



ESPAÑA

20 NOV. 1978

ES

469913

A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

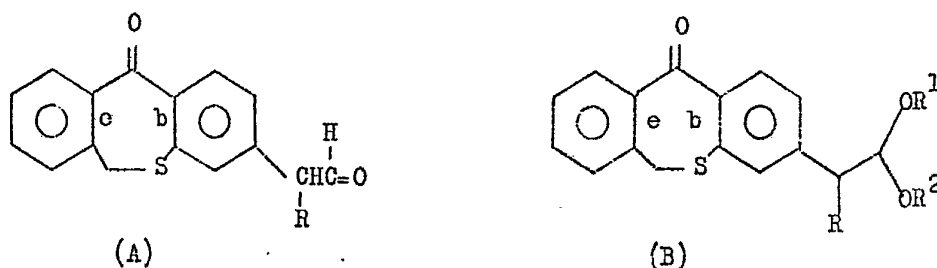
FECHA DE PRESENTACION

16-5-78

PATENTE DE INVENCION

PRIVILEGIOS:		
NUMERO	FECHA	PAIS
701.780	1-7-76	ESTADOS UNIDOS
FECHA DE PUBLICIDAD	CLASIFICACION INTERNACIONAL	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D337/12/A61K31/38	460.297
TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 6,11-DIHIDRODIBENZG-[b,e]-TIEPIN-11-ONA.		
SOLICITANTE (S)		
SYNTEX (U.S.A.) INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
3401 Hillview Avenue - Palo Alto, California 94304 - ESTADOS UNIDOS.		
INVENTOR (ES)		
JACK ACKRELL, de nacionalidad británica.		
TITULAR (ES)		
REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de 6,11-
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona representados por las
fórmulas:



10 donde R representa hidrógeno o metilo y cada uno de R¹ y
R², que pueden ser iguales o diferentes, representa un gru-
po alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, o juntos re-
presentan un radical alquileo inferior de 2 a 6 átomos de
15 carbono, al proceso para la producción de los mismos y a
nuevos intermediarios obtenidos en la preparación de los com-
puestos de Fórmula (B).

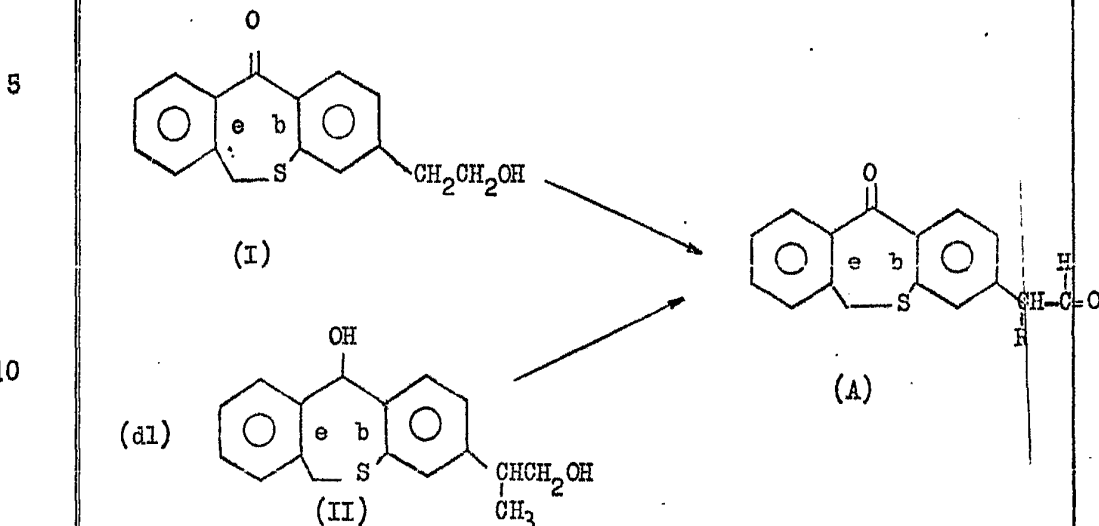
Los compuestos de la presente invención en los que R
es metilo poseen un centro asimétrico, y por lo tanto exis-
ten como pares de enantiomorfos (isómeros ópticos) es decir,
20 como mezclas (dl). Los compuestos de Fórmula (B) en los que
R es metilo y R¹ y R² son diferentes poseen dos centros asi-
métricos y por lo tanto existen como pares de diastereoisóme-
ros y cada diastereoisómero es una mezcla (dl).

25 Como se usa aquí, el término "alquilo inferior" se
refiere a grupos alquilo de cadena recta que contienen de
1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquilo típicos incluyen
metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

30 El término "alquileo inferior" se refiere a radica-
les alquileo de cadena recta o ramificada que contienen
de 2 a 6 átomos de carbono, v.g., etileno, propileno, 1,1-

1 dimetilpropileno, 2,3-dimetilbutileno y similares.

Los nuevos compuestos de Fórmula (A) pueden prepararse por un proceso ilustrado en la siguiente ecuación:



10

donde R es como se definió anteriormente.

15

Al practicar el proceso anteriormente ilustrado, las materias primas, i.e., 2-(6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-thiepin-11-ona-3-il)etan-1-ol (I) ó (dl) 2-(6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-thiepin-11-hidroxi-3-il)propan-1-ol (II) se oxidan con clorocromato de piridinio en solución de cloruro de metileno, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiente aproximadamente, durante un período de 1 a 4 horas aproximadamente, para producir los aldehidos correspondientes de Fórmula (A) es decir, 6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-thiepin-11-ona-3-acetaldehido [(A), R=H] y (dl) 2-(6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-thiepin-11-ona-3-il)propionaldehido [(A), R = CH₃]. Se usan de 1 a 3 equivalentes molares de agente oxidante por cada grupo oxhidrilo en el material de partida.

20

25

30

Agentes oxidantes alternativos que pueden emplearse son el complejo de trióxido de cromo-piridina, el complejo de trióxido de cromo-dipiridina (reactivo de Collins), y el reactivo de Jones.

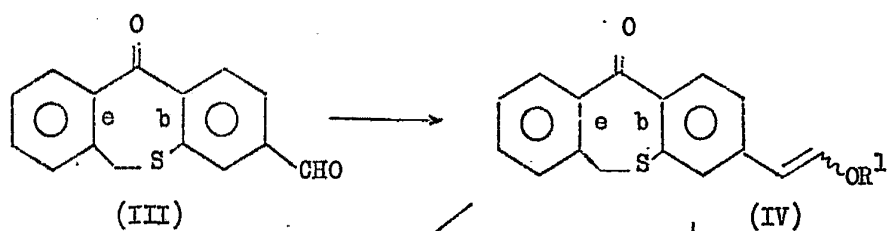
1

Los materiales de partida de Fórmulas (I) y (II) pueden prepararse como se describe en la Patente norteamericana No. 3,989,839.

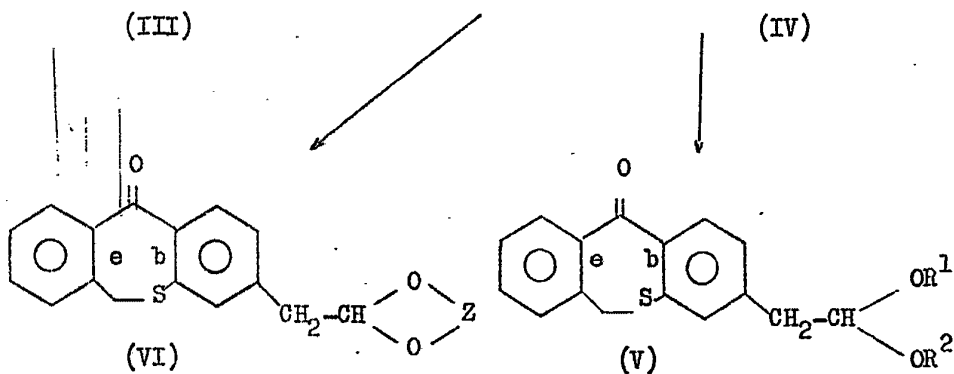
5

Los derivados acetales representados por la Fórmula (B) anterior, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento ilustrado por el esquema de reacciones siguiente:

