



(19) ES	(11) NUMERO 448609	(10) AZ
	(21)	
	(22) FECHA DE PRESENTACION 15 JUN. 1976	

CERTIFICADO DE ADICION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
7353/75	6 Junio de 1975	Suiza
3506/76	19 Marzo de 1976	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	(61) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA núm. 424.751
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN
"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 424.751 por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS DERIVADOS DE DIBENZO/ <u>b</u> , <u>f</u> /TIEPINA".

(71) SOLICITANTE (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

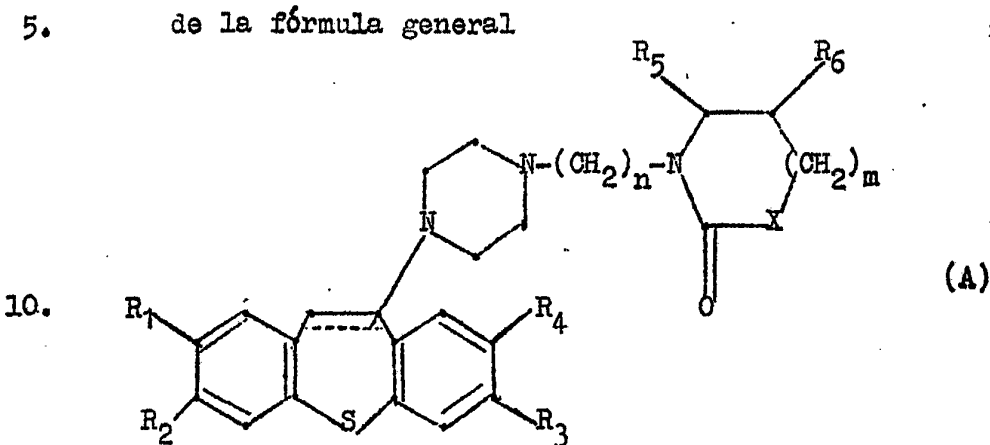
(72) INVENTOR (ES)
Emilio Kyburz - Werner Aschwanden

(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 objeto de la solicitud de patente nº 424.751 es un grupo de derivados de dibenzo[b,f]tiepina que tiene actividad neuroléptica. Estos derivados son compuestos de la fórmula general



en la que

15. uno de los dos símbolos  $R_1$  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,
20.  $n$  tiene un valor de 2 o 3,  
 $m$  tiene un valor de cero o 1,  
el símbolo X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo imino, (alquilo inferior)-imino o metileno y
25. los símbolos  $R_5$  y  $R_6$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o juntos representan el grupo de la fórmula

5.



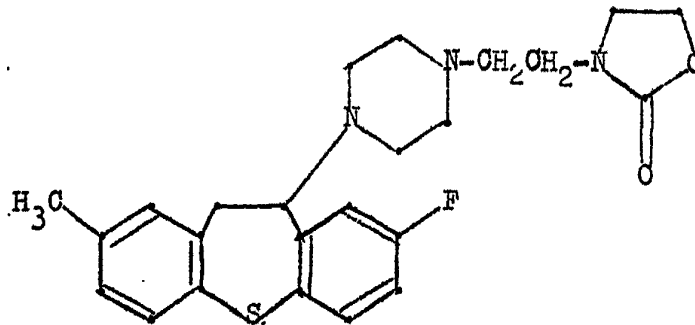
y la línea de trazos denota un enlace carbono-carbono opcional,

10. y sus sales.

Ahora se ha descubierto, de conformidad con el presente invento, que uno de los isómeros ópticamente activos comprendidos en la fórmula A anterior, o sea el enantiómero (+)-(S) de 3-Z-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacínil]-etil-Z-2-oxazolidinona de la fórmula

15.

20.



(I)

(+)-(S)

25. y sus sales, posee actividad neuroléptica particularmente fuerte y ligera toxicidad.

El presente invento se basa en el anterior descubrimiento y se refiere, por consiguiente, al enantiómero (+)-(S)- de 3-Z-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-

-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l]-etil]-2-oxazolidinona y sus sales.

5. El enantiómero (+) de la fórmula I definido de conformidad con el presente invento se refiere a un compuesto que en solución clorofórmica a la luz de sodio (línea D,  $\lambda = 589$  milimicras), gira la luz positivamente. Este enantiómero (+) tiene la configuración (S).

10. El enantiómero (-) correspondiente se define por tanto como el compuesto que, en solución clorofórmica, gira negativamente la luz de sodio. Este enantiómero (-) tiene la configuración (R).

15. El enantiómero (+)-(S) y sus sales proporcionados por el presente invento poseen fuertes propiedades amortiguadoras del sistema nervioso central y neurolépticas. Las ventajas particulares de este enantiómero y sus sales son la ligera toxicidad y efectos secundarios catalepticos relativamente insignificantes. Por consiguiente pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de esquizofrenia aguda o crónica y también como tranquilizantes.
- 20.

Según el procedimiento proporcionado por el presente invento el enantiómero (+)-(S) de la fórmula I y sus sales se preparan:

25. (a) disociando en los enantiómeros la 3-[2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l]-etil]-2-oxazolidinona racémica y aislando el enantiómero (+)-(S),  
o bien  
(b) haciendo reaccionar el enantiómero correspondiente de

1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepín-10-  
11)-piperacina con una 3-(2-X-etil)-oxazolidinona, en don-  
de X representa un grupo partiente,

y si se desea convirtiendo el producto obtenido en una  
5. sal.

- La 3-2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-  
-dibenzo[b,f]tiepín-10-11)-1-piperacínil]-etil-2-oxa-  
zolidinona racémica utilizada como material de partida  
en la modalidad (a) del procedimiento puede prepararse,  
10. por ejemplo, mediante calentamiento de 3-[2-(1-piperaci-  
nín)-etil]-2-oxazolidinona con 10-cloro-8-fluoro-10,11-  
dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina en un disolvente or-  
gánico, de conveniencia en un hidrocarburo clorado, como  
el cloroformo o el cloruro de metileno. La 3-[2-(1-pipera-  
cín)-etil]-2-oxazolidinona se obtiene, por ejemplo, me-  
15. diante condensación de N-bencil-piperacina con 3-(2-clo-  
roetil)-2-oxazolidinona en presencia de un agente aceptor  
de ácido, como el carbonato potásico o la trietilamina y  
disociación hidrogenolítica consecutiva del grupo N-ben-  
cílico. La preparación de la 10-cloro-8-fluoro-10,11-di-  
20. hidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina se describe en el  
ejemplo 1 expuesto más adelante.

- La disociación de la 3-2-[4-(8-fluoro-10,11-  
-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepín-10-11)-1-piperacínil]-  
25. -etil-2-oxazolidinona racémica en los isómeros ópticos  
se lleva a cabo por reacción con un ácido orgánico ópti-  
camente activo. Ejemplos de estos ácidos son el ácido  
tartárico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido  
di-O-benzoil-tartárico (ácido 2,3-dibenzoiloxi-succínico),

- el ácido di-O-toluoil-tartárico, el ácido canfórico, el ácido canfo-10-sulfónico (ácido 2-oxo-10-bornansulfónico), el ácido 3-bromo-canfo-(8 ó 10)-sulfónico [ácido 3-endo-bromo-2-oxo-(8 ó 10)-bornansulfónico], el ácido diacetona-2-ceto-gulónico (ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-xilo-2-hexulofuranosónico) o el ácido 2,2'-(1,1'-dinaftil)-fosfórico. En calidad de disolvente puede utilizarse un disolvente orgánico polar, como una di(alquilo inferior) cetona (por ejemplo, acetona o metiletilcetona) o un alcohol inferior (como el metanol o el etanol). Un agente de disociación especialmente preferido es el ácido (+)-canfo-10-sulfónico en una di(alquilo inferior)cetona, particularmente en acetona. Esta modalidad del procedimiento puede llevarse a cabo dentro de una amplia gama de temperatura, encontrándose la temperatura por lo general entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. De conformidad con un procedimiento preferido se calienta bajo reflujo en acetona la
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 3- [ 2-~~4~~-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f] tiepin-10-il)-1-piperacini]l-etil ] -2-oxazol-idinona con ácido (+)-canfo-10-sulfónico y se separa la sal ópticamente activa precipitada.

