

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	447120	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		17 ABR. 1976	

(RAN 4008/257-001)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
4605/73	30 Marzo 1973	SUIZA
448/74	14 Enero 1974	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	424.751

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DIBENZO [b,f] TIEPINA" como divisional de la patente de invención nº 424.751

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Max Gerecke - Jean-Pierre Kaplan - Emilio Kyburz

73 TITULAR (ES)

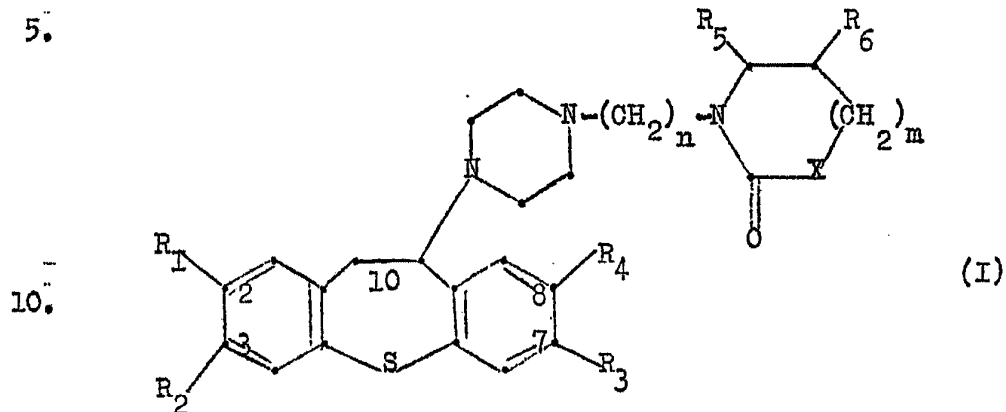
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de dibenzo[b,f]tio-  
pina de la fórmula general



en la que uno de los dos símbolos

15.  $R_1$  y  $R_2$  o  $R_3$  y  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y  
el otro representa un átomo de cloro o de flúor  
o un grupo de metilo, metoxilo, metiltio,  
dimetilsulfamilo o trifluorometilo,

$n$  representa el número 2 o 3,

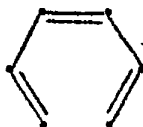
$m$  representa el número cero o 1,

20.  $X$  representa un átomo de azufre o de oxígeno o un  
grupo imino, (alquilo interior)-imino o metileno, y

$R_5$  y  $R_6$  representa cada uno un átomo de hidrógeno o

$R_5$  y  $R_6$  juntos representan la agrupación

25.



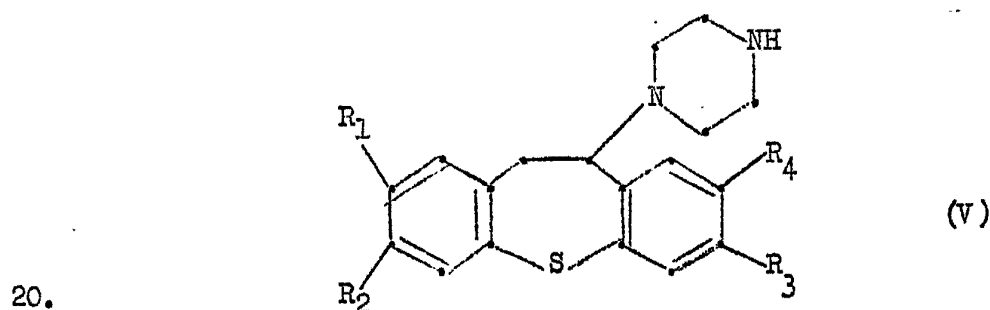
y sus sales.

Según resultará evidente de la definición que precede, las dibenzo[b,f]tiopinas de la fórmula I llevan siempre un substituyente en cada uno de los núcleos aromáticos. Uno de los substituyentes está presente en la posición 2 o 3 y el otro en la posición 7 u 8 de la molécula de la dibenzo[b,f]tiopina.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Se ha descubierto que los derivados de dibenzo [b,f]tiopina proporcionados por este invento (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales) se distinguen por intensas propiedades de amortiguación del sistema nervioso central y neutrolépticas. Una ventaja particular radica en la baja toxicidad de estos compuestos y en que no aparecen, o sólo son ligeros, los efectos secundarios catalépticos. Así pues, estos compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia aguda o crónica y, asimismo, como tranquilizadores. Un grupo preferido de derivados de dibenzo[b,f]tiopina proporcionados por el presente invento comprende aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un grupo metílico y  $R_4$  representa un átomo de cloro o flúor o un grupo metiltio, y sus sales. Asimismo, se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un átomo de cloro y  $R_4$  representa un átomo de flúor, y sus sales. Además, se prefieren también aquellos compuestos de la fórmula I en donde n tiene un valor de 2, m equivale a cero, X representa un átomo de oxígeno o un grupo metilónico y  $R_5$  y  $R_6$  representa, cada uno, un átomo de hidrógeno, y sus sales. Los derivados de dibenzo[b,f]tie-

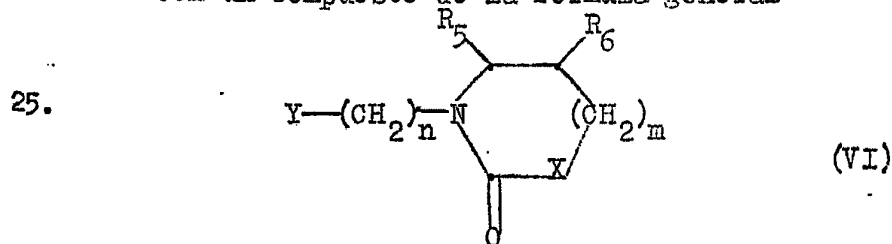
- pina especialmente preferidos de este invento son 1- $\sqrt{2}$ -[4-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\sqrt{2}$ -pirrolidinona, 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\sqrt{2}$ -2-oxazolidinona, 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\sqrt{2}$ -2-oxazolidinona, 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\sqrt{2}$ -2-oxazolidinona y 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-2-metil-8-metil-tio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\sqrt{2}$ -2-oxazolidinona, y sus sales.

