

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



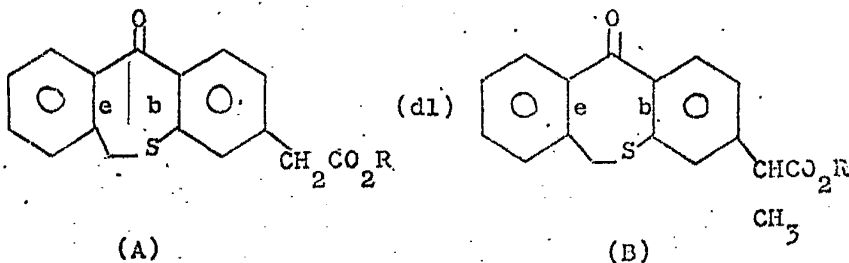
ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
		445.304	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		18.2.76	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	23 PAIS
550.316	18.2.75	estadounidense
591.725	30.6.75	"
634.085 y 634.086	21.11.75	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE 6,11- DIHIDRODIBENZO /b.e./TIEPIN-11-ONA.		
71 SOLICITANTE (ES)		
SYNTEX (U.S.A.) INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos.		
72 INVENTOR (ES)		
JACK ACKRELL, de nacionalidad británica.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1 Esta invención se refiere a nuevas 6,11-dihidro  
dibenzo-(b.e.)-ticipin-11-onas seleccionadas del grupo que  
consiste de aquellos que tienen las fórmulas:



10 o los isómeros individuales, ácido-(d) o ácido-(l) de  
Fórmula (B), donde R es hidrógeno, un grupo alquilo con-  
teniendo de 1 a 12 átomos de carbono, o una sal farmacéu-  
ticamente aceptable del mismo cuando R es hidrógeno, o  
los ésteres mencionados y las sales farmacéuticamente  
15 aceptables de los isómeros individuales de Fórmula (B)  
y métodos para la preparación de los mismos.

También están incluidas en esta invención com-  
posiciones y métodos para el uso de los compuestos de  
Fórmulas (A), (B), o el isómero ácido-(d) de Fórmula (B),  
o los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables del  
20 isómero ácido-(d).

El término "alquilo" se refiere e incluye hi-  
drocarburos de cadena recta y ramificada conteniendo de  
1 a 12 átomos de carbono. Grupos alquilo típicos inclu-  
yen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo  
25 terciario, isoamilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, oc-  
tilo, nonilo, isodecilo, 6-metildécilo, dodecilo y los  
semejantes.

El término "sales farmacéuticamente aceptables"  
se refiere a las sales preparadas a partir de bases no  
30 tóxicas, farmacéuticamente aceptables incluyendo bases

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferrosas, sales de zinc, cobre, sales manganosas, de aluminio, sales férricas y mangánicas, etc. Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas que existen en forma natural, aminas cíclicas y resinas intercambiadoras de iones básicos. tales como, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, etc. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina, colina y cafeína.

Los nuevos compuestos de Fórmula (B) y Fórmulas (10), (11), (12), y (14), ilustradas después, existen como pares de isómeros ópticos (o enantiomorfos), es decir, una mezcla (dl). Sin embargo, cada isómero óptico así como las mezclas (dl) del mismo se incluyen dentro de la presente invención.

Cuando los compuestos nuevos de esta invención se usan para investigar una respuesta fisiológica (v.g., actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética),

1

es decir, se usan como medicinales, un subagrupamiento preferido es aquel de los compuestos (A) y (B) y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

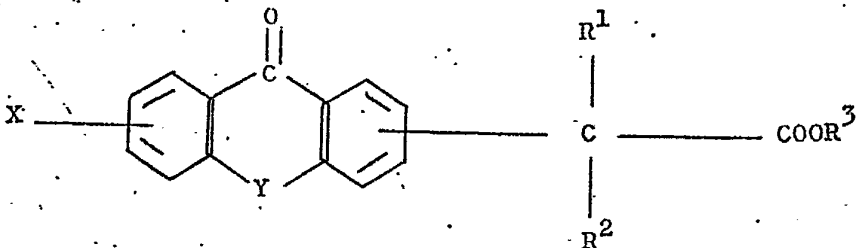
Una subagrupación aún más, de compuestos para usarse como medicinales son los compuestos de Fórmula (B) y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y esta subagrupación puede dividirse en dos subagrupaciones más, integradas por (a) los compuestos de Fórmula (B) es decir, los compuestos-(dl), y (b) el isómero ácido-(d) de Fórmula (B), y los ésteres y sus sales farmacéuticamente aceptables. El isómero ácido-(l) de Fórmula (B) y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables son útiles como intermediarios para la preparación del ácido-(dl) de Fórmula (B), como se describe después con más amplitud.

10

15

20

La Patente Japonesa No. 425/72, publicada el 7 de enero de 1972, expone ampliamente los compuestos de la fórmula:



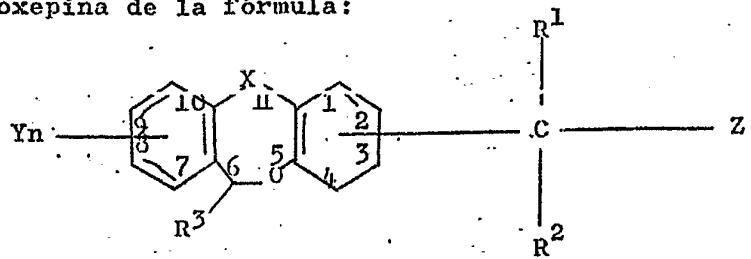
25

30

(donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (v.g., metilo, etilo, propilo, e isopropilo): X es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (Cl, Br I y F) o un grupo alquilo inferior: e Y es un átomo de oxígeno, -CH<sub>2</sub>S-, o  $\begin{matrix} \vee \\ N \\ R_4 \end{matrix}$

1 (donde  $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior) ) o la sal de los mismos: y mencionados específicamente en el Ejemplo 3 de la presente invención, ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo [b.e.] tiepin-2-il acético.

5 La Patente Alemana OLS 24 42 060, publicada el 7 de mayo de 1975, expone ampliamente los compuestos de oxepina de la fórmula:



15 donde X es  $C=O$ ,  $CHCl$ ,  $CHBr$ ,  $CH_2$ , o  $CHOR^4$ : Y es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo: n es un número 0, 1, 2 ó 3: Z es  $COOR^5$ ,  $CH_2OR^5$ ,  $CONR^5_2$  o  $CONHOR^5$ : y  $R^1$  a  $R^5$  son hidrógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

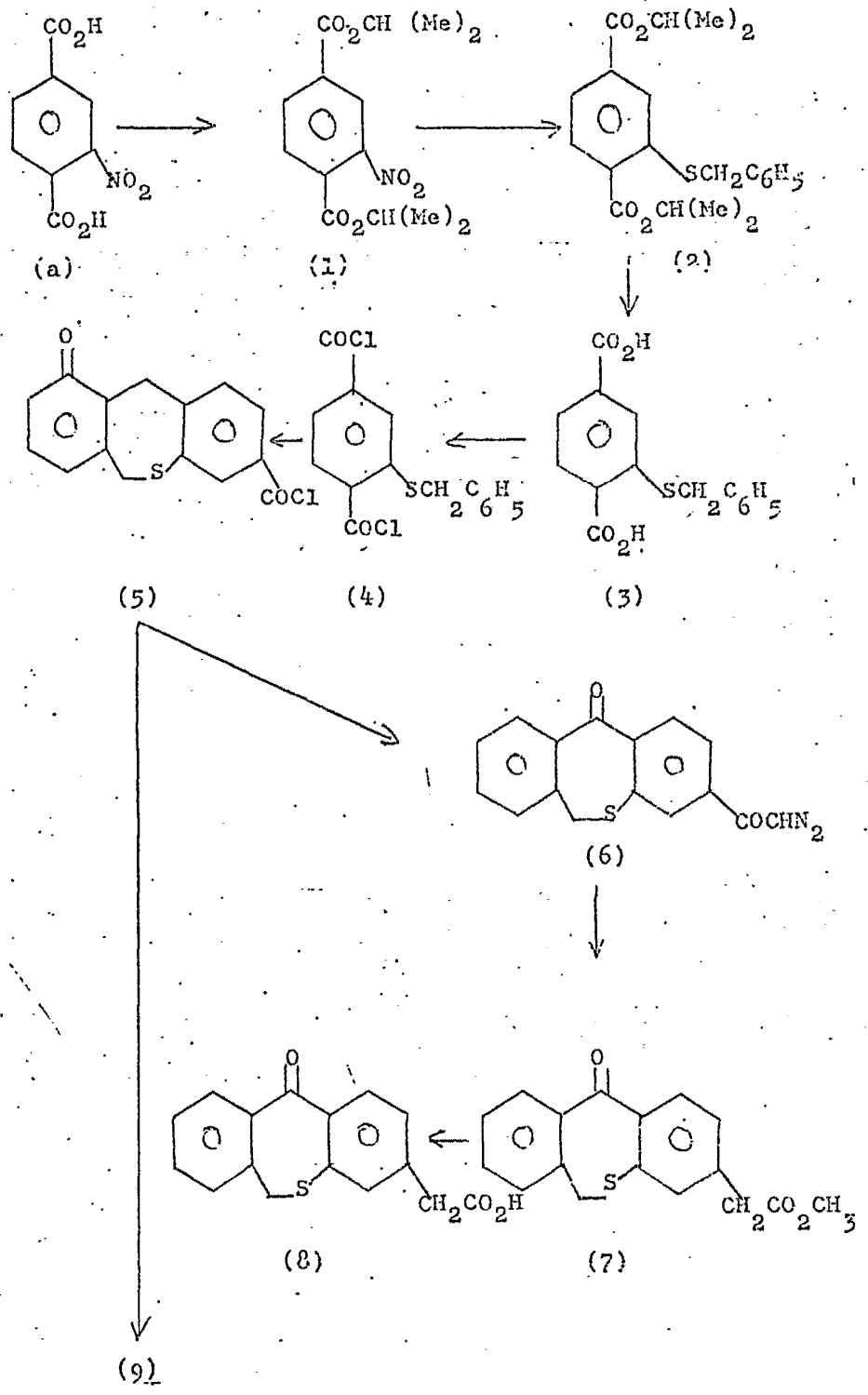
20 Ciertos compuestos de oxepina se exponen también en la Patente Belga No. 818.055, publicada el 18 de noviembre de 1974.