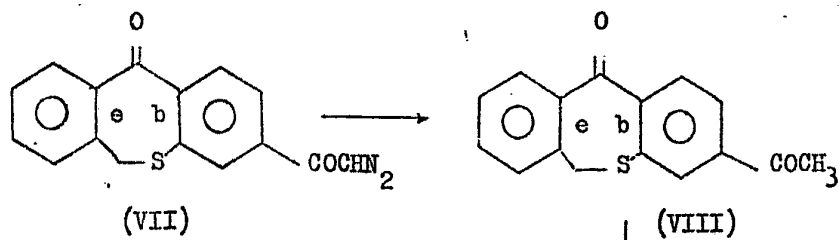
10



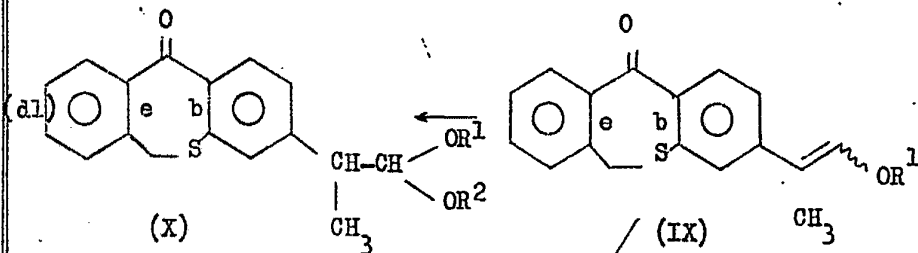
15



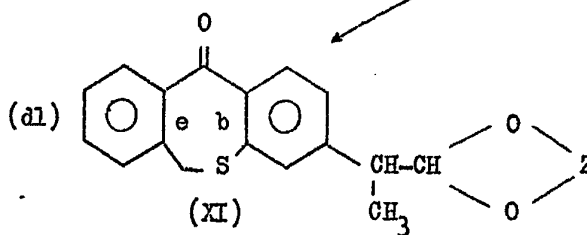
20



25



30



5 donde cada uno de R^1 y R^2 es alquilo inferior y Z es alquileo inferior.

10 Al practicar el proceso anteriormente ilustrado, el 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-aldehído (III) se trata con 1 a 1.5 equivalentes molares de un haluro de alcoxialquiltrifenilfosfonio en presencia de t-butóxido de potasio, en un disolvente orgánico inerte adecuado, para producir los éteres enólicos de Fórmula (IV), como una mezcla de isómeros cis y trans. Esta reacción se efectúa preferentemente bajo condiciones anhidras en una atmósfera inerte, es decir, bajo atmósfera de argón o nitrógeno, a una temperatura de entre aproximadamente -15° a 5°C , durante un período de 5 minutos a 2 horas aproximadamente. Disolventes adecuados para esta reacción son los disolventes etéreos tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, éter dietílico y similares. Ejemplos de haluros de fosfonio adecuados son el cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio, bromuro de etoximetiltrifenilfosfonio, cloruro de n-propoximetiltrifenilfosfonio, cloruro de n-hexiloximetiltrifenilfosfonio y similares.

25 Por reacción de los éteres enólicos de Fórmula (IV) con un alcohol alifático de 1 a 6 átomos de carbono, i.e., metanol, etanol, propanol, n-butanol, n-pentanol y n-hexanol, se obtiene el dialquil acetal correspondiente de Fórmula (V). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido inorgánico u orgánico fuerte como catalizador, v.g., ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, ácido

30

1 trifluoroacético y similares, a temperatura de reflujo duran-
te 1 a 24 horas aproximadamente. El catalizador preferido es
el ácido perclórico.

5 El alcohol puede servir tanto como reactivo como di-
solvente, o alternativamente, la reacción puede efectuarse
en presencia de un co-disolvente, usando particularmente un
hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno
como co-disolvente.

10 Los grupos alcoxi en los compuestos acetálicos de Fórmu-
la (V) pueden ser iguales o diferentes. Así, cuando el al-
cohol usado en esta reacción es el alcohol correspondiente
al significado del grupo R¹ en el éter enólico de partida
(IV), los grupos R¹ y R² en el acetal serán los mismos, mien-
tras que cuando se usa un alcohol diferente se obtendrán ace-
tales mixtos.

15 Por tratamiento de la 3-(2-metoxi)vinil-6,11-dihidrodi-
benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona (IV, R¹ = Me) con un glicol que
contiene de 2 a 6 átomos de carbono en un disolvente orgáni-
co inerte, tal como un disolvente hidrocarbonado o etéreo y
20 en presencia de un catalizador ácido del tipo previamente
mencionado, a temperatura de reflujo durante 1 a 4 horas
aproximadamente, se obtienen los acetales cíclicos de Fórmu-
la (VI). Ejemplos de glicoles adecuados son: etilenglicol,
propilenglicol, 2,2-dimetilpropilenglicol y 2,3-dimetilbutan-
25 1,4-diol. La reacción se efectúa preferentemente en solución
de dimetoxietano, usando ácido perclórico como catalizador.

30 Por tratamiento de la 3-diazoacetil-6,11-dihidrodiben-
zo-(b.e.)-tiepin-11-ona (VII.) con ácido yodhídrico en un di-
solvente orgánico inerte adecuado se obtiene la 3-acetil-
6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona (VIII). Esta reac

1 ción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 0° a 30°
C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 30 minutos
a 4 horas aproximadamente, usando aproximadamente de 2 a 10
equivalentes de ácido yodhídrico por mol de material de partida.

5 En las realizaciones preferidas la reacción se efectúa
a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, usando
cloroformo como disolvente.

10 Por reacción del acetyl compuesto de Fórmula (VIII) con
un haluro de alcoximetiltrifenilfosfonio en presencia de t-bu
tóxido de potasio, se obtiene el éter enólico correspondiente
de Fórmula (IX) como una mezcla de isómeros cis y trans. Esta
reacción se efectúa de preferencia mezclando inicialmente el
material de partida (VIII) con aproximadamente 1.1. a 1.5 equi
15 valentes molares del haluro de alcoximetiltrifenilfosfonio en
un disolvente etéreo anhidro, v.g., dimetroxietano, enfriando
la mezcla a aproximadamente 0°C y agregándole una solución de
aproximadamente 1.1 a 1.5 equivalentes molares de t-butóxido
de potasio en t-butanol, manteniendo la mezcla reaccionante a
20 temperatura ambiente durante 5 a 30 minutos aproximadamente.
Ejemplos de haluros de alcoximetiltrifenilfosfonio adecuados
son el cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio, bromuro de eto-
ximetiltrifenilfosfonio, bromuro de n-propoximetiltrifenilfos
fonio y cloruro de n-hexiloximetiltrifenilfosfonio.

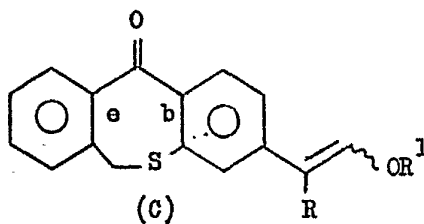
25 Por reacción de los éteres enólicos de Fórmula (IX)
con un alcohol alifático de 1 a 6 átomos de carbono en pre-
sencia de un catalizador ácido del tipo previamente mencio-
nado, como se describió en detalle anteriormente para la
transformación de (IV) a (V), se obtienen los dialquil ace-
tales racémicos de Fórmula (X).

30 Los acetales cíclicos racémicos de Fórmula (XI) se ob-

1 tienen por tratamiento de la 3-(2-metoxi-1-metil)-vinil-
6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona (IX, R¹ = Me) con
un glicol que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, en pre-
sencia de un catalizador ácido del tipo previamente mencio-
5 nado, usando particularmente ácido perclórico. La reacción
se lleva a cabo de preferencia en un disolvente aromático
hidrocarbonado, v.g., benceno, tolueno y xileno, a la tem-
peratura de reflujo de la mezcla reaccionante, destilando
parte del disolvente para eliminar la humedad, durante un
10 período de 15 minutos a 2 horas aproximadamente.

Los materiales de partida de Fórmulas (III) y (VII)
pueden prepararse de acuerdo con la Patente norteamericana
No. 4,000,308, que se incorpora aquí como referencia.

15 Los nuevos intermediarios en la obtención de los ace-
tales dialquílicos y acetales cíclicos de Fórmula (B) se re-
presentan por la fórmula



20 donde R y R¹ tienen el significado anteriormente indicado,
esta fórmula es una combinación de las Fórmulas (IV) y (IX)
anteriores.

25 En cada uno de los pasos del proceso, descritos aquí
antes y después, a menos que se indique lo contrario, los
productos intermediarios respectivos se separan preferente-
mente de la mezcla de reacción y se purifican antes de usar-
se como materiales de partida para el siguiente paso en el
proceso. Tales separaciones y purificaciones pueden efectuar
30 se por cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, proce-

1 dimientos de separación típicos incluyen filtración, extrac-
ción y evaporación, y procedimientos típicos de purificación
incluyen cristalización, y cromatografías en capa fina y en
5 columna. Los procedimientos óptimos de separación y aislamien-
to pueden obtenerse para cualquier paso dado por experimen-
tación rutinaria, como será obvio para aquellos peritos en
la materia.