- Los derivados dibenzo[b,f]tiepínicos antes citados se preparan según el invento mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

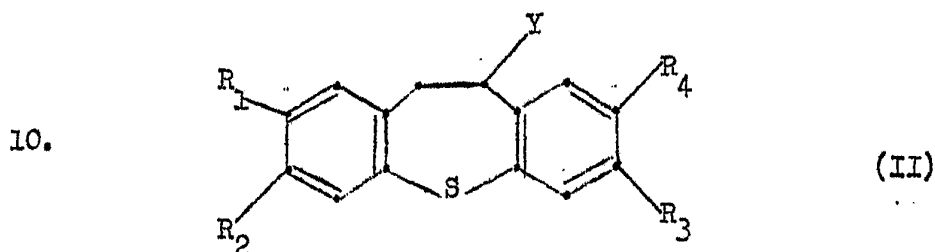
$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



en la que

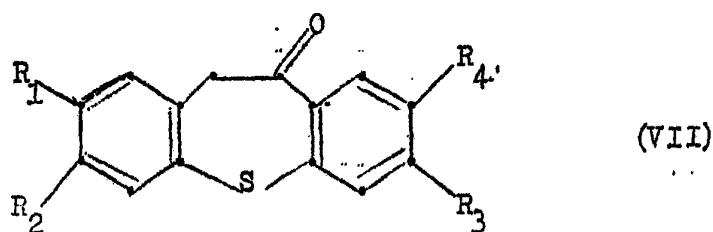
Y, n, m, X, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado antes indicado, y convertir si se desea, un producto obtenido en una sal.

5. Los materiales de partida de la fórmula V pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



en donde

15. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado antes indicado e Y representa un grupo partiente, con una piperacina mono-N-protegida (por ejemplo N-carbeto-  
20. xipiperacina). Se hidroliza a continuación el producto reaccional (por ejemplo utilizando álcali acuoso). Según otro método, se hace reaccionar un compuesto tricíclico de la fórmula general



en la que

25. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado antes indicado; con una piperacina mono-N-protegida (por ejemplo N-carbetoxi-  
piperacina) para obtener un compuesto 10,11-insaturado co-

- respondiente al compuesto de la fórmula V. Por ejemplo, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente ácido fuerte en un disolvente aromático con calentamiento (por ejemplo a una temperatura comprendida entre alrededor de 80°C y 150°C). En calidad de agente ácido puede utilizarse, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o un ácido orgánico fuerte tal como ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico.
5. En calidad de disolvente aromático se utiliza, de preferencia, benceno, tolueno u o-, m- o p-xileno. Durante el calentamiento se forma un azeotropo entre el disolvente y el agua formada en la reacción que puede separarse mediante destilación. El agua formada también puede separarse con la adición de un agente deshidratante tal como, por ejemplo, tetracloruro de titanio. Luego se reduce la enamina resultante conteniendo un grupo N-protector en el doble enlace 10, 11. La reducción se lleva a cabo, de preferencia, mediante tratamiento con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un ácido fuerte. En calidad de borohidruro de metal alcalino se utiliza, de preferencia, borohidruro sódico o potásico, particularmente borohidruro sódico. Sin embargo, también puede utilizarse el borohidruro de litio. El ácido fuerte puede ser no solo un ácido orgánico sino también un ácido inorgánico. El ácido orgánico puede ser un ácido mono o dicarboxílico inferior, de cadena lineal o ramificada, conteniendo 4 átomos de carbono a lo sumo, que puede estar halo-sustituido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido oxálico y
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- similares. Se prefieren el ácido acético y el ácido oxálico. El ácido inorgánico puede ser, en particular, ácido sulfúrico, un ácido hidrohálico, especialmente ácido clorhídrico y similares. Un ácido inorgánico preferido es el
5. ácido sulfúrico concentrado. Debido a que las enaminas son inestables en presencia de agua la reducción se lleva a cabo, convenientemente, en ausencia de agua, utilizándose de conveniencia solamente ácidos anhidros o solo aquellos ácidos en donde, caso de contener cierta cantidad de agua,
10. ésta no es liberada (por ejemplo el ácido sulfúrico concentrado). La reducción con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un ácido fuerte se lleva a cabo, ventajosamente, en un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico de diotilenglicol (diglima) o
15. dimetoxietano y a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla. La reducción de la enamina puede llevarse a cabo también según otros métodos; por ejemplo, mediante tratamiento con ácido fórmico o zinc y ácido acético glacial.
20. Estos métodos de reducción se llevan a cabo también a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla, de preferencia a la temperatura de reflujo.

- Después de la reducción se hidroliza el grupo
25. N-protector (por ejemplo utilizando álcali acuoso); de este modo se obtiene un compuesto de partida de la fórmula V.

El grupo partiente indicado con Y en los materiales de pre-partida de la fórmula II es, de preferencia, halógeno o un grupo sulfoniloilico substituido por alquilo o

arilo. Los grupos de alquilo o arilo presentes en el grupo partiente indicado con Y son, de preferencia, grupos de alquilo inferior, especialmente el grupo metílico, o grupos de arilo inferior, especialmente el grupo fenílico o p-tolílico. Un átomo de halógeno indicado con Y es, de preferencia, un átomo de cloro o de bromo.

- 5.

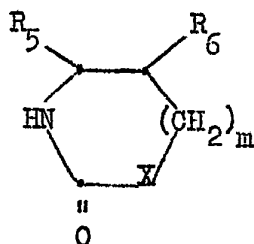
El grupo partiente indicado con Y en los materiales de pre-partida de la fórmula II puede introducirse, por ejemplo, del modo siguiente:

10. Y = halógeno: Se hace reaccionar un compuesto 10-hidroxílico correspondiente con un haluro apropiado (por ejemplo, cloruro de tionilo o bromuro de tionilo) o con un halohidrato en presencia de un agente aceptor de agua, tal como cloruro de hidrógeno y cloruro de calcio.

15. Y = sulfoxilo substituido por alquilo o arilo; Se hace reaccionar un compuesto de 10-hidroxilo correspondiente con un haluro de ácido sulfónico substituido por alquilo o arilo (por ejemplo el cloruro).

20. Los grupos partientes indicados con Y en los materiales de partida de la fórmula VI son del mismo tipo que en el caso de los materiales de pre-partida de la fórmula II. Los materiales de partida de la fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, convirtiendo primero una lactama de la fórmula general

- 25.



(X)

en la que

$m$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $X$  tienen el significado indicado  
antes,

5. en una sal de metal alcalino correspondiente (por ejemplo, la sal sódica). Esta conversión puede llevarse a cabo, por ejemplo, tratando una lactama de la fórmula  $X$  con un metal, alcalino, un hidruro de metal alcalino o una amida de metal alcalino en un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno o tolueno) o dimetilformamida. A continuación
10. se trata la sal de metal alcalino resultante con óxido de etileno u óxido de propileno y se hace reaccionar el compuesto de  $N$ -hidroxietilo o  $N$ -hidroxipropilo con un agente halogenante (por ejemplo cloruro de tionilo) o con un haluro de ácido sulfónico substituido por alquilo o arilo (por ejemplo el cloruro) para obtener un material de partida
15. de la fórmula  $VI$ .

- Los materiales de partida de la fórmula  $VI$ , en donde  $Y$  representa un átomo de cloro, pueden prepararse también haciendo reaccionar 1-bromo-2-cloroetano o 1-bromo-3-cloropropeno con una sal de metal alcalino antes citada de una lactama de la fórmula  $I$ .
- 20.