En general se prefiere acelerar la cristalización de la sal ópticamente activa de la solución cebando la solución con una reducida cantidad de la propia sal en forma sólida.

25.

De la sal ópticamente activa así formada se puede obtener, mediante neutralización en la forma usual, la base (+)-(S)-enantiomérica deseada; por ejemplo me -

- diante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino acuoso o, de preferencia, mediante cromatografía sobre un material básico tal como el óxido de aluminio. La base se purifica en la forma usual; por ejemplo mediante cromatografía y/o recristalización a partir de un disolvente orgánico tal como un alcohol inferior (por ejemplo etanol).
- 5.
- Para aumentar el rendimiento del (+)-(S)-enantiómero deseado puede reconvertirse el (-)-(R)-enantiómero obtenido a la forma racémica y disociarse de nuevo en los antípodas ópticos. La conversión en el racemato puede llevarse a cabo tanto por vía catalítica como por vía no catalítica. La racemización catalítica puede llevarse a cabo, por ejemplo, en una mezcla de un ácido alcanocarboxílico inferior tal como ácido acético y un alcohol inferior tal como metanol mediante tratamiento a una temperatura comprendida entre alrededor de 20°C y 180°C con hidrógeno gaseoso y un catalizador de metal noble tal como níquel Raney, cobalto Raney o paladio. Según un procedimiento de racemización no catalítico, se calienta el (-)-(R)-enantiómero con un ácido acuoso tal como un ácido sulfónico inferior (por ejemplo ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico) o un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico para disociar la cadena lateral. Luego se halogena el compuesto de 10-hidroxilo racémico (por ejemplo con cloruro o bromuro de tionilo o con un haluro de hidrógeno en presencia de un agente aceptor de ácido tal como cloruro de hidrógeno y cloruro de calcio) y se hace reaccionar el compuesto de 10-cloro
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- racémico resultante con 3-[2-(1-piperacínil)-etil]-2-oxazolidinona tal como se ha descrito anteriormente. Según otro procedimiento de racemización no catalítico, se sustituye el átomo de hidrógeno en la posición 10 del
5. (-)-(R)-enantiómero por un átomo de metal reactivo; por ejemplo, utilizando un hidruro de metal alcalino, amida de metal alcalino o alcanolato inferior de metal alcalino (por ejemplo el butilato terciario o etilato) en un disolvente orgánico o, cuando se utiliza una amida de metal alcalino, en amoníaco líquido a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición del disolvente o a la temperatura del amoníaco líquido según lo requiera el caso. Después de reaccionar el derivado de metal resultante con un donador de
10. protones (por ejemplo agua o un ácido acuoso tal como ácido acético), se obtiene 3- [ 2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacínil]-etil ] -2-oxazolidinona racémica que puede dissociarse en los enantiómeros de la manera que se ha descrito anteriormente.
15. 20.

El enantiómero de 1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, utilizado como material de partida en la modalidad (b) del procedimiento, tiene la configuración (+)-(S) y se prepara, por

25. ejemplo, haciendo reaccionar 10-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina racémica con N-carbetoxipiperacina, dissociando hidrolíticamente el grupo N-carbetoxílico y separando los antipodas ópticos del producto obtenido. La separación puede llevarse a cabo de forma

- esencialmente idéntica a la anteriormente expuesta para la separación de la 3-[2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiazepin-10-il)-1-piperaciniil]-etil]-2-oxazolidinona racémica. La 3-(2-X-etil)-2-oxazolidinona,
5. utilizada en la modalidad (b) del procedimiento, se prepara, por ejemplo, calentando una mezcla de dietanolamina y carbonato dietílico, separando por destilación el etanol formado y tratando la 3-(2-hidroxi-etil)-2-oxazolidinona obtenida con un agente halogenante (por ejemplo cloruro o bromuro de tionilo) o con un haluro de ácido sulfónico alquil-substituido o aril-substituido (por ejemplo cloruro o bromuro de ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico o ácido bromobencensulfónico).
10. La reacción del (+)-(S)-enantiómero de 1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiazepin-10-il)-piperacina con una 3-(2-X-etil)-2-oxazolidinona, en donde X representa un grupo partiente, se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente orgánico inerte; por ejemplo,
15. en un hidrurocarburo aromático tal como benceno o tolueno, un hidrocarburo clorado tal como el cloroformo, un éter tal como dioxano o dimetoxietano, un alcohol inferior tal como metanol o etanol, una cetona tal como acetona o metil-etil-cetona, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Se prefiere llevar a cabo la reacción en presencia de un agente aceptor de ácido; por ejemplo, en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico o carbonato potásico o en presencia de una base orgánica inerte tal como trietilamina. La reacción
- 20.
- 25.

se lleva a cabo de preferencia a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

5. La (+)-(S)-3- [ 2- $\sqrt{4}$ -(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinona de la fórmula I forma sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo con ácidos halohídricos tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico y con otros ácidos minerales tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico), y con ácidos orgánicos (por ejemplo ácido tartárico, ácido cítrico, ácido camfo-10-sulfónico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido mandélico, etc.).
10. Las sales preferidas son los halohidratos, especialmente los clorhidratos, los maleatos y los metansulfonatos. Las sales de adición de ácido se preparan, de preferencia, en un disolvente apropiado tal como etanol, acetona o acetonitrilo tratando la base libre con un ácido no acuoso apropiado. En virtud de los dos átomos de nitrógeno en la fracción de piperacina pueden obtenerse sales que contengan uno o dos equivalentes molares de ácido por equivalente molar de base (mono o di sales). Según sea la relación molar entre la base libre y el ácido utilizado y según sea la solubilidad de las mono o di sales en el disolvente utilizado se obtiene una monosal o una disal.
- 15.
- 20.
- 25.

La (+)-(S)-3- [ 2- $\sqrt{4}$ -(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinona de la fórmula I es una substancia sólida.

- do cristalina que tiene una solubilidad relativamente buena en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y en hidrocarburos clorados tales como cloroformo y cloruro de metileno. Resulta algo menos soluble en alcoholes tales como metanol y etanol y es relativamente insoluble en agua.
- 5.

- Las sales de adición de ácido de la (+)-(S)-3-[2-(4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l-etil]-2-oxazolidinona son sustancias sólidas, cristalinas. Tienen buena solubilidad en el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida y los alcoholes inferiores, como el metanol y el etanol, y en parte también son también solubles en cloroformo, cloruro de metileno o agua. Son relativamente insolubles en benceno, éter y éter de petróleo.
- 10.
- 15.

