado sobre cloruro de calcio y concentrado, proporcionando 40,2 g (90%) del cloruro de 2-(3-fluoro-4-clorofeniltio)ben
cilo bruto. Para análisis, se destila una pequeña muestra, punto de ebullición 159-160°C/1 Torr.

25 Una solución de cianuro de sodio (12,6 g) en

agua (20 ml) es añadida a una solución del cloruro
bruto procedente del experimento precedente (49,1 g)
en etanol (50 ml) y la mezcla es puesta a reflujo du-
rante 13 horas. El etanol es evaporado, el residuo es
5 agitado entre agua (100 ml) y benceno (250 ml), y la
capa en benceno es levada con agua, secada y concentra-
da. El residuo cristalino es mezclado con etanol y fil-
trado, proporcionando 38,2 g (81%) de 2-(3-fluoro-4-clo-
rofeniltio)-fenilacetonitrilo bruto, el cual, después
10 de cristalización en etanol, funde a 80-81°C.

Una solución del nitrilo procedente del ex-
perimento precedente (44,5 g) en etanol (150 ml) es mez-
clada con una solución de hidróxido de potasio (40 g)
en agua (90 ml) y esta mezcla es puesta a reflujo du-
15 rante 4 horas. El etanol es evaporado y el residuo es
diluido con agua (500 ml), la solución es lavada con
benceno y filtrada con carbón vegetal. El producto fil-
trado es acidificado con un exceso de ácido clorhídri-
co y, después de reposar durante la noche, el ácido
20 2-(3-fluoro-4-clorofeniltio)-fenilacético separado es
filtrado, lavado con agua y secado en aire; rendimien-
to 45,4 g (95%). La cristalización en benceno propor-
ciona el producto que funde a 118-119°C.

Una mezcla de ácido polifosfórico (155 g) y
25 el ácido procedente de la preparación precedente (28,8 g)

es calentada a 115-125°C durante 4 horas con agitación. La mezcla de reacción es enfriada, descompuesta con hielo y agua (500 ml) y el producto separado es extraído con benceno moderadamente caliente. El extracto es lavado con solución al 5% de hidróxido de sodio y con agua, es secado y concentrado. La 7-fluoro-8-clorodibenzo(b,f)tiopin-10(11H)-ona bruta obtenida es cristalizada en etanol (500 ml), proporcionando 2,5 g (83%) del producto, punto de fusión 126-128°C.

5

10

La cetona procedente de la preparación precedente (13,9 g) es disuelta en etanol moderadamente caliente (200 ml), la solución es enfriada y tratada con una solución de borohidruro de sodio (0,9 g) en agua (7 ml) a la que se ha añadido hidróxido de sodio al 20% (0,1 ml). La mezcla es puesta a reflujo durante 3,5 horas con agitación, el etanol es evaporado bajo presión reducida y el residuo es recogido entre agua (150 ml) y benceno (150 ml). La capa en benceno es lavada con solución al 3% de hidróxido de sodio y con agua, es secada y evaporada, dejando 12,5 g (89%) de 7-fluoro-8-cloro-10-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiopina bruta, que es cristalizada en hexano; punto de fusión 69-71°C.

15

20

25

Cloruro de calcio anhidro (5,0 g) es añadido a una solución del alcohol procedente de la preparación

precedente (5,62 g) en benceno (70 ml). Se hace pasar cloruro de hidrógeno anhidro por esta suspensión durante 2 horas. Después de reposar durante la noche, la mezcla es filtrada y el producto filtrado es concentrado en vacío, proporcionando 7-fluoro-8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina cristalina en un rendimiento casi cuantitativo (5,8 g). La cristalización en acetona proporciona el producto analíticamente puro, punto de fusión 94-96°C.

10 16. 7-fluoro-8-cloro-10-~~4~~-(2-hidroxietil)-piperazino~~7~~-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7-fluoro-8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (cuya preparación se describe en el Ejemplo 15) (4,5 g), 1-(2-hidroxietil)-piperazina (4,1 g) y cloroformo (5 ml) es puesta a reflujo durante 7,5 horas. Luego la mezcla de reacción es diluida con cloroformo (50 ml) y la solución es lavada con agua. El cloroformo es evaporado, el residuo es disuelto en benceno (200 ml) y la solución es agitada con HCl 3N (60 ml). El clorhidrato separado es filtrado, es suspendido en la capa acuosa del producto filtrado y la suspensión es alcalinizada con hidróxido de amonio. La base puesta en libertad es recogida en cloroformo y aislada de modo usual, punto de fusión 150-152°C (en acetona) rendimiento 4,8 g (81%).

17. 7-fluoro-8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-caprinoilo-
xietil)-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Cloruro de caprinoilo (4,6 g) es añadido a
una solución de 7-fluoro-8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-
5 -piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (cuya
preparación se describe en el Ejemplo precedente) (3,93
g) en cloroformo (30 ml), la mezcla es dejada reposar
durante 24 horas a la temperatura ambiente, luego es
descompuesta con agua (30 ml) y diluida con cloroformo.
10 La capa orgánica es lavada con una solución diluida
y enfriada con hielo de hidróxido de sodio y con
agua, es secada sobre carbonato de potasio y concentra-
da. El residuo (7,2 g) es cromatografiado sobre una co-
lumna de alúmina (150 g), siendo eluido con benceno el
15 éster deseado (4,67 g). La neutralización con ácido ma-
leico en acetona proporciona di(hidrógeno-maleato) que
es cristalizado en acetona y funde a 125-127°C.

18. 7-fluoro-8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-
-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepin-N⁴-óxido.

20 A una solución de 7-fluoro-8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-
-hidroxi-
-piperazino $\sqrt{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tie-
pina (cuya preparación se describe en el Ejemplo 16
(8,6 g de la base libre) en etanol (40 ml) se añade
peróxido de hidrógeno al 25% (4,0 ml) y la mezcla es
25 puesta a reflujo durante 3 horas. El exceso de peróxi

do de hidrógeno es eliminado por calentamiento con lámina de platino y la mezcla es concentrada en vacío. El residuo es disuelto en etanol, la solución es filtrada y el producto filtrado es concentrado de nuevo bajo presión reducida, proporcionando el N-óxido bruto cristalino (8,8 g, aproximadamente 100%). Este es cristalizado en acetona acuosa en la forma de monohidrato que funde en el estado puro a 186-189°C. La neutralización con cloruro de hidrógeno en una mezcla de etanol y éter proporciona el diclorhidrato que cristaliza en etanol acuoso en forma de un hemihidrato, punto de fusión 167-170°C.