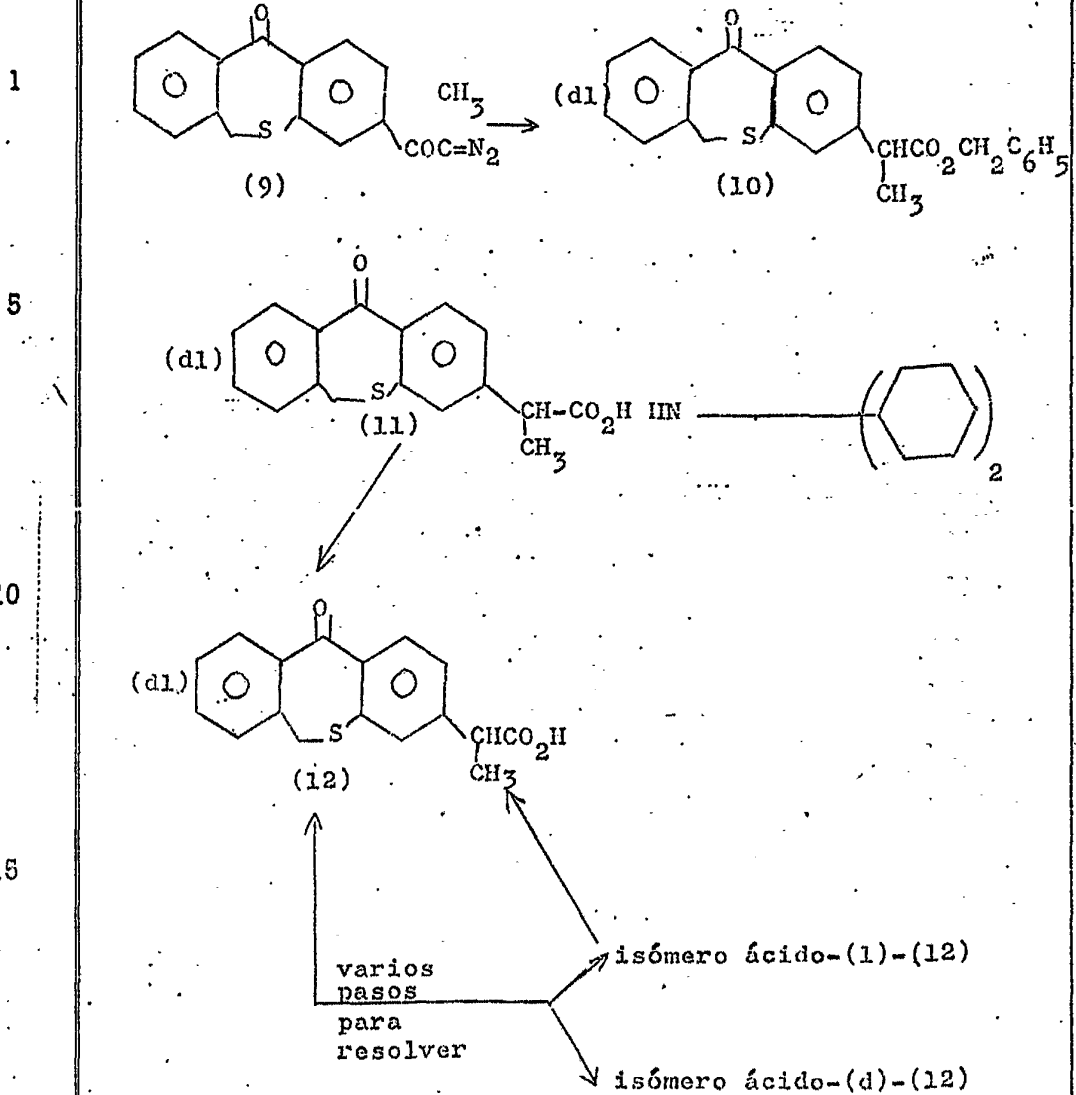
25 Los compuestos nuevos de mi invención, a saber, los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen actividad antiinflamatoria notablemente superior cuando se comparan con los compuestos de estudios previos de la Patente Japonesa (a saber, ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo [b.e.] tiepin-2-il acético y ácido 11-oxo-6,11-dihidrodibenzo [b.e.] tiepin-2-il propiónico), usando la prueba de la carragenina en la pata de la rata (el ensayo referido está en la Patente Japonesa), como se muestra abajo.

30

Los compuestos nuevos de esta invención se preparan de acuerdo con el esquema de reacciones bosquejado en las páginas siguientes:

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30





El nitrotereftalato de diisopropilo (1) se prepara esterificando el ácido nitrotereftálico (a) con isopropanol, el cual sirve como reactivo y disolvente, en presencia de cloruro de hidrógeno a una temperatura de aproximadamente 25°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción por aproximadamente 48 a aproximadamente 200 horas. Comúnmente, se prefiere llevar a cabo la reacción a reflujo por aproximadamente 48 horas a más o menos 96 horas.

El nitrotereftalato de diisopropilo (1) se trata entonces con bencilmercaptano e hidruro de sodio

1 en presencia de un disolvente orgánico adecuado, v.g.,  
dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etc., a tempe-  
ratura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C,  
preferiblemente de -35°C a aproximadamente 20°C, duran-  
5 te alrededor de 1 hora a aproximadamente 10 horas, con  
preferencia alrededor de 2 horas a 3 horas, para obte-  
ner el (benciltio)-tereftalato de diisopropilo (2).

La hidrólisis básica de (2), produce el ácido  
(benciltio)-tereftálico (3). Este reacción se lleva a  
10 cabo tratando el compuesto (2) con una base, v.g., hi-  
dróxido de potasio, hidróxido de sodio y semejantes, en  
presencia de agua y un disolvente orgánico, v.g., me-  
tanol, etanol, propanol, y semejantes, a una temperatu-  
ra de aproximadamente 40°C a la temperatura de reflujo  
15 de la mezcla reaccionante, por aproximadamente 1 a 12  
horas. La reacción de hidrólisis se lleva a cabo con  
preferencia usando hidróxido de potasio metanólico acuo-  
so a temperatura de reflujo.

El cloruro de (benciltio)-tereftalilo (4) se  
20 obtiene tratando el compuesto (3) con cloruro de tionilo  
a una temperatura de aproximadamente 25°C a la tempera-  
tura de reflujo de la mezcla reaccionante por aproxima-  
damente 1 a 6 horas. Es preferible llevar a cabo esta  
reacción a la temperatura de reflujo.

25 La reacción de ciclización por la cual (4) se  
convierte al cloruro de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tie-  
pin-11-ona-3-carbonilo (5), se lleva a cabo tratando el  
compuesto (4) con nitrometano y cloruro de aluminio en  
presencia de un disolvente orgánico adecuado, v.g., clo-  
30 ruro de metileno, disulfuro de carbono odiclorobenceno,

1 y los semejantes, a una temperatura de aproximadamente  
15°C a aproximadamente 35°C, durante aproximadamente  
media hora a aproximadamente 24 horas, con preferencia  
de 20°C a aproximadamente 25°C por aproximadamente 4 a  
5 12 horas. El disolvente preferido es el cloruro de me-  
tileno.

La conversión de (5) a 3-diazoacetil-6,11-  
dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona (6) se lleva a ca-  
bo tratando el compuesto (5) con diazometano, en un  
10 disolvente orgánico, v.g., cloruro de metileno, éter  
tetracloruro de carbono, y similares, o mezclas de los  
mismos, a una temperatura de aproximadamente -20°C a  
aproximadamente 10°C, durante aproximadamente 15 minu-  
tos a aproximadamente 12 horas. Con preferencia esta  
15 reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproxi-  
madamente -5°C a aproximadamente 5°C, por aproximada-  
mente 15 minutos a una hora.

El rearreglo de (6) al 6,11-dihidrodibenzo-  
[b.e.]-tiepin-11-ona-3-acetato de metilo (7), se lleva  
20 a cabo mezclando íntimamente el compuesto (6) con meta-  
nol a una temperatura de aproximadamente 50°C a la  
temperatura de reflujo de la mezcla, seguido de la adi-  
ción, en porciones, de una sal de plata, v.g., benzoato  
de plata, disuelto o suspendido en un disolvente, v.g.,  
25 metanol o trietilamina. Asimismo, otros 3-ésteres, o  
de otro modo los correspondientes a (7), se obtienen  
empleando el alcohol de alquilo apropiado, conteniendo  
de 2 a 12 átomos de carbono, en lugar del metanol.

La hidrólisis de (7) al ácido 6,11-dihidrodii-  
benzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-acético (8) se lleva a  
30

1           cabo tratando el compuesto (7) con una base, v.g., hi-  
dróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de  
sodio, etc., en presencia de agua y un disolvente orgá-  
nico v.g., metanol, etanol, propanol y semejantes, a  
5           una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamen-  
te 70°C, durante aproximadamente 1 hora a aproximada-  
mente 24 horas. Esta reacción de hidrólisis se lleva  
a cabo usando con preferencia hidróxido de potasio me-  
tanólico acuoso a una temperatura de aproximadamente  
10          20°C a aproximadamente 30°C. Asimismo los otros 3-éster-  
res, obtenidos como se describió anteriormente, se ni-  
drolizan para obtener el ácido 3-acético (8). La tem-  
peratura para la hidrólisis dependerá del éster parti-  
cular que va a hidrolizarse y por lo tanto, el valor  
15          puede ser de aproximadamente 0°C a temperatura de refluj-  
jo.

          El tratamiento del cloruro de 6,11-dihidrodi-  
benzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-carbonilo (5) con diazoeta-  
no en un solvente orgánico, v.g., éter, cloruro de meti-  
20          leno, tetracloruro de carbono y semejantes, a una tempe-  
ratura de aproximadamente -30°C a aproximadamente -10°C,  
produce la 3-( $\alpha$ -diazopropionil)-6,11-dihiodibenzo-  
[b.e.]-tiepin-11-ona(9). Es preferible llevar a cabo  
esta reacción usando diazoetano etéreo a una temperatu-  
ra de aproximadamente -25°C a aproximadamente -20°C.

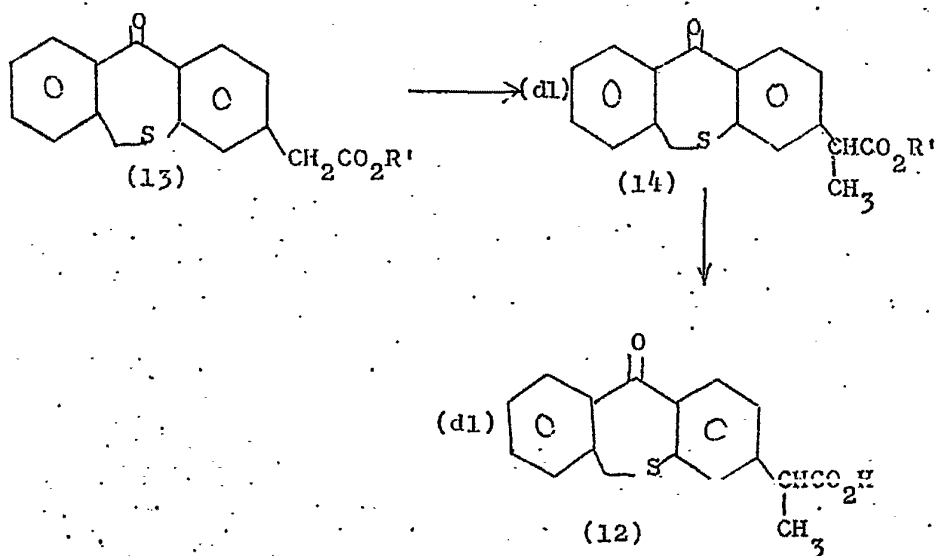
          El rearreglo de (9) al (dl)-2-(6,11-dihidro-  
dibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-il propionato de bencilo  
(10) se lleva a cabo tratando el compuesto (9) con un  
alcohol de alto punto de ebullición, v.g., alcohol ben-  
30          cílico, en presencia de una amina orgánica, v.g., colli-

1 dina, quinolina, dietilanilina, y semejantes, a una  
temperatura de aproximadamente 160°C a 190°C, por apro-  
ximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora, de pre-  
ferencia alrededor de 170°C a aproximadamente 175°C,  
5 durante aproximadamente 2 a 30 minutos.

Para ayudar en la obtención del ácido libre,  
el ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-  
ona-3-il)propiónico (12), en forma más pura, el com-  
puesto (10) se somete primero a hidrólisis básica como  
10 se describió previamente para la conversión de (7) a  
(8) [ó (2) a (3)] seguido de tratamiento con dicit-  
clohexilamina para obtener (dl)-2-(6,11-dihidrodiben-  
zo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-il) propionato de dicitclo-  
hexilamonio (11).

15 La conversión de (11) al ácido (dl)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-il) propiónico  
(12) se lleva a cabo tratando el compuesto (11) en un  
disolvente orgánico, v.g., cloruro de metileno, éter,  
benceno, y semejantes, con una sal de ácido o ácido  
20 fuerte, v.g., sulfato ácido de sodio, ácido clorhídri-  
co, ácido sulfúrico, etc., a una temperatura de apro-  
ximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, por aproxima-  
damente 1 minuto a aproximadamente 1 hora, de prefe-  
rencia alrededor de 20°C a 25°C, durante aproximada-  
mente 1 a 5 minutos.

25 Alternativamente, los compuestos de Fórmula  
(12) se preparan como se bosqueja en el siguiente  
esquema de reacciones:



donde R' es un grupo alquílico conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono.

La  $\alpha$ -metilación de los compuestos de Fórmula (13), los ésteres del ácido 6,11-dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-acético (R'=alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferiblemente R'=metilo), para obtener los compuestos de Fórmula (14), los ésteres del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (R'=alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferiblemente R'=metilo), se lleva a cabo tratando los compuestos de Fórmula (13) con un hidruro de metal alcalino, amida alcalimetálica, dialquilamida de metal alcalino, etc., tal como hidruro de sodio, diisopropilamida de litio o dimetilamida sódica, en presencia de un disolvente polar aprótico, v.g., N,N-dimetil-acetamida, dimetilformamida, hexametilfosfóricotriamida (HMPA), sulfóxido de dimetilo, sulfolano y similares, a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C, seguido de tratamiento con un haluro de

1           métilo v.g., yoduro de metilo, o un sulfato de dialqui-  
lo, v.g., sulfato de dimetilo, a una temperatura de  
aproximadamente -15°C a aproximadamente 60°C, durante  
aproximadamente 5 minutos a una hora:

5           Los compuestos de Fórmula (14) se hidrolizan  
entonces a los ácidos libres de Fórmula (12), de acuer-  
do con el método descrito anteriormente para la hidró-  
lisis del compuesto de Fórmula (7) al compuesto de Fórmu-  
la (8).