10 Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) son útiles como
agentes anti-inflamatorios, analgésicos, inhibidores de la
agregación de plaquetas, agentes fibrinolíticos y como rela-
jantes de los músculos lisos. Los compuestos de las Fórmulas
(A) y (B) pueden usarse profiláctica y terapéuticamente.

15 Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) exhiben activida-
des anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas. De acuer-
do con esto, las composiciones que contienen estos compues-
tos son útiles en el tratamiento y eliminación de inflama-
ción, tal como padecimientos inflamatorios del sistema mús-
culo-esquelético, articulaciones esqueléticas y otros teji-
dos, por ejemplo en el tratamiento de padecimientos inflama-
20 torios, tales como reumatismo, contusión, laceración, artritis,
fracturas de huesos, padecimientos post-traumáticos y
gota. En aquellos casos en que las condiciones anteriores in-
cluyen dolor y pirexia acoplados con inflamación, los com-
puestos presentes son útiles para el alivio de estos pade-
25 cimientos así como la inflamación.

30 La administración de los compuestos activos de Fórmu-
las (A) y (B) en una composición farmacéutica apropiada pue-
de ser vía cualquiera de las formas aceptadas de administra-
ción de agentes para el tratamiento de inflamación, dolor o
pirexia, o la profilaxis de los mismos. Así, la administra-

1 ción puede ser por ejemplo, oral, parenteral o tópica, en
forma de dosis sólida, semisólida o líquida, tal como, por
ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos,
5 soluciones, suspensiones, cremas, lociones, ungüentos o si-
milar, preferiblemente en formas adecuadas de dosis unita-
rias para simple administración de dosis precisas. Las com-
posiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico
convencional y un compuesto activo de Fórmulas (A) y (B) y
pueden incluir además otros agentes medicinales, farmacéuti-
cos, vehículos, adyuvantes, etc.

10 La forma de administración preferida, para los padeci-
mientos detallados con anterioridad, es la oral, usando un
régimen de dosis diaria conveniente que puede ajustarse de
acuerdo con el grado de afección. Generalmente, se usa una
15 dosis diaria de aproximadamente 0.1 mg. a 50 mg. del compues-
to activo de Fórmulas (A) y (B) por kilogramo de peso corpo-
ral. Las mayoría de las condiciones se ajustan al tratamien-
to que comprende un nivel de dosis del orden de 0.5 mg. a
15 mg. por kilogramo de peso corporal, por día. Para dicha
20 administración oral se forma una composición no tóxica, far-
macéuticamente aceptable mediante la incorporación de cual-
quiera de los excipientes empleados normalmente, tales como
por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, al-
midón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulo-
25 sa, glucosa, sucrosa, carbonato de magnesio y similares. Di-
chas composiciones toman la forma de soluciones, suspensio-
nes, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de
acción prolongada y similares.

30 Los compuestos activos de Fórmulas (A) y (B) pueden
formularse en forma de supositorios, usando como vehículo,

1 por ejemplo, polialquilenglicoles, v.g., polipropilenglicol.
Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables
pueden prepararse, por ejemplo, por disolución, dispersión,
etc. de un compuesto activo de Fórmulas (A) y (B) y adyuvan
5 tes farmacéuticos opcionales, en un vehículo tal como por
ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol,
etanol y similares, para formar así una solución o suspen-
sión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a ad-
ministrarse puede contener también menores cantidades de sus
10 tancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectan-
tes o emulsificantes, agentes tampon de pH y similares, tal
como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán,
oleato de trietanolamina, etc.

Métodos efectivos para preparar dichas formas de dosi-
15 ficación son conocidos, o serán evidentes para aquellos pe-
ritos en la materia, por ejemplo, ver Remington's Pharmaceu-
tical Sciences, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania,
14th Edition, 1970. La composición que va a administrarse
contendrá, en cualquier caso, una cantidad del (o los) com-
20 puesto(s) activo(s) en una cantidad farmacéuticamente efec-
tiva para aliviar el caso particular que está siendo trata-
do, de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) descritos ante-
riormente, son también relajantes de los músculos lisos ute-
25 rinos y por lo tanto son útiles como agentes para el mante-
nimiento del embarazo en mamíferos preñados, para beneficio
de la madre y/o el feto, hasta que se considera que la ter-
minación del embarazo, desde un punto de vista médico, es
favorable o más favorable para la madre y/o el feto. Debe
30 comprenderse, sin embargo, que en ciertos casos, por ejemplo,

1 cuando el parto ha empezado ya (es decir, la madre está ex-
perimentando contracciones uterinas, especialmente cerca de
la gestación completa), esa administración de los compuestos
aquí descritos pueden no mantener el estado de preñez por
5 un período de tiempo indefinido. Más bien en dichos casos,
la gestación estará, con más probabilidad, ligeramente "pro-
longada", un factor que pueden ser ventajoso ya sea para
la madre y/o el feto.

En particular, los compuestos de Fórmulas (A) y (B)
10 se usan como agentes para diferir la iniciación de, o para
posponer el parto. Según se usa en esta solicitud, la frase
"para diferir la iniciación del parto" pretende cubrir aquel
retardo en el parto causado por la administración de los
compuestos de Fórmulas (A) y (B) en cualquier momento antes
15 de que hayan empezado las contracciones musculares uterinas.
Así, se pretende que la frase antes mencionada cubra la pre-
vención anticipada de aborto en el embarazo (es decir, an-
tes de que el feto sea "viable"), así como también el retar-
do del parto prematuro, un término que algunas veces se usa
20 con respecto a aquella labor prematura experimentada al fi-
nal del embarazo, cuando se considera que el feto es "via-
ble". Es cualquier caso, los agentes se administran como
agentes profilácticos cuando dicha administración tiende a
prevenir la iniciación del parto. Esta administración es
25 particularmente útil en el tratamiento de mujeres que tienen
una historia de abortos espontáneos, abortos o nacimientos
prematuros (i.e., nacimientos antes de completarse el perio-
do de gestación completo). Dicha administración es también
útil cuando hay indicaciones clínicas de que el embarazo de-
30 be terminarse antes de ese tiempo y se considera favorable

1 para la madre y/o el feto.

Con respecto a los animales, este tratamiento puede también utilizarse para sincronizar el nacimiento en un grupo de animales preñados para que ocurra aproximadamente o al mismo tiempo, o aproximadamente en un tiempo y/o lugar deseado y entonces los nacimientos puedan manejarse con mayor facilidad.

Como se usa en esta solicitud, la frase "posposición o retardo del parto" se aplica para abarcar aquel retardo en el parto causado por la administración de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) después de que hayan empezado las contracciones musculares del útero. La condición de la paciente, incluyendo el tiempo dentro del período de gestación cuando las contracciones han empezado, la fuerza de las contracciones y por cuanto tiempo han tenido lugar, 15 afectarán los resultados logrados por la administración de los compuestos de Fórmulas (A) y (B). Por ejemplo, el efecto puede ser para reducir la intensidad y/o la duración de las contracciones (el hecho real de ser "prolongado" el parto), o parar totalmente las contracciones. En cualquier caso, el efecto prolongará el período de gestación aunque, dependiendo de las condiciones de la paciente como se describe anteriormente, el efecto puede ser ligero o, bajo 20 circunstancias adecuadas, algunas veces mayor. Tal administración puede prevenir el aborto espontáneo, hacer que el nacimiento se logre más fácilmente y/o menos doloroso para la madre, u ocurrir en un tiempo y/o lugar más apropiado.

En todos los casos, la administración de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) para los efectos aquí estableci-

1 dos, debe concordar con las mejores y/o aceptadas prácticas
médicas(o veterinarias). para que la madre y el feto obten-
gan los máximos beneficios. Por ejemplo, la administración
no debe continuarse pasado el período de gestación comple-
5 to, porque el feto muere en el útero.

Al practicar los métodos de la presente invención, una
cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de Fórmu-
las (A) y (B) o una composición farmacéutica que contenga
un compuesto de las Fórmulas (A) y (B) se administra al
10 mamífero, hembra preñada, vía cualquiera de los metodos co-
nocidos usuales y aceptables en la materia. El compuesto puede
administrarse ya sea solo o en combinación con otro com-
puesto o compuestos, como se definió anteriormente, u otros
agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc. Dicho
15 compuesto o compuestos o composiciones pueden administrarse
oral o parenteralmente en dosificaciones en forma sólida o
semi-sólida o líquida. Típicamente, la administración es
mediante una composición farmacéutica conteniendo el com-
puesto farmacéuticamente activo y uno o más vehículos o ad-
20 yuvantes farmacéuticos.