- La reacción de un material de partida de la fórmula  $V$  con un compuesto de la fórmula  $VI$  se realiza convenientemente en un disolvente orgánico inerte; por ejemplo, en un hidrocarburo aromático (como benceno o tolueno), un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloroformo), un éter (por ejemplo, dicxano o dimetoxietano), un alcohol inferior (como metanol o etanol), una cetona (como acetona o metil-etil-cetona) dimetilformamida o sulfóxido de dimeti-
- 25.

10. Se prefiere proceder a la reacción en presencia de un agente aceptor de ácido; por ejemplo, en presencia de un carbonato de metal alcalino (como el carbonato sódico o el potásico) o en presencia de una base orgánica inerte (como la trietilamina). Puede utilizarse un exceso de la base y servir así como el agente aceptor de ácido de la fórmula V. La temperatura con que se lleva a cabo la reacción se halla preferentemente en el intervalo entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

15. Las bases de la fórmula I forman sales tanto con los ácidos inorgánicos como con los orgánicos; por ejemplo, con ácidos halohídricos (como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico), con otros ácidos minerales (como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico o el ácido nítrico) y asimismo con ácidos orgánicos como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido canfosulfónico, el ácido metan- ó etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido mandélico, etc. Sales preferidas son los halohidratos (en particular, los clorhidratos, los maleatos y los metansulfonatos. Las sales de adición de ácido se preparan preferentemente en un disolvente apropiado (como etanol, acetona o acetonitrilo), por tratamiento de la base libre con el ácido no acuoso respectivo. Según la relación molar entre la base libre y la sal, se obtiene (a causa de los dos átomos de nitrógeno del radical piperacínico) una sal con uno o dos moles de ácido por mol de base (sal simple o doble). Al elaborar una sal doble se obtiene, según la so-
- 20.
- 25.

lubilidad de la sal simple o doble en el disolvente utilizado, la sal doble o simple respectiva.

5. Las bases de la fórmula I son en parte sustancias cristalinas, sólidas, de solubilidad relativamente buena en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, hidrocarburos clorados (como cloroformo o cloruro de metileno) o en alcoholes (como metanol o etanol) y relativamente insolubles en agua.

10. Las sales de adición de ácido de las bases de la fórmula I son sustancias cristalinas, sólidas. Tienen buena solubilidad en el sulfóxido de dimetilo, en la dimetilformamida y en los alcoholes (como metanol o etanol) y en parte también en el cloroformo, el cloruro de metileno y el agua. Son relativamente insolubles en benceno, éter y éter de petróleo.

15. Una acción cataléptica ("rigidez de cera", o sea mantenimiento anormalmente prolongado de una posición forzada del cuerpo) se considera en los compuestos de acción amortiguadora del sistema nervioso central y neuroléptica como un efecto secundario perturbador y producido por neurotransornos motores. Los derivados de dibenzo[b,f]tiepina conformes a este invento tienen la ventaja de carecer de este efecto secundario perturbador o presentarlo sólo en grado muy pequeño. Para demostrar este punto, se administraron a ratas por vía intraperitoneal, derivados de dibenzo[b,f]tiepina representativos. Los derivados ensayados fueron:

25.

Derivado A: Maleato de 1- $\sqrt{2}$ -[4-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil-2-pirrolidinona.

Derivado B: Maleato de 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-7-fluor-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]-tiopin-10-il)-1-piperacinil]-etil-2-oxazolidinona.

5. Derivado C: 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]-tiopin-10-il)-1-piperacinil]-etil-2-oxazolidinona.

Derivado D: Maleato de 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacinil]-etil-2-oxazolidinona.

10. Derivado E: Maleato de 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-2-metil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacinil]-etil-2-oxazolidinona.

15. Para substancia de comparación se recurrió a la cloropromacina, un agente reconocido como amortiguador del sistema nervioso central y neuroléptico.

20. Se consideraron catalépticos los animales cuando las extremidades homolaterales permanecieron en posición cruzada por diez segundos a lo menos. El número de los animales catalépticos se anotó cada 30 minutos durante 6 horas. La DE 50 es la dosis con la que el 50% de los animales muestra catalepsia

25.

Derivado	DE 50 mg/kg
A	>100
B	>100
C	75
D	45
E	45
Cloropromacina	6

La tabla que precede evidencia que con A hasta E no existe efecto cataléptico o solo un efecto cataléptico ligero, al contrario que con la cloropromacina.

5. Por otra parte, los productos A hasta E son mucho menos tóxicos que la cloropromacina, como demuestran las cifras que siguen relativas a la toxicidad aguda en el ratón. Estas cifras corresponden a un período de acción de los productos de 24 horas:

10.

Derivado	ID 50 mg/kg D.O.
A	3750
B	900
C	1875
D	450
E	3750
Cloropromacina	200

15.

20.

Para demostrar las propiedades neurolépticas y amortiguadoras del sistema nervioso central de los derivados de dibenzo[b,f]tiopina, se sometieron representantes típicos de ellos a las pruebas siguientes:

I. Prueba de la varilla giratoria.

25.

En la prueba de la varilla giratoria se prueba la capacidad de los ratones para efectuar un esfuerzo motor coordinado. Después de administrarlos por vía peroral la substancia en examen, se colocan los ratones sobre una varilla horizontal en rotación lenta y se mide el tiempo hasta que caen. La DE 50 es la dosis que reduce el tiempo de

sostenimiento en el 50% respecto al tiempo de sostenimiento antes de la administración de la sustancia en examen.

Resultado:

5.

Derivado	DE 50 mg/kg
A	7,3
C	2,1
D	1,0

10.

Cloropromacina	5,0
----------------	-----

Los derivados C y D resultan en esta prueba claramente superiores a la cloropromacina, mientras que el A casi llega al nivel de la cloropromacina.

15. II. Determinación del ácido homovainillínico.

Se inyecta la sustancia de ensayo a las ratas dos horas antes de sacrificarlas.

20. De la capa sobrenadante del homogenato del cerebro en acetato de butilo se retira el ácido homovainillínico, que luego se extrae en una solución acuosa y se oxida con ferricianuro potásico para formar un dímero fluorescente. Del incremento de concentración de ácido homovainillínico (HVA) se puede concluir que la sustancia de ensayo actúa como la cloropromacina, es decir, aumenta el turnover de la dopamina en los ganglios basales. El título de ácido homovainillínico en las ratas no tratadas se establece arbitrariamente en el 100 %.

25.

Derivado	Dosis mg/kg p.o.	Aumento del HVA, %
A	50	295
B	50	270
C	50	235
D	45	300
E	50	255
Cloropromacina	20	320

5.

En esta prueba, los derivados A y B manifiestan una acción que viene a ser casi igual a la de la cloropromacina.

10.