10           Los métodos para la preparación de los com-  
puestos de Fórmula (13), donde R' es alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>  
se describen después con más amplitud.

15           La mezcla-(dl) de (12) se separa en un isóme-  
ro--d, isómero ácido-(d)-(1 2), e isómero-l, isómero  
ácido-(l)-(12), de acuerdo con las técnicas conocidas  
en la materia, v.g., las técnicas de resolución esta-  
blecidas en el Ejemplo 12B posterior.

20           En su preparación, los ácidos libres de Fórmu-  
las (8), (12), isómero ácido-(d)-(12) e isómero ácido-  
(l)-(12), se pueden convertir a sus correspondientes  
ésteres y sales de adición de ácidos.

25           Las sales derivadas de los compuestos de Fórmu-  
las (8), (12), isómero ácido-(d)-(12), e isómero áci-  
do-(l)-(12), se preparan tratando estos ácidos libres  
con una cantidad apropiada de una base farmacéuticamen-  
te aceptable. Las bases farmacéuticamente aceptables  
representativas son hidróxido de sodio, hidróxido de  
potasio, hidróxido de litio, hidróxido de amonio, hi-  
dróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido  
30           ferroso, hidróxido de zinc, hidróxido de cobre, hidró-

1 xido manganoso, hidróxido de aluminio, hidróxido férrico,  
hidróxido mangánico, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina,  
2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trometamina,  
5 lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y semejantes. La reacción se efectúa en agua sola o en combinación con  
10 un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. Disolventes orgánicos inertes, miscibles con agua, típicos, incluyen metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona,  
15 dioxano o tetrahidrofurano. La relación molar de compuestos de Fórmulas (8), (12), isómero ácido-(d)-(12) e isómero ácido-(1)-(12), con la base usada, se selecciona para dar la relación deseada para cualquier sal particular. Para preparar, por ejemplo, las sales de calcio o sales de magnesio de los compuestos de Fórmulas  
20 (A) y (B), y los isómeros individuales del ácido (d) y (1) del último, el ácido libre material de partida de Fórmulas (8), (12), isómero ácido-(d)-(12) e isómero ácido-(1)-(12), respectivamente, se puede tratar con por lo menos medio equivalente molar de una base farmacéuticamente aceptable para dar una sal neutra. Cuando se preparan las sales de aluminio de los compuestos de Fórmulas (A) y (B), y los isómeros individuales ácidos-(d) y (1) del último compuesto, se emplea por lo menos la  
25  
30 tercera parte de un equivalente molar de la base farma-

1 céuticamente aceptable si se desea como producto una sal neutra.

5 En el procedimiento preferido, las sales de calcio y sales de magnesio de los compuestos de Fórmulas (A) y (B), y las sales de calcio y magnesio de los isómeros ácidos (d) y (1) de Fórmula (B), se pueden preparar tratando las sales de potasio o sodio correspondientes del compuesto de Fórmulas (A) y (B) y las sales de sodio o potasio de los isómeros ácidos (d) y (1) de Fórmula (B), con por lo menos medio equivalente molar de 10 cloruro de calcio o cloruro de magnesio, respectivamente, en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 15 100°C. Preferiblemente, la sal de aluminio de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y la sal de aluminio de los isómeros ácidos (d) y (1) de Fórmula (B), pueden prepararse tratando los ácidos libres correspondientes de los compuestos de Fórmulas (8), (12), isómero-(d)- 20 (12) e isómero-(1)-(12) con por lo menos la tercera parte del equivalente molar de un alcóxido de aluminio, tal como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbonado, tal como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a una temperatura desde 20°C a aproximadamente 115°C. Se pueden 25 usar procedimientos similares para preparar sales de bases inorgánicas que no son lo suficientemente solubles para facilitar la reacción.

30 Los productos de sales se aíslan por medios convencionales. Por ejemplo, las mezclas reaccionantes

1 se evaporan hasta la sequedad y las sales se pueden pu-  
rificar adicionalmente por métodos convencionales.

5 Los derivados de sales de los compuestos de  
Fórmulas (8), (12) y los derivados de sales del isóme-  
ro ácido-(d)-(12) e isómero ácido-(1)-(12) se pueden  
reconvertir en sus ácidos libres respectivos acidifi-  
cando dichas sales con un ácido, preferiblemente un  
ácido inorgánico, v.g., ácido clorhídrico, ácido sulfú-  
rico, etc., a una temperatura desde aproximadamente 0°C  
10 a aproximadamente 30°C: preferiblemente a la tempera-  
tura ambiente.

15 Los ésteres de Fórmulas (A) y (B) y los éste-  
res del isómero ácido-(d) e isómero ácido-(1) de Fórmu-  
la (B), se preparan esterificando los ácidos libres co-  
rrespondientes de Fórmulas (8), (12), isómero ácido-(d)-  
(12) e isómero ácido-(1)-(12), con un alcohol, como  
reactivo, correspondiente al éster deseado, v.g., un  
alcohol que tiene hasta 12 átomos de carbono. Esta reac-  
ción se efectúa en presencia de un ácido fuerte, tal co-  
20 mo trifluoruro de boro, cloruro de hidrógeno, ácido sul-  
fúrico, ácido p-toluensulfónico y similares. Si el  
alcohol usado como reactivo en la esterificación es un  
líquido a la temperatura de reacción, el alcohol reaccio-  
nante puede ser el disolvente de la reacción. Opcional-  
25 mente, la reacción se puede llevar a cabo en un disol-  
vente orgánico inerte, en el que los ácidos libres de  
Fórmulas (8), (12), isómero ácido-(d)-(12) e isómero  
ácido-(1)-(12) y el reactivo alcohol son solubles, tal  
como un disolvente hidrocarbonado, v.g., hexano, isooc-  
30 tano, decano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno;

1 un disolvente hidrocarbonado halogenado, v.g., cloruro  
de metileno, cloroformo, dicloroetano; o un disolvente  
etéreo, v.g., éter dietílico, éter, dibutílico, dioxano,  
5 tetrahidrofurano y similares. En el caso donde  
el reactivo alcohol es un sólido, preferiblemente la  
reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte,  
líquido, no acuoso. La reacción se efectúa a aproxima-  
10 madamente 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla  
reaccionante, usando preferiblemente cloruro de hidró-  
geno a una temperatura de 15°C a aproximadamente 35°C.

El producto se aísla por medios convenciona-  
les tales como dilución de la mezcla reaccionante con  
agua, extracción de la mezcla acuosa resultante con un  
disolvente orgánico inerte, no miscible con agua, tal  
15 como éter dietílico, benceno, cloruro de metileno, etc.,  
combinación de los extractos, lavado de los extractos  
con agua hasta la neutralidad y después evaporación ba-  
jo presión reducida.

Los ésteres de ácidos preferidos de Fórmulas  
20 (A) y (B), y los ésteres del isómero ácido-(d) e isóme-  
ro ácido-(1) de Fórmula (B), son aquellos ésteres deri-  
vados preparados a partir de alcohol metílico, alcohol  
etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, al-  
cohol butílico, alcohol 2-butílico, alcohol isoamílico,  
25 alcohol pentílico, alcohol 2-pentílico, alcohol isopen-  
tílico, alcohol hexílico, alcohol 2-hexílico, alcohol  
isohexílico, alcohol heptílico, alcohol 2-heptílico,  
alcohol isoheptílico, alcohol octílico, alcohol 2-octí-  
lico, alcohol isoctílico, alcohol nonílico, alcohol  
30 2-nonílico, alcohol isononílico, alcohol decílico, al-

1           cohol 2-decílico, alcohol isodecílico, alcohol undecí-  
lico, alcohol dodecílico y similares.

5           Alternativamente, los ésteres de Fórmulas (A) y  
(B) y los ésteres del isómero ácido-(d) e isómero ácido-  
(1) de Fórmula (B), pueden prepararse por trans-esteri-  
ficación, de acuerdo con los métodos conocidos en la ma-  
teria. Al preparar los ésteres via trans-esterificación  
es preferible ir de un éster inferior a un éster supe-  
rior, v.g., de un éster metílico, por ejemplo, a un és-  
ter isoamílico. Sin embargo, usando un exceso substan-  
10           cial de un alcohol inferior, un éster superior se puede  
trans-esterificar a un éster inferior; así, por ejemplo,  
usando un exceso substancial de etanol, el éster hexíli-  
co se convierte por la trans-esterificación al éster  
15           etílico.

          El isómero ácido-(1)-(12), ácido-(1)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)-propiónico y  
los correspondientes ésteres y sales de los mismos, se  
convierten en ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
20           tiepin-11-ona-3-il)-propiónico (12), por tratamiento con  
un exceso de una base fuerte, v.g., hidróxido de sodio,  
hidróxido de potasio, hidróxido de tetrametilamonio y  
similares, a una temperatura de aproximadamente 60°C a  
la temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante, por  
25           aproximadamente 4 a aproximadamente 10 horas, bajo una  
atmósfera inerte, v.g., nitrógeno, seguido de acidifi-  
cación con un ácido mineral, v.g., ácido clorhídrico,  
ácido sulfúrico y semejantes. Cuando la reacción ante-  
rior se lleva a cabo sobre el isómero ácido-(1)-(12) o  
30           sales del mismo, el disolvente preferido es el agua.

1 Cuando la reacción se lleva a cabo sobre los ésteres  
del isómero ácido-(1)-(12) el solvente preferido es un  
alcohol acuoso, v.g., metanol acuoso.

5 Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y el isó-  
mero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales far-  
macéuticamente aceptables de los mismos, son útiles co-  
mo agentes antiinflamatorios, inhibidores de agrega-  
ciones de plaquetas, agentes fibrinolíticos y como rela-  
jantes de los músculos lisos. Los compuestos de Fórm-  
10 mulas (A) y (B) y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y  
los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los  
mismos, pueden usarse profilácticamente y terapéutica-  
mente.

15 Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y el isó-  
mero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales far-  
macéuticamente aceptables de los mismos, exhiben activi-  
dades antiinflamatoria, analgésica y antipirética. De  
acuerdo con esto, las composiciones que contienen estos  
compuestos son útiles en el tratamiento y eliminación  
20 de inflamación tal como padecimientos inflamatorios del  
sistema esquelético muscular, articulaciones esqueléti-  
cas y otros tejidos, por ejemplo, en el tratamiento de  
condiciones inflamatorias tales como reumatismo, contu-  
sión, laceración, artritis, fracturas de huesos, condi-  
25 ciones postraumáticas y gota. En aquellos casos en los  
que las condiciones anteriores incluyen dolor y piroxia  
acompañados de inflamación, los compuestos presentes son  
útiles para el alivio de estas condiciones así como tam-  
bién la inflamación.

30 La administración del compuesto activo de Fórmu-

1 las (A) y (B) y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y  
los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los  
mismos, en una composición farmacéutica apropiada, puede  
ser via cualquiera de las formas aceptadas de administra  
5 ción de agentes para el tratamiento de inflamación, do-  
lor o piroxia o la profilaxis del mismo. Así, la admi-  
nistración puede ser, por ejemplo, oral, parenteral o  
tópicamente en la forma de dosificación sólida, semi-só-  
lida o líquida, tal como, por ejemplo, tabletas, suposi-  
10 torios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensio-  
nes, cremas, lociones, ungüentos o similares, preferi-  
blemente en formas de dosis unitarias adecuadas para la  
simple administración de dosis precisas. Las composi-  
ciones incluirán un vehículo farmacéutico convencional o  
15 bien, un excipiente y un compuesto activo de Fórmulas  
(A) o (B) o el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los és-  
teres y sales farmacéuticamente aceptables de los mis-  
mos y, en adición, pueden incluirse otros agentes medici-  
nales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes,  
20 etc.

La forma de administración preferida, para las  
condiciones detalladas anteriormente, es la oral usando  
un régimen de dosis diario conveniente el cual puede ajus-  
tarse de acuerdo con el grado de padecimiento. Se usa  
25 generalmente una dosis diaria de 0,05 mg, a 10 mg del  
compuesto activo de Fórmulas (A) y (B), y el isómero áci-  
do-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéutica-  
mente aceptables de los mismos, por kilogramo de peso  
corporal. La mayoría de los padecimientos responden al  
30 tratamiento que comprende un nivel de dosis del orden de

1 0,25 mg. a 3 mg. por kilogramo de peso corporal por día.  
Para dicha administración oral, se forma una composición,  
no tóxica, farmacéuticamente aceptable incorporando  
cualquiera de los excipientes empleados normalmente,  
5 tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de mani-  
tol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina  
sódica, talco, celulosa, glucosa, sucrosa, carbonato de  
magnesio y similares. Dichas composiciones toman la  
forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras,  
10 cápsulas, polvos, formulaciones de liberación lenta y  
semejantes.