19. 7-cloro-8-fluoro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,10-dicloro-8-fluoro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (5,19 g), 1-metilpiperazina (4,0 ml) y cloroformo (10 ml) es puesta a reflujo durante 8 horas. El cloroformo es evaporado bajo presión reducida, el residuo es mezclado con benceno (100 ml) y la solución es lavada a fondo con agua. La solución en benceno lavada es luego agitada con un exceso de HCl 2 N, el clorhidrato sólido separado es filtrado, añadido a la capa acuosa del producto filtrado y esta suspensión es alcalinizada con hidróxido de amonio. La base puesta en libertad es recogida en benceno. El ex-

tracto en benceno proporciona 4,52 g (71%) de la base oleosa que cristaliza lentamente en ciclohexano o en etanol y que en el estado puro funde a 137-139°C. La neutralización de esta base con ácido maleico en etanol, seguida por adición de éter a la solución obtenida, proporciona el maleato cristalino el cual, al cristalizar en un pequeño volumen de etanol, funde a 171-173°C.

La requerida 7,10-dicloro-7-fluoro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiopina de partida no había sido descrita todavía en la bibliografía. Puede ser preparada, por ejemplo, a partir de la conocida 2-cloro-4-bromoanilina (Chattaway y Orton, J. Chem. Soc. 79, 466, 1901; Ber. 33, 2398, 1900) por el siguiente método:

Acido clorhídrico (110 ml) es añadido a una solución de 2-cloro-4-bromoanilina (35,3 g) en etanol (30 ml), la solución así preparada del clorhidrato es enfriada en una mezcla congelante a 0°C, y una solución de nitrito de sodio (13,2 g) en agua (45 ml) es añadida gota a gota a 0-7°C durante 1,5 horas con agitación. La solución obtenida de la sal de diazonio es agitada durante 15 minutos y luego se añade una solución de ácido fluorobórico (preparada por disolución de 44,6 g de ácido bórico en 127 ml de ácido fluorhídrico al 40%) (95 ml). Después de agitar durante 30 minutos a la tem

peratura ambiente, el fluoroborato separado es filtra
do, lavado con una pequeña cantidad de solución de áci
do fluorobórico y con éter, y secado en aire. De este
modo se obtienen 36,3 g de fluoroborato de 2-cloro-4-
5 -fluorobencenodiazonio, punto de fusión 160-162°C, que
se descompone a 185°C. La descomposición se lleva a ca
bo en un matraz, equipado con un condensador descenden
te eficaz, siendo calentado el matraz con llama direc
ta. Cuando la descomposición está completa, todo el apa
10 rato es lavado con éter, los líquidos de lavado en éter
son combinados con el producto destilado, la solución
etérea es lavada con solución al 20% de hidróxido de
sodio y con agua, es secada sobre sulfato de sodio y
evaporada. El resultante 3-cloro-4-fluorobromobenceno
15 (15,0 g) es destilado, punto de ebullición 93-95°C/30
Torr.

Magnesio (22,1 g) bajo éter absoluto (170 ml)
es activado por adición de un cristal de yodo, y una
solución del clorofluorobromobenceno procedente del ex
20 perimento precedente (173 g) en éter (330 ml) es añadi
da gota a gota durante 1 hora con agitación. La prepa
ración del reactivo de Grignard es completada poniendo
en ebullición la mezcla durante 75 minutos. Se añade
luego, en pequeñas porciones, azufre en forma de polvo
25 (20,6 g) a la mezcla agitada a 20-25°C durante 2 horas.

La mezcla es dejada reposar durante 48 horas y luego descompuesta con agitación por adición gota a gota de ácido clorhídrico diluido (1:1) (450 ml). La capa acuosa separada es extraída con benceno, el extracto es combinado con la capa etérea, es agitado con un exceso de solución al 10% de hidróxido de sodio, por la cual pasa el producto ácido. La capa orgánica es eliminada, la solución alcalina es acidificada de nuevo con ácido clorhídrico y el producto liberado es extraído con benceno. El extracto en benceno proporciona 69,7 g (52%) de 3-cloro-4-fluorotiofenol, punto de ebullición 100-102°C/22 Torr.

El tiofenol procedente del experimento precedente (34,5 g) es añadido a 50°C a una solución de hidróxido de potasio (40 g) en agua (425 ml) y esta mezcla es agitada hasta que se vuelve homogénea. Luego se añaden ácido orto-yodofenilacético (55,0 g) y polvo de cobre (2,0 g) y la mezcla es puesta a reflujo durante 24 horas. Mientras todavía está caliente, la solución es filtrada con carbón vegetal, el producto filtrado es diluido con agua y acidificado con ácido clorhídrico. El ácido oleoso bruto separado es extraído con benceno, el disolvente es evaporado y el residuo es cristalizado en etanol acuoso, proporcionando 45,2 g (72%) de ácido 2-(3-cloro-4-fluorofeniltio)-fenilacético, que

en el estado puro funde a 85-87°C (en ciclohexano-hexano).

5 Una mezcla de ácido polifosfórico (230 g) y del ácido procedente de la preparación precedente (22,6 g) es calentada a 130-140°C durante 4 horas con agitación. Después de enfriar, es descompuesta con hielo-agua fría (750 ml) y es extraída con benceno. El extracto es lavado con solución al 5% de hidróxido de sodio y con agua, es secado y concentrado. El residuo sólido es cristalizado en etanol (600 ml), proporcionando 19,0 g (90%) de 7-cloro-8-fluoro-dibenzo(b,f)tiepina-10(11H)-ona, punto de fusión 125-126°C.

15 Una solución de borohidruro de sodio (0,42 g) en agua (4 ml), que contiene solución al 15% de hidróxido de sodio (0,1 ml), es añadida gota a gota a una solución de la cetona procedente del experimento precedente (7,0 g) en una mezcla de etanol (70 ml) y benceno (25 ml). La mezcla es puesta a reflujo durante 3 horas, diluida con agua y extraída con benceno. El extracto es lavado con solución al 5% de hidróxido de sodio y con agua, es secado sobre sulfato de sodio y concentrado. El residuo sólido es cristalizado en hexano (30 ml), proporcionando 6,60 g (94%) de 7-cloro-8-fluoro-10-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión 86-87°C.

20

25

Se añade cloruro de calcio anhidro en forma de polvo (8 g) a una solución del producto de la preparación precedente (7,9 g) en benceno (80 ml), y se introduce cloruro de hidrógeno anhidro durante 2 horas en esta suspensión, con agitación. Después de reposar durante la noche, la mezcla es filtrada y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida, proporcionando 8,22 g (97%) de 7,10-dicloro-8-fluoro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina cristalina bruta. Después de una cristalización en ciclohexano, se obtiene este producto en el estado puro; punto de fusión 108-110°C.