### III. Prueba del "pole climbing".

Esta prueba informa de las reacciones en el comportamiento de las ratas. Para ella se adiestran ratas a que eviten, trepando por una pértiga vertical que se halla en la cámara de experimentación, el estímulo eléctrico (estímulo incondicionado) que se emite por la rejilla del fondo algunos segundos después de una señal acústica (estímulo condicionado).

15.

La inhibición de la reacción condicionada se determina por medio del parámetro DE 50 (mg/kg p.o.) y la inhibición de la reacción incondicionada se determina por medio del parámetro DE 10 (mg/kg p.o.).

20.

El parámetro DE 50 (inhibición de la reacción condicionada) da una medida de la intensidad de acción neuroléptica de la sustancia de ensayo. El cociente DE 10 (inhibición de la reacción incondicionada) / DE 50 (inhibición de

25.

la reacción condicionada) da una medida de la calidad de acción de la substancia de ensayo, ya que el aumento del cociente traduce una mayor selectividad de la acción neuroléptica (menor acción secundaria neutotóxica).

5.

Derivado	DE 50 (inhibición de la reacción condicionada) mg/kg p.o.	Cociente DE 10 (inhibición de la reacción incondicionada) / DE 50 (inhibición de la reacción condicionada)
C	14	23
D	17	7,6
E	25	12
Cloropromacina	11,8	2,5

10.

15.

Aunque la intensidad de la acción neutoléptica en el caso de C, D y E es algo más baja que la de la cloropromacina, la calidad (selectividad) de la acción neuroléptica de C, D y E es muy superior a la de la cloropromacina.

20.

Los derivados de dibenzo[b,f]tiepina de este invento pueden hallar empleo como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los productos, en mezcla con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral (por ejemplo, oral), o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábiga, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en

25.

forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Eventualmente están esterilizados y/o contienen coadyuvantes, como agentes de conservación, de estabilización, de humectación o de emulsión, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener además otras materias de utilidad terapéutica.

Las formas convenientes de dosificación farmacéutica contienen aproximadamente de 1 a 200 mg de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales. Las gamas convenientes de dosificación para la vía oral se hallan entre 0,1 mg/kg aproximadamente por día y 7,5 mg/kg aproximadamente por día. Las gamas convenientes de dosificación para la vía parenteral se hallan entre 0,01 mg/kg aproximadamente por día y 0,75 mg/kg aproximadamente por día. No obstante, estas gamas pueden ampliarse en ambos sentidos según las necesidades individuales y el criterio del facultativo.

Los ejemplos que siguen, ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

Se calientan durante 12 horas, en condiciones de reflujo 11 g de 1-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo [b,f]tiepín-10,11)-piperacina junto con 15,5 g de carbonato potásico 0,5 g de yoduro sódico, 11 g de N-(beta-cloroetil)-pirrolidinona y 150 cc de tolueno. Se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida, se distribuye el residuo entre agua y éter, se seca la fase etérea sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 1- $\frac{1}{2}$ -[4-(8-cloro-10,11-dihidro-

-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil]-2-pirrolidinona, que funde a 163°-164°C. El maleato funde a 179°-180°C.

5. La 1-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina empleada como material de partida puede prepararse como sigue:

10. A 50°, se disuelven en agua 426 g de hidróxido potásico y se trata la solución con 276 g de 4-cloro-(tiofenol). Al cabo de 15 min. se añaden 11 g de polvo de cobre y 500 g de ácido 2-yodo-5-metil-benzoico y se calienta a continuación la mezcla durante 7 horas en condiciones de reflujo. Se filtra en caliente la mezcla, se ajusta el filtrado a 15° y con ácido clorhídrico concentrado, a un pH de 3 y se le diluye con agua. El ácido 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-benzoico resultante, es separado por filtración. El producto está constituido por cristales de color amarillo-ocre, que funde a 159°-165°C.

15. Se calientan durante 24 h. en condiciones de reflujo 583 g del ácido 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-benzoico, 3,8 litros de metanol absoluto y 250 cc de ácido sulfúrico al 96%. A continuación se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida, se la vierte en solución acuosa de bicarbonato sódico, enfriada con hielo, y se la extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene éster metílico del ácido 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-benzoico, en forma de un cristalizado pardo.

20. 502 g del éster metílico de ácido 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-benzoico en 4 litros de tetrahidrofu-

- reno absoluto se tratan a gotas, en condiciones de reflujo y en el curso de 30 min., con una solución al 70% de dihidro-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminato sódico en benceno. Después de 3 h. de agitación, se enfría la mezcla reaccional hasta 4°C y se la trata con 1,5 litros de benceno. Se hidroliza la mezcla con 1 litro de ácido clorhídrico acuoso 2 N y el precipitado resultante se disuelve por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca y se la evapora. Se obtiene así alcohol 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-bencílico, en forma de un aceite pardorrojizo.
- 5.
- 10.

- 446 g del alcohol 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-bencílico en 1 litro de benceno se tratan a gotas con 400 g de cloruro de tionilo y a continuación se calientan en condiciones de reflujo. Evaporando bajo presión reducida la mezcla reaccional, se obtiene cloruro de 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-bencilo, en forma de un aceite pardorrojizo.
- 15.

- Se calientan durante 17 h. en condiciones de reflujo 480 g del cloruro de 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-bencílico, 132 g de cianuro potásico, 170 cc de agua y 700 cc de etanol. A continuación se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida, se la diluye con agua y se la extrae con éter. Se lava con agua el extracto etéreo, se le seca y se le evapora. El residuo, bruto y obscuro, se cromatografía con benceno sobre 1,5 kg de dióxido de silice. Las fracciones más puras se concentran conjuntamente hasta 1 litro aproximadamente, se diluye con 1 litro de hexano y se cristalizan a 0°C. Se obtiene 6-[(4'-cloro-fe-
- 20.
- 25.

nil)-tio]-3-metil-fenil-acetonitrilo, en forma de cristales pardos, que funden a 81°-83°C.

5. 374 g del 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-etil-fenil-acetonitrilo en 900 cc de etanol se calientan durante 15 horas en condiciones de reflujo junto con 306 g de hidróxido potásico en 400 cc de agua. Se evapora hasta sequedad la mezcla reaccional, bajo presión reducida, se la recoge en agua y se la extrae con éter. A continuación se trata la solución acuosa con 500 cc de ácido clorhídrico concentrado, mientras se enfría con hielo, y luego se la extrae con éter. Se seca el extracto etéreo y se evapora. Recristalizando en benceno-hexano (2:5) el residuo sólido, se obtiene ácido 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-fenil-acético, de punto de fusión 107°-109°C.
10. Se tratan a 120° con 29,2 g del ácido 6-[(4'-cloro-fenil)-tio]-3-metil-fenil-acético 286 g de ácido polifosfórico al 81-84% y se agita por 15 minutos. Se vierte sobre agua con hielo la solución reaccional caliente y se la extrae con una mezcla de éter y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica, consecutivamente, con agua, con solución acuosa de bicarbonato sódico y con solución acuosa de sal común, se la seca y se la evapora. Se obtiene así 8-cloro-2-metil-dibenzo[b,f]ticipin-10-(11H)-ona bruta, que después de la recristalización en benceno-hexano funde a
15. 123-129°C.
20. 111,4 g de la 8-cloro-2-metil-dibenzo[b,f]ticipin-10(11H)-ona en 1 litro de benceno absoluto se tratan durante una hora, a 20-25° y junto con 268 cc de carbeto-xipiperacina, con una solución de 65 cc de tetracloruro de
- 25.