El compuesto activo de Fórmulas (A) y (B), y  
el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sa-  
les farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden  
15 formularse en forma de un supositorio, usando, por ejem-  
plo, polialquilenglicoles, por ejemplo, polipropilengli-  
col, como vehículo. Las composiciones líquidas farma-  
céuticamente administrables pueden prepararse, por ejem-  
plo, por disolución, dispersión, etc., de un compuesto  
20 activo, como se describió anteriormente, y adyuvantes  
farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por  
ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glice-  
rol, etanol y semejantes, para formar así una solución  
o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica  
25 para administrarse puede contener también menor canti-  
dad de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agen-  
tes humectantes o emulsificantes, agentes reguladores  
de pH y semejantes, tales como, por ejemplo, acetato de  
sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanol-  
30 mina, etc.

1                    Los métodos actuales para preparar dichas  
formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes  
para aquellos peritos en esta materia: por ejemplo, ver  
5                    Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing  
Company, Easton, Pennsylvania, 14a., Edición, 1970. La  
composición para administrarse contendrá, en cualquier  
caso, una cantidad de compuesto o compuestos activos  
en una cantidad efectiva farmacéuticamente para aliviar  
la condición particular que está siendo tratada de  
10                   acuerdo con las instrucciones de esta invención.

                  Los compuestos de Fórmulas (A) y (B), y el isó-  
meto ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales far-  
macéuticamente aceptables de los mismos, descritos an-  
teriormente, son también relajantes de los músculos li-  
15                   sos uterinos y son por lo tanto útiles como agentes pa-  
ra el mantenimiento de la gestación en mamíferos en be-  
neficio de la madre y/o del feto; hasta el final de la  
gestación se considera, desde un punto de vista médico,  
que es favorable, o más favorable, para la madre y/o  
20                   el feto. Debe entenderse, sin embargo, que en ciertos  
casos, por ejemplo, cuando ya ha empezado el parto (i.  
e., la madre experimenta contracciones uterinas, espe-  
cialmente cerca del período final), aquella administra-  
ción de los compuestos aquí descritos puede no mantener  
25                   el estado de preñez por un período de tiempo indefini-  
do. Más bien, en tales casos la gestación será, con más  
probabilidad, ligeramente "prolongada", un factor que  
puede ser ventajoso para la madre y/o el feto.

                  Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y el  
30                   isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales

1 farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan  
también como agentes para diferir la iniciación del  
parto o para posponer el parto. Como se usa en esta  
5 aplicación la frase "diferir la iniciación del parto"  
se aplica para abarcar aquel retardo en el parto cau-  
sado por la administración de los compuestos de Fórmu-  
mulas (A) y (B), y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B)  
y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de  
10 los mismos en cualquier tiempo antes de haber empeza-  
do las contracciones musculares del útero. Por lo tan-  
to, se pretende que la frase mencionada anteriormente  
abarque la prevención anticipada de aborto en el emba-  
razo (i.e., antes de que el feto sea "viable") así co-  
mo también el retardo del parto prematuro, un término  
15 que algunas veces se usa con respecto a aquella labor  
prematura experimentada al final del embarazo cuando  
el feto se considera que es "viable". En cualquier  
caso, los agentes se administran como agentes profilác-  
ticos en tanto que dicha administración tiende a pre-  
20 venir la iniciación del parto. Esta administración es  
particularmente útil en el tratamiento de mujeres que  
tienen una historia de abortos espontáneos, abortos del  
40 al 60 mes de embarazo o nacimientos prematuros (i.e.,  
nacimientos antes de alcanzar el término final). Di-  
25 cha administración es también útil donde hay indica-  
ciones clínicas de que el embarazo podría terminarse  
antes del tiempo que se considera favorable para la  
madre y/o el feto.

30 Con respecto a los animales, este tratamien-  
to puede también utilizarse para sincronizar el naci-

1 miento en un grupo de animales preñados para que ocurra  
aproximadamente o al mismo tiempo, o aproximadamente en  
un tiempo y/o lugar deseado cuando los nacimientos pue-  
den manejarse con mayor facilidad.

5 Como se usa en esta solicitud, la frase "pos-  
posición o retardo del parto" se aplica para abarcar a-  
quel retardo en el parto causado por la administración  
de los compuestos de Fórmulas (A) y (B), y el isómero  
10 ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéu-  
ticamente aceptables de los mismos, después de haber  
empezado las contracciones musculares del útero. La  
condición de la paciente, incluyendo el tiempo dentro  
del período de gestación cuando las contracciones han  
15 empezado, la severidad de las contracciones y cuanto  
tiempo tienen efecto las mismas, afectarán los resul-  
tados logrados con la administración de los compuestos  
de Fórmulas (A) y (B), y el isómero ácido-(d) de Fórmu-  
la (B) y los ésteres y sales farmacéuticamente acepta-  
bles de los mismos. Por ejemplo, el efecto puede ser  
20 para reducir la intensidad y/ o la duración de las con-  
tracciones (el hecho real de ser "prolongado" el parto),  
o parar totalmente las contracciones. En cualquier ca-  
so, el efecto prolongará el período de gestación, aun-  
que, dependiendo de la condición de la paciente como se  
25 describe anteriormente, el efecto puede ser ligero, o  
bajo circunstancias adecuadas, algunas veces mayor. Tal  
administración puede prevenir el aborto espontáneo, ha-  
cer que el nacimiento se logre más fácilmente y/o menos  
doloroso para la madre, u ocurrir en un tiempo y/o lugar  
30 más apropiado.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

En todos los casos, la administración de los compuestos de Fórmulas (A) y (B), y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para los efectos, debe concordar con las mejores y/o aceptadas prácticas médicas (o veterinarias) para que la madre y el feto obtengan los máximos beneficios. Por ejemplo, la administración no debe continuarse pasado el término final porque el feto muere en el útero.

Al practicar los métodos de la presente invención, una cantidad efectiva terapéuticamente de los compuestos de Fórmulas (A) y (B), y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una composición farmacéutica conteniendo un compuesto de Fórmulas (A) y (B), y el isómero ácido-(d) de Fórmula (B) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administra al mamífero, hembra preñada, via cualquiera de los métodos conocidos usuales y aceptables en la materia. El compuesto puede administrarse ya sea solo o en combinación con otro compuesto o compuestos, como se definió anteriormente, u otros agentes farmacéuticos, vehículos, adyuyantes, etc. Dicho compuesto o compuestos o composiciones pueden administrarse oral o parenteralmente en dosificaciones en forma de sólido o semi-sólido o líquido. Típicamente, la administración es mediante una composición farmacéutica conteniendo el compuesto farmacéuticamente activo y uno o más vehículos o adyuyantes farmacéuticos.

La composición farmacéutica administrable

1 puede tomar la forma de tabletas orales, vaginales o  
uterinas o supositorios, píldoras, cápsulas, soluciones  
líquidas, suspensiones o similares, preferiblemente en  
5 formas de dosificaciones unitarias adecuadas para admi-  
nistración simple de dosis precisas. Los vehículos só-  
lidos no-tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo,  
grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidon, es-  
tearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa,  
glucosa, sucrosa, carbonato de magnesio y similares.  
10 El compuesto activo, como se definió anteriormente, se  
puede formular en supositorios usando como vehículo, por  
ejemplo, polialquilenglicoles, como polipropilenglicol.  
Las composiciones líquidas farmacéuticamente administra-  
bles se pueden preparar, por ejemplo, por disolución,  
15 dispersión, etc., de un compuesto activo, como se defi-  
nió anteriormente, y adyuvantes farmacéuticos opcionales  
en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución  
salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares,  
para formar así una solución o suspensión. Si se desea,  
20 la composición farmacéutica para administración puede  
también contener cantidades menores de sustancias auxi-  
liares no-tóxicas, tales como agentes humectantes o emul-  
sificantes, agentes reguladores de pH y semejantes, por  
ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán,  
25 oleato de trietanolamina, etc. Los métodos presentes  
para preparar dichas formas de dosificación son conoci-  
dos o serán evidentes para aquellos peritos en esta ma-  
teria: por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical  
Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania,  
30 14a. Edición, 1970. La composición o formulación para

1 administrarse contendrá en cualquier caso, una cantidad  
del compuesto o compuestos activos en una cantidad efec-  
tiva para diferir la iniciación del parto o posponer el  
parto cuando ya han empezado las contracciones uterinas.  
5 Generalmente se administrará una dosis diaria de 5 mg,  
a aproximadamente 250 mg. del compuesto activo por ki-  
logramo de peso corporal, administrándose una sola do-  
sis diaria o hasta 3 ó 4 dosis más pequeñas, dadas re-  
gularmente durante el día. La cantidad de compuesto  
10 activo administrada dependerá, por supuesto, de su ac-  
tividad relativa.

#### DESCRIPCION DE REPRESENTACIONES ESPECIFICAS

15 La descripción específica siguiente, citada  
en los ejemplos posteriores, se da para facilitar a  
aquellos peritos en esta materia, comprender y practi-  
car con más claridad la presente invención. No debe  
considerarse como una limitación al campo de la inven-  
ción, sino solamente como una ilustración y represen-  
tación de la misma.

20 Cuando es necesario, los ejemplos se repi-  
ten para preparar material adicional para ejemplos sub-  
secuentes, y a menos que se especifique de otro modo,  
las reacciones se llevarán a cabo a temperatura ambien-  
te (20°C a 30°C).

#### 25 EJEMPLO 1

Se disolvieron 200 g. de ácido nitroteref-  
tálico (a) en un litro de isopropanol y la solución así  
obtenida se saturó con cloruro de hidrógeno y reflujo  
durante tres días. (Durante este período, se pasó clo-  
30 ruro de hidrógeno en la solución, ocasionalmente para

1 mantener la concentración del mismo). La solución de  
reacción se enfrió entonces y el isopropanol se elimi-  
5 nó por evaporación bajo presión reducida para dar un  
residuo que se disolvió en 500 ml. de cloruro de meti-  
leno. La solución resultante se lavó con carbonato  
de sodio acuoso al 10% y la fase orgánica obtenida se  
secó sobre sulfato de magnesio, seguido de eliminación  
del solvente al vacío para dar 245 g. (rendimiento 87,5%)  
de nitrotereftalato de diisopropilo (1), un aceite;  
10 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1724, 1542, 1350  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\int \text{RMN: CDCl}_3$  1,35  
(6H, d), 1,40 (6H, d), 5,24 (1H; 7 líneas), 5,27 (1H,  
7 líneas), 7,71 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,43 ppm (1H, d)

#### EJEMPLO 2

15 Se agregaron lentamente 5,1 g. de hidruro de  
sodio a una solución enfriada (-20°C) de 23,5 ml. de  
bencilmercaptano en 100 ml. de dimetilformamida. La  
solución resultante se enfrió a -30°C y se le agregaron  
53 g. de nitrotereftalato de diisopropilo (1) en 100 ml.  
de dimetilformamida. Después de una hora a -30°C y dos  
20 horas a 0°C, la mezcla reaccionante se vertió en agua,  
el precipitado se filtró, lavó con agua y secó para  
dar 77-92% del (benciltio)-tereftalato de diisopropilo  
(2), crudo, una muestra del cual, seguida de recrista-  
lización de pentano, fundió a 70-71°C.

#### EJEMPLO 3

25 El (benciltio)-tereftalato de diisopropilo  
crudo (2), obtenido en el Ejemplo 2, se reflujo con  
500 ml. de metanol, 25 g. de hidróxido de potasio y 50 ml.  
de agua durante dos horas. La mezcla reaccionante se con-  
30 centró entonces a un pequeño volumen, enfrió, diluyó con

1 agua y filtró a través de tierra de diatomáceas (Celita).  
El filtrado así obtenido se acidificó con ácido clorhídrico 4N y el precipitado formado se colectó por filtración y secó en un horno a 90-100°C para dar 45 g. (87%)  
5 de ácido (benciltio)-tereftálico (3) que tiene un punto de fusión de 299-300°C.