20. 7-cloro-8-fluoro-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-piperazino $\overline{7}$ -10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 7,10-dicloro-8-fluoro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (véase Ejemplo 19) (4,42 g), 1-(2-hidroxietil)-piperazina (4,1 g) y cloroformo (5 ml) es puesta a reflujo durante 7,5 horas. El cloroformo es evaporado, el residuo es disuelto en benceno (100 ml), lavado a fondo con agua y agitado con un exceso de HCl 3 N. El clorhidrato sólido separado es filtrado, descompuesto por adición de hidróxido de amonio, y la base puesta en libertad es extraída con benceno. El extracto en benceno proporciona 5,28 g (91%) de la base oleosa bruta que es cristalizada en ciclohexano en forma de un solvato con media molécula de ciclohexa

no, punto de fusión 87-91°C. La neutralización de esta base con ácido maleico en etanol, seguida por adición de éter proporciona el maleato cristalino, punto de fusión 167-170°C.

5

21. 7-trifluorometil-8-cloro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

10

Una mezcla de 7-trifluorometil-8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (2,89 g), 1-metilpiperazina (1,8 ml) y cloroformo (2,5 ml) es puesta a reflujo durante 7 horas. El cloroformo es evaporado bajo presión reducida, el residuo es disuelto en benceno (30 ml), es lavado con agua, la capa en benceno es separada y agitada con un exceso de HCl 3 N. El clorhidrato precipitado es filtrado, añadido a la capa acuosa del producto filtrado y la base es puesta en libertad por adición de hidróxido de amonio. Es extraída con benceno y el método de tratamiento usual proporciona 1,93 g (56%) de la 7-trifluorometil-8-cloro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina bruta. La neutralización con ácido maleico en etanol, seguida por adición de éter, proporciona el maleato cristalino que es cristalizado en etanol; punto de fusión 197-200°C.

15

20

25

La requerida 7-trifluorometil-8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina de partida no ha sido descrita todavía en la bibliografía. Puede ser pre-

parada, por ejemplo, a partir del conocido 3-trifluorometil-4-clorotiofenol (véase patente francesa 1.481.052; Chem Abstr. 69, 18840 h) por el siguiente método:

5 3-trifluorometil-4-clorotiofenol (130 g) y ácido orto-yodobenzoico (152 g) son disueltos sucesivamente en una solución de hidróxido de potasio (117 g) en agua (1220 ml) a 50°C, se añade cobre "molecular" (4,1 g) y la mezcla es puesta a reflujo durante 7,5 horas con agitación. Es filtrada mientras está caliente,
10 el producto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico diluido y dejado en reposo durante la noche. El ácido 2-(3-trifluorometil-4-clorofeniltio)-benzoico separado es filtrado, lavado con agua y purificado por cristalización en etanol; punto de fusión 187-189°C,
15 rendimiento 149 g (73%).

Borohidruro de sodio (10,3 g) es añadido lentamente bajo nitrógeno a una suspensión del ácido procedente del experimento precedente (81 g) en tetrahidrofurano (125 ml) y luego se añade gota a gota a 20°C durante 0,5 horas eterato de trifluoruro de boro (32 ml)
20 en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla es agitada durante 3 horas a 20-25°C y dejada reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Luego es descompuesta por adición gota a gota de un exceso de ácido clorhídrico
25 diluido, es lavada con benceno (100 ml) y la mezcla es

filtrada. La capa en benceno del producto filtrado es separada, lavada con solución al 10% de hidróxido de sodio y con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo es destilado, proporcionando 66,1 g (85%) de alcohol 2-(3-trifluorometil-4-clorofenil-tio)-bencílico, punto de ebullición 160-163°C/0,2 Torr.

El alcohol precedente de la preparación precedente (86,5 g) es mezclado con piridina (27 g) y cloruro de tionilo (44,5 g), es añadido gota a gota en el curso de una hora, siendo mantenida por debajo de 25°C la temperatura mediante enfriamiento externo. La mezcla es agitada durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego durante una hora a 30-40°C, después de enfriar es descompuesta por adición de agua (100 ml) y extraída con benceno. El extracto es lavado con ácido clorhídrico diluído y con agua, secado sobre cloruro de calcio y evaporado. El residuo 82 g; 90%) representa cloruro de 2-(3-trifluorometil-4-clorofeniltio)bencilo bruto; una muestra destila sin descomposición a 165-167°C/0,8 Torr.

Una solución de cianuro de sodio (18,0 g) en agua (30 ml) es añadida a una solución del cloruro precedente del experimento precedente (82,5 g) en etanol (90 ml) y la mezcla es puesta a reflujo durante 15 horas. El etanol es evaporado, el residuo es diluído con

agua y el producto es extraído con benceno. El extracto en benceno proporciona 44,8 g (56%) de 2-(3-trifluorometil-4-clorofeniltio)-fenilacetonitrilo, punto de fusión 69-70°C (en etanol).

5 Una solución del nitrilo antes preparado (61,6 g) en etanol (170 ml) es mezclada con una solución de hidróxido de potasio (47 g) y agua (100 ml), y es puesta a reflujo durante 3,5 horas. El etanol es evaporado bajo presión reducida y el residuo es disuelto en agua
10 (700 ml). El líquido resultante es lavado con éter, filtrado con carbón vegetal y el producto filtrado es acidificado con un exceso de ácido clorhídrico. Después de reposar durante la noche, el ácido 2-(3-trifluorometil-4-clorofeniltio)-fenilacético bruto separado es
15 filtrado, secado en aire y cristalizado en una mezcla de benceno y petróleo ligero, punto de fusión 128-130°C, rendimiento 58,1 g (89%).

El ácido procedente del experimento precedente (13,0 g) y ortodichlorobenceno (200 ml) son añadidos
20 a ácido polifosfórico, preparado a partir de ácido fosfórico al 85% (45 ml) y pentóxido de fósforo (90 g), y la mezcla vigorosamente agitada es calentada durante 16 horas, a la temperatura del baño de 200°C. Después de enfriar, la mezcla es descompuesta con agua (2,5 litros) y extraída con cloroformo. El extracto es lavado
25

con solución al 5% de hidróxido de sodio, es secado so
bre sulfato de sodio y evaporado. El material de más
elevado punto de ebullición, es decir orto-dicloroben-
ceno, es eliminado por destilación en vacío. El resi-
5 duo es disuelto en ciclohexano (70 ml), la porción in
soluble es separada por filtración, el producto filtra-
do es concentrado y dejado reposar en una nevera, rin
diendo 5,17 g (42%) de la deseada 7-trifluorometil-8-
-clorodibenzo(b,f)tiepin-10(11H)-ona, punto de fusión
10 137-139°C (en ciclohexano-petróleo ligero). El rendi-
miento es aumentado a 50% sometiendo a tratamiento las
aguas madres.