5. titanio en 500 cc de benceno absoluto. A continuación se calienta la mezcla reaccional durante 20 horas, en condiciones de reflujo. Agitándola enérgicamente, se la vierte en una mezcla de 500 cc de solución acuosa de bicarbonato sódico, saturada, y 700 cc de agua y a continuación se filtra y finalmente se lava con cloroformo. Después de equilibrar ambas fases, se seca la fase orgánica y se evapora. Se obtiene 1-carboetoxi-4-(8-cloro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, en forma de un aceite viscoso de color pardo oscuro.

10. 41,5 g de la 1-carboetoxi-4-(8-cloro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina se tratan, en 1 litro de diglima (éter dimetilico de dietilenglicol) absoluta, con 26,5 g de borohidruro sódico y se agitan a 25°C durante 30 minutos. Luego se trata a gotas la mezcla reaccional con una solución de 138,6 g de ácido oxálico en 800 cc de diglima, a 20°C-30°C y en el curso de 45 minutos. Se mantiene la mezcla reaccional a 100°C durante 15 horas y se evapora todo bajo presión reducida. El residuo se suspende en 1 litro de hidróxido sódico acuoso 2 N y se extrae con benceno. Lavando con agua el extracto bencénico, secándolo y evaporándolo, se obtiene 1-carboetoxi-4-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, en forma de un aceite pardorrojizo, cuyos espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo concuerdan con la estructura apuntada.

20. 95 g de la 1-carboetoxi-4-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina se agitan en un baño de 160°C junto con 1000 cc de etilenglicol, 77 g

de hidróxido potásico y 10 cc de agua, durante 6 horas. Se vierte la mezcla reaccional en agua con hielo y se le extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene 1-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, en forma de un aceite viscoso, parácorrojizo. Después de la recristalización en acetona-éter de petróleo, se obtiene el producto en forma de cristales que funden a 125°-127°C.

5.

EJEMPLO 2

10.

De la misma manera que se ha expuesto en el Ejemplo 1, a partir de 1-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina y N-(beta-cloroetil)-oxazolidinona se obtiene 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini1]-etil $\sqrt{2}$ -oxazolidinona, que después de la recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo funde a 184°-186°C. El maltrato, después de la recristalización en metanol/éter, funde a 174°-175°C.

15.

EJEMPLO 3

20.

Se tratan con 20,4 g de N-(beta-cloroetil)-oxazolidinona 19 g de 1-(2-cloro-8-fluor-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina junto con 15 g de carbonato potásico pulverizado, 0,3 g de yoduro potásico y 150 cc de tolueno y se calienta todo en condiciones de reflujo durante 20 horas. Luego se vierte en agua la mezcla reaccional y se la diluye con benceno. Se lava la fase orgánica consecutivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico, saturada, y con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la evapora bajo presión reducida. La 3- $\sqrt{2}$ -[4-

25.

-(2-cloro-8-fluor-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-  
-11)-1-piperacínil]-etil/2-oxazolidinona bruta que se  
obtiene es transformada, por reacción con ácido maleico,  
en el maleato respectivo, que funde a 164<sup>o</sup>-166<sup>o</sup>C.

5. La 1-(2-cloro-8-fluor-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-11)-piperacina empleada como material de partida puede prepararse así:
- Se trata con 122 g de 4-fluor-(tiofenol) una solución de 214 g de hidróxido potásico en 2 litros de agua, en atmósfera de nitrógeno y a 50<sup>o</sup>, y se agita por 15 minutos. Después de añadir 3,0 g de cobre en polvo y 2,69 g de ácido 5-cloro-2-yodo-benzoico, se calienta la mezcla reaccional en condiciones de reflujo durante 7 horas todavía. Se filtra el conjunto en caliente y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado que se obtiene se separa por filtración, se lava hasta neutralidad con agua y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene ácido 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-benzoico, de punto de fusión 176<sup>o</sup>-177<sup>o</sup>C.
- 10.
- 15.
20. 264 g del ácido 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-benzoico en 2 litros de tetrahidrofurano absoluto se tratan a gotas, en atmósfera de nitrógeno y en condiciones de reflujo, con 450 cc de una solución al 70% de dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminato sódico en benceno y a continuación se prosigue la ebullición por 30 minutos en condiciones de reflujo. Después del enfriamiento hasta 10<sup>o</sup>C, se acidifica la mezcla reaccional con 1 litro de ácido clorhídrico 3 N, se trata con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica consecutivamente
- 25.

5. con agua, con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y otra vez con agua, hasta reacción neutra, se la seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se obtiene alcohol 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencílico, en forma de un aceite pardo.

10. Se disuelven en 800 cc de benceno absoluto 244 g del alcohol 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencílico y se pone la solución a temperatura de reflujo. Luego se la trata a gotas con 97,5 cc de cloruro de tionilo, en el curso de 40 minutos, y se la sigue hirviendo por 30 minutos más. Se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida, se trata el residuo tres veces con benceno y se evapora. Se obtiene cloruro de 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencílico, en forma de un aceite pardo.

15. Con 255 g del cloruro de 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencílico en 400 cc de etanol se tratan 81 g de cianuro potásico en 160 cc de agua y se calienta la mezcla durante 9 horas en condiciones de reflujo. Se evapora el etanol bajo presión reducida, se diluye con agua el residuo y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-acetonitrilo, en forma de un aceite pardo oscuro.

25. Se calientan durante 18 horas en condiciones de reflujo 234 g del 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-acetonitrilo, 500 cc de etanol, 254 g de hidróxido potásico y 500 cc de agua. Se evapora el etanol bajo presión reducida, se disuelve en agua el residuo y se extraen con éter las porciones neutras. Luego se acidifica con ácido

clorhídrico concentrado la solución acuosa y se la extrae con benceno. La fase bencénica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene ácido 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-fenilacético bruto, en forma de un aceite pardo oscuro. Después de la recristalización en benceno/hexano, se obtiene el producto en forma de cristales fundentes a 93°C.

5. Se calientan a 120°C en atmósfera de nitrógeno 990 g de ácido polifosfórico, se tratan rápidamente con 99 g de ácido 3-cloro-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-acético y se agitan durante 5 minutos a 120°C. Después de añadir fragmentos de hielo, se extrae el conjunto con cloroformo. Se lava la fase orgánica consecutivamente con agua, con hidróxido sódico acuoso y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora. Se obtiene 2-cloro-8-fluoro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, que funde a 132°C.