EJEMPLO 4

Se trataron 10 g. del ácido (benciltio)-tereftálico (3) con 10 ml. de cloruro de tionilo y la mezcla  
10 reaccionante se reflujo por 4 horas. Después de eliminar el exceso de cloruro de tionilo al vacío, el residuo obtenido se suspendió en hexano y el producto sólido se filtró para dar 10,2 g. (92%) de cloruro de (benciltio)-tereftalilo (4) teniendo un punto de fusión de 158°C.

15 EJEMPLO 5

Se agregaron 10,2 g. del cloruro de (benciltio)-tereftalilo (4) en 100 ml. de cloruro de metileno a una  
solución de 14,75 g. de cloruro de aluminio en 100 ml. de cloruro de metileno conteniendo 10,51 ml. de nitro-  
20 metano. Después de 5 horas a 25°C, se agregaron con agitación vigorosa 16,5 ml. de cloruro de sodio acuoso saturado. Las sales inorgánicas que precipitaron se filtraron y el filtrado se evaporó hasta la sequedad para dar un residuo sólido que se suspendió en éter. El precipitado pastoso en éter se filtró para dar 7,0 g. (70,7%)  
25 de cloruro de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-carbonilo (5) teniendo un punto de fusión de 119-120°C.

EJEMPLO 6

Una solución de 11 g. de cloruro de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-carbonilo (5) en  
30

1 100 ml. de cloruro de metileno se agregó lentamente a  
un exceso de diazometano (preparado a partir de 20 g.  
de N-nitroso N-metilurea) en 200 ml. de solución de  
éter. Después de dos horas la mezcla reaccionante se  
5 concentró a aproximadamente 50 ml. por evaporación del  
disolvente, seguido de enfriamiento. La mezcla reac-  
cionante enfriada se filtró para dar un residuo de  
9,5 g. (85%) de 3-diazoacetil-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona (6) teniendo un punto de fusión de 153°C.  
10 con descomposición.

#### EJEMPLO 7

Se suspendieron 9,5 g. de 3-diazoacetil-6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona (6) en 500 ml. de  
metanol y la suspensión se agitó vigorosamente y reflu-  
15 jó. Se suspendieron 2 g. de benzoato de plata en 20 ml.  
de metanol y se agregaron a la mezcla reaccionante an-  
terior en porciones de 2 ml. en un período de 50 minu-  
tos. La mezcla reaccionante se reflujoó por 15 horas,  
enfrió y el disolvente se eliminó con una bomba y ense-  
20 guida se cromatografió el residuo sobre 400 g. de gel  
de sílice obteniéndose 7 g. de 6,11-dihidrodibenzo-  
(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de metilo (7) teniendo  
un punto de fusión (éter) de 100-101°C.

25 Similarmente, empleando otros alcoholes al-  
quílicos, conteniendo de 2 a 12 átomos de carbono, en  
lugar de metanol, en el procedimiento de este ejemplo  
se obtiene, por ejemplo, 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona-3-acetato de etilo,

30 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato  
de propilo,

1           6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de isopropilo,

6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de hexilo,

5           6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de nonilo,

6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de dodecilo y similares.

EJEMPLO 8

10           Siete gramos de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de metilo (7) se agitaron con 200 ml. de metanol y se le agregó una solución de 2 g. de hidróxido de potasio en 5 ml. de agua. Después de 1 hora, la solución se clarificó por filtración y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 3N y diluyó con 400 ml. de agua. El precipitado sólido se filtró, secó en un horno a aproximadamente 80°C y recristalizó de benceno-hexano para dar 5,6 g. del ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8) teniendo un punto de fusión de 154-155°C. Toxicidad oral aguda (LD<sub>50</sub>) 1190 mg/kg.

15           Similarmente se obtiene el ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético empleando, en lugar del 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de metilo, los otros 3-ésteres obtenidos en el Ejemplo 7, por ejemplo,

20           6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de etilo,

25           6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de propilo,

30

1           6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de isopropilo,

          6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de hexilo,

5           6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de nonilo,

          6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de dodecilo y similares.

EJEMPLO 9

10           Una solución de 2,5 g. de cloruro de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-carbonilo (5) en 30 ml. de cloruro de metileno se agregó a una solución de diazoetano (preparada a partir de 20 g. de N-etil. N-nitrosourea) en 150 ml de éter a -20°C. La mezcla reaccionante se dejó calentar a la temperatura ambiente y la mayor parte del disolvente se arrastró con una corriente de nitrógeno seguida de filtración para dar 1,5 g. de

15           3-(d-diazopropionil)-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona (9) teniendo un punto de fusión de 127°C, con descomposición.

20

EJEMPLO 10

          Se agregó una suspensión de 1,1 g. de 3-(d-diazopropionil)-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona (9) en 3 ml. de colidina a una mezcla de 5 ml. de alcohol bencílico y 5 ml. de colidina mantenida a 170-175°C. Después de 5 minutos la mezcla reaccionante se enfrió y los disolventes se destilaron al vacío, enseguida se cromatografió el residuo sobre gel de sílice para dar 1,0 g. de (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionato de bencilo (10), un

25

30

1 aceite incoloro; IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1735, 1640, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;  
RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  1,50 (3H, d), 3,66 (1H, q), 4,0 (2H, s),  
5,07 (2H, s), 7,0 - 7,6 (6H, m), 8,10 ppm (1H, dd);  
MS: 388 ( $\text{M}^+$ ).

5 EJEMPLO 11

Se trató 1,0 g. de (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-  
(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionato de bencilo (10)  
en 25 ml. de metanol con 0,3 g. de hidróxido de potasio  
en 2 ml. de agua. Después de 1 hora, la mezcla reaccionan  
te se vertió en 25 ml. de ácido clorhídrico 3N y 100 ml.  
10 de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de  
etilo y la fase orgánica se extrajo con solución acuosa  
de carbonato de sodio al 10%. La fase acuosa básica se  
acidificó con ácido clorhídrico 3N y el ácido precipita-  
do (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)  
15 propiónico, se extrajo con éter. La fase etérea se eva-  
poró después de secar sobre sulfato de magnesio para dar  
un aceite que se disolvió en 5 ml. de benceno. La solu-  
ción de benceno se trató con 0,5 g. de dicitclo-hexilami-  
na y la solución se dejó cristalizar durante la noche,  
20 seguido de secado para dar 640 mg. del (dl)-2-(6,11-dihí-  
drodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionato de dicit-  
clohexilamonio (11) teniendo un punto de fusión de 163-  
165°C.

25 EJEMPLO 12

Se disolvieron 640 mg. de (dl)-2-(6,11-dihidro  
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionato de dicit-  
clohexilamonio (11) en 10 ml. de cloruro de metileno y  
la solución se agitó durante 15 minutos con un exceso  
30 de monohidrato de sulfato ácido de sodio (1,0 g.). La

1 mezcla reaccionante se filtró y el disolvente se elimi-  
nó al vacío. El residuo se extrajo con éter. La evapo-  
ración del extracto etéreo produjo un aceite que por se-  
cado al alto vacío (0,1 mm) dió 300 mg. del ácido (dl)-  
5 2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)pro-  
piónico (12), como una espuma, teniendo un  
IR: ) KBr. 3700-2500, 1710, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: )  $\text{CDCl}_3$  1,47  
max. TMS  
(3H, d), 3,68 (1H, q), 4,00 (2H, s), 7,0 - 8,0 (6H, m),  
8,10 ppm (1H, d); MS: 298 ( $\text{M}^+$ ).

10 El (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-  
11-ona-3-il) propionato de dicitclohexilamonio (11) se  
obtuvo en varios pasos de acuerdo con el procedimiento  
descrito en el Ejemplo 11. Los productos obtenidos de  
estos pasos se combinaron y trataron de acuerdo con el  
15 procedimiento del Ejemplo 12 para dar una espuma que  
se cristalizó de éter dietílico-hexano (2:1) para dar  
el ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-  
ona-3-il) propiónico (12), teniendo un punto de fusión  
de 113 $^{\circ}$ -115 $^{\circ}$ C e iguales IR, RMN y MS a las establecidas  
20 anteriormente en este Ejemplo 12.

#### EJEMPLO 12 A

A 4,0 g. de hidruro de sodio (100%) en 600 ml.  
de N,N-dimetilacetamida, bajo una atmósfera de nitróge-  
no, se le agregaron 41 g. de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
25 tiepin-11-ona-3-acetato de metilo (13, R'=metilo), pro-  
duciéndose un color rojo intenso. La mezcla se agitó  
a temperatura ambiente durante la noche, seguido de una  
rápida adición de 20,0 g. de yoduro de metilo. La mezcla  
reaccionante así obtenida, la cual cambió de rojo a ver-  
30 de-azulado, se agitó a temperatura ambiente durante

1 15-20 minutos, vertió y agitó con una mezcla de 6 litros  
de solución saturada de cloruro de sodio, 600 ml. de  
agua y 2 litros de acetato de etilo. Las fases se de-  
5 ron separar y la capa orgánica se lavó sucesivamente con  
tres porciones de 300 ml. de solución saturada de cloruro  
de sodio. La solución saturada de cloruro de sodio de  
los lavados se extrajo sucesivamente con tres porciones  
de 300 ml. de acetato de etilo. Los extractos de ace-  
tato de etilo se combinaron, secaron sobre sulfato de  
10 sodio y evaporaron hasta la sequedad al vacío para dar  
46,0 g. de un residuo amarillo obscuro comprendiendo  
el (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-  
il) propionato de metilo (14 R'=metilo), que se combi-  
15 nó con 25,0 g. de material similar obtenido previamen-  
te, usando el mismo procedimiento de alquilación. Los  
residuos combinados (71,0 g.) se percolaron sobre 1 ki-  
lo de gel de sílice seguido de elución con cloruro de  
metileno y finalmente con acetato de etilo-cloruro de  
metileno (2:98). Las fracciones eluidas que, por cro-  
20 matografía en placa delgada, mostraron predominantemen-  
te la presencia del producto  $\alpha$ -metilado, se combinaron  
y evaporaron hasta la sequedad para dar 62,0 g. de un  
polvo amarillo pálido más puro comprendiendo (dl)-2-  
(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)-propio-  
25 nato de metilo (14, R'=metilo), (una muestra de (dl)-2-  
(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propio-  
nato de metilo (14, R'=metilo), obtenido por el mismo  
procedimiento, después de cristalización de éter dietí-  
lico, tuvo las constantes físicas siguientes: punto de  
30 fusión 62,0 - 62,5 °C;

1 IR:  $\int_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3700-2500, 1740, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  1,47  
5 (3H, d), 3,65 (3H, s), 3,68 (1H, q), 4,02 (2H, s), 7,0-8,0  
10 (6H, m), 8,21 ppm (1H, d); MS: 312 ( $\text{M}^+$ ), el cual se di-  
solvió en una mezcla de 1600 ml. de tetrahidrofurano y  
800 ml. de agua. A la solución así obtenida se le agre-  
garon 180 ml. de hidróxido de sodio 1N y la mezcla reac-  
cionante se agitó por 3 horas, seguido de eliminación  
del tetrahidrofurano al vacío y dilución con 3 litros de  
agua. La solución básica diluída se extrajo con dos por-  
ciones de 600 ml. de acetato de etilo, seguido de acidifi-  
cación de la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N. La  
solución acuosa acidificada se extrajo varias veces con  
cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de meti-  
leno se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio y eva-  
poraron hasta la sequedad para dar un residuo que se di-  
solvió en 250 ml. de éter dietílico y se dejó cristalizar.  
Los cristales finos blancos que se formaron se filtra-  
ron, lavaron con éter dietílico enfriado en hielo y se-  
caron para dar 40,0 g. del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodi-  
benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (12), te-  
niendo un punto de fusión de 114,5-115,5°C (no corregi-  
do), IR:  $\int_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3700-2500, 1710, 1655  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  3  
1,47 (3H, d), 3,68 (1H, q), 4,00 (2H, s), 7,0-8,0 (6H, m),  
8,12 ppm (1H, d); MS: 298 ( $\text{M}^+$ ).

25 Empleado en forma similar otros 3-ésteres del  
ácido 6,11-dihidrodi-benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético,  
v.g.

6,11-dihidrodi-benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de  
etilo.

30 6,11-dihidrodi-benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de

propilo,

6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de isoamilo,

6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de hexilo,

6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de nonilo,

6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de dodecilo y similares;

en lugar de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de metilo se produce el ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)propiónico.