La composición farmacéutica administrable puede tomar
la forma de tabletas orales, vaginales u uterinas o
supositorios, píldoras, cápsulas, soluciones líquidas, sus-
pensiones o similares, preferiblemente en formas de dosifi-
25 caciones unitarias adecuadas para administración simple de
dosis precisas. Los vehículos sólidos no-tóxicos convencio-
nales incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de ma-
nitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina
sódica, talco, celulosa, glucosa, sucrosa, carbonato de
30 magnesio y similares. El compuesto activo, como se definió

1 anteriormente, se puede formular en supositorios usando co-
mo vehículo, por ejemplo, polialquilenglicoles, tal como
polipropilenglicol. Las composiciones líquidas farmacéutica-
mente administrables se pueden preparar, por ejemplo, por
5 disolución, dispersión, etc., de un compuesto activo, como
se definió anteriormente, y adyuvantes farmacéuticos opcio-
nales, en un vehículo tal como por ejemplo, agua, solución
salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares para
formar así una solución o suspensión. Si se desea, la com-
10 composición farmacéutica que va a administrarse puede también
contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tó-
xicas tales como agentes humectantes o emulsificantes, agen-
tes tampon de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio,
monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, etc. Los
15 métodos actuales para preparar dichas formas de dosificación
son conocidos o serán evidentes para aquellos peritos en es-
ta materia; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical
Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania,
14th Edition, 1970. La composición o formulación para admi-
20 nistrarse contendrá en cualquier caso, una cantidad del com-
puesto o compuestos activos en una cantidad efectiva para
diferir la iniciación del parto o posponerlo cuando ya han
empezado las contracciones uterinas. Generalmente se admi-
nistrará una dosis diaria de aproximadamente 10 mg. a 250
25 mg. del compuesto activo por kilogramo de peso corporal,
administrándose una sola dosis diaria o hasta 3 o 4 dosis
más pequeñas, dadas regularmente durante el día. La canti-
dad de compuesto activo administrada dependerá, por supues-
to, de su actividad relativa.

30 Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero

1 no pretenden limitar su alcance. Cuando es necesario, se
repiten los ejemplos para preparar material adicional pa-
ra ejemplos subsecuentes. Todas las relaciones en las mez-
5 clas con respecto a líquidos se refieren a relaciones en
volumen. Por el término "temperatura ambiente" se entien-
de de aproximadamente 20° a 25°C.

El compuesto de partida de las partes A y B de la
Preparación 1 se preparan como se describe en las Paten-
tes norteamericanas Nos. 4,000,288 y 4,000,308.

10

PREPARACION 1.

15

20

25

30

A. A una solución agitada de 1.1 g. de hidruro de li-
tío y aluminio en 200 ml. de éter, a -20° C se le agregan
2.1 g. de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-aceta-
to de metilo en 350 ml. de éter. Después de 10 minutos se
agregan 10 ml. de acetato de etilo y después 50 ml. de
agua. La capa orgánica se separa, seca sobre sulfato de
magnesio y los disolventes se eliminan a presión reducida,
para dar un residuo que se cristaliza de acetato de etilo:
éter (1:3), para dar 1.25 g. de 2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)
-tiepin-11-hidroxi-3-il)etan-1-ol. Las aguas madres se lle-
van a sequedad por evaporación, y el residuo obtenido se
cristaliza con 5 ml. de benceno, para dar 0.45 g. adicio-
nales de 2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-hidroxi-
3-il)-etan-1-ol.

Una muestra del 2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-
11-hidroxi-3-il)etan-1-ol tomada de las cosechas cristali-
nas combinadas tiene un punto de fusión de 131-132°C.

B. A una solución de 1.0 g. de hidruro de litio y
aluminio en 100 ml. de éter se le agregan lentamente 2.09
g. del ácido (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-

1 11-ona-3-il)propiónico en 100 ml. de éter. Después de 1 ho-
ra a 25°C se enfría la mezcla reaccionante a -20°C y se le
agregan 10 ml. de acetato de etilo. La mezcla se deja calen-
tar a temperatura ambiente y se le agregan consecutivamente
5 2 ml. de agua, 2 ml. de hidróxido de potasio acuoso al 50 %
y 5 ml. de agua. Después de agitar por 20 minutos se filtra
la mezcla y el filtrado se evapora a sequedad, para dar 1.88
g. de (dl)-2-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-hidroxi-
3-il)propan-1-ol, una espuma blanca, que tiene un punto de
10 fusión de 70-80°C.

PREPARACION 2.

A. A 500 g. de ácido nitrotereftálico en 2.5 litros
de metanol se le agrega gota a gota 1.0 Kg. de ácido sulfú-
rico fumante, y la solución se refluje por 4 horas. La mez-
15 cla reaccionante se enfría a temperatura ambiente y se dilu-
ye cuidadosamente con agua hasta 10 litros. El sólido se
filtra, se lava a neutralidad con agua y se seca a vacío a
40.45°C, para dar 550 g. del dimetil éster del ácido nitro-
tereftálico, que tiene un punto de fusión de 72.5-74.5°C.

20 B. Una solución de 747 g. del éster del ácido nitro-
tereftálico en 3 litros de dimetilformamida se agrega a una
suspensión espesa de 82 g. de hidruro de sodio al 100 % y
405 ml. de bencilmercaptano en 3 litros de dimetilformamida
a -30°C. La mezcla reaccionante se agita a -20°C durante una
25 hora y a 0°C durante una hora. Se agrega agua (6 litros), len-
tamente, dando una suspensión que se vierte entonces en 20
litros de agua, se filtra, se lava bien con agua y se seca
a vacío, para dar 826 g. del dimetil éster del ácido bencil-
mercapto tereftálico, que tiene un punto de fusión de 90-
30 93°C.

1 C. Cincuenta gramos del dimetil éster del ácido ben-
cilmercapto tereftálico se suspenden en una solución de 750
ml. de metanol a la cual se agregan 200 ml. de una solución
5 de 15 g. de carbonato de sodio monohidratado en 350 ml. de
agua. La mezcla reaccionante se refluje durante 30 minutos,
se enfría y se diluye con 750 ml. de agua. El sólido se fil-
tra y resuspende en 375 ml. de metanol y 100 ml. de la so-
lución de carbonato de sodio anterior, se refluje durante
30 minutos, se enfría y se le agregan 375 ml. de agua, se
10 filtra entonces, y la pasta húmeda se resuspende en 187 ml.
de metanol. Los 50 ml. restantes de la solución de carbonato
de sodio se agregan entonces y el proceso de reflujo se re-
pite. Los filtrados acuosos combinados se acidulan con 50
ml. de ácido clorhídrico concentrado, dando un precipitado
15 que se filtra, se lava con agua, y la pasta húmeda se disuel-
ve en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se
lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se avapora,
para dar 46 g. del ácido 3-bencilmercapto-4-carbometoxi ben-
zoico crudo que se usa en la parte D sin purificación adici-
20 onal.

D. A una suspensión de 46 g. del ácido 3-bencilmercap-
to-4-carbometoxi benzoico crudo en 750 ml. de tetrahidrofura
no anhidro y 7 g. de borohidruro de sodio se le agregan 28
ml. de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla reaccionan-
25 te se agita durante 3-4 horas a temperatura ambiente, se di-
luye entonces con aproximadamente 20 ml. de ácido clorhídri-
co 2N y 500 ml. de agua. El producto obtenido se extrae con
éter y el extracto etéreo se lava con agua y solución satu-
rada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y
30 se evapora a sequedad. La cristalización de acetato de etilo

1 hexano (1:2) produce 28.6. g. del alcohol 3-bencilmercapto-
4-carbometoxi bencílico, que tiene un punto de fusión de
89.5-92°C.