10. 60 g de la 2-cloro-8-fluoro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona se suspenden en 330 cc de etanol y se trata la suspensión con 13,9 g de borohidruro sódico. Se agita la mezcla reaccional por una hora a la temperatura del ambiente y a continuación se la trata con agua y se la extrae con éter. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtiene 2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-11, que funde a 90°C.

15. 58,3 g del 2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol, 300 cc de benceno y 21 g de cloruro de calcio finamente pulverizado se saturan a 15°C y en el curso de 2 horas con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se separa

por filtración el precipitado resultante, se le lava con benceno y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 2,10-dicloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, en forma de cristales blancos, que funden a 84-85°C.

5. 24 g de la 2,10-dicloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina en 80 cc de cloroformo se calientan durante 20 horas, en condiciones de reflujo, con 38,4 g de 1-carboetoxi-piperacina. Se vierte la mezcla reaccional en agua con hielo y se extrae con cloroformo. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 1-carboetoxi-4-(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina bruta, oleosa.

10. 24,5 g de la 1-carboetoxi-4-(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, 350 cc de etilenglicol, 19 g de hidróxido potásico y 1,5 cc de agua se calientan a 160° durante una hora. Se vierte la mezcla reaccional en agua y se la extrae con cloroformo. Luego se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 1-(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, en forma de un aceite espeso.

#### EJEMPLO 4

25. De la manera expuesta en el Ejemplo 3, a partir de 1-(2-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina y N-(beta-cloroetil)-oxazolidinona, se obtiene 3-(2-[4-(2-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]etil]-2-oxazolidinona, cuyo maleato, después de la recristalización en etanol/éter,

funde a 172<sup>o</sup>-174<sup>o</sup>C.

- La 1-(2-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-piperacina empleada como material de partida puede prepararse, partiendo de ácido 5-cloro-2-yodo-benzoico y 3-fluoro-tiofenol, de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 3. Como productos intermedios se obtienen.
5. el ácido 3-cloro-6-[(3'-fluoro-fenil)-tio]-benzoico, de punto de fusión 171<sup>o</sup>-173<sup>o</sup>C.
10. el alcohol 3-cloro-6-[(3'-fluoro-fenil)-tio]-bencílico, (aceite pardo),  
el cloruro de 3-cloro-6-[(3'-fluoro-fenil)-tio]-bencilo (aceite pardo),  
el 3-cloro-6-[(3'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-aceto-nitrilo
15. el ácido 3-cloro-6-[(3'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-acético, de punto de fusión 124-126<sup>o</sup>C después de la recristalización en acetona/hexano,  
la 2-cloro-7-fluoro-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, de punto de fusión 117,5<sup>o</sup>-118,5<sup>o</sup>C.
20. el 2-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]-tiepin-10-ol, de punto de fusión 98-99<sup>o</sup>C,  
la 2,10-dicloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, de punto de fusión 119-120<sup>o</sup>C, y  
la 1-carboetoxi-4-(2-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, de punto de fusión 117<sup>o</sup>-118<sup>o</sup>C.
- 25.

La 1-(2-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-piperacina resultante constituye un aceite que puede pasar, sin más purificación, a la cla-

boración ulterior.

EJEMPLO 5

5. So calientan en condiciones de reflujo durante 17 horas 11 g de 1-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-piperacina junto con 15 g de carbonato potásico, 0,5 g de yoduro sódico, 11 g de N-(beta-cloroetil)-2-pirrolidinona y 100 cc de tolueno. Luego se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida, se distribuye el residuo entre agua y éter, se seca la fase etérea
10. sobre sulfato sódico y se la evapora. El residuo resultante se cromatografía con cloroformo sobre óxido de aluminio, y la 1- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-piperacina]etil-2-pirrolidinona así obtenida se convierte, por reacción con cloruro de hidrógeno, en el diclorhidrato correspondiente. Este diclorhidrato funde a 202°C.
- 15.

La 1-[10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-piperacina empleada como material de partida puede prepararse así:

20. Se calienta durante 20 horas en condiciones de reflujo 24 g de 10-cloro-10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiopina en 100 cc de cloroformo con 55 cc de 1-carboetoxi-piperacina. Se vierte en agua con hielo la mezcla reaccional y se la extrae con cloroformo. Se seca la
25. fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene 1-carboetoxi-4-[10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiopin-10-il]-piperacina bruta. Se calienta a 160°C durante dos horas 61 g de la 1-carboetoxi-4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-diben-

- zo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, 600 cc de etilenglicol, 25 g de hidróxido potásico y 2,7 cc. de agua. Se vierte en agua la mezcla reaccional y se la extrae con benceno. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de magnesio, y se la evapora bajo presión reducida. Resulta 1-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina.

EJEMPLO 6

10. De la manera expuesta en el Ejemplo 5, a partir de 1-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina y 1-(2-cloroetil)-3-metil-2-imidazolidinona se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil-3-metil-2-imidazolidinona, cuyo diclorhidrato funde a 191°C.

15.

EJEMPLO 7

20. De la manera indicada en el Ejemplo 5, a partir de 1-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina y N-(2-cloroetil)-2-bencimidazolidinona se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil-2-bencimidazolidinona, cuyo diclorhidrato funde a 250°C.

EJEMPLO 8

25. De la manera que se expone en el Ejemplo 5, a partir de 1-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina y clorhidrato de N-(2-cloroetil)-2-piperidinona se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil-2-piperidinona, cuyo diclorhidrato funde a 199°C.

EJEMPLO 9

- De la manera que se ha expuesto en el Ejemplo 5, a partir de 1-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-piperacina y N-(3-cloro-propil)-2-oxazolidinona se obtiene la 3- $\sqrt{3}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l]-propil-2-oxazolidinona, cuyo diclorhidrato funde a 180<sup>o</sup>-181<sup>o</sup>C.

EJEMPLO 10

10. De la manera que se ha expuesto en el Ejemplo 5, a partir de 1-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-piperacina y N-(2-cloro-etil)-2-tiazolidinona se obtiene la 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l]-etil-2-tiazolidinona, cuyo diclorhidrato funde a 211<sup>o</sup>-212<sup>o</sup>C.

EJEMPLO 11

De modo análogo al de los ejemplos precedentes pueden prepararse los compuestos siguientes:

20. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l]-etil-2-oxazolidinona, que funde a 174<sup>o</sup>-175<sup>o</sup>C.

25. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metoxi-8-metiltio-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l]-etil-2-oxazolidinona que, después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo, funde a 98<sup>o</sup>-100<sup>o</sup>C. El diclorhidrato, después de recristalización en etanol, funde a 217<sup>o</sup>-219<sup>o</sup>C.