- La (+)-(S)-3-[2-(4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-peperacini]l-etil]-2-oxazolidinona, que tiene una toxicidad en el ratón (DL<sub>50</sub>) superior a 8.000 mg/kg p.o. (al cabo de 24 horas) y de 2.100 mg/kg p.o (al cabo de 10 días) y una acción cataléptica (DE<sub>50</sub>) en la rata de 34 mg/kg i.p., lo que indica una escasa toxicidad y un efecto secundario cataléptico insignificante, posee una intensa acción neuroléptica (316 % de aumento del título de ácido homovanílico en el cerebro de la rata después de la administración de 100 mg/kg p.o. y 248% de aumento después de 25 mg/kg p.o.) y una intensa acción amortiguadora del sistema nervioso central [reducción del 50% del tiempo de sustentación en la prueba de la varilla giratoria (DE<sub>50</sub>)
- 20.
- 25.

para 2,6 mg/kg p.o.]. Este (+)-(S)-enantiómero tiene un espectro de acción semejante al de la clorpromacina, una sustancia de eficacia conocida como neuroléptica y amortiguadora del sistema nervioso central.

5. A continuación se describen brevemente los métodos de ensayo empleados para determinar la actividad o los efectos secundarios.

Acción neuroléptica:

Determinación del ácido homovanílico

10. Se inyecta la sustancia de ensayo a ratas 2 horas antes de sacrificarlas. Se extrae el ácido homovanílico de la capa sobrenadante del homogenato de cerebro en acetato de butilo y más tarde en una solución acuosa y se oxida con ferricianuro potásico para obtener un dímero fluorescente. De la concentración aumentada de ácido homovanílico (HVS) puede concluirse que la sustancia tiene acción neuroléptica, o sea que aumenta el turnover de la dopamina en los ganglios basales. El título de ácido homovanílico en las ratas no tratadas se fija arbitrariamente en 100%.
- 15.
- 20.

Acción amortiguadora del sistema nervioso central:

Prueba de la varilla giratoria

25. En la prueba de la varilla giratoria se examina la capacidad de los ratones para dar un rendimiento motor coordinado. Después de administrarles por vía peroral la sustancia de ensayo, se colocan los ratones sobre una varilla horizontal en rotación lenta y se mide el tiempo que transcurre hasta que caen de la varilla. La  $DE_{50}$  es la dosis que reduce en el 50% el tiempo de sustentación respec-

to al que se obtiene antes de la administración de la sustancia de ensayo.

Efectos secundarios:

I. Prueba de la catalepsis

5. Una acción cataléptica ("rigidez de cera", o sea mantenimiento anormalmente prolongado de una posición fija del cuerpo) se considera en los compuestos amortiguadores del sistema nervioso central o neurolépticamente activos un efecto secundario pernicioso y es demostración de trastornos motores. La sustancia de ensayo se administra a ratas por vía intraperitoneal. Se consideran los animales como catalépticos cuando las extremidades homolaterales permanecen en posición cruzada por diez segundos a lo menos. En el curso de 6 horas se toma nota cada 30 minutos del número de animales catalépticos. La  $DE_{50}$  es la dosis con la que 50 % de los animales muestran catalepsia.
- 10.
- 15.

II. Toxicidad.

20. Se tratan por vía peroral con cantidades crecientes de la sustancia en ensayo grupos de 4 ratones por dosis. Se averigua la mortalidad al cabo de 24 horas y al cabo de 10 días y se calcula la dosis con la que perece el 50% de los animales ( $DL_{50}$ ).

25. El (+)-(S)-enantiómero de la fórmula I y sus sales pueden utilizarse en la terapéutica humana como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración enteral (por ejemplo oral)

- o parenteral como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábica, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). En caso necesario los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener además otras sustancias de valor terapéutico.

- Las formas convenientes de dosificación farmacéutica contienen alrededor de 1 mg a 200 mg del (+)-(S)-enantiómero de la fórmula I o de una sal respectiva. La gama conveniente de dosificación oral se encuentra entre alrededor de 0,1 mg/kg por día y alrededor de 10 mg/kg por día. La dosificación parenteral conveniente se encuentra entre alrededor de 0,01 mg/kg por día y alrededor de 1,0 mg/kg por día. Sin embargo, las gamas precedentes pueden variar en más o en menos según las exigencias individuales y el criterio del facultativo.

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

25.

EJEMPLO 1

Se disuelven en 325 cc de acetona 7,4 g de sal de la 3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo [b,f]tiopin-10-il-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinona racémica con monohidrato de ácido (-)-di-O-benzoil-tartá-

- rico [monohidrato de ácido (-)-(R,R)-2,3-dibenzoiloxi-succínico;  $\alpha_{546} = -132^{\circ}$  (etanol,  $c = 5\%$ )] en la relación molar de 1:1 y después de 36 horas de agitación a la temperatura del ambiente se filtra la mezcla. Se lava con acetona la torta del filtro y se la seca bajo presión reducida. Después de liberar la base mediante tratamiento con hidróxido sódico acuoso. Se obtiene la (+)-(S)-3- [2-(4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l-7-etil] -2-oxazolidinona en forma de cristales. El primer cristalizado se obtiene en pureza del 80% y con un rendimiento de 35,2 % respecto al racemato utilizado. Esto corresponde a un rendimiento de  $2 \times 35,2\% = 70,4\%$  de la cantidad teóricamente posible del enantiómero (+)-(S).  $\alpha_D = + 8,0^{\circ}$  (cloroformo;  $c = 3,0\%$ ).
15. La 3- [2-(4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]l-7-etil] -2-oxazolidinona racémica empleada como material de partida puede prepararse de la manera siguiente:
20. Se trata con 217 cc de 4-fluoro-tiofenol, a 50° y en atmósfera de nitrógeno, una solución de 474,5 g de hidróxido potásico en 3,6 litros de agua y se agita la mezcla durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Después de añadir algunos gramos de cobre en polvo y 536 g de ácido 2-yodo-5-metil-benzoico, se calienta en reflujo
25. la mezcla durante 7 horas. Luego se filtra la mezcla en caliente, se la acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se la vuelve a filtrar. El residuo se lava neutramente con agua y se seca bajo presión reducida. Se obtiene ácido 3-metil-6-[(4'-fluorofenil)-tio]-benzoico,

de punto de fusión 166-167°C.

- 300 g del ácido 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-benzoico en 2 litros de tetrahidrofuranó absoluto se tratan a gotas, en atmósfera de nitrógeno y en condiciones de reflujo, con 780 cc de una solución al 70 % de dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminato sódico en benceno y se calientan en condiciones de reflujo durante una hora más. Luego se enfría la mezcla reaccional hasta 42, se la acidifica a gotas con 1300 cc de ácido clorhídrico 3-N,
5. se la trata con ácido clorhídrico concentrado y se la extrae con benceno. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtiene alcohol 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencílico en forma de un aceite amarillo.
- 10.
- 337 g del alcohol 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencílico se disuelven en 1 litro de benceno absoluto y se llevan a temperatura de reflujo. Se trata a gotas la solución con 190 cc de cloruro de tionilo y se continua hirviendo por 45 minutos. Luego se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida. Se extrae el residuo varias veces con benceno y se evaporan los extractos bencénicos. Se obtiene cloruro de 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencilo en forma de un aceite pardo.
15. 20.
- Se calientan en condiciones de reflujo durante
25. 10 horas 115 g de cianuro potásico en 150 cc de agua con 344 g del cloruro de 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-bencilo en 450 cc de etanol. A continuación se destila el etanol bajo presión reducida, se diluye el residuo con agua y se extrae con benceno. La fase bencénica se lava

con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-acetonitrilo en forma de un aceite pardo oscuro.