5 E. Una solución de 30 g. del alcohol 3-bencilmercapto-
4-carbometoxi bencílico en 900 ml. de cloruro de metileno se
agita con 60 g. de Florisil (silicato de magnesio activado)
en 900 ml. de cloruro de metileno. A la suspensión así obte-
nida se le agregan 39 g. de clorocromato de piridinio sólido,
10 y la mezcla de reacción obscura obtenida se agita durante
3-4 horas a temperatura ambiente, filtra sobre Celita (tie-
rra de diatomáceas) y se lava con 600 ml. de cloruro de me-
tileno. El filtrado de cloruro de metileno se agita durante
la noche con una solución de 14 g. de hidróxido de potasio
en 500 ml. de agua, lo cual elimina todo el color obscuro
15 de la capa orgánica. La capa de cloruro de metileno se sepa-
ra, se lava con 100 ml. de ácido clorhídrico 2N y después
con 300 ml. de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se eva-
pora a sequedad, para dar 27.5 g. del 3-bencilmercapto-4-
carbometoxi benzaldehído, que tiene un punto de fusión de
20 91-93°C.

F. A una solución hirviente de 27.5 g. de 3-bencilmer-
capto-4-carbometoxi benzaldehído en 250 ml. de metanol se le
agrega una solución de 7 g. de hidróxido de potasio en 24 ml.
de agua. La mezcla reaccionante se refluje durante 3-4 horas
25 y se agrega agua entonces hasta un volumen de 1 litro. Se
le agregan 10 ml. de ácido acético, y la suspensión así ob-
tenida se enfría, se filtra, se lava con agua y se seca al
aire, para dar 25 g. de 3-bencilmercapto-4-carboxibenzalde-
hído, un polvo amarillo, que tiene un punto de fusión de
30 182-190°C.

1 G. A una solución que contiene 23.2. g. de 3-bencil-
mercapto-4-carboxi benzaldehido en 250 ml. de cloruro de
metileno se le agregan 15 ml. de cloruro de tionilo y 0.5
5 ml. de dimetilformamida. La mezcla reaccionante se refluye
durante 6-7 horas y se evapora entonces a sequedad. La cris-
talización con 100 ml. de éter produce 27.0 g. de 3-bencil-
mercapto-4-clorocarbonil benzaldehido.

10 H. A una solución de 15.0 g. de tricloruro de alu-
minio anhidro y 6.0 ml. de nitrometano en 150 ml. de cloru-
ro de metileno se le agrega una solución de 10 g. de 3-ben-
cilm₂ercapto-4-clorocarbonil benzaldehido en 100 ml. de clo-
ruro de metileno a 10-15°C, en un período de 1 hora. La mez-
cla reaccionante se vierte en 300 ml. de ácido clorhídrico
15 2N enfriado en hielo, y se agita durante 30 minutos. La fa-
se de cloruro de metileno se lava con 200 ml. de ácido clor-
hídrico 2N, 2 veces con 200 ml. de agua y 2 veces con 200
ml. de cloruro de sodio saturado. Las fases acuosas se re-
extraen con 2 porciones de 100 ml. de cloruro de metileno.
Los extractos de cloruro de metileno se combinan, se secan
20 sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan a sequedad,
para dar 8.2 g. de un producto crudo que se suspende en
acetato de etilo y se filtra. El filtrado de acetato de eti-
lo se evapora a sequedad a vacío, y el residuo se redisuel-
ve en cloruro de metileno y se percola sobre 50 g. de gel
25 de sílice. Se combinan aquellas fracciones que muestran la
presencia del aldehido ciclado, se concentran a vacío y
recristalizan de éter, para dar 5.5 g. de 6,11-dihidrodiben-
zo- (b.e.) -tiepin-11-ona-3-carboxaldehido que tiene un pun-
to de fusión de 100.5-103°C.

30

EJEMPLO 1.

1 Se agrega una solución de 200 mg. de 2-(6,11-dihidro
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)etan-1-ol (I) en 2 ml. de
cloruro de metileno, a una solución agitada de 260 mg. de
5 clorocromato de piridinio en 20 ml. de cloruro de metileno.
La mezcla reaccionante se mantiene a temperatura ambiente
durante 2 horas, se le agregan entonces 20 ml. de hexano y
la mezcla resultante se filtra a través de 5 g. de Florisil,
eluyendo con cloruro de metileno:hexano (1:1). La evapora-
ción de los eluatos combinados da 30 mg. de 6,11-dihidrodi-
10 benzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetaldehído [(A), R=H], un
sólido amorfo que tiene las constantes físicas siguientes:
U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Diox}}$ 250, 280, 350 nm (ϵ 19100; 8300, 2700); I.R.:
 $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1745, 1640, 1600 cm^{-1} ; R.M.M.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3.60 (d, 2H),
3.98 (s, 2H), 6.83-7.60 (m, 6H), 8.10 (d, 1H), 9.60 ppm.
15 (d, 1H); E.M.: m/e 268 (M^+).

EJEMPLO 2.

Una solución de 2 g. de 6,11-dihidro-dibenzo-(b.e.)-
tiepin-11-ona-3-aldehído (III) en 10 ml. de tetrahydrofurano
seco se agrega lentamente, con agitación, a una mezcla de
20 1.3 g. de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio, 1.3 g. de
t-butóxido de potasio y 20 ml. de t-butanol enfriada a
-10°C. Después de una hora se interrumpe la reacción por
adición de 10 ml. de solución saturada de cloruro de sodio.
La mezcla resultante se diluye con 100 ml. de agua y extrae
25 con acetato de etilo (2 x 30 ml.). Los extractos combinados
se secan sobre sulfato de sodio y decoloran con carbón. Por
evaporación del disolvente se obtiene la 3-(2-metoxi)vinil-
6,11-dihidro-dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona cruda (IV, $R^1 = \text{Me}$,
mezcla de isómeros cis y trans) como un aceite el cual se
30 purifica por cromatografía en 40 g. de Florisil, usando

1 hexano:acetato de etilo (1:8) como eluyente. Los eluatos
combinados se evaporan a sequedad a presión reducida y el
residuo se cristaliza de acetato de etilo-hexano a -5°C , para
5 dar la 3-(2-metoxi)vinil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-
11-ona pura, p.f. $68-70^{\circ}\text{C}$.

En forma similar sustituyendo el cloruro de metoxime-
tiltrifenilfosfonio por bromuro de etoximetiltrifenilfosfonio
y cloruro de n-propoximetiltrifenilfosfonio se obtienen res-
pectivamente 3-(2-etoxi)vinil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tie-
10 pin-11-ona y 3-(2-n-propoxi)vinil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -
tiepin-11-ona.

EJEMPLO 3.

Una solución de 1.2 g. de 3-(2-metoxi)vinil-6,11-dihid-
15 drodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-ona (IV, $\text{R}^1 = \text{Me}$) en 90 ml. de
metanol seco que contienen una gota de ácido perclórico acuo-
so al 70 % se refluje durante 24 horas. La mezcla reaccionan-
te se enfría y se evapora a sequedad a presión reducida, y
el residuo se cromatografía sobre 50 g. de gel de sílice,
20 usando acetato de etilo:hexano (1:9) como eluyente. Las frac-
ciones combinadas se evaporan a sequedad y el residuo se
cristaliza de hexano, para dar 1.2 g. de 3-(2,2-dimetoxi)etil-
6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-ona (V, R^1 y $\text{R}^2 = \text{Me}$),
p.f. $71-72^{\circ}\text{C}$.

En forma similar usando 3-(2-etoxi)vinil-6,11-dihidro
25 dibenzo- (b.e.) - tiepin-11-ona, y 3-(2-n-propoxi)vinil-6,11-
dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-ona como materias primas se
obtienen (dl) 3-(2-etoxi-2-metoxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-
(b.e.) -tiepin-11-ona y (dl) 3-(2-metoxi-2-n-propoxi)-etil-
6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-ona, como pares de
30 diastereoisómeros.

1 EJEMPLO 4.

Una solución de 1 g. de 3-(2-etoxi)vinil-6,11-dihidro
dibenzo- [b.e.] -tiepin-11-ona en 70 ml. de etanol anhidro
conteniendo una gota de ácido perclórico acuoso al 70 % se
5 refluyen durante 18 horas. Se evapora entonces a sequedad y
el residuo se puurifica por cromatografía sobre gel de sílice,
para producir 3-(2,2-dietoxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-
[b.e.] -tiepin-11-ona.

En forma similar, partiendo de 3-(2-n-propoxi)-vinil-
10 6,11-dihidrodibenzo- [b.e.] -tiepin-11-ona y usando n-propanol
como reactivo se obtiene la 3-(2,2-di-n-propoxi)etil-6,11-
dihidrodibenzo- [b.e.] -tiepin-11-ona.

EJEMPLO 5.

15 A. Una solución de 13.5 g. de trifenilfosfina y 7.5 g.
de éter clorometil-n-hexílico en 50 ml. de tolueno se refluye
durante 2 horas. La mezcla reaccionante se enfría a tem-
peratura ambiente y la sal cristalina de fosfonio se filtra,
se lava con un poco de tolueno y después con éter y se seca
a 90°C, obteniendo así 10 g. de cloruro de n-hexiloximetil-
20 trifenilfosfonio, p.f. 150-154°C.