EJEMPLO 12 B

(a) Se disolvieron 5,0 g. del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)propiónico (12) en 50 ml. de benceno conteniendo 5 ml. de cloruro de tionilo y tres gotas de dimetilformamida y se agitó la mezcla durante 1 1/2 horas. La mezcla reaccionante se evaporó para dar un residuo aceitoso que se disolvió en 50 ml. de benceno seco y se reevaporó para dar un residuo aceitoso comprendiendo el cloruro de (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)propionilo. Este residuo aceitoso se disolvió en 250 ml. de acetonitrilo y se le agregaron 10 ml. de (1)-1-feniletilamina y 6,5 ml. de trietilamina. Después de agitar por 2 horas la mezcla reaccionante se agregó a 750 ml. de agua y extrajo con 400 ml. de acetato de etilo. El extracto orgánico así obtenido se lavó con 400 ml. de ácido clorhídrico 2N, secó y evaporó para dar un residuo que se cromatografió sobre 400 g. de gel de sílice,

1 eluyendo con benceno-acetato de etilo (10:1) para obtener primeramente 3,3 g. de la menos polar (1)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionil  
5 (1)-1-feniletilamida, que después de recristalización de acetato de etilo-hexano (1:2) tuvo un punto de fusión de 162-163°C y una  $[\alpha]_D + 16,4^\circ$  (10 mg/ml., cloroformo); y en segundo lugar 2,8 g. de la más polar (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionil  
10 (1)-1-feniletilamida, que después de cristalización de acetato de etilo-hexano (1:2), tuvo un punto de fusión de 170-171°C y una  $[\alpha]_D -1,4^\circ$  (10mg/ml., cloroformo).

15 (b) Una mezcla de 3,0 g. de (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionil (1)-1-feniletilamida en 93 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 62 ml. de ácido acético se calentó por 8 horas a 87°C. La mezcla se enfrió, vertió en agua y extrajo con 250 ml. de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y extrajo con 250 ml. de carbonato de sodio acuoso 0,5 molar. La solución de acetato de etilo restante después de la extracción de carbonato de sodio acuoso se secó y evaporó para dar 1,06 g. de feniletilamida de partida no cambiada. El extracto de carbonato de sodio acuoso se acidificó con 500 ml. de ácido clorhídrico 2N y extrajo con 350 ml. de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó y evaporó para dar 1,34 g. de un residuo comprendiendo el ácido  
20 2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico. Los 1,06 g. de la feniletilamida de partida recuperada se disolvieron en 45 ml. de ácido clorhídrico  
25  
30

concentrado y 30 ml. de ácido acético y se calentó por 14 horas a 85°C trabajándolo después como se describió anteriormente para dar 0,86 g. de un residuo comprendiendo el ácido 2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-ticipin-11-ona-3-11) propiónico que se combinó con los 1,34 g. obtenidos anteriormente. Los residuos de ácido combinados (2,2 g.) se disolvieron en 10 ml. de isopropanol y se agregaron 0,95 g. de l-anfetamina. La solución se enfrió a -10°C y dejó por cuatro horas y filtró para dar 2,69 g. de un residuo que se agitó con 100 ml. de ácido clorhídrico 2N y 100 ml. de acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó para dar 1,90 g. de un residuo que se disolvió en 9 ml. de isopropanol seguido de la adición de 0,86 g. de l-anfetamina. La solución se enfrió a -10°C y dejó por dos horas, seguido de filtración para dar 2,53 g. de un residuo que se agitó con 100 ml. de ácido clorhídrico 2N y 100 ml. de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio y evaporó para dar 1,80 g. de un residuo que se disolvió en 8 ml. de isopropanol seguido de la adición de 0,86 g. de l-anfetamina. La solución se enfrió a -10°C y dejó por dos horas, seguido de filtración para dar 2,46 g. de un residuo que se agitó con 100 ml. de ácido clorhídrico 2N y 100 ml. de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio y evaporó para dar 1,75 g. de un residuo que se disolvió en 7 ml. de isopropanol, seguido de la adición de 0,83 g. de l-anfetamina. La solución se disolvió a -10°C y dejó por 16 horas seguido de

1

5

10

15

20

25

30

1 filtración para dar 2,40 g. de un residuo que se agitó  
con 100 ml. de ácido clorhídrico y 100 ml. de acetato  
de etilo. La fase orgánica separada se lavó, secó so-  
bre sulfato de magnesio y evaporó para dar 1,647 g. del  
5 ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-  
3-il) propiónico [isómero ácido-(d) (12)], como una  
goma, teniendo una  $[d]_D + 37,22$  (5 mg./ml., cloroformo);  
RMN:  $\int_{TMS}^{CDCl_3}$  3 1,48 (3H, d), 3,68 (1H, q), 4,02  
(2H, s), 7,0-7,6 (6H, m), 8,15 ppm. (1H, d); MS: 298  
10 ( $M^+$ ) 265, 253.

(c) Se disolvieron 2,64 g. de (1)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionil (1)-  
1-feniletilamida en 21 ml. de ácido acético y 111 ml.  
de anhídrido acético y a la solución enfriada a 0°C se  
15 le agregaron 9,25 g. de nitrito de sodio en cuatro por-  
ciones, durante 1 hora. La mezcla se agitó a 0°C por  
5 horas y después a temperatura ambiente por 17 horas.  
Se agregaron 250 ml. de agua y 100 ml. de acetato de  
etilo y la mezcla se agitó vigorosamente por 1 1/2 horas,  
20 seguido de dilución con 500 ml. de agua y extracción  
con 400 ml. de acetato de etilo. El extracto orgánico  
se lavó, secó sobre sulfato de magnesio, evaporó y el  
residuo obtenido se reflujo por 1 hora en 50 ml. de  
benceno. La solución bencénica se enfrió, lavó con 100  
25 ml. de carbonato de potasio acuoso 0,5 molar, secó sobre  
sulfato de magnesio y evaporó. El residuo así obtenido  
se cromatografió en 100 g. de gel de sílice, eluyendo  
con benceno, para dar 0,75 g. de 1-feniletanol éster del  
ácido (1)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-  
3-il) propiónico como un aceite; RMN:  $\int_{TMS}^{CDCl_3}$  3 1,29-1,52

1 (6H, m), 3,68 (1H, q), 4,02 (2H, s), 7,0-7,6 (11H, m),  
8,16 ppm (1H, m). Se agitaron 0,74 g. del 1-feniletan-  
5 nol éster en 10 ml. de benceno y 10 ml. de ácido tri-  
fluoroacético durante 2 horas seguido de la adición de  
200 ml. de agua y extracción con 200 ml. de acetato de  
etilo. El extracto orgánico se lavó, secó sobre sulfato  
de magnesio y evaporó para dar 0,51 g. del ácido (1)-  
2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) pro-  
10 piónico [isómero ácido-(1)-(12) ] como una goma, tenien-  
do una  $[\alpha]_D -37,82$  (5 mg./ml. cloroformo) y los mismos RMN  
y MS establecidos para el correspondiente compuesto-(d)  
[isómero ácido-(d) (12) ] en la parte (b) de este ejem-  
plo.

EJEMPLO 13

15 Se disolvieron 250 mg. del ácido 6,11-dihidro-  
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8) en 30 ml. de  
alcohol isoamílico y la solución se saturó con cloruro  
de hidrógeno. Después de 90 minutos, el alcohol en ex-  
ceso se destiló al vacío y el residuo se purificó por  
20 cromatografía preparativa en placa delgada [gel de síli-  
ce; acetato de etilo-hexano (1:9) ] para dar 171 mg. de  
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de  
isoamilo, que después de cristalización de cloruro de  
metileno-hexano tuvo un punto de fusión de 91-92°C.

25 Asimismo otros ésteres, v.g., de metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, hexilo, nonilo, dodecilo y simila-  
res, del ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-  
3-acético (8), se obtienen empleando otros alcoholes, v.g.  
metílico, etílico, propílico, isopropílico, hexílico,  
30 nonílico, dodecílico, etc., en lugar de alcohol isoa-

mílico.

EJEMPLO 14

Se disolvieron 150 mg. del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (12) en 5 ml. de metanol y la solución se saturó con cloruro de hidrógeno. Después de 24 horas, el exceso de alcohol se destiló al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyente, acetato de etilo: hexano (1:8)] para dar 120 mg. del (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)-propionato de metilo, un aceite, teniendo un UV:  $\lambda$  <sup>dioxano</sup> max. 250, 350 nm ( $\epsilon$  21.200, 2950); IR:  $\nu$  <sup>CHCl<sub>3</sub></sup> max 1740, 1645, 1600 cm<sup>-1</sup>; RMN:  $\delta$  <sup>CDCl<sub>3</sub></sup> TMS 1,48 (3H, d), 3,60 (3H, s), 4,0 (2H, s), 7,0-7,6 (6H, m), 8,1 0 ppm (1H, dd).

Similarmente, empleando el isómero ácido-(d)- (12), el ácido-(d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico o el correspondiente isómero ácido-(l) (12), en lugar de la mezcla (dl), se produce el éster metílico del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico o el correspondiente éster metílico del isómero ácido-(l)-(12), respectivamente.

EJEMPLO 15

Se disolvieron 300 mg. del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (12) en 5 ml. de alcohol isoamílico y la solución se saturó con cloruro de hidrógeno. Después de 24 horas, el exceso de alcohol se destiló al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina para dar 350 mg. del (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionato de isoamilo, un aceite, teniendo un UV:  $\lambda$  <sup>CH<sub>3</sub>OH</sup> max. 245,

1 350 nm ( $\epsilon$  19.700, 2240); IR:  $\left. \begin{array}{l} \text{CHCl}_3 \\ \text{max.} \end{array} \right\} 3 \text{ 1730, 1650, 1600}$   
 $\text{cm}^{-1}$ ; RMN:  $\left\{ \begin{array}{l} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{array} \right. 3 \text{ 0,80 (6H, d), 1,45 (6H, d + m),}$   
3,70(2H, m), 4,0 (2H, s), 7,0-7,6 (6H, m), 8,1 ppm  
(1H, dd).

5 Asimismo, otros ésteres, v.g., de etilo, propilo, isopropilo, hexilo, nonilo, dodecilo, etc., del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (12), se obtienen empleando otros alcoholes, v.g., etílico, propílico, isopropílico, hexílico, nonílico, dodecílico, etc., en lugar del alcohol isoamílico.

10 Similarmente, usando el isómero ácido-(d)-(12), ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico o el correspondiente isómero ácido-(l)-(12), en lugar de la mezcla-(dl), con el alcohol apropiado se obtienen los ésteres de isoamilo, etilo, propilo, isopropilo, hexilo, nonilo; dodecilo, etc. del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico o los correspondientes ésteres del isómero ácido-(l)-(12), respectivamente.

20 EJEMPLO 16

25 Trescientos miligramos del ácido 6,11-dihidrodibenzo (b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8) en 5 ml. de metanol, se titularon con hidróxido de potasio metanólico 1N para dar un color naranja débil. El color desapareció por la adición de 3 mg. de ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético sólido. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 2 ml. de metanol, seguido de precipitación con éter para dar 335 mg. de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-

30

1 11-ona-3-acetato de potasio crudo que, después de cris-  
talización de isopropanol, tuvo un punto de fusión de  
206-208°C (descomposición).

5 Asimismo otras sales, v.g., de amonio y sodio,  
del ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-  
acético (8) se preparan usando hidróxido de amonio e hi-  
dróxido de sodio en lugar de hidróxido de potasio.

EJEMPLO 17

10 Una solución de 150 mg. del ácido (dl)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (12)  
en un mililitro de metanol se tituló con hidróxido de po-  
tasio metanólico 1N para dar un color naranja débil. Se  
agregó una pequeña cantidad de ácido (dl)-2-(6,11-dihidro-  
15 dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico sólido para  
decolorar la solución. El disolvente se evaporó y se  
agregaron 5 ml. de tolueno. La solución de tolueno así  
obtenida se evaporó hasta la sequedad para dar un sólido,  
el cual se secó a 100°C al vacío para dar 158 mg. de (dl)-  
2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)-propio-  
20 nato de potasio, suavizándose a 120°C y teniendo un punto  
de fusión de 145-155°C. Este sólido por exposición al  
aire húmedo fundió y resolidificó para dar 175 mg. del  
dihidrato de (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-  
11-ona-3-il) propionato de potasio, teniendo un punto de  
25 fusión de 88-90°C.

30 Asimismo otras sales, v.g., de amonio y sodio  
del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-  
ona-3-il) propiónico (12) se preparan empleando, por  
ejemplo, hidróxido de amonio e hidróxido de sodio en lu-  
gar de hidróxido de potasio.