Una solución de borohidruro de sodio (0,24 g)
en agua (2,5 ml), que contiene una gota de solución al
15 20% de hidróxido de sodio, es añadida a una solución
de la cetona anterior (5,06 g) en una mezcla de etanol
(120 ml) y dioxano (25 ml). La mezcla agitada es pue-
ta a reflujo durante 3,5 horas, los disolventes son eva
porados bajo presión reducida y el residuo es agitado
20 entre benceno (120 ml) y agua (60 ml). La capa en ben-
ceno es lavada con solución al 4% de hidróxido de so-
dio y con agua, es secada sobre sulfato de sodio y con
centrada. El residuo cristalino (4,92 g; 97%) represen-
ta la 7-trifluorometil-8-cloro-10-hidroxi-10,11-dihi-
25 drodibenzo(b,f)tiepina bruta, que es purificada por

cristalización en hexano; punto de fusión 123-124°C, rendimiento, 4,46 g (88%).

Una mezcla del alcohol procedente del experimento precedente (3,3 g) y cloruro de tionilo (1,2 ml) es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 12 horas y luego es calentada bajo un condensador a reflujo en un baño de vapor durante 1 hora. La mezcla de reacción es enfriada, disuelta en cloroformo, y la solución es lavada con agua y secada sobre cloruro de calcio. La evaporación del disolvente proporciona 7-trifluorometil-8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina cristalina, que funde a 100-102°C después de cristalización en acetona.

22. 8-cloro-7-metoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 8,10-dicloro-7-metoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (18,6 g), cloroformo (50 ml) y 1-metil-piperazina (24 ml) es calentada suavemente para formar una solución transparente. Después de reposar a la temperatura ambiente durante 75 horas, la solución es puesta a reflujo durante 8 horas. El cloroformo es evaporado bajo presión reducida, el residuo es tratado con agua (100 ml) y extraído con benceno. El extracto es lavado a fondo con agua y agitado con un exceso de HCl 3 N. El clorhidrato separado del pro-

ducto es filtrado, lavado con benceno y añadido a la
capa acuosa ácida del producto filtrado. Esta suspen-
sión es alcalinizada con hidróxido de amonio, y la ba-
se liberada es extraída con benceno. El extracto es se-
5 cado sobre carbonato de potasio y el disolvente es eva-
porado bajo presión reducida, proporcionando 19,1 g
(85%) del producto oleoso bruto (base) que cristaliza
después de haber sido disuelto en un pequeño volumen
de etanol. La cristalización en acetona proporciona el
10 producto puro, punto de fusión 121-124°C. La neutrali-
zación con ácido maleico en etanol proporciona el sa-
leato cristalino que es purificado por cristalización
en metanol; punto de fusión 169-172°C.

La requerida 8,10-dicloro-7-metoxi-10,11-di-
15 hidrodibenzo(b,f)tiopina de partida no había sido des-
crita todavía en la bibliografía. Puede ser preparada,
por ejemplo, partiendo del conocido 5-bromo-2-cloroani-
sol (W. S. Saari y colaboradores, J. Med. Chem. 10,
1008, 1967) por la siguiente sucesión de reacciones:

20 Una solución de 5-bromo-2-cloroanisol (88,6
g) en tetrahidrofurano (160 ml) es añadida gota a gota
durante 1,5 horas a magnesio (10,7 g) en tetrahidrofu-
rano (80 ml). La mezcla es puesta a reflujo durante
1,5 horas para completar la formación del reactivo de
25 Grignard. Se añade flor de azufre (10,5 g) en pequeñas

porciones a 22-25°C durante 1 hora, con agitación, y la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos más. Después de reposar durante la noche, la mezcla es puesta a reflujo durante una hora, enfriada y descompuesta vertiéndola sobre una mezcla de hielo (600 g) y ácido clorhídrico concentrado (120 ml). El producto es extraído con benceno y llevado desde este disolvente a una fase acuosa por extracción con un exceso de solución al 10% de hidróxido de sodio. La solución acuosa alcalina es separada, el producto es liberado por acidificación con ácido clorhídrico y extraído de nuevo con benceno y el extracto es secado sobre sulfato de sodio. La destilación proporciona 40,5 g (58%) de 4-cloro-3-metoxitiofenol, punto de ebullición 149-153°C/27 Torr.

El tiol procedente de la preparación precedente (19,3 g) es disuelto a 50°C en una solución de hidróxido de potasio (18,8 g) en agua (200 ml). Se añade ácido 2-yodobenzoico (26,5 g) (W. Wachter, Ber. 26, 1744, 1893), seguido por polvo de cobre (recientemente reducido) (1 g), la mezcla es puesta a reflujo durante 8,5 horas con agitación y filtrada mientras está caliente. El compuesto situado sobre el filtro es lavado con agua caliente y el producto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico. Después de enfriamiento completo, el

ácido 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)-benzoico bruto separado es filtrado, lavado con agua y cristalizado en etanol hirviendo (1500 ml). La filtración y el tratamiento de las aguas madres proporcionan 24,2 g (75%)
5 de compuesto prácticamente puro, punto de fusión 240-
-242°C. El producto analíticamente puro funde a 245-
-247°C.

Una solución al 50% en benceno de bis(2-metoxietoxi)-aluminiohidruro de sodio (48 ml) es añadida
10 gota a gota durante 30 minutos a una suspensión agitada del ácido antes preparado (16,6 g) en benceno (120 ml). La mezcla es agitada durante 3 horas a la temperatura ambiente y descompuesta por adición gota a gota de solución al 10% de hidróxido de sodio (80 ml) bajo
15 enfriamiento externo con hielo y agua. El producto es extraído con benceno, el extracto es sometido a tratamiento y el residuo bruto de evaporación es cristalizado en una mezcla de benceno y petróleo ligero, proporcionando 12,5 g (78%) de alcohol 2-(4-cloro-3-metoxi-
20 feniltio)benzílico, que en el estado puro funde a 78-
-80°C.

Se añade gota a gota cloruro de tionilo (6,5 g) a una mezcla agitada del alcohol procedente de la preparación precedente (11,2 g) y piridina (4,0 g) a
25 10-20°C. La mezcla es agitada a la temperatura ambien-

te durante 3 horas y, después de reposar durante la noche, durante una hora más a 30-40°C. La mezcla enfriada es descompuesta por adición gota a gota de agua (20 ml) y el producto es extraído con benceno. El tratamiento del extracto, seguido por cristalización del residuo bruto en un pequeño volumen de hexano, proporciona 10,2 g (85%) de cloruro de 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)bencilo, el cual en el estado puro funde a 57-59°C.