En forma similar, sustituyendo el éter clorometil-n-
hexílico por éter clorometil-n.butílico y éter clorometil-n-
pentílico se obtienen respectivamente el cloruro de n-butilo
ximetiltrifenilfosfonio y el cloruro de n-pentiloximetiltri-
25 fenilfosfonio.

B. Una mezcla agitada de 1.4 g. de 6,11-dihidrodibenzo-
[b.e.] -tiepin-11-ona-3-aldehído (III), 2,25 g. de cloruro de
n-hexiloximetiltrifenilfosfonio y 30 ml. de dimetoxietano se-
co se enfría a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se tra-
30 ta con 7.3 ml. de una solución de t-butóxido de potasio (pre

1 parada a partir de 0.25 g. de potasio y 10 ml. de t-buta-
nol). Después de 10 minutos se trata la mezcla reaccionan-
te con 5 ml. de cloruro de amonio acuoso al 10 %, se dilu-
ye con 100 ml. de agua y se extrae con benceno (2 x 50 ml.).
5 Las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua (3 x
50 ml.), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a
sequedad. El residuo aceitoso se cromatografía sobre 25 g.
de gel de sílice, eluyendo con éter:hexano (1:6), para pro-
ducir 900 mg. de 3-(2-n-hexiloxi)vinil-6,11-dihidrodibenzo-
10 (b.e.)-tiepin-11-ona (IV, R¹ = n-C₆H₁₃, mezcla de isómeros
cis y trans) como un aceite amarillo pálido que tiene las
constantes físicas siguientes: U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 245, 333 nm
(ϵ 26,200, 19,500); I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1640, 1590 cm⁻¹; R.M.N.:
15 $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 0.70-1.10 (m, 3H), 1.10-2.00 (m, 8H), 3.85 (t, 2H),
3.93 (s, 2H), [5.02 (d), 5.53 (d), 6.20 (d), 6.85-8.20 (m)],
9H; E.M.: m/e 352 (M⁺).

En forma similar, sustituyendo el cloruro de n-hexilo-
ximetiltrifenilfosfonio por cloruro de n-butiloximetiltri-
fenilfosfonio y cloruro de n-pentiloximetiltrifenilfosfonio
20 se obtienen respectivamente 3-(2-n-butiloxi)vinil-6,11-
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona y 3-(2-n-pentiloxi)-
vinil-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona.

EJEMPLO 6.

25 Se disuelven 750 mg. de 3-(2-n-hexiloxi)vinil-6,11-
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona y 2 ml. de n-hexanol
en 50 ml. de tolueno y después se separan 10 ml. de tolu-
eno por destilación, con objeto de secar la mezcla reaccio-
nante. Se agregan 2 gotas de una solución de ácido percló-
rico al 70 % en 0.3 ml. de dimetoxietano seco y la mezcla
30 se refluje bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se

1 enfria a temperatura ambiente, se neutraliza el ácido por
adición de 2 gotas de trietilamina y se evapora a sequedad.
El residuo aceitoso se cromatografía sobre 50 g. de gel de
sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (20:1) para dar
5 805 mg. de 3-(2,2-di-n-hexiloxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-
(b.e.)-tiepin-11-ona (V, R^1 y $R^2 = n-C_6H_{13}$), como un aceite
amarillo pálido, que tiene las constantes siguientes: U.V.:
 λ_{max}^{MeOH} 250, 280, 349 nm (ϵ 21,800, 9,900, 4,200); I.R.:
10 $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 1640, 1600 cm^{-1} ; R.M.N.: $\delta_{TMS}^{CHCl_3}$ 0.50-1.70 (b.m., 22H),
2.80 (d, 2H), 3.10-3.70 (b.m., 4H), 3.95 (s, 2H), 4.48 (t,
1H), 6.85-7.50 (m, 6H), 7.99 ppm (d, 1H); E.M.: m/e 454 (M^+).

EJEMPLO 7.

15 Siguiendo el método del Ejemplo 6 usando 3-(2-n-butilo-
xi)vinil-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona como ma-
terial de partida y n-butanol como reactivo se obtiene la 3-
(2,2-di-n-butiloxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-
11-ona.

20 Similarmente, a partir de 3-(2-n-pentiloxi)vinil-6,11-
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona, usando n-pentanol como
reactivo se obtiene la 3-(2-di-n-pentiloxi)etil-6,11-dihidro-
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona.

EJEMPLO 8.

25 Una solución de 550 mg. de 3-(2-metoxi)vinil-6,11-
dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona (IV, $R^1 = Me$) cruda en
20 ml. de dimetoxietano seco conteniendo 1.5 ml. de etilen-
glicol y 5 gotas de ácido perclórico al 70 % se refluje du-
rante 2 horas. La mezcla reaccionante se vierte entonces
en 100 ml. de agua y se extrae con éter (3 x 50 ml.). Los
extractos combinados se lavan con agua (2 x 50 ml), se se-
30 can sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad. El

1 residuo se recristaliza de hexano-éter, para dar 500 mg. de
2-[(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)metil]-1,3-
dioxolano (VI, X = -CH₂-CH₂-), p.f. 118-119°C.

5 En forma similar sustituyendo el etilenglicol por pro-
pilenglicol, 2,2-dimetilpropilenglicol y 2,3-dimetilbutan-
1,4-diol en el procedimiento anterior se obtienen respecti-
vamente: el propilen-acetal de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-
tiepin-11-ona-3-acetaldehido, el 2,2-dimetilpropilen-acetal
de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-acetaldehido
10 y el 2,3-dimetilbutilen-acetal de 6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-
tiepin-11-ona-3-acetaldehido.

EJEMPLO 9.

15 Una solución agitada de 330 mg. de (dl) 2-(6,11-dihidro-
dibenzo-(b.e.)-tiepin-11-hidroxi-e-il)propan-1-ol (II) en
50 ml. de cloruro de metileno se trata bajo una atmósfera de
nitrógeno con 800 mg. de clorocromato de piridina. La mezcla
reaccionante se mantiene a temperatura ambiente durante 10
minutos y se vierte entonces en 100 ml. de éter y se filtra
a través de una capa de sulfato de magnesio. El material só-
20 lido se lava perfectamente con cloruro de metileno y los fil-
trados combinados se avaporan a sequedad a presión reducida.
El residuo aceitoso se cromatografía sobre 10 g. de gel de
sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (4:1). La eva-
poración del eluato da 101 mg. de (dl) 2-(6,11-dihidrodiben-
25 zo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)-propionaldehido [(A), R = Me],
como un aceite marron amarillento pálido, que tiene las cons-
tantes físicas siguientes: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 250, 280, 353 nm (ϵ 21.
400, 10,000, 2,600); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 2810, 2710, 1730, 1640, ...
1595 cm⁻¹; R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.40 (d, 3H), 3.53 (q, 1H), 3.95
30 (s, 2H), 6.90-770 (m, 6H), 8.10 (d, 1H), 9.77 ppm (s, 1H).

EJEMPLO 10.

1 Una solución agitada de 1 g. de 3-diazoacetil-6,11-
dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona (VII) en 100 ml. de clo-
roformo se trata con 2 ml. de ácido yodhídrico acuoso al
5 47 %. Después de una hora a temperatura ambiente la mezcla
reaccionante se vierte en 100 ml. de disolución acuosa al
3 % de tiosulfato de sodio, se separa la capa orgánica y la
capa acuosa se lava con 25 ml. de cloroformo. El extracto
combinado y los lavados se secan sobre sulfato de magnesio,
10 se decoloran con carbón y se evaporan a sequedad. La crista-
lización del residuo de etanol produce 750 mg. de 3-acetil-
6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona (VIII), p.f. 139-
140°C.

EJEMPLO 11.

15 En un matraz seco se colocan 500 mg. de 3-acetil-6,11-
dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona, 675 mg. de cloruro de
metoximetiltrifenilfosfonio y 25 ml. de dimetoxi-etano seco,
y la mezcla reaccionante agitada se enfría a 0°C y trata con
4 ml. de una solución de terbutóxido de potasio en t-butanol
20 (preparada por disolución de .48 g. de potasio en 40 ml. de
t-butanol). La mezcla reaccionante se deja calentar a tempe-
ratura ambiente, y después de 20 minutos más se interrumpe
la reacción por adición de 5 ml. de solución acuosa saturada
de cloruro de amonio. La mezcla se vierte en 100 ml. de agua
25 y 25 ml. de benceno. La capa orgánica se separa y la capa
acuosa se lava con 25 ml. de benceno. Las capas orgánicas
combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan
a presión reducida, para dar un residuo que se filtra a tra-
vés de una columnade 10 g. de gel de sílice, eluyendo con
30 hexano:acetato de etilo (8:1). La evaporación del eluato da.