3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-cloro-10,11-dihidro-3-metoxi-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l]-etil-2-oxazolidinona, que, después de recristalización en acetato de etilo/éter

de petróleo, funde a 182<sup>o</sup>-185<sup>o</sup>C. El dimetansulfonato, después de recristalización en etanol/éter dietílico, funde a 148<sup>o</sup>-150<sup>o</sup>C.

5. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-3-metil-dibenzo-[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil/2-oxazolidinona que funde a 173<sup>o</sup>-175<sup>o</sup>C. El maleato cristaliza en acetona/éter y tiene un punto de fusión de 147<sup>o</sup>-149<sup>o</sup>C.

10. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-10,11-dihidro-8-metiltio-dibenzo-[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil/2-oxazolidinona, que, después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (bajo punto de ebullición, funde a 90-92<sup>o</sup>C. La sal formada con 1,8 moles de cloruro de hidrógeno funde a 203-205<sup>o</sup>C.

15. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-3-metil-8-metiltio-dibenzo-[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil/2-oxazolidinona, que después de recristalización en etanol, funde a 140<sup>o</sup>-143<sup>o</sup>C. El maleato cristaliza en acetona/éter y funde a 151<sup>o</sup>-153<sup>o</sup>C.

20. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-2-metil-8-metiltio-dibenzo-[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil/2-oxazolidinona, que, después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo (bajo punto de ebullición), funde a 122<sup>o</sup>-123<sup>o</sup>C. El maleato cristaliza en acetona/éter y funde a 156<sup>o</sup>-158<sup>o</sup>C. El dimetansulfonato cristaliza en metanol/éter y funde a 211<sup>o</sup>-213<sup>o</sup>C (el compuesto contiene agua al 1,54%).

25. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(3-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil/oxazolidinona; el maleato correspondiente funde a 143<sup>o</sup>-146<sup>o</sup>C.

3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-3-metoxi-dibenzo-

[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona de punto de fusión 177<sup>o</sup>-179<sup>o</sup>C. El maleato correspondiente funde a 212<sup>o</sup>-214<sup>o</sup>C.

5. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(3-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo-  
[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona (punto de fusión 168<sup>o</sup>-170<sup>o</sup>C) que se convierte en el dimetansulfonato (punto de fusión 191<sup>o</sup>-193<sup>o</sup>C) mediante reacción con ácido metansulfónico.

10. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8fluoro-10,11-dihidro-3-trifluorometil-  
dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona (aceite amarillo) que se convierte en el dimetansulfonato (punto de fusión 149<sup>o</sup>-151<sup>o</sup>C) con la adición de ácido metansulfónico.

15. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-10,11-dihidro-7-metil-dibenzo-  
[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona (punto de fusión 161<sup>o</sup>-163<sup>o</sup>C) que se convierte en el dimetansulfonato correspondiente (punto de fusión 187<sup>o</sup>-189<sup>o</sup>C) mediante reacción con ácido metansulfónico.

20. 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-2-metil-8-(dimetilsulfamoyl)-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona, que se convierte en el dimetansulfonato correspondiente (punto de fusión 185-187<sup>o</sup>C) mediante reacción con ácido metansulfónico.

25. Los ejemplos que siguen ilustran preparaciones farmacóticas, conteniendo los derivados de dibenzo[b,f]tiopina proporcionados por el presente invento.

EJEMPLO A

Pastillas

Por pastilla

3- $\sqrt{2}$ -[4-(8fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-



una pasta espesa. Se pasa por un tamiz la masa húmeda y se seca a 45° el granulado húmedo. El granulado seco se mezcla a fondo con el estearato cálcico y con el nuevo granulado se comprimen pastillas de 200 mg de peso y alrededor de 8 mm de diámetro.

5.

EJEMPLO C

	<u>Pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
10.	Dimetansulfonato de 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tíepin-10-il)-1-piperacil]-etil-2-oxazolidinona	14,5 mg
	Lactosa	124,5 mg
	Almidón de maíz	50,0 mg
	Almidón de maíz gelatinizado	8,0 mg
15.	Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
	Peso total	200,0 mg

Se mezclan íntimamente entre sí el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz gelatinizado. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora y a continuación se la humecta con agua para formar una pasta espesa. Se pasa por un tamiz la masa húmeda. Se seca a 45° el granulado húmedo y se mezcla a fondo el granulado seco con el estearato cálcico. Comprimiendo este granulado, se forman luego, pastillas de 200 mg de peso y 8 mm aproximadamente de diámetro

20.

25.

EJEMPLO D

	<u>Pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
	Maleato de 1- $\sqrt{2}$ -[4-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tíepin	

5.	<u>-(10-11)-1-piperacínil]-etil]-2-pi-</u> roolidinona	25,00 g
	Lactosa	110,00 g
	Almidón de maíz	61,00 g
	Talco	3,40 g
	Estearato de magnesio	<u>0,60 g</u>
	Peso total	200,00 g

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

EJEMPLO E

	<u>Cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
15.	Dimetansulfonato de 3- <u>2</u> -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona	29,0 mg
	Lactosa	156,0 mg
	Almidón de maíz	30,0 mg
20.	Talco	<u>5,0 mg</u>
	Peso total	220,0 mg

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

EJEMPLO F

	<u>Cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	3- <u>2</u> -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-	

	metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-	
	piperacilinil]-etil]-2-oxazolidinona	25,5 mg
	Lactosa	159,5 mg
	Almidón de maíz	30,0 mg
5.	Talco	<u>5,0 mg</u>
	Peso total	220,0 mg

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

EJEMPLO G

Preparación parenteral.

Gada ampolla de 1 cc contiene:

15.	3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-	
	-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacilinil]	
	-etil]-2-oxazolidinona	10,20 mg
		(2% de exceso)
	Acido metansulfónico para in-	
20.	yección	2,22 mg
	Glucosa para inyección	40,0 mg
	Agua para inyección. c.s. hasta	1 cc

En un recipiente de vidrio se disuelven una tras otra en 8000 cc de agua, para inyección, agitando y a la temperatura del ambiente, las partidas siguientes:

25. 22,2 g del ácido metansulfónico para inyección,  
102 g de ingrediente activo y  
400 g de glucosa.

A continuación se añade agua para inyección hasta

- un volumen total de 10.000 cc. O bien se filtra estérilmente la solución, se la envasa en ampollas incoloras, se rellena con nitrógeno y se cierran las ampollas, o bien se envasa la solución en ampollas incoloras, se rellena con nitrógeno, se cierran las ampollas y a continuación durante 30 minutos se esteriliza por chorro de vapor o se mantiene en autoclave a 120°C.
- 5.

- En lugar de los ingredientes activos empleados según los Ejemplos A a G, en las formas de presentación que allí se describen pueden emplearse también, como es lógico, otros derivados de dibenzo[b,f]tiepina conformes al invento: Por ejemplo:
- 10.