- Se calientan en condiciones de reflujo durante
5. 5 horas 106 g del 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-acetonitrilo, 300 cc de etanol, 100 g de hidróxido potásico y 300 cc de agua. A continuación se evapora el etanol bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extraen con benceno los constituyentes neutros. Se acidifica con ácido clorhídrico concentrado la solución acuosa y se la extrae con acetato de etilo. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico, se la filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene ácido
10. 3-metil-6-[(4'-fluoro-fenil)-tio]-fenil-acético, en forma de un aceite pardo oscuro que después de la recristalización a partir de benceno/hexano funde a 117°C.

- Se calientan a 128°C en atmósfera de nitrógeno, 1810 g de ácido polifosfórico, se tratan rápidamente con
20. 173,6 g de ácido 3-metil-6-[(4'-fluorofenil)-tio]-fenil-acético y se agita durante 10 minutos a 120-130°C. Después de añadir fragmentos de hielo, se extrae toda la mezcla con benceno. Se lava la fase orgánica con agua y con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 8-fluoro-2-
25. -metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona, que funde a 103-104°C.

Se suspenden en 550 cc de etanol 103 g de la 8-fluoro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona y se trata la suspensión con 24,3 g de borohidruro sódico. Se ca-

- lenta en condiciones de reflujo la mezcla reaccional por unos 10 minutos, y después de añadirle agua se la extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene 8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol-racémico, en forma de un aceite.
5. 103 g del 8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol racémico, 500 cc de benceno y 38,4 g de cloruro cálcico finamente pulverizado se saturan a 15°C con ácido clorhídrico gaseoso y se agitan durante la noche. Luego se separa el precipitado por filtración, se le lava con benceno y se le evapora bajo presión reducida. Se obtiene 10-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina racémica, que funde a 63-64°C.
10. Se calientan en condiciones de reflujo, durante 20 horas, 29 g de la 10-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepina racémica en 130 cc de cloroformo con 45 g de 3-[2-(1-piperacil)-etil]-2-oxazolidinona. Se separa por evaporación el cloroformo, se disuelve el residuo en ácido metansulfónico 3-N y acetato de etilo, se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso concentrado la fase de ácido metansulfónico y se recoge en cloroformo la base precipitada. Para la purificación, se cromatografía la fase cloroformica sobre óxido de aluminio neutro (de grado de actividad III). La 3-[2-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacil]-etil]-2-oxazolidinona racémica, eluida con cloroformo, se recrystaliza en etanol y funde a 175-176°C.
15. 20. 25.

EJEMPLO 2

- Si en el Ejemplo 1 se emplean, en lugar de la acetona, 312 cc de etanol como disolvente, después de 36 horas de agitación a la temperatura del ambiente y de liberar la base con hidróxido sódico se obtiene la (-)-(R)-
5. -3-  $\left[ 2-\left[ 4-(8\text{-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo}[b,f]\text{tiepin-10-il})-1\text{-piperacini} \right] \text{-etil} \right] \text{-2-oxazolidinona}$ , en forma de cristales. El primer cristalizado se obtiene en pureza del 87 % aproximadamente y con un rendimiento de 40% aproximadamente respecto al racemato utilizado (o sea
10. alrededor del 80 % de la teoría;  $\alpha_D = -10,4^\circ$  (cloro - formo:  $c = 2 \%$ ).

### EJEMPLO 3

- Se disuelven en 5 cc de acetona 3 g de sal de la
15. 3-  $\left[ 2-\left[ 4-(8\text{-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo-}[b,f]\text{tiepin-10-il})-1\text{-piperacini} \right] \text{-etil} \right] \text{-2-oxazolidinona}$  racémica con monohidrato de ácido (+)-canfo-10-sulfónico [ácido (S)-2-oxo-20-bornansulfónico;  $\alpha_{546} = +28,0^\circ$  (agua;  $c = 10\%$ )] en la relación molar de 1:2 y se deja reposar a la temperatura del ambiente por 2 horas. Después de
20. añadir 5 cc de acetona, se deja reposar la totalidad de la mezcla por 2 horas más y se le trata luego con 3 cc de acetona. Se deja reposar ahora la solución por 85 horas a la temperatura del ambiente y a continuación se separa por filtración el precipitado obtenido y se le lava en acetona.
25. Se obtiene la disal de ácido canfo-10-sulfónico de la (+)-(S)-3-  $\left[ 2-\left[ 4-(8\text{-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo}[b,f]\text{tiepin-10-il})-1\text{-piperacini} \right] \text{-etil} \right] \text{-2-oxazolidinona}$  [o sea el (+)-(S)-3-  $\left[ 2-\left[ 4-(8\text{-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo}[b,f]\text{tiepin-10-il})-1\text{-piperacini} \right] \text{-etil} \right] \text{-2-}$

-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-bornan-sulfonado (1:2) de la cual se libera la base por tratamiento con hidróxido sódico acuoso. El primer cristalizado se obtiene en pureza del 84% aproximadamente y con un rendimiento de 23,3 % respecto al racemato, (o sea 46,6 % de la teoría).  $\alpha_D = +9,5^\circ$  (cloroformo; c = 1 %).

5.

EJEMPLO 4

- Se mantienen a temperatura de reflujo y con agitación 20 g de 3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-
10. -dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinona racémica junto con 22,6 g de monohidrato de ácido (+)-canfo-10-sulfónico [monohidrato de ácido (S)-2-oxo-bornan-sulfónico;  $\alpha_{546} = +28,0^\circ\text{C}$  (agua; c = 10%) ] y 350 cc de acetona y se ceba con una pequeña cantidad de
15. disal canfo-10-sulfónico de (+)-(S)-3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinona. Se mantiene la mezcla reaccional en agitación y a temperatura de reflujo por 72 horas. Se separa por filtración el precipitado resultante, se
20. le lava con acetona y se le seca bajo presión reducida. Se obtiene disal canfo-10-sulfónica, blanca y pura, de (+)-(S)-3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinona o sea el (+)-(S)-3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo
25. [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-boransulfonato (1:2)  $\alpha_D = +23,6^\circ$ ,  $\alpha_{364} = +78,2^\circ$  (dimetilformamida; c = 3,0%). Punto de fusión:  $94^\circ\text{C}$  (descomposición). El punto de fusión inferior es atribuible a la naturaleza amorfo-cristalina del producto.

- Se repite con 100 g de 3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinona racémica, 113,2 g de monohidrato de ácido (+)-canfo-10-sulfónico y 300 cc de acetona el
5. procedimiento anterior, pero agitando en reflujo durante 24 horas en lugar de 72 horas y prolongando el secamiento bajo presión reducida. Se obtiene la disal canfo-10-sulfónica de la (+)-(S)-3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinona;  $\alpha_D = +14,9^\circ$ ;  $\alpha_{364} = +104,0^\circ$  (cloroformo;  $c = 3,0 \%$ ); punto de fusión, 174-175°C (después de la recristalización a partir de acetona).
- 10.