1 Similarmente, empleando el isómero ácido-(d)-  
(12), ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-  
ona-3-il)-propiónico, o el correspondiente isómero ácido-  
5 (1)-(12), en lugar de la mezcla (dl); con el hidróxido  
apropiado, se obtienen las sales de potasio, amonio y so-  
dio del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-  
11-ona-3-il) propiónico, o las correspondientes sales del  
isómero ácido-(1)-(12), respectivamente.

EJEMPLO 18

10 Se disolvieron 300 mg. del ácido 6,11-dihidro-  
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8) en un exceso  
de hidróxido de sodio acuoso 1N, y la solución resultan-  
te se reguló con 0,3 g. de cloruro de amonio. Esta so-  
lución reguladora se agregó a una solución de 200 mg. de  
15 carbonato de calcio en ácido clorhídrico acuoso 1N. El  
precipitado que se formó se filtró, lavó consecutivamente  
con agua, dimetoxietano y éter para dar 180 mg. de 6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de calcio  
teniendo un punto de fusión de 220-225°C (descomposición),  
20 se suaviza >205°C).

Asimismo se prepara el 6,11-dihidrodibenzo-  
(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de magnesio empleando car-  
bonato de magnesio en lugar de carbonato de calcio.

EJEMPLO 19

25 Una solución de 175 mg. de ácido (dl)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (12)  
en 5 ml. de metanol se tituló con hidróxido de potasio  
metanólico 1N para dar un color naranja débil, seguido  
de desaparición del color por la adición de 3 mg. de áci-  
do (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)

30

1 propiónico sólido, dando una solución que contiene el  
(dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)  
5 propionato de potasio. Una solución de 40 mg. de car-  
bonato de calcio disueltos en la mínima cantidad de áci-  
do clorhídrico 1N necesaria para efectuar la solución  
del carbonato de calcio, se reguló con 100 mg. de cloruro  
de amonio sólido, seguido de la adición de 5 ml. de agua.  
La solución reguladora así obtenida se agregó entonces  
10 a la solución del (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona-3-il) propionato de potasio para dar un  
precipitado. El precipitado se colectó, lavó con agua  
y secó a temperatura ambiente para dar 160 mg. del (dl)-  
2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propio-  
nato de calcio, suavizándose a 150°C y teniendo un punto  
15 de fusión de 160-165°C.

Asimismo se prepara el (dl)-2-(6,11-dihidrodibi-  
benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionato de magnesio  
usando carbonato de magnesio en lugar de carbonato de  
calcio.

20 Similarmente, empleando el isómero ácido-(d)-  
(12), ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-  
11-ona-3-il)-propiónico, o el correspondiente isómero  
ácido-(1)-(12) en lugar de la mezcla -(dl), con el car-  
bonato apropiado, se obtienen las sales de calcio y mag-  
nesio del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-  
25 11-ona-3-il) propiónico, o las sales correspondientes del  
isómero ácido-(1)-(12), respectivamente.

#### EJEMPLO 20

30 Una solución de 200 mg. del ácido 6,11-dihidro  
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8) en un milí-

1 litro de metanol se tituló con hidróxido de potasio me-  
tanólico 1N a un color naranja débil. Para decolorar la  
solución se agregó una pequeña cantidad del ácido 6,11-  
5 dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético sólido.  
El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en  
5 ml. de agua. La solución de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona-3-acetato de potasio acuosa así obtenida,  
se agregó a una solución de 150 mg. de trihidrato de ni-  
trato cúprico en 5 ml. de agua. El precipitado que se  
10 formó se colectó, lavó con agua y secó al aire para dar  
200 mg. de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-  
acetato de cobre, se aglutina a 139-140°C y tiene un  
punto de fusión de 155-160°C.

EJEMPLO 21

15 Doscientos miligramos del ácido (dl)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico  
(12) en un mililitro de metanol se tituló con hidróxido  
de potasio metanólico 1N a un color naranja débil. Se  
agregó una pequeña cantidad del ácido (dl)-2-(6,11-dihí-  
20 drodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico sólido  
para decolorar la solución. El disolvente se eliminó  
y el residuo se disolvió en 5 ml. de agua. La solución  
acuosa del (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-  
11-ona-3-il) propionato de potasio así obtenida se agregó  
25 a una solución de 150 mg. de trihidrato de nitrato cú-  
prico en 5 ml. de agua. El precipitado que se formó se  
colectó, lavó con agua y secó al aire para dar 200 mg.  
del (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-  
il) propionato de cobre, aglutinándose a 140°C y tenien-  
30 do un punto de fusión de 160-165°C

1 Similarmente, empleando el isómero ácido-(d)--  
(12) ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-  
ona-3-il)-propiónico, o el correspondiente isómero áci-  
do-(1)-(12), en lugar de la mezcla-(dl) se produce la  
5 sal de cobre del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona-3-il) propiónico o la correspondiente sal  
de cobre del isómero ácido-(1)-(12), respectivamente.

EJEMPLO 22.

10 Una solución de 200 mg. del ácido 6,11-dihid-  
rodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8) en 15 ml.  
de benceno caliente se trató con 60 mg. de isopropila-  
mina. La solución se dejó enfriar a la temperatura am-  
biente y el producto se filtró, lavó con éter y secó pa-  
ra dar 217 mg. del 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-  
ona-3-acetato de isopropilamonio, teniendo un punto de  
15 fusión de 147-148°C.

Asimismo otras sales, v.g., sales de aminas,  
tales como dietilamina, etanolamina, piperidina, trome-  
tamina, colina y cafeína, del ácido 6,11-dihidrodibenzo-  
20 (b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8), se preparan emplean-  
do cada una de las aminas respectivas en lugar de la  
isopropilamina.

EJEMPLO 23

25 Se trataron 193 mg. del ácido (dl)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico  
(12) en 10 ml. de benceno, con 60 mg. de piperidina.  
La solución obtenida se dejó reposar durante 1 hora y  
el material cristalino que se formó se filtró, lavó con  
éter y secó al aire para dar 183 mg. del (dl)-2-(6,11-  
30 dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propionato

1 de piperidinio, una muestra del cual, seguido de recristalización de benceno, tuvo un punto de fusión de 140-141°C.

5 Asimismo otras sales, v.g., sales de aminas, v.g., isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, colina y cafeína, del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo- (b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico se preparan usando cada una de las aminas respectivas en lugar de la piperidina.

10 Similarmente usando el isómero ácido-(d)-(12), ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo- (b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico, o el correspondiente isómero ácido-(l)-(12), en lugar de la mezcla-(dl) con la amina apropiada, se producen las sales de aminas, v.g., piperidina, isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, colina y cafeína del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo- (b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico, o las correspondientes sales de aminas del isómero ácido-(l)-(12), respectivamente.

20 EJEMPLO 24

25 Un gramo del 6,11-dihidrodibenzo- (b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de potasio se disolvió en 50 ml. de agua y la solución se acidificó con 20 ml. de ácido clorhídrico acuoso 3N. La mezcla reaccionante se extrajo dos veces con acetato de etilo (porciones de 25 ml.) y los extractos se combinaron, lavaron con 50 ml. de agua y secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó de benceno para dar el ácido 6,11-dihidrodibenzo- (b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético (8).

30

1                    Similarmente, otras sales, v.g., de sodio,  
amonio, calcio, aminos, etc., del ácido 6,11-dihidro-  
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético se convierten  
5                    al ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-  
acético.

                  En forma semejante, usando las sales v.g.,  
de potasio, sodio, amonio, calcio, amina. etc., del  
ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-  
ona-3-il) propiónico, ácido (d)-2-(6,11-dihidrodiben-  
10                    zo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico y las sales  
correspondientes del isómero ácido-(1), respectiva-  
mente, se produce el ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-  
(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico, ácido (d)-2-  
(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) pro-  
15                    piónico y su correspondiente isómero ácido-(1), respec-  
tivamente.

EJEMPLO 25

                  Un gramo del 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tie-  
pin-11-ona-3-acetato de metilo (7) se disolvió en 500  
20                    ml. de tolueno conteniendo 5 g. de n-octanol y 0,5 g.  
de ácido p-toluen-sulfónico. La mezcla reaccionante  
se calentó en una atmósfera de nitrógeno y se destila-  
ron lentamente un total de 350 ml. de tolueno, durante  
un período de 5 horas. La mezcla reaccionante se en-  
25                    frió y concentró a aproximadamente 10 ml. por evapora-  
ción bajo presión reducida. El residuo se cromatogra-  
fió entonces sobre 200 g. de gel de sílice eluyendo con  
hexano-acetato de etilo (1:8) para dar el 6,11-dihidro-  
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de octilo.

30                    Similarmente, otros ésteres inferiores (v.g.,

1 el éster propílico) del ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona-3-acético, se pueden transesterificar a un  
éster superior (v.g., éster decílico) del ácido 6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético.

5 En forma semejante ésteres inferiores (v.g.,  
el éster metílico) del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodiben-  
zo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico, ácido (d)-2-  
10 (6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propi-  
ónico o los ésteres inferiores del isómero ácido-(1) co-  
respondientes se convierten a los ésteres superiores  
(v.g., éster octanílico) del ácido (dl)-2-(6,11-dihidro  
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico, ácido  
(d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)  
15 propiónico o los correspondientes ésteres de su isóme-  
ro ácido-(1), respectivamente.

EJEMPLO 26

Se refluxaron 500 mg. del 6,11-dihidrodiben-  
zo(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetato de dodecilo con 250 ml.  
de etanol absoluto conteniendo 10 mg. de cianuro de so-  
20 dio por 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mez-  
cla reaccionante se enfrió y evaporó bajo presión redu-  
cida para dar un residuo que se cromatografió sobre  
100 g. de gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de  
etilo (1:8) para dar el 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tie-  
25 pin-11-ona-3-acetato de etilo.

Similarmente, otros ésteres superiores (v.g.,  
el éster nonílico) del ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona-3-acético se pueden trans-esterificar a  
un éster inferior (v.g., el éster hexílico) del ácido  
30 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético.

1 En forma semejante, ésteres superiores (v.g.,  
el éster dodecílico) del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodi-  
benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico se convier-  
5 ten a los ésteres inferiores (v.g., el éster etílico)  
del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodi-benzo-(b.e.)-tiepin-11-  
ona-3-il) propiónico.

EJEMPLO 27

10 Se reflujaaron, bajo nitrógeno, 0,05 g. del  
ácido (1)-2-(6,11-dihidrodi-benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-  
3.il) propiónico [isómero ácido-(1)-(12)] en 6 ml. de  
agua conteniendo 0,07 g. de hidróxido de sodio durante  
7 horas. La solución de la reacción se enfrió, acidi-  
15 ficó con 5 ml. de ácido clorhídrico 2N y extrajo con  
15 ml. de acetato de etilo. El extracto se lavó con  
15 ml. de agua, secó con sulfato de magnesio y evapo-  
ró para dar 0,041 g. del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodi-  
benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico (12), una  
goma, teniendo una  $[\alpha]_D^{20} = 80 \pm 1,0^{\circ}$  (5 mg./ml. cloro-  
20 formo; RMN:  $\int_{TMS}^{CDCl_3}$  3 1,47 (3H, d), 3,70 (1H, g), 7,0-  
7,6 (6H, m), 8,13 ppm (1H, d); MS 298 ( $M^+$ ) 265, 253.

EJEMPLO 28

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
ácido 6,11-dihidrodi-benzo-	150
(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético	
25 almidón de maíz	40
sucrosa	200

Los ingredientes anteriores se mezclan com-  
pletamente y presionan en tabletas ranuradas.

---

EJEMPLO 29

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodi-	25
benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-	
3-il) propiónico	
Almidón de maíz	100
lactosa	393
estearato de magnesio	2

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas ranuradas.

Se emplearon 12,5 mg. del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico en lugar de los 25 mg. del compuesto (dl) de la composición anterior.

EJEMPLO 30

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-	150
tiepin-11-ona-3-acetato de	
potasio	
lactosa	190

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en una cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 31

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-	150
tiepin-11-ona-3-acetato de	
calcio	
lactosa	182
estearato de magnesio	8

Los ingredientes anteriores se mezclan e in-

1 producen en una cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 32

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- 5 tiepin-11-ona-3-acetato de isopropilamonio	150
almidón de maíz	100
lactosa	370
estearato de magnesio	2

10 Los ingredientes anteriores se mezclan íntima-  
mente y presionan en tabletas ranuradas.

EJEMPLO 33

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- 15 tiepin-11-ona-3-acetato de metilo	25
lactosa	225

20 Los ingredientes anteriores se mezclan e in-  
troducen en una cápsula de gelatina dura No. 1.

EJEMPLO 34

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
ácido 6,11-dihidrodibenzo- 25 (b.e.)-tiepin-11-ona-3-acé- tico	150
sucrosa	245

Los ingredientes anteriores se mezclan com-  
pletamente y procesan en tabletas de una ranura, admi-  
nistrándose una tableta cada tres o cuatro horas.

EJEMPLO 35

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
---------------------	-----------------------------------

1	6,11-dihidrodi(benzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-3-acetato de isoamilo	200
	almidón de maíz	100
5	lactosa	368
	estearato de magnesio	2

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas de una ranura.

EJEMPLO 36

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodi- benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3- 11)propiónico	25
	lactosa	225
15	dextrosa	10

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en una cápsula de gelatina dura.

Los 12,5 mg. del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodi-benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-11) propiónico se sustituyen por 25 mg. del compuesto-(dl) de la composición anterior.

EJEMPLO 37

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	6,11-dihidrodi(benzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-5-acetato de metilo	150
	lactosa	99

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en una cápsula de gelatina dura.

30

EJEMPLO 38

1

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-3-acetato de isoamilo	200
lactosa	135
estearato de magnesio	5

5

Los ingredientes anteriores se mezclan y presionan en tabletas individuales.

10

EJEMPLO 39

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-3-acetato de calcio	150
almidon de maiz (pasta)	50
estearato de magnesio	0,8
lactosa	a 500

15

Los ingredientes anteriores se mezclan completamente y presionan en tabletas de una ranura.

20

EJEMPLO 40

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-3-acetato de potasio	125
almidón de maíz	38
estearato de magnesio	0,76
polivinilpirrolidona	17
lactosa	a 380

25

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas ranuradas.

30

1

EJEMPLO 41

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-3-acetato de isopropilamonio	250
almidón de maíz	38
lactosa	a 380

Los ingredientes anteriores se mezclan e in-  
troducen en una cápsula de gelatina dura.

10

EJEMPLO 42

15

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs</u>
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-3-acetato de isoamilo	300
lactosa	72
estearato de magnesio	8

Los ingredientes anteriores se mezclan e in-  
troducen en una cápsula de gelatina dura.

20

EJEMPLO 43

Se produce una preparación inyectable regula-  
da a un pH de 8,5 teniendo la composición siguiente:

25

ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- tiepin-11-ona-3-il)propiónico	0,2 g.
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> regulador (solución 0,4 M)	2 ml
KOH (1N)	8,6 ml
agua (estéril)	a 20 ml.

30

Se emplean 0,1 g. del ácido (d)-2-(6,11-  
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico  
en lugar de 0,2 g. del compuesto (dl) de la compo-  
sición anterior.

EJEMPLO 44

Se prepara un supositorio de un total de 2,8 g. teniendo la composición siguiente:

ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- 25 mg.

tiepin-11-ona-3-il) propiónico

Witepsol H-15

(triglicéridos de ácidos vegetales

grasos saturados; un producto de Ri

ches-Nelson, Inc., Nueva York, N.Y.) balance

Se emplean 12,5 mg. del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico en lugar de los 25 mg. del compuesto (dl) de la composición anterior.

EJEMPLO 45

Se prepara una suspensión oral para uso pediátrico que tiene la composición siguiente:

ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)- 0,25 g.

tiepin-11-ona-3-il) propiónico

ácido fumárico 0,5 g.

cloruro de sodio 2,0 g.

metilparaben 0,1 g.

azúcar granulada 25,5 g.

sorbitol (solución al 70%) 12,85 g.

Veegum K (Vanderbilt Co.) 1,0 g.

sabor 0,035 ml

color 0,5 mg.

agua destilada a 100 ml.

Se emplean 0,125 g. del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico en lugar de 0,25 g. del compuesto-(dl) de la composición

1 anterior.

EJEMPLOS 46-47

Se prepara un material en polvo para uso veterinario teniendo las composiciones siguientes:

	<u>Ej. 46</u>	<u>Ej. 47</u>
ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-		
(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico	0,2 g.	0,4 g.
sucrosa.	5,7 g.	3,7 g.
10 polivinilpirrolidona	0,3 g.	0,3 g.

Se emplean 0,1 g. del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico en lugar de 0,2 g. del compuesto (dl) de la composición del Ejemplo 46.

15 Se emplean 0,2 g. del ácido (d)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico en lugar de 0,4 g. del compuesto (dl) de la composición del Ejemplo 47.

EJEMPLO 48

20 Se prepara un supositorio de un total de 2,8 g. teniendo la composición siguiente:

ácido 6,11-dihidrodibenzo. (b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético	275 mg.
Witepsol H-15	balance

25 EJEMPLO 49

Se llevaron a cabo varias pruebas que se evaluaron simultáneamente.

(a) fenilbutazona,

30 (b) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-2-acético.

1 (c) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-oxepin-11-ona-3-acético, y

(d) ácido 6,11-dihidrodibenzo.(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acético,

5 para la actividad antiinflamatoria por vía oral, utilizando la prueba de inflamación en la pata de la rata inducida por la carragenina siguiendo el método de Winter et al., Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 111, páginas 544-547 (1962), como sigue:

10 Materiales y métodos- Se usan ratas hembras pesando 80-90 g. Los materiales de prueba se dan a la hora 0 por vía oral forzada en 1 ml. de vehículo acuoso. A la hora 1 se inyecta, en la pata trasera derecha, 0,05 ml. de una solución al 1% (en NaCl al 0,9%) de carragenina. Esta inyección causa una inflamación de la pata. Las ratas se sacrifican a la hora 4, en dicho tiempo se quitan ambas patas y se pesan separadamente.

15 Final de la prueba: El % del incremento en la medida de la pata se calcula como sigue:

$$\frac{\text{Peso de Pata Derecha} - \text{Peso de Pata Izquierda}}{\text{Peso de Pata Izquierda}} \times 100$$

20 Los datos obtenidos, de varias pruebas que se llevaron a cabo para evaluar simultáneamente los compuestos, se analizaron de acuerdo con los procedimientos estadísticos standard y los resultados de dichos análisis fueron como sigue:

TABLA I

25 Actividad antiinflamatoria por vía oral de los compuestos (b), (c), y (d) en relación con la fenilbutazona,

30

1

compuesto (a)

Compuestos	Actividad Anti-inflamatoria
------------	-----------------------------

- |   |      |
|---|------|
| (a) fenilbutazona   | 1    |
| 5 (b) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-<br>tiepin-11-ona-2-acético  | 0,25 |
| (c) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-<br>oxepin-11-ona-3-acético    | 12   |
| 10 (d) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-<br>tiepin-11-ona-3-acético | 54   |

TABLA II

Actividad anti-inflamatoria por vía oral del compuesto

(d) comparado directamente con el compuesto (b)

15

Compuesto	Actividad anti-inflamatoria
-----------	-----------------------------

- |  |     |
|--|-----|
| (b) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-<br>tiepin-11-ona-2-acético | 1   |
| (d) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-<br>tiepin-11-ona-3-acético | 190 |

20

TABLA III

Actividad anti-inflamatoria por vía oral del compuesto

(d) comparado directamente con el compuesto (c)

25

Compuesto	Actividad anti-inflamatoria
-----------	-----------------------------

- |  |     |
|--|-----|
| (c) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-<br>oxepin-11-ona-3-acético | 1   |
| (d) ácido 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-<br>tiepin-11-ona-3-acético | 3,4 |

30

EJEMPLO 50

Se llevaron a cabo varias pruebas que se eva-

1 luaron simultáneamente,

(a) fenilbutazona,

(b) ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
5 tiepin-11-ona-2-il) propiónico, y

(c) ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-  
tiepin-11-ona-3-il) propiónico,

para la actividad anti-inflamatoria por vía oral, utili-  
zando la prueba de inflamación en la pata de la rata, in-  
ducida por la carragenina siguiendo el método de Winter  
10 et al.; Proceeding of the Society for Experimental Bio-  
logy and Medicine, Vol. 111, páginas 544-547 (1962), co-  
mo sigue:

15 Materiales y métodos - Se usan ratas hembras pesando  
80-90 g. Los materiales de prueba se dan a la hora 0  
por vía oral forzada en 1 ml. de vehículo acuoso. A la  
hora 1 se inyecta, en la pata trasera derecha, 0,05 ml.  
de una solución al 1% (en NaCl al 0,9%) de carragenina.  
Esta inyección causa una inflamación de la pata. Las  
20 ratas se sacrifican a la hora 4, en dicho tiempo se qui-  
tan ambas patas y se pesan separadamente.

Final de la prueba: El % del incremento en la  
medida de la pata se calcula como sigue:

$$\frac{\text{Peso de Pata Derecha} - \text{Peso de Pata Izquierda}}{\text{Peso de Pata Izquierda}} \times 100$$

25 Los datos obtenidos, de varias pruebas que se  
llevaron a cabo para evaluar simultáneamente los compues-  
tos, se analizaron de acuerdo con los procedimientos es-  
tadísticos estandar y los resultados de dichos análi-  
sis fueron como sigue:

30

TABLA I

1

Actividad anti-inflamatoria por vía oral de los compuestos (b) y (c) en relación con la fenilbutazona, compuesto (a)

5

Compuesto	Actividad anti-inflamatoria
(a) fenilbutazona	1
(b) ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-2-il) propiónico	1,3
(c) ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico	130

10

TABLA II

Actividad anti-inflamatoria por vía oral del compuesto

(c) comparado directamente con el compuesto (b)

15

Compuesto	Actividad anti-inflamatoria
(b) ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-2-il) propiónico	1
(c) ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il) propiónico	64

20

Aún cuando la presente invención ha sido descrita con referencia a representaciones específicas de la misma, debe ser evidente para aquellos peritos en esta materia que pueden hacerse varios cambios y pueden ser sustituidos los equivalentes sin apartarse de la intención verdadera y campo de la misma. Además, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material o composición de sustancias, proceso, paso o pasos de proceso o bien el presente objetivo a la intención de esta invención sin apartarse de sus instrucciones esenciales.

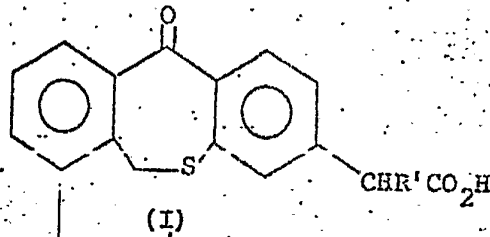
25

30

1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

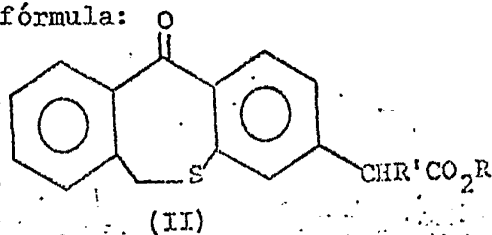
REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la producción de nue-  
vos compuestos de 6,11-dihidrodibenzo [b.e.] tiepin-11-ona  
de fórmula general:



15 en donde R' es hidrógeno o metilo, incluyendo independien-  
temente los isómeros (dl), (d), y (l) en donde R' es metilo,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

18 caracterizado dicho procedimiento porque se hidroliza con  
una base, un éster de fórmula:



25 en donde R' es hidrógeno o metilo y R es un grupo alquilo  
que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, para obtener el co-  
rrespondiente ácido de fórmula (I) o una sal del mismo, y  
transformar opcionalmente el ácido así obtenido donde R' es  
metilo en los correspondientes isómeros ópticos.

2. El procedimiento según la reivindicación 1,  
para preparar el ácido 6,11-dihidrodibenzo. [b.e.] tiepin-  
11-ona-3-acético.

3. El procedimiento según la reivindicación 1,  
para preparar el ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo [b.e.]  
tiepin-11-ona-3-il)propiónico.

30

1

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE  
6,--,DIHIDRODIBENZO [B.e.]TIEPIN-11-ONA.

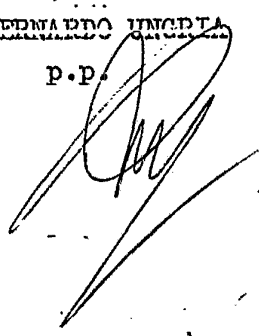
5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la Presente memoria descriptiva que consta de sesenta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 febrero 1.976.

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

*Bo*

30