5
10
15
Una solución de cianuro de sodio (2,5 g) en agua (5 ml) es añadida a una solución del cloruro preparado en la preparación precedente (10,2 g) en etanol (12 ml), y la mezcla es puesta a reflujo durante 8 horas. El etanol es evaporado bajo presión reducida, el residuo es diluido con agua y extraído con benceno. El tratamiento del extracto y la cristalización del residuo bruto en etanol (15 ml) proporciona 8,83 g (90%) de 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)fenilacetónitrilo. El compuesto puro funde a 78-80°C.

20
25
Una solución de hidróxido de potasio (8,25 g) en agua (20 ml) es añadida a una solución del nitrilo antes preparado (8,8 g) en etanol (30 ml) y la mezcla es puesta a reflujo durante 4 horas. El etanol es evaporado bajo presión reducida y el residuo es diluido con agua. La solución es lavada con éter, enfria

da y acidificada con ácido clorhídrico. El producto bruto es filtrado y cristalizado en una mezcla de benceno (10 ml) y petróleo ligero (25 ml), proporcionando 8,5 g (90%) de ácido 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)-fenilacético. El producto puro funde a 103-105°C.

Una solución del ácido procedente del experimento precedente (6,5 g) en tolueno (25 ml) es añadida a ácido polifosfórico (55 g) y la solución es puesta a reflujo (temperatura del baño 150°C) durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción fría es descompuesta con una mezcla de hielo y agua (250 g) y el producto es extraído con benceno. La solución en benceno es lavada con solución al 5% de hidróxido de sodio, es secada y concentrada. La cristalización del residuo en benceno (30 ml) proporciona 5,1 g (83%) de la 8-cloro-7-metoxidibenzo(b,f)tiopin-10(11H)-ona pura, punto de fusión: 171-173°C.

Una solución de borohidruro de sodio (0,5 g) en agua (3,5 ml), que contiene 0,1 ml de solución al 15% de hidróxido de sodio, es añadida gota a gota con lentitud a una solución de la cetona procedente de la preparación precedente (6,2 g) en una mezcla de benceno (40 ml) y etanol (100 ml). La mezcla es puesta a reflujo durante 3 horas con agitación, los componentes volátiles son evaporados bajo presión reducida, el re-

siduo es diluido con agua y extraido con benceno. El método de aislamiento usual, seguido por cristalización del producto bruto en etanol (25 ml), proporciona 5,2 g (83%) de 8-cloro-10-hidroxi-7-metoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión 130-132°C.

Se añade cloruro de calcio anhidro en forma de polvo (3,0 g) a una solución del alcohol antes preparado (3,0 g) en benceno (50 ml) y se introduce cloruro de hidrógeno anhidro en esta suspensión durante 1,5 horas. Después de reposar durante la noche, la mezcla es filtrada y el producto filtrado es recogido en vacío. El residuo es cristalizado en ciclohexano (35 ml), proporcionando de este modo 2,25 g (72%) de la deseada 8,10-dicloro-7-metoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión: 130-132°C. El producto muestra una disminución del punto de fusión cuando es mezclado con el compuesto de partida. La identidad del producto es probada por su análisis y por su espectro de RMN.

23. 8-cloro-3,7-difluoro-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 8,10-dicloro-3,7-difluoro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (7,5 g), 1-metilpiperazina (15 ml) y cloroformo (15 ml) es calentada hasta formación de una solución homogénea, la mezcla es dejada re

posar durante la noche a la temperatura ambiente y luego puesta a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, el cloroformo es evaporado en vacío, el residuo es diluido con benceno (200 ml), la solución es lavada a fondo con agua y agitada con un exceso de ácido clorhídrico al 10%. El clorhidrato separado es filtrado, añadido a la capa acuosa del producto filtrado y se añade hidróxido de amonio. La base puesta en libertad es extraída con benceno y el método de tratamiento usual proporciona 7,6 g de la base oleosa deseada que es cristalizada en etanol acuoso, y que en el estado puro funde a 82-84°C. La neutralización con ácido metanosulfónico en una mezcla de etanol y éter proporciona el dimetanosulfonato cristalino que cristaliza en una mezcla de etanol al 95% y éter en la forma de monohidrato; éste funde en el estado puro a 150-152°C. El dimetanosulfonato anhidro funde a 238-240°C con descomposición.

La requerida 8,10-dicloro-3,7-difluoro-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiopina de partida no ha sido descrita todavía en la bibliografía. Puede ser preparada partiendo del conocido 2-bromo-4-fluorotolueno (M.J.S. Dewar y P.J. Grisdale, *J. Org. Chem.* 28, 1759, 1963) por la siguiente serie de reacciones:

Una mezcla de 2-bromo-4-fluorotolueno (37,4 g), N-bromosuccinimida (39 g), tetraclorometano (120 ml)

y peróxido de benzoylo (0,25 g) es puesta a reflujo durante 5 horas. Después de reposar durante la noche, la succinimida separada es aislada por filtración y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida, rindiendo 52 g (100%) de bromuro de 2-bromo-4-fluorobencilo bruto, que puede ser utilizado en la siguiente etapa sin purificación. Con el fin de caracterizar el compuesto puro, puede ser destilada una muestra; punto de ebullición 127°C/20 Torr.

Se añade cianuro de sodio (7,5 g) a una solución del bromuro procedente de la preparación precedente (27,4 g) en dimetilformamida (40 ml) con enfriamiento externo con agua fría, y la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de reposar durante la noche, la mezcla es diluida con un gran volumen de agua y dejada en reposo durante varias horas. El producto separado es filtrado, lavado con agua y secado, proporcionando 21 g (96%) de 2-bromo-4-fluorofenilacetonitrilo bruto que es cristalizado en ciclohexano. El compuesto puro funde a 71-73°C.

Una solución de hidróxido de potasio (94,6 g) en agua (200 ml) es añadida a una solución del nitrilo procedente de la preparación precedente (71 g) en etanol (400 ml) y la mezcla es puesta a reflujo durante 8 horas. El etanol es evaporado bajo presión re-

ducida y el residuo es diluido con un gran volumen de agua. Se elimina por filtración una pequeña cantidad de sólido separado y el producto filtrado es acidificado. Después de reposar durante la noche, el ácido 2-bromo-4-fluorofenilacético separado es filtrado, lavado con agua y secado; punto de fusión 113-116°C; rendimiento 72,4 g (94%). Después de cristalización en una mezcla de benceno y petróleo ligero, el compuesto puro funde a 116-118°C.