1 un producto aceitoso que se cristaliza por trituración con
éter:hexano (2 ml., 2:1), obteniendo así 275 mg. de 3-(2-
metoxi-1-metil)vinil-6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-
ona (IX, R¹ = Me, mezcla de isómeros cis y trans), pf. 110-
5 114°C.

Similarmente, sustituyendo el cloruro de metoximetil-
trifenilfosfonio por el bromuro de etoximetiltrifenilfosfo-
nio y el cloruro de propoximetiltrifenilfosfonio se obtienen
respectivamente 3-(2-etoxi-1-metil)vinil-6,11-dihidrodibenzo-
10 [b.e.] -tiepin-11-ona y 3-(1-metil-2-n-propoxi)-vinil-6,11-
dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona.

EJEMPLO 12.

Se seca una solución de 250 mg. de 3-(2-metoxi-1-metil)
vinil-6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona en 10 ml. de
15 tolueno, por destilación de aproximadamente 2 ml. del disol-
vente. La solución seca se trata con una gota de ácido per-
clórico acuoso al 70 % y 1 ml. de metanol seco, y la mezcla
reaccionante se refluje durante 4 horas. Se enfría entonces
y se le agregan 2 ml. de solución acuosa al 10 % de carbonato
20 de sodio. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato
de magnesio y se evapora a sequedad a presión reducida. El
residuo aceitoso se cromatografía sobre 5 g. de gel de sílice,
usando hexano:acetato de etilo (1:9), como eluyente. La eva-
poración del eluato da 205 mg. de (dl) 3-(2,2-dimetoxi-1-me-
25 til)etil-6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona (X, R¹ y
R² = Me), un aceite marron brillante que tiene las constan-
tes físicas siguientes: U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Diox}}$ 248, 350 nm (ϵ 22,900,
3,200); I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1640, 1600 cm⁻¹ R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.22
(d, 3H), 2.93 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.96 (s,
30 2H), 4.24 (d, 1H), 6.90-7.60 (m, 6H), 8.00 ppm (d, 1H).

1 En forma similar, sustituyendo el metanol por etanol,
n-propanol y n-butanol en el procedimiento anterior se ob-
tienen respectivamente (dl) 3-(2-etoxi-2-metoxi-1-metil)-
etil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-ona, (dl) 3-(2-
5 metoxi-1-metil-2-n-propoxi)etil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -
tiepin-11-ona y (dl) 3-(2-n-butoxi-2-metoxi-1-metil)etil-
6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-ona, como pares de dias-
teroisómeros.

10 Similarmente, usando como materiales de partida 3-(2-
etoxi-1-metil)vinil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-
ona y 3-(1-metil-2-n-propoxi)vinil-6,11-dihidrodibenzo-
(b.e.) -tiepin-11-ona, y etanol y propanol como reactivos,
respectivamente, se obtienen (dl) 3-(2,2-dietoxi-1-metil)-
etil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-11-ona y (dl) 3-(2,2-
15 di-n-propoxi-1-metil)etil-6,11-dihidrodibenzo- (b.e.) -tiepin-
11-ona.

EJEMPLO 13.

20 A una solución de 220 mg. de 3-(2-metoxi-1-metil)vinil-
6,11-dihidrodibenzo- b.e. -tiepin-11-ona en 10 ml. de tolueno
se le agregan 1 ml- de etilenglicol y 2 gotas de ácido
perclórico acuoso al 70 %, destilando lentamente la mezcla
reaccionante 5 ml. de tolueno para eliminar la humedad. La
solución se enfría, se vierte en 10 ml. de solución acuosa
25 al 10 % de carbonato de sodio y se extrae con benceno (2
x 20 ml.). Los extractos combinados se secan sobre sulfato
de magnesio y se evaporan a sequedad a presión reducida. El
residuo se cromatografía sobre 5 g. de gel de sílice usando
hexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente. El eluato se
evapora para dar un aceite que se toma en 5 ml. de éter, la
30 solución turbia se filtra y el filtrado se evapora, para dar

1 190 mg. de (dl) 2-(1-(6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-
ona-3-il)etil) -1,3-dioxolano (XI, Z = -CH₂ -CH₂-), un acei-
te amarillo pálido que tiene las siguientes constantes fí-
sicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{Diox}}$ 248, 350 nm (ϵ 22,400, 2,600); I.R.:
5 $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1640, 1600 cm⁻¹; R.M.N. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.24 (d, 3H), 2.70-
3.10 (m, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.95 (s, 2H), 4.84 (d, 1H), 6.90-
7.60 (m, 6H), 8.00 ppm (d, 1H); E.M.: m/e 326 (M⁺).

En forma similar, sustituyendo el etilenglicol por
propilenglicol, 2,2-dimetilpropilenglicol y 2,3-dimetil-bu-
tan-1,4-diol se obtienen respectivamente:

10 propilen acetal de (dl) 2-(6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -
tiepin-11-ona-3-il)propionaldehido,

2,2,-dimetilpropilen acetal de (dl) 2-(6,11-dihidrodi-
benzo-[b.e.] -tiepin-11-ona-3-il)propionaldehido, y

15 2,3-dimetilbutilen acetal de (dl) 2-(6,11-dihidrodiben-
zo-[b.e.] -tiepin-11-ona-3-il)propionaldehido.

EJEMPLO 14.

Una mezcla agitada de 1.0 g. de 3-acetil-6,11-dihidro
dibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona (VIII, 1.4 g. del cloruro de
20 n-hexiloximetiltrifenilfosfonio y 25 ml. de dimetoxi-etano
seco se enfría a 0°C y trata con 5.5 ml. de una solución de
t-butóxido de potasio en t-butanol (preparada por disolu-
ción de 0.57 g. de potasio en 20 ml. de t-butanol seco.
Después de 5 minutos se trata la mezcla reaccionante con
25 0.5 ml. de ácido acético y después se agregan 100 ml. de
solución saturada de cloruro de sodio y 25 ml. de benceno.
Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con
25 ml. de benceno. Las capas orgánicas combinadas se secan
sobre sulfato de magnesio y se evaporan a sequedad a pre-
30 sión reducida. La purificación del residuo por cromatogra-

1 fía en columna usando 20 g. de gel de sílice y hexano:ace-
tato de etilo (20:1) como eluyente produce 990 mg. de 3-(2-
n-hexiloxi-1-metil)vinil-6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-
11-ona)IX, R¹ = n-C₆H₁₃), un aceite amarillo pálido que
5 tiene las constantes físicas siguientes: U.V.: λ_{max}^{Diox} 245,
335 nm (ε 24000, 17800); I.R.: ν_{max}^{CHCl₃} 1640, 1585 cm⁻¹;
R.M.M.: δ^{CDCl₃} TMS 0.89 (t, 3H), 1.00-1.80 (m, 8H), 1.90 (d, 3H),
3.65-4.00 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), (6.18 (b.s.), 6.53 (b.s.))
1H, 6.90-7.60 (m, 6H), 7.94-8.20 ppm. (2 x d, 1H).

10 EJEMPLO 15.

10 A una solución de 520 mg. de 3-(2-n-hexiloxi-1-metil)
vinil-6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona en 50 ml.
de tolueno se le agregan 2 ml. de n-hexanol y una gota de
ácido perclórico acuoso al 70 %. La mezcla reaccionante se
15 calienta al punto de ebullición y se destilan 25 ml. de to-
lueno de la mezcla reaccionante en un período de 1 hora.
La solución enfriada se trata con 1 ml. de carbonato de
sodio acuoso al 10 % y 50 ml. de agua. La capa orgánica
se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora
20 a presión reducida. El residuo aceitoso se evapora a alto
vacío para eliminar el exceso de n-hexanol. El residuo se
cromatografía cuidadosamente sobre 5 g. de gel de sílice
eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:20, después 1:8)
para dar 110 mg. de (dl) 3-(2,2-di-n-hexiloxi-1-metil)etil-
25 6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona (X, R¹ y R² =
n-C₆H₁₃) como un aceite amarillo pálido que tiene las cons-
tantes físicas siguientes: U.V.: λ_{max}^{Diox} 250, 280, 350 nm
(ε 24.000, 11,000, 2,900); I.R.: ν_{max}^{CHCl₃} 1645, 1600 cm⁻¹;
R.M.N.: δ^{CDCl₃} TMS 0.50-1.70 (m, 25H), 2.80-3.70 (m, 5H),
30 3.98 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 6.90-7.60 (m, 6H), 8.03 ppm

1 (d, 1H).