- La sal obtenida se cromatografía con cloroformo/etanol (9:1) en óxido de aluminio de grado de actividad I (básico) para liberar la base. La (+)-(S)-3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinona eluida se recristaliza en etanol. El producto así obtenido, practicamente puro, funde a 170-170,5°C;  $\alpha_D = +13,6^\circ$ ;  $\alpha_{365} = -182,0^\circ$  (cloroformo;  $c = 2,5 \%$ ). El rendimiento es del 35,2 % respecto al racemato (o sea 60,4 % del teórico).
- 15.
- 20.

El dimetansulfonado o maleato correspondiente se prepara por tratamiento de esta base con ácido metansulfónico o con ácido maleico respectivamente.

25.

#### EJEMPLO 5

Se disuelven en 500 cc de acetona 5,0 g de sal de la 3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinona racémica con ácido (+)-(R,R)-tartárico  $\alpha_{546} = +15,0^\circ$

- (agua: c = 10%) ] en la relación molar de 1:1 y después de 24 horas de agitación a la temperatura del ambiente se filtra la mezcla. La torta del filtro se lava con acetona y se seca bajo presión reducida. Se obtiene (R,R)-tartrato
5. (1:1) de 3- [ 2- [ 4- [(R)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-  
-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-1-piperacini]7-etil ] -2-oxa-  
zolidinona;  $\alpha_{365} = +98,6^{\circ}$  (dimetilformamida; c = 2,0  
%); punto de descomposición, 172<sup>o</sup> C. Después de liberar  
la base mediante tratamiento con hidróxido sódico acubso,
10. se obtiene (R)-3- [ 2- [ 4- (8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-  
-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxa-  
zolidinona cristalina;  $\alpha_{365} = +183,85^{\circ}$  (cloroformo;  
c = 0,5 %); de pureza superior al 99%. El rendimiento as-  
ciende al 54,4 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 6

- Se disuelven en 225 cc de metanol absoluto 4,22 g de sal de 3- [ 2- [ 4- (8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-di-  
benzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazoli-  
dinona racémica con ácido (+)-(S,S)-di-O-(p-toluoil)-tar-  
tárico [  $\alpha_{546} = +165^{\circ}$  (etanol; c = 1,0 %) ] en la rela-  
ción molar de 1:1 y se agita a la temperatura del ambien-  
te. Se separa por filtración la sal precipitada, se la  
lava con metanol y se la seca bajo presión reducida. Se  
obtiene (S)-3- [ 2- [ 4- (8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-di-  
benzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazoli-  
dinon-2,3-di-O-(p-toluoil)-(S,S)-tartrato (1:1) puro;  
25.  $\alpha_{365} = +31,6^{\circ}$  (cloroformo; c = 2,00 %). El rendimiento  
asciende al 81,8 % del teórico.

EJEMPLO 7

- Se disuelven en 1140 cc de etanol absoluto 6,76 g de sal de 3- [ 2- $\Delta$ -(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinona racémica con ácido (+)-(S)-2,2'-(1,1'-dinaf-til)-fosfórico [ $\alpha_D = +61,7^\circ$  (metanol; c = 1,0 %)] en la relación molar de 1:2. La solución, de color ligeramente amarillo claro, se ceba preferentemente con una pequeña cantidad de 3- [ 2- $\Delta$ -[(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]7-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinon-(S)-(+)-4-hidroxinafto[2,1-d:1',2'-f] [1,3,2]dioxafosfepin-4-óxido (1:2). Se agita la mezcla reaccional durante 24 horas. Se separa por filtración el cristaliza-do obtenido y se le lava con etanol. Se obtiene 3- [ 2-  
5.  
10.  
15.  
20
- 2- $\Delta$ -[(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il) -1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinon-(S)-(+)-4-hidroxinafto[2,1-d:1',2'-f] [1,3,2]dioxafosfepin-4-óxido (1:2).  $\alpha_D = +349,32^\circ$ ,  $\alpha_{365} = 949,3^\circ$  (dime-tilformamida; c = 2,0 %); punto de fusión/descomposición, 212 $^\circ$  C. El rendimiento asciende al 59,0 % del teórico.

#### EJEMPLO 8

- Se disuelven en 55 cc de etanol 4,52 g de sal de 3- [ 2- $\Delta$ -(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo-[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinona ra-cémica con ácido (-)-(R)-2-oxo-10-bornansulfónico [ $\alpha_D = -20,2^\circ$ ,  $\alpha_{546} = -26,7^\circ$  (agua c = 5,40 %)] en la rela-ción molar de 1:2 y se ceba la solución, a 40 $^\circ$ C con (R)-  
25.  
3- [ 2- $\Delta$ -(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ] -2-oxazolidinon-(R)-2-oxo-10-bornansulfonato (1:2). Después de 48 horas de

agitación a la temperatura del ambiente, se filtra la mezcla. La torta del filtro se lava con etanol y se seca bajo presión reducida. Se obtiene (R)-3- [ 2-∇4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinon --(R)-2-oxo-10-bornansulfonato (1:2);  $\alpha_D = -15,7^\circ$ ,  $\alpha_{365} = -112,3^\circ$  (cloroformo; c = 2,50 %). El rendimiento asciende a alrededor del 55% del teórico y el producto tiene una pureza alrededor del 90%.

10.

EJEMPLO 9

Se disuelven en 100 cc de etanol 5 g de sal de 3- [ 2-∇4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinona racémica con ácido (+)-(S)-3-endo-bromo-2-oxo-bornan-sulfónico-10  $\alpha_D = +92,3^\circ$ ,  $\alpha_{365} = +554,2^\circ$ ,  $\alpha_{436} = +231,5^\circ$  (agua; c = 0,60 %) ] en la relación molar de 1:2 y se ceba la solución preferentemente con una pequeña cantidad de 3- [ 2-∇4-[(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinon-(S)-3-endo-bromo-2-oxo-10-bornan-sulfonato(1:2). Después de 48 horas de agitación a la temperatura del ambiente se separa por filtración la sal que ha cristalizado. Se lava con acetona la torta del filtro y se la seca bajo presión reducida. Se obtiene 3- [ 2-∇4-[(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinon-(S)-3-endo-bromo-2-oxo-10-bornansulfonato (1:2);  $\alpha_D = +71,2^\circ$ ,  $\alpha_{365} = +358,0^\circ$  (dimetilformamida; c = 2,0 %); punto de fusión/punto de descomposición: 134° C.

15.

20.

25.

- Después de liberar la base en óxido de aluminio de grado de actividad I (básico) con cloroformo/etanol (9:1), se obtiene (S)-3- [ 2- [ 4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il) -1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinona,  $\alpha_D = -182,5^\circ$  (cloroformo, c = 0,50 %), de punto de fusión 179°C. El rendimiento asciende al 15,3% del teórico y el producto se obtiene con una pureza alrededor del 96 %.

EJEMPLO 10

10. Se disuelven en 287 cc de etanol 6,13 g de sal de 3- [ 2- [ 4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il) -1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinona racémica con ácido (+)-(R)-3-endo-bromo-2-oxo-8-bornansulfónico [ $\alpha_D = +81,7^\circ$ ,  $\alpha_{436} = +218,4^\circ$  (agua; c = 2,0%) ] en la relación molar de 1:2, se ceba la solución preferentemente con 3- [ 2- [ 4-[(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il] -1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinon-(R)-3-endo-bromo-2-oxo-8-bornansulfonato (1:2) y después de 24 horas de agitación a la temperatura del ambiente se filtra la mezcla. Se lava la sal diastereomérica y se la seca bajo presión reducida. Se obtiene 3- [ 2- [ 4-[(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il] -1-piperacini] -etil ] -2-oxazolidinon-(R)-3-endo-bromo-2-oxo-8-bornansulfonato (1:2) puro,  $\alpha_{365} = +491,3^\circ$  (dimetilformamida; c = 2,00 %), punto de descomposición a partir de 187°C.
- 15.
- 20.
- 25.