5
10
15
20
25

4-cloro-3-fluorotiofenol (véase Ejemplo 15) (32,6 g) y el ácido procedente del experimento precedente (40 g) son añadidos sucesivamente a una solución de etóxido de sodio, preparada a partir de sodio (8,6 g) en etanol (180 ml). Esta solución de sales de sodio de ambos compuestos de partida es evaporada bajo presión reducida y se eliminan vestigios de etanol calentando a 150°C en un baño. Se añaden al residuo dimetilformamida (240 ml), cobre (6 g) y carbonato de potasio anhídrido (10 g), y la mezcla agitada es calentada a 150°C durante 11 horas y luego es filtrada. El producto filtrado es evaporado en vacío, el residuo es diluido con agua y la solución turbia es lavada con benceno para eliminar el material hidrófobo. La acidificación de la solución alcalina con ácido clorhídrico libera el ácido oleoso que es extraído con benceno. El tratamiento

usual del extracto proporciona 33,0 g del ácido 2-(4-
-cloro-3-fluorofeniltio)-4-fluorofenilacético oleoso,
que es suficientemente puro para tratamiento ulterior.

5 Acido polifosfórico, preparado a partir de
pentóxido de fósforo (90 g) y ácido fosfórico al 85%
(45 ml), es añadido a una solución del ácido proceden-
te de la preparación precedente (33 g) en tolueno (300
ml) y la mezcla es puesta a reflujo durante 16 horas
con agitación. Después de enfriar, la mezcla es descom-
10 puesta con hielo y agua, la capa en tolueno es separa-
da, lavada con solución al 5% de hidróxido de sodio,
secada sobre sulfato de magnesio y evaporada, rindien-
do 34 g de la 8-cloro-3,7-difluorodibenzo(b,f)tiopin-
-10(11H)-ona semicristalina bruta, que es cristalizada
15 en etanol-benceno, y funde a 131-133°C cuando está pu-
ra.

Una solución de borohidruro de sodio (1,0 g)
en agua (3 ml), que contiene 2 gotas de solución al 20%
de hidróxido de sodio, es añadida gota a gota a una so-
20 lución agitada de la cetona precedente del experimento
precedente (7,9 g) en dioxano (100 ml). La mezcla es
puesta a reflujo durante 6 horas, el dioxano es evapo-
rado en vacío y el residuo es mezclado con agua y ex-
traído con benceno. La evaporación del extracto y la
25 cristalización del residuo en una mezcla de éter y ci-

clohexano proporciona 6,0 g de la 8-cloro-3,7-difluoro-
-10-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina pura, pun
to de fusión 84-86°C.

5 Cloruro de calcio anhidro en forma de polvo
(5 g) es añadido a una solución del alcohol procedente
de la preparación precedente (7,6 g) en cloruro de me-
tileno (100 ml) y se introduce cloruro de hidrógeno an-
hidro en la suspensión durante 2 horas. Luego la mez-
cla es dejada reposar durante la noche y es filtrada.
10 El producto filtrado es evaporado, rindiendo 7,5 g de
la deseada 8,10-dicloro-3,7-difluoro-10,11-dihidrodidi-
benzo(b,f)tiepina, que es cristalizada en ciclohexano.
El compuesto puro funde a 118,5-119,5°C.

15 24. 8-cloro-3-fluoro-7-metoxi-10-(4-metil-
piperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 8,10-dicloro-3-fluoro-7-meto-
xi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (5,7 g), cloroformo
(15 ml) y 1-metilpiperazina (15 ml) es calentada
20 hasta disolución, es dejada en reposo durante 48 horas
a la temperatura ambiente y luego puesta en reflujo du-
rante 6 horas. Después de enfriar, el cloroformo es
evaporado en vacío, el residuo es mezclado con agua y
extraído con benceno. El extracto es lavado a fondo
con agua y luego agitado con un exceso de ácido clor-
25 hídrico al 10%. El clorhidrato separado es filtrado,

añadido a la capa acuosa del producto filtrado, la suspensión es alcalinizada con hidróxido de amonio y la base es extraída con benceno. El tratamiento del extracto proporciona 6,5 g de la base oleosa bruta que cristaliza en una mezcla de ciclohexano y petróleo ligero en forma de un solvato con 1/3 moléculas de ciclohexano, punto de fusión: 135-136°C. La neutralización de la base con ácido maleico en una mezcla de etanol-éter proporciona el dimaleato cristalino que es cristalizado en la misma mezcla de disolventes y que en el estado puro funde a 167-169°C.

La requerida 8,10-dicloro-3-fluoro-7-metoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiopina de partida es un nuevo compuesto que puede ser preparado, por ejemplo, a partir de la 8-cloro-3-fluoro-7-metoxidibenzo(b,f)tiopin-10(11H)-ona, también nueva. Esta cetona puede ser preparada, por ejemplo, por el siguiente método:

Una mezcla de 4-cloro-3-metoxitiofenol (véase Ejemplo 22) (36,2 g) ácido 2-bromo-4-fluorofenilacético (véase el Ejemplo precedente) (39,6 g), hidróxido de potasio (20 g) y dimetilformamida (250 ml) es calentada a 100°C con agitación hasta la formación de una solución homogénea. La mayor parte de la dimetilformamida es separada por destilación bajo presión normal, eliminando de este modo también el agua que se forma

en la neutralización. Se añaden al residuo dimetilfor
mamida (250 ml), carbonato de potasio anhidro (10 g)
y cobre (6 g), y la mezcla es agitada durante 14 horas
en un baño calentado a 170°C. El disolvente es evapora
5 do en vacío, el residuo es disuelto en agua, es filtra
do y el producto filtrado es acidificado por adición
de ácido clorhídrico. El ácido oleoso separado es ex
traído con un mayor volumen de benceno moderadamente
caliente. El extracto es sometido a tratamiento, pro
porcionando 40 g del ácido 2-(4-cloro-3-metoxifenil-
10 tio)-4-fluorofenilacético bruto que es cristalizado en
etanol acuoso o ciclohexano. El compuesto puro funde
a 118-119°C.

Una solución del ácido procedente de la pre
15 paración precedente (13,8 g) en tolueno (200 ml) es aña
dida a ácido polifosfórico, preparado a partir de áci
do fosfórico al 85% (25 ml) y pentóxido de fósforo
(50 g) y la mezcla es puesta a reflujo durante 14 ho
ras con agitación. Después de enfriamiento, la mezcla
20 es descompuesta con hielo y agua y se añade tolueno mo
deradamente caliente (200 ml) para disolver el produc
to parcialmente separado. La capa en tolueno es sepa
rada, lavada con solución al 5% de hidróxido de sodio
y agua, secada y evaporada, proporcionando 11,4 g
25 (88%) de la deseada 8-cloro-3-fluoro-7-metoxidibenzo-

(b,f)tiepin-10(11H)-ona. Esta es cristalizada en benceno-etanol; punto de fusión 195-197°C.