EJEMPLO 16.

DATOS BIOLÓGICOS

A. Prueba analgésica en ratón (anti-contorsión).

5 Protocolo: se administra el material de prueba por
vía oral forzada en un vehículo acuoso en el tiempo 0, a
ratones macho Swiss-Webster de 18 a 20 g. Veinte minutos
más tarde se les inyecta intraperitonealmente 0.25 ml. de
una solución al 0.02 % de fenilquinona. Esta solución indu-
10 ce contorsión. Los animales se observan entonces durante
los próximos 10 minutos para la contorsión.

Final de la prueba: el número total de ratones que tie-
nen contorsiones y el número promedio de contorsiones por
ratón.

15 Usando el protocolo anterior, se determina que la 3-
(2,2-dimetoxi)etil-6,11-dihidrobenczo-[b.e.]-tiepin-11-ona
tiene aproximadamente 5 veces la actividad analgésica de la
aspirina,

20 2-((6,11-dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-3-il)-
metil)-1,3-dioxolano tiene 6 veces la actividad analgésica
de la aspirina,

(d1) 3-(2,2-dimetoxi-1-metil)etil-6,11-dihidrodiben-
zo-[b.e.]-tiepin-11-ona tiene aproximadamente 3 veces la ac-
tividad analgésica de la aspirina y

25 (d1) 2-[1-(6,11-dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona-
3-il)etil)-1,3-dioxolano tiene aproximadamente 5 veces la
actividad analgésica de la aspirina.

30 B. Prueba para la actividad anti-inflamatoria utilizando
inflamación en la pata de la rata inducida por la carra-
genina.

1 Protocolo: se emplean ratas hembra Simonsen que pesan
de 80 a 90 gramos. Los materiales de prueba se administran
por vía oral forzada a la hora 0, en 1 ml. de vehículo acuoso.
5 A la hora 1 se inyectan en la pata trasera derecha 0.05
ml. de una solución de carragenina al 1 % (en cloruro de sodio al 0.9 %). Esta inyección causa una inflamación de la pata. Las ratas se sacrifican a la hora 4, a dicho tiempo se quitan ambas patas y pesan separadamente.

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

$$\frac{\text{Peso de pata derecha} - \text{Peso de pata izquierda}}{\text{Peso de pata izquierda}} \times 100$$

15 Usando el protocolo anterior se determina que la 3-(2,2-dimetoxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona tiene 36 veces (95 % límites de confianza : 21-62) la actividad anti-inflamatoria de la fenilbutazona;

 3-(2,2-di-n-hexiloxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona tiene 2,3 veces (95 % límites de confianza: 0.5-10) la actividad anti-inflamatoria de la fenilbutazona;

20 2-[(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)-metil]-1,3-dioxolano tiene 25 veces (95 % límites de confianza: 17-36) la actividad anti-inflamatoria de la fenilbutazona;

25 (d1) 3-(2,2-dimetoxi-1-metil)etil-6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona tiene 12 veces (95 % límites de confianza: 7-21) la actividad anti-inflamatoria de la fenilbutazona; y

30 (d1) 2-[1-(6,11-dihidrodibenzo-(b.e.)-tiepin-11-ona-3-il)etil]-1,3-dioxolano tiene 36 veces (95 % límites de confianza: 10-129) la actividad anti-inflamatoria de la fenil-

1 butazona.

C. Toxicidad aguda oral en ratón (LD_{50})

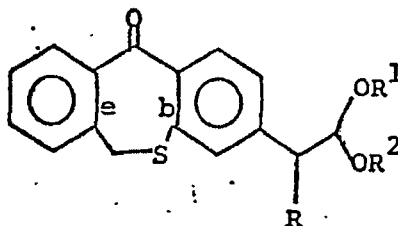
5 Protocolo: el material de prueba se suspende en un vehi-
culo acuoso de carboximetilcelulosa. Las concentraciones
se ajustan para que las dosis puedan administrarse en volú-
menes de 10 ml./Kg. de peso corporal. Se usan 6 grupos de
10 ratones (comprendiendo 6 ratones hembra Swiss-Webster en ca-
da grupo). A los ratones se les suministra una sola dosis
oral, con tubo estomacal, por kilogramo de peso corporal, ya
sea 125 mg., 250 mg., 500 mg., 1000 mg., 2000 mg. de 3-(2,2-
dimetoxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-[b.e.]-tiepin-11-ona. (El
sexto grupo se usa como control). Después de la sumministra-
ción, los ratones se observan por un período de tres semanas.

15 Usando el protocolo anterior, se estima que la LD_{50}
aguda oral del 3-(2,2-dimetoxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-
[b.e.] -tiepin-11-ona es de 1000 mg./Kg. con un 95 % de lími-
te de confianza de 210 a 4710 mg./Kg.

En resumen la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

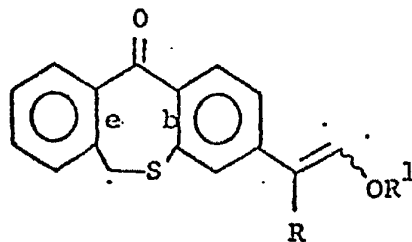
20 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-
rivados de 6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona de fórmu-
la:



30 donde R representa hidrógeno o metilo y cada uno de R^1 y R^2

1 que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo al-
quilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, o juntos repre-
sentan un radical alquileo inferior de 2 a 6 átomos de
5 carbono, con la condición de que cuando R es metilo los
compuestos son mezclas (dl) cuyo procedimiento se caracte-
riza porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fór-
mula:



15 con un reactivo seleccionado del grupo de alcoholes alifá-
ticos de 1 a 6 átomos de carbono, y glicoles de 2 a 6 áto-
mos de carbono en presencia de un catalizador ácido.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el catalizador ácido es el ácido perclórico.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R¹ es metilo, y el alcohol alifático es el metanol.

20 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R¹ es n-hexilo, y el alcohol alifático es el n-hexanol.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R¹ es metilo, y el glicol es etilenglicol.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R es hidrógeno y R¹ y R² son alquilo inferior.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde
cada uno de R¹ y R² es metilo, y el nombre del compuesto
obtenido es 3-(2,2-dimetoxi)etil-6,11-dihidrodibenzo-[b.e]-
tiepin-11-ona.

30 8. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde

1 cada uno de R¹ y R² es n-hexilo y el nombre del compuesto
obtenido es 3-(2,2-di-n-hexiloxi)-etil-6,11-dihidrodibenzo-
[b.e.] -tiepin-11-ona.

5 9. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde
R es hidrógeno y R¹ y R² juntos son alquileo inferior.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9 donde
R¹ y R² juntos son etileno y el nombre del compuesto obteni-
do es 2-[(6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona-3-il)
metil]-1,3-dioxolano.

10 11. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde
R es metilo y R¹ y R² son alquilo inferior.

15 12. Un procedimiento según la reivindicación 11 donde
cada uno de R¹ y R² es metilo, y el nombre del compuesto ob-
tenido es (dl) 3-(2,2-dimetoxi-1-metil)etil-6,11-dihidrod-
benzo-[b.e.] -tiepin-11-ona.

13. Un procedimiento según la reivindicación 11 donde
cada uno de R¹ y R² es n-hexilo, y el nombre del compuesto
obtenido es (dl) 3-(2,2-di-n-hexiloxi-1-metil)etil-6,11-
dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona.

20 14. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde
R es metilo y R¹ y R² juntos son alquileo inferior.

25 15. Un procedimiento según la reivindicación 14 donde
R¹ y R² juntos son etileno y el nombre del compuesto obte-
nido es (dl) 2-[1-6,11-dihidrodibenzo-[b.e.] -tiepin-11-ona-
3-il)etil]-1,3-dioxolano.

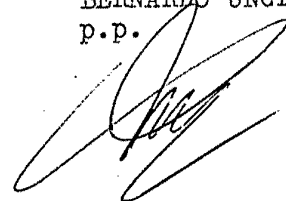
30 16. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
6,11-DIHIODIBENZO-[b.e.] -TIEPIN-11-ONA.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y siete páginas mecanografiadas.

5

Madrid 16 de mayo de 1978
BERNARDO UNGRIA
p.p.



10

15

20

25

30