Después de liberar la base mediante tratamiento con hidróxido sódico acuoso y recristalización a partir de etanol, se obtiene (S)-3- [ 2- [ 4- [ 8-fluoro-10,11-dihidro

-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil  
-2-oxazolidinona pura,  $\alpha_D = +12,42$ ,  $\alpha_{365} = -186,72$   
cloroformo; c = 0,498 %), punto de fusión 168,5-169,52 °C.  
El rendimiento asciende al 69,5 % del teórico.

5.

EJEMPLO 11

Se mantienen a temperatura de reflujo y con agi-  
tación 10 g de 3- [ 2-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-  
-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]7-etil ]-2-oxa-  
zolidinona racémica junto con 11,3 g de monohidrato de  
10. ácido (+)-canfo-10-sulfónico [ $\alpha_{546} = +28,02$  (agua;  
c = 10%) ] y 130 cc de metiletilcetona y se ceba la mez-  
cla preferentemente con una pequeña cantidad de (+)-3-

[ 2-4-[(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]  
tiepin-10-il] -1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinon-(S)  
15. -2-oxo-10-bornansulfonato (1:2). Al cabo de 3 horas se  
añaden otros 70 cc de metiletilcetona. Se mantiene la  
mezcla reaccional en agitación a temperatura de reflujo  
durante 20 horas. Se separa por filtración el precipitado  
obtenido, se le lava con metiletilcetona y se le seca ba-  
20. jo presión reducida. Se obtiene (+)-3- [ 2-4(8-fluoro-  
-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-pipera-  
cini]7-etil ]-2-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-bornansulfona-  
to (1:2) blanco,  $\alpha_D = +14,12$ ,  $\alpha_{365} = +1022$  (cloro-  
formo; c = 3,0 %), punto de fusión 164-166°C.

25.

Para liberar la base, se cromatografía la sal  
obtenida con cloroformo/etanol (9:1) en óxido de aluminio  
de grado de actividad I (básico). La (+)-(S)-3- [ 2-4(8-  
-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-  
-1-piperacini]7-etil ]-2-oxazolidinona eluida se recri-

taliza en etanol. El producto, que se obtiene con una pureza del 96 %, funde a 167,5-169,9° C;  $\alpha_D = +12,9^\circ$ ,  $\alpha_{365} = -168,9^\circ$  (cloroformo;  $c = 2,5\%$ ). El rendimiento asciende al 41 % respecto al racemato, o sea 82% del teórico.

5.

EJEMPLO 12

Se tratan con 0,64 g de 3-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona 0,59 g de (+)-(S)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina enriquecida

10.

[ $\alpha_D = +30,8^\circ$ ,  $\alpha_{546} = +30,8^\circ$  (cloroformo;  $c = 2,50\%$ )] junto con 0,47 g de carbonato potásico pulverizado, 0,033 g de yoduro potásico y 4 cc de tolueno y se calienta en

reflujo y con agitación durante 20 horas. Se vierte en agua la mezcla reaccional y se diluye con benceno. Se lava

15.

la fase orgánica con agua y con solución diluida de cloruro sódico, se le seca sobre sulfato sódico y se la evapora. El extracto bencénico se cromatografía en óxido de aluminio de grado de actividad III (neutro). La (+)-(S)-

20.

3-2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]etil-2-oxazolidinona eluida;  $\alpha_D = +10,0^\circ$ ;  $\alpha_{365} = -132,8^\circ$  (cloroformo  $c = 2,50\%$ ) puede purificarse ulteriormente mediante tratamiento con

ácido (+)-(S)-2-oxo-10-bornansulfónico en acetona de igual modo al descrito en el Ejemplo 4. Se obtiene (+)-3-

25.

2-[4-(S)-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il]-1-piperacini]etil-2-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-bornansulfonato (1:2), del cual puede liberarse la base en óxido de aluminio de grado de actividad I (básico). La (+)-(S)-3-2-[4(8-fluoro-10,11-dihidro-2-

metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini~~l~~-etil -  
-2-oxazolidinona pura eluida se recristaliza a partir de  
etanol. El producto puro obtenido funde a 170,52 C;  $\alpha_D$   
= +13,2°,  $\alpha_{365} = -180,62$  (cloroformo; c = 0,50%).

5. La (+)-(S)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-  
-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina enriquecida emplea-  
da como material de partida puede prepararse de la mane-  
ra siguiente:

10. Se calientan en condiciones de reflujo durante  
60 horas 71 g de 10-cloro-8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-  
-dibenzo[b,f]tiepina racémica, en 95 cc de cloroformo con  
89 cc de 1-carboetoxi-piperacina. Se vierte la mezcla  
reaccional en agua helada y se extrae con éter. Se seca  
sobre sulfato sódico la fase orgánica y se la evapora ba-  
15. jo presión reducida. Se obtiene 1-carboetoxi-4-(8-fluoro-  
-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina  
bruta, oleosa.

20. Se calienta a 160°C durante 7 horas 106,5 g de  
la 1-carboetoxi-4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-diben-  
zo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina, 915 cc de etilenglicol,  
38,3 g de hidróxido potásico y 4,1 cc de agua. Se vierte  
la mezcla reaccional en agua y se extrae con éter. Se la-  
va con ácido metansulfónico acuoso 0,5 molar la fase or-  
gánica. Se alcaliniza con amoníaco acuoso la solución  
25. acuosa de ácido metansulfónico y se extrae con benceno.  
El extracto bencénico obtenido se purifica mediante cro-  
matografía en óxido de aluminio, de grado de actividad I  
(básico), con benceno, cloroformo y etanol. Para mayor  
purificación, la 1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-diben-

zo[b,f]tiepin-10-il)- piperacina racémica diluida se con-  
vierte por tres veces en el diolorhidrato correspondiente  
utilizando ácido clorhídrico etanólico y éter. La base  
pura de la 1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]  
5. tiepin-10-il)-piperacina racémica, que se recristaliza en  
n-hexano, funde a 80-82°C.

Se disuelven en 68 cc de metanol 0,94 g de sal  
de la 1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tie-  
pin-10-il)-piperacina racémica con monohidrato de ácido  
10. 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofuranosó-  
nico [ $\alpha_D = -20,02$  (metanol; c = 2,0%)] en la relación  
molar de 1:1 y se deja reposar la solución a la tempera-  
tura del ambiente durante 196 horas. Luego se agita la  
mezcla durante 140 horas y a continuación se la filtra. Se  
15. separa por filtración el precipitado resultante, se le la-  
va con metanol y se seca bajo presión reducida. Se obtie-  
ne sal 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulo-  
furanosonato enriquecido, blanco, de (R)-1-(8-fluoro-10,  
11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]-tiepin-10-il)-piperacina,  
20.  $\alpha_D = +6,32$ ,  $\alpha_{436} = +14,82$ ;  $\alpha_{305} = +117,82$  (meta-  
nol; c = 0,20 %); punto de fusión: 262°C (descomposición).