- 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-7-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona o su maleato,
- 15.
- 3- $\sqrt{2}$ -[4-(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona o su maleato,
- 20.
- 3- $\sqrt{2}$ -[4-(10,11-dihidro-2-metil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacínil]-etil]-2-oxazolidinona o su maleato.

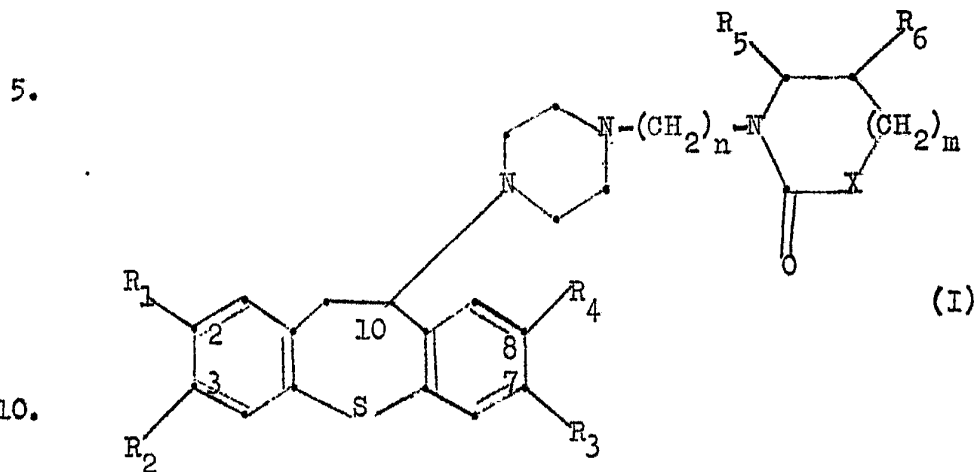
= . =

NOTA

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española núm. 424.751 de fecha 29 de Marzo de 1974, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 4605/73 del 30 de Marzo de 1973 y 448/74 del 14 de Enero
- 25.

de 1974.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de dibenzo[b,f]tiopina de la fórmula general



en la que uno de los símbolos

15.  $R_1$  y  $R_2$  o  $R_3$  y  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de cloro o de flúor o un grupo de metilo, metoxilo, metiltio, dimetilsulfamoilo o trifluorometilo,

$n$  representa el número 2 o 3,

$m$  representa el número cero o 1,

20.  $X$  representa un átomo de azufre o de oxígeno o un grupo imino, (alquilo inferior)-imino o metileno, y

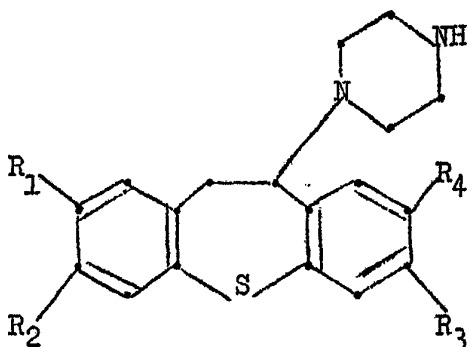
$R_5$  y  $R_6$  representa cada uno un átomo de hidrógeno o

25.  $R_5$  y  $R_6$  juntos representan la agrupación



caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



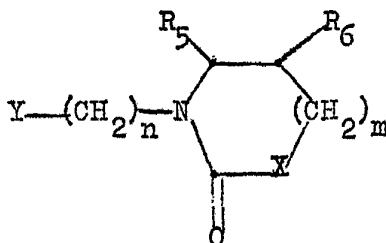
(V)

10.

en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general

15.



(VI)

en la que

Y, n, m, X, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado antes indicado, y, convertir, si se desea, un producto obtenido en una sal respectiva.

20.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo la mezcla reaccional en presencia de un agente aceptor de ácido.

25.

3. Procedimiento según la reivindicación 1,

o la reivindicación 2, caracterizado porque cuando en los compuestos tricíclicos de la fórmula I,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un grupo metílico y  $R_4$  representa un átomo de cloro, así como sus sales se utiliza un material de partida de la fórmula V en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen dicho significado.

5.

4. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado porque cuando en los compuestos tricíclicos de la fórmula I,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un grupo metílico y  $R_4$  representa un átomo de flúor, así como sus sales se utiliza un material de partida de la fórmula V en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen dicho significado.

10.

5. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado porque cuando en los compuestos tricíclicos de la fórmula I,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un grupo metílico y  $R_4$  representa un grupo metiltio así como sus sales, se utiliza un material de partida de la fórmula V en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen dicho significado.

15.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la 2, caracterizado porque cuando en los compuestos tricíclicos de la fórmula I,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un átomo de cloro y  $R_4$  representa un átomo de flúor, así como sus sales, se utiliza un material de partida de la fórmula V en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen dicho significado.

20.

25.

7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, inclusives, caracterizado porque



- cuando en los compuestos tricíclicos de la fórmula I, n representa el número 2, m representa el número cero, X representa un átomo de oxígeno o un grupo metilénico y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, así como sus sales, se utiliza un material de partida de la fórmula VI en donde n, m, X, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen dicho significado.
- 5.
8. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que particularmente se constituye 1- $\overline{2}$ -[4-(8-cloro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\overline{7}$ -2-pirrolidinona y sus sales, utilizando materiales de partida de las fórmulas V y VI en donde R<sub>1</sub> representa un grupo metílico, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro, n representa el número 2, m representa el número 0 y X representa un grupo metilénico.
- 10.
- 15.
9. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado en que, también particularmente, se constituye 3- $\overline{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\overline{7}$ -2-oxazolidinona y sus sales, utilizando materiales de partida de las fórmulas V y VI en donde R<sub>1</sub> representa un grupo metílico, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R<sub>4</sub> representa un átomo de flúor, n representa el número 2, m representa el número cero y X representa un átomo de oxígeno.
- 20.
10. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que también particularmente, se constituye 3- $\overline{2}$ -[4(2-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil $\overline{7}$ -2-oxazolidinona y sus



sales, utilizando materiales de partida de las fórmulas V y VI en donde  $R_1$  representa un átomo de cloro,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  representa, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_4$  representa un átomo de flúor,  $n$  representa el número 2,  $m$  representa el número cero y X representa un átomo de oxígeno.

11. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que, así mismo particularmente, se constituye 3-[2-[4-(10,11-dihidro-2-metil-8-metiltio-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]etil]-2-oxazolidinona y sus sales, utilizando materiales de partida de las fórmulas V y VI en donde  $R_1$  representa un grupo metílico,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  representa, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R_4$  representa un grupo metiltio,  $n$  representa el número 2,  $m$  representa el número cero y X representa un átomo de oxígeno.
- 15.

12. Procedimiento para la preparación de derivados de dibenzo[b,f]tiepina.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 42 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 20.

Madrid, a 17 ABR. 1976

p.a.

J. Isern Auyás

P.P.

Firmado: Felipe Prieto