

