Se repite el proceso descrito anteriormente em-  
pleando 367 cc de etanol en lugar de metanol. Suplementa-  
riamente se ceba la solución con una pequeña cantidad de  
25. sal 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofurano-  
sonato de (R)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo-  
[b,f]tiepin-10-il)-piperacina. Después de 192 horas de  
agitación a la temperatura del ambiente, se filtra la mez-  
cla, se lava con etanol la torta de filtro y se la seca

- bajo presión reducida. Se obtiene sal 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofuranosonato enriquecido, blanco, de (R)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina,  $\alpha_D = -5,5^\circ$ ;  $\alpha_{436} = +14,1^\circ$ ,  $\alpha_{365} = +113,2^\circ$ , (metanol;  $c = 0,20 \%$ ); punto de fusión:  $262^\circ C$  (descomposición).

- Se disuelven en 2800 cc de metanol absoluto 35,3 g de sal de 1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina racémica con monohidrato de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofuranosónico [ $\alpha_D = -20,2^\circ$  (metanol;  $c = 2,0 \%$ )] en la relación molar de 1:1 y se ceba la solución con una pequeña cantidad de la sal 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofuranosonato de (R)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 26 horas. Se separa por filtración el primer precipitado obtenido, se le lava con metanol y se le seca bajo presión reducida. Se obtiene la sal 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofuranosonato blanco de (R)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina,  $\alpha_D = -6,5^\circ$ ;  $\alpha_{436} = +15,0^\circ$ ;  $\alpha_{365} = +118,5^\circ$  (metanol;  $c = 0,20 \%$ ); punto de fusión:  $259^\circ C$  (descomposición).

- Si la sal obtenida se recristaliza en metanol, sus valores de rotación óptica son:  $\alpha_D = -5,5^\circ$ ;  $\alpha_{430} = +18,0^\circ$ ,  $\alpha_{365} = +123,5^\circ$  (metanol;  $c = 0,20 \%$ ) y su punto de fusión  $262^\circ C$  (descomposición).

Del filtrado de la disociación óptica pueden

aislarse, mediante aumento de la concentración de las sales diastereoméricas a partir del 2,2 % o 2,7 % (evaporación del metanol), otras dos porciones del 2,3:4,6-di-

5. -0-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofuranosonato de (R)-  
-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina:  
2. porción :  $\alpha_D = -6,5^{\circ}$ ;  $\alpha_{436} = +13,0^{\circ}$ ;  $\alpha_{365} = +107,5^{\circ}$  (metanol;  $c = 0,20$  %)  
3. porción:  $\alpha_D = -6,5^{\circ}$ ;  $\alpha_{436} = +10,5^{\circ}$ ,  $\alpha_{365} = +99,5^{\circ}$  (metanol;  $c = 0,20$  %).
- 10.

El rendimiento en sal diastereomérica cristalizada alcanza el 83,8 % del teórico.

- Para la liberación, de la base libre el (S)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina-2,3:4,6-di-0-isopropiliden-alfa-L-xilo-2-hexulofuranosonato enriquecido obtenido se disuelve en ácido metansulfónico acuoso 0,5 molar, se trata con amoníaco y se extrae con benceno. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene (+)-(S)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina oleosa;  $\alpha_D = +30,8^{\circ}$ ;  $\alpha_{436} = +30,8^{\circ}$  (cloroformo;  $c = 2,50$  %).
- 15.
- 20.

- 3,47 g de (+)-(S)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina procedentes del filtrado de las tres porciones citadas antes y con los índices de rotación  $\alpha_D = +30,8^{\circ}$ ;  $\alpha_{436} = +30,8^{\circ}$  (cloroformo;  $c = 2,50$  %) se agitan junto con 3,98 g de monohidrato de ácido (-)-(R,R)-2,3-dibenzoiloxi-succínico  $\alpha_{546} = -132^{\circ}$  (etanol;  $c = 5,0$ %) y 70 cc de eta-
- 25.

nol, a la temperatura del ambiente y durante 24 horas; y a continuación se filtra la mezcla. Se lava con etanol el cristalizado y se le seca bajo presión reducida. Mediante recristalización repetida a partir de etanol, se obtiene

5. la sal de ácido 2,3-di-O-benzoiloxi-succínico de (+)-(S)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina;  $\alpha_D^{20} = -12,5^\circ$ ;  $\alpha_{436} = -53,5^\circ$ ;  $\alpha_{365} = -174,3^\circ$  (dimetilformamida; c = 1,0 %), de punto de fusión  $177,5^\circ$  C (descomposición).

10. La sal obtenida por recristalización a partir de etanol se trata con amoníaco acuoso y se extrae con benceno para liberar la base. Se lava con agua y con solución acuosa de cloruro sódico la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora. Se obtiene

15. (+)-(S)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina.

#### EJEMPLO 13

Se calientan en condiciones de reflujo, durante 18 horas y con agitación 5,0 g de (-)-(R)-3-[2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacinil]-etil]-2-oxazolidinona enriquecida [ $\alpha_D^{20} = -9,5^\circ$ ;  $\alpha_{365} = +125,0^\circ$  (cloroformo; c = 2,50 %)] en 81 cc de ácido metansulfónico 0,5 molar y a continuación se trata la mezcla con benceno. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora. El

20. residuo se cristaliza en n-hexano. Se obtiene 8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol racémico, de punto de fusión  $89,5-90^\circ$  C. El rendimiento es del 97%. Este compuesto puede ser convertido, procediendo como en

25.

el Ejemplo 1, en el compuesto 10-cloro, el cual puede ser utilizado a continuación en el Ejemplo 1 o en el 11.

EJEMPLO 14

- Se calientan en reflujo y con agitación durante
5. 24 horas, en ácido metansulfónico 0,57 molar, 2,3 g de (R)-1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina enriquecida [ $\alpha_D^{25} = -25,0^\circ$  (cloroformo; c = 2,50%)] y se procede a la elaboración final de modo análogo al descrito en el Ejemplo 13. Para la purificación, se cromatografía el extracto bencénico en gel de sílice (de 0,2 a 0,5 mm) con cloroformo. El 8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-ol racémico eluido, oleoso, funde, después de recristalización a partir de n-hexano, a 90,5 $^\circ$  C.

15. Los ejemplos siguientes ilustran preparados farmacéuticos típicos proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

Pastillas

	<u>Por pastilla</u>
20. (+)-(S)-3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperaciniil]-etil-2-oxazolidinona	100 mg
Lactosa	202 mg
Almidón de maíz	80 mg
25. Almidón de maíz hidrolizado	20 mg
Estearato de calcio	<u>8 mg</u>
Peso total	410 mg

Se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz hidrolizado y se

granula con agua para formar una pasta espesa. Se pasa esta pasta por un tamiz y a continuación se la seca a 45°C durante una noche. Se pasa por un tamiz el granulado seco y a continuación se le mezcla con el estearato de calcio.

5. La mezcla resultante se comprime en pastillas de 410 mg de peso y unos 10 mm de diámetro.

EJEMPLO B

Pastillas

	<u>Por pastilla</u>
10. (+)-(S)-3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro -2-metil-dibenzo[b,f]ticipin-10-11)- -1-piperacilinil]-etil-7-2-oxazolidinona	25,0 mg
Lactosa	114,0 mg
Almidón de maíz	50,0 mg
15. Almidón de maíz gelatinizado	8,0 mg
Estearato de calcio	<u>3,0 mg</u>
Peso total	200,0 mg

Se mezclan íntimamente entre si el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de

20. maíz gelatinizado. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora y a continuación se la humedece con agua formando una pasta espesa. La masa húmeda se pasa por un tamiz y se seca a 45°C el granulado húmedo. Se mezcla a fondo con el estearato de calcio el granulado seco. Luego se
25. comprime el granulado en pastillas de 200 mg de peso y unos 8 mm de diámetro.