Una solución de borohidruro de sodio (0,70 g) en agua (2 ml), que contiene una gota de solución al 20% de hidróxido de sodio, es añadida a una solución de dicha cetona (5,6 g) en dioxano (60 ml) y la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 6 horas. Después de reposar durante la noche, el dioxano es evaporado, el residuo es diluido con agua y extraído con benceno. El extracto es tratado de modo usual, proporcionando 5,45 g de 8-cloro-3-fluoro-10-hidroxi-7-metoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión: 143-145°C (en benceno).

Se introduce a 0°C durante 1 hora cloruro de hidrógeno anhidro en una solución agitada del alcohol procedente de la preparación precedente (5,6 g) en cloruro de metileno (130 ml). La mezcla es agitada durante 6 horas a 0°C y el producto cristalino separado es filtrado. Se obtiene una cantidad adicional del producto por concentración de las aguas madres, siendo de 5,45 g el rendimiento total de la deseada 8,10-dicloro-3-fluoro-7-metoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina, punto de fusión: 162-163°C.

25. 8-cloro-3,7-dimetoxi-10-(4-metilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina.

Una mezcla de 8,10-dicloro-3,7-dimetoxi-10,11-
-dihidrodibenzo(b,f)tiepina (23 g), cloroformo (50 ml)
y 1-metil-piperazina (50 ml) es calentada hasta que se
vuelve homogénea, es dejada en reposo durante 48 horas,
5 puesta en reflujo durante 16 horas, enfriada, diluida
con benceno (300 ml) y lavada a fondo con agua. La ca-
pa en benceno es agitada con un exceso de ácido clorhí-
drico al 10% y el clorhidrato separado es filtrado y
combinado con la capa acuosa ácida del producto filtra-
10 do. Esta suspensión es alcalinizada con hidróxido de
amonio y el producto es recogido en benceno. El extrac-
to en benceno proporciona 21,8 g de la base bruta que
es cristalizada en etanol y que en el estado puro fun-
de a 149-150°C. La neutralización de esta base con áci-
15 do maleico en una mezcla de etanol y éter proporciona
el dimaleato cristalino, que funde a 95-100°C, luego
solidifica y vuelve a fundir a 120-122°C (en etanol-
-éter).

La requerida 8,10-dicloro-3,7-dimetoxi-10,11-
20 -dihidrodibenzo(b,f)tiepina de partida no había sido
descrita todavía en la bibliografía. Puede ser prepa-
rada, por ejemplo, a partir de 8-cloro-3,7-dimetoxi-di-
benzo(b,f)tiepin-10(11H)-ona. Esta cetona puede ser ob-
tenida, por ejemplo, a partir de 4-cloro-3-metoxitiofe-
25 nol (véase Ejemplo 22) y ácido 2-yodo-4-metoxibenzoico

(véase K. Šindelář y colaboradores, Collection Czech. Chem. Commun. 39, 3548, 1974) por la siguiente sucesión de reacciones:

5 Se añade 4-cloro-3-metoxitiofenol (65,5 g),
seguido por ácido 2-yodo-4-metoxibenzoico (96,4 g) y
cobre (5,0 g), a una solución agitada de hidróxido de
potasio (56 g) en agua (500 ml). La mezcla es puesta
a reflujo durante 6 horas con agitación, es filtrada
mientras todavía está caliente y el producto filtrado
10 es acidificado con ácido clorhídrico. Después de repo-
sar durante la noche, el ácido 2-(4-cloro-3-metoxifenil-
tio)-4-metoxibenzoico bruto separado es filtrado y cris-
talizado en una mezcla de etanol-benceno, proporcionan-
do de este modo 94,2 g del compuesto puro, punto de fu-
15 sión: 215-216°C.

A una suspensión agitada del ácido proceden-
te de la preparación precedente (94,2 g) en benceno
(500 ml) se añade gota a gota, a 30-40°C (con ligero
enfriamiento) durante 1 hora, solución en benceno al
20 55% (213 ml) de bis-(2-metoxietoxi)-aluminio-hidruro
de sodio. La mezcla es agitada a la temperatura ambien-
te durante 6 horas, es dejada en reposo durante la no-
che y descompuesta por adición gota a gota de solución
al 10% de hidróxido de sodio (400 ml). La capa en ben-
25 ceno es separada, secada sobre sulfato de sodio y eva-

porada, proporcionando alcohol 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)-4-metoxibencílico bruto en rendimiento casi teórico (alrededor de 90 g). Una muestra de este producto hierve a 215°C/1,5 Torr.

5 Cloruro de tionilo (40,5 g) es añadido gota a gota a 10-20°C a una solución agitada del alcohol procedente del experimento precedente (91 g) en piridina (30 ml) y cloroformo (30 ml) en el curso de 1 hora. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante una hora adicional, es dejada en reposo durante 10 48 horas, calentada a 40°C durante 2 horas y descompuesta con agua. El producto es aislado por extracción con benceno. El extracto proporciona 86 g de cloruro de 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)-4-metoxibencilo oleoso 15 bruto, que es utilizado sin purificación en la siguiente etapa.

Una solución de cianuro de sodio (25 g) en dimetilformamida (200 ml) es añadida a una solución del cloruro bruto procedente del experimento antedicho (86 g) en dimetilformamida (200 ml) y la mezcla es 20 calentada a 90°C y agitada a esta temperatura durante 4 horas. Después de reposar durante la noche, el cloruro de sodio separado es aislado por filtración, el producto filtrado es evaporado en vacío, el residuo es 25 diluido con agua y extraído con benceno. El extracto

es sometido a tratamiento y el producto es destilado, rindiendo 58,5 g de 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)-4-metoxifenilacetónitrilo, punto de ebullición 230°C/0,8 Torr.

5 Una solución de hidróxido de potasio (50 g) en agua (60 ml) es añadida a una solución del nitrilo antes preparado (58,5 g) en etanol (200 ml) y la mezcla es puesta a reflujo durante 5 horas con agitación. El etanol es evaporado, el residuo es diluido con agua,
10 la solución es lavada con benceno y la capa acuosa es acidificada con ácido clorhídrico. Después de reposar durante la noche, el ácido 2-(4-cloro-3-metoxifeniltio)-4-metoxifenilacético bruto separado es filtrado, lavado con agua y secado. La cristalización en una mezcla de benceno y petróleo ligero rinde 62 g de producto con un punto de fusión difuso de 52-65°C. Una cristalización adicional en benceno-ciclohexano proporciona el solvato cristalino con media molécula de ciclohexano, que funde primero a 55-65°C, a cuya temperatura pierde aparentemente el disolvente de los cristales,
15 y luego funde nuevamente a 114-116°C.
20 Una solución del ácido procedente del experimento precedente (60,8 g) en tolueno (600 ml) es añadida a ácido polifosfórico, preparado a partir de ácido
25 fosfórico al 85% (90 ml) y pentóxido de fósforo (180 g),

y la mezcla es puesta a reflujo durante 8 horas con agi-
tación. Después de enfriar, la capa en tolueno es de-
cantada y el residuo es extraído durante 5 horas con
tolueno hirviendo (400 ml). Las soluciones en tolueno
5 son combinadas, lavadas rápidamente con solución al 10%
moderadamente caliente de hidróxido de sodio y con agua
moderadamente caliente, son secadas brevemente sobre
sulfato de magnesio y evaporadas. El residuo cristali-
no (46,5 g) es cristalizado en benceno-etanol, rindien-
do 40,8 g de la deseada 8-cloro-3,7-dimetoxidibenzo(b,f)-
10 tiepin-10H(11H)-ona. El producto cambia de modificación
cristalina a 177-178°C y funde a 186,5-187,5°C.

Una solución de borohidruro de sodio (3,5 g)
en agua (10 ml), que contiene 2 gotas de solución al
15 20% de hidróxido de sodio, es añadida con agitación a
una solución moderadamente caliente de dicha cetona
(22,5 g) en dioxano (200 ml). La mezcla es agitada a
la temperatura ambiente durante 2 horas y dejada repo-
sar durante la noche. El dioxano es evaporado en vacío,
20 el residuo es mezclado con agua y el producto es extraí-
do con benceno. El extracto proporciona una cantidad
casi teórica (22,3 g) de 8-cloro-10-hidroxi-3,7-dime-
toxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepina bruta que es cris-
talizada en una mezcla de benceno y petróleo ligero,
25 y funde a 105-107°C en el estado puro.

Cloruro de hidrógeno anhidro es hecho pasar a 0°C por una solución agitada del alcohol procedente del experimento anterior (22,5 g) en cloruro de metileno (500 ml) durante 3 horas. Se añade cloruro de calcio anhidro (5 g), la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas y es filtrada. El producto filtrado es evaporado bajo presión reducida, rindiendo 23,4 g de 8,10-dicloro-3,7-dimetoxi-10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiopina bruta. El compuesto es cristalizado en cloruro de metileno y funde en el estado puro a 151-153°C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 6 de Enero de 1975, bajo el N° PV 95-75, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

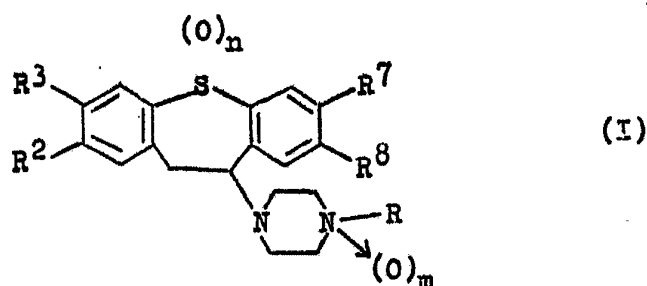
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud

25

de Patente de Invención en España, por VEINTE años,
son los que se recogen en las reivindicaciones siguien-
tes:

1ª.- Un método de preparar nuevos derivados
de 10-piperazino**benzo(b,f)tiopina** polisustituídos efi-
caces como psicótrópos y antimicrobianos, de la fórmu-
la general I,

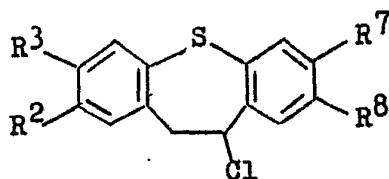


15

en que los sustituyentes R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son idénticos
o diferentes y designan un átomo de hidrógeno, flúor
o cloro, un grupo trifluorometilo, metoxi o hidroxilo;
 R^2 y R^3 o R^7 y R^8 o al menos tres de los sustituyentes
20 R^2 , R^3 , R^7 y R^8 son diferentes de hidrógeno; el susti-
tuyente R designa un átomo de hidrógeno, un grupo alco-
hilo o hidroxialcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, un
grupo aciloxialcoholo de 8 a 10 átomos de carbono en
el radical acilo y de 2 a 3 átomos de carbono en el
25 radical alcoholo, o un grupo etoxicarbonilo; m y n son

iguales a 0 ó 1, el cual está caracterizado porque cloro
ros de la fórmula general II

5



(II)

10

en que R², R³, R⁷ y R⁸ tienen los mismos significados
que en la fórmula I, son hechos entrar en reacción por
sustitución con derivados de piperazina de la fórmula
general III

15



(III)

20

en que R tiene los mismos significados que en la fórmula I, que se utilizan preferentemente en un exceso de 100%, en cloroformo, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción, después de lo cual, eventualmente, el producto obtenido de la fórmula general I, en que al menos uno de los sustituyentes R², R³, R⁷ y R⁸ designa un grupo metoxi u otros sustituyentes generales tienen los significados antes men-

25

cionados, es sometido a desmetilación, preferiblemente por la acción de tribromuro de boro en cloroformo, a una temperatura de 15-25°C; o, eventualmente, el producto obtenido de la fórmula general I en que R designa un grupo hidroxialcoholo de 1 a 3 átomos de carbono y los sustituyentes generales restantes tienen los significados antes mencionados, es esterificado por la acción de ácidos grasos saturados con una cadena recta con un número total de 8 a 10 átomos de carbono o por la acción de derivados reactivos de estos ácidos, preferiblemente los cloruros; o, eventualmente, el producto obtenido de la fórmula general I, en que R designa un grupo etoxicarbonilo y los restantes sustituyentes generales tienen los significados antes mencionados, es sometido a una hidrólisis alcalina para proporcionar el producto de la fórmula general I en que R designa un átomo de hidrógeno; o, eventualmente, el producto obtenido de la fórmula general I en que m y n son iguales a cero y los restantes sustituyentes generales tienen los significados antes mencionados, es oxidado en la forma de una solución acuosa de una de sus sales bien solubles, preferiblemente el metanosulfonato, con peróxido de hidrógeno a 15 hasta 25°C, para formar el producto de la fórmula general I en que n = 1, o, eventualmente, el producto obtenido de la fórmula general I,

en que m y n son iguales a cero y los restantes sustituyentes generales tienen los significados antes mencionados, es oxidado en la forma de la base en una solución acuosa con peróxido de hidrógeno para formar el producto de la fórmula general I en que m = 1, después de lo cual, eventualmente, el producto de la fórmula general I, en que los sustituyentes generales tienen los significados antes mencionados, obtenidos en la forma de su base, es transformado en la correspondiente sal por neutralización con ácidos orgánicos o inorgánicos.

2a.- Un método de preparar nuevos derivados de 10-piperazinodibenzo(b,f)tiapina polisustituídos.

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

Esta Memoria consta de setenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 ABR. 1966
P.A. Fernando de Elzaburu
Por Poder.