EJEMPLO C

Pastillas

		<u>Por pastilla</u>
	(+)-(S)-3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacinil]etil $\sqrt{7}$ -2-oxazolidinona,	
5.	dimetansulfonato	14,5 mg
	Lactosa	124,5 mg
	Almidón de maíz	50,0 mg
	Almidón de maíz gelatinizado	8,0 mg
	Estearato de calcio	<u>3,0 mg</u>
10.	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 humedece con agua formando una pasta espesa. Se pasa la masa húmeda por un tamiz. Se seca a 45°C el granulado húmedo. Se mezcla a fondo el granulado seco con el estearato de calcio y se comprime el granulado final en pastillas de 200 mg de peso y unos 8 mm de diámetro.

20. EJEMPLO D  
Pastillas

		<u>Por pastilla</u>
	(+)-(S)-1- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiopin-10-il)-1-piperacinil]etil $\sqrt{7}$ -2-pirrolidinona, maleato	
25.	Lactosa	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>
		200,00 g

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

5.

EJEMPLO E

Cápsulas

	<u>por cápsula</u>
10. (+)-(S)-3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro- -2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1- -piperacinil]-etil $\sqrt{2}$ -2-oxazolidinona, dimetansulfonato	29,0 mg
Lactosa	156,0 mg
Almidón de maíz	30,0 mg
Talco	<u>5,0 mg</u>
15. <span style="float: right;">Peso total</span>	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 combina a fondo la mezcla con el talco y se la envasa en cápsulas de gelatina dura.

20.

EJEMPLO F

Cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
25. (+)-(S)-3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro- -2-metil-dibenzo[b,f]-tiepin-10-il)-1- -piperacinil]-etil $\sqrt{2}$ -2-oxazolidinona	25,5 mg
Lactosa	159,5 mg
Almidón de maíz	30,0 mg
Talco	<u>5,0 mg</u>
<span style="float: right;">Peso total</span>	220,0 mg

5. 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 combina la mezcla a fondo con el talco y se la envasa en cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO G

Forma parenteral de dosificación

Cada ampolla de 1 cc contiene:

10. (+)-(S)-3- $\frac{2}{2}$ -[4-(8)-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-11)-1-piperacil]-etil-2-oxazolidinona. 10,20 g (2% de exceso)
- Acido metansulfónico para fines de inyección 2,17 mg
- Glucosa para fines de inyección 40,00 mg
15. Agua para fines de inyección o.s. hasta 1 cc

- Se disuelven 102 g del ingrediente activo en 2900 g de etanol y se trata con 21,7 g de ácido metansulfónico para fines de inyección. Se separa el etanol por destilación. La sal, secada bajo presión fuertemente reducida hasta peso constante se trata con 400 g de glucosa, se disuelve en agua para fines de inyección y se completa con agua para fines de inyección hasta un volumen de 10,000 cc. Se filtra la solución estérilmente y se la envasa en ampollas incoloras, que se gasean con nitrógeno y se sellan las ampollas, o bien se envasa en ampollas incoloras, se gasea con nitrógeno, se sellan las ampollas y a continuación se esteriliza durante 30 minutos con vapor a chorro o en la autoclave a 120°C.
- 20.
- 25.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se de-

claran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 7353/75 del 6 de Junio de 1975 y 3506/76 del 19 de marzo de 1976.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 424.751, por "Procedimiento para la preparación de compuestos trícíclicos derivados de dibenzo[b,f]tiepina, caracterizado en que especialmente para la preparación de los compuestos de fórmula general (A) (ver pág. 2), que constituyen el (+)-(S)enantiomero de la 3-[2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacini]etil]-2-oxazolidinona y sus sales comprenden disociar la 3-[2-[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacini]etil]-2-oxazolidinona racémica en los enantiómeros y aislar el (+)-(S)-enantiómero, y convertir si se desea el producto obtenido en una sal.
10. 15.

2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque en una variante de su realización se hace reaccionar el enantiómero correspondiente de la 1-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-piperacina con una 3-(2-X-etil)-2-oxazolidinona, en donde X representa un grupo partiente, y convertir, si se desea, el producto obtenido en una sal.
- 20.

3. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque la disociación en los enantiómeros se lleva a cabo mediante cristalización con ácido (+)-canfo-10-sulfónico en una di(alquilo inferior)cetona.
- 25.

4. Mejoras, de conformidad con la reivindicación

mCe

ción 3, caracterizadas porque se utiliza acetona en cantidad de la di(alquilo inferior)etona.

5. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 3, o la reivindicación 4, caracterizadas porque se calienta bajo reflujo la 3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-fluoro-10,11-dihidro-2-metil-dibenzo[b,f]tioepin-10-il-piperacínil)-etil]-2-oxazolidinona con ácido (+)-canfo-10-sulfónico en acetona, se separa la sal ópticamente activa precipitada y se libera la base libre de la sal obtenida.

10. 6. Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, inclusives, caracterizadas porque la cristalización de la sal ópticamente activa se acelera mediante cebamiento con la misma sal en forma sólida pura.

15. 7. Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, inclusives, caracterizadas porque se libera la base libre de la sal ópticamente activa obtenida mediante cromatografía en un material básico.

20. 8. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizadas porque dicho material básico es óxido de aluminio.

25. 9. Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, inclusives, caracterizadas porque se racemiza el (-)-enantiómero obtenido después de la disociación en los enantiómeros y se disocia el racemato obtenido en los enantiómeros.

10. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque la disociación en los enan-

m/e

tiómeros, se lleva a cabo mediante cristalización con ácido (-)-di-O-benzoil-tartárico en una di(alquilo inferior)cetona.

5. 11. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque la disociación en los enantiómeros, se lleva a cabo mediante cristalización con ácido (+)-(R,R)-tartárico en una di(alquilo inferior)cetona.

12. Mejoras, de conformidad con las reivindicaciones 10 y 11, caracterizadas porque se utiliza acetona en calidad de la di(alquilo inferior)cetona.

10. 13. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque la disociación en los enantiómeros, se lleva a cabo mediante cristalización con ácido (+)-(S,S)-di-O-(p-toluoil)-tartárico en un alcohol inferior.

15. 14. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizadas porque se utiliza metanol en calidad en alcohol inferior.

20. 15. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque la disociación en los enantiómeros, se lleva a cabo mediante cristalización con ácido (+)-(S)-2,2'-(1,1'-dinaftil)-fosfórico en un alcohol inferior.

25. 16. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque la disociación en los enantiómeros, se lleva a cabo mediante cristalización con ácido (+)-(S)-3-endo-bromo-2-oxo-10-bornansulfónico en un alcohol inferior.

17. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque la disociación en los enantiómeros, se lleva a cabo mediante cristalización con ácido

ME

(+)-(S)-3-endo-bromo-2-oxo-8-bomansulfónico en un alcohol inferior.

18. Mejoras, de conformidad con la reivindicación 15 a 17, caracterizadas porque se utiliza etanol en calidad de alcohol inferior.

19. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 424.751 por "Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos derivados de dibenzo[b,f]trepina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 Junio de 1976

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

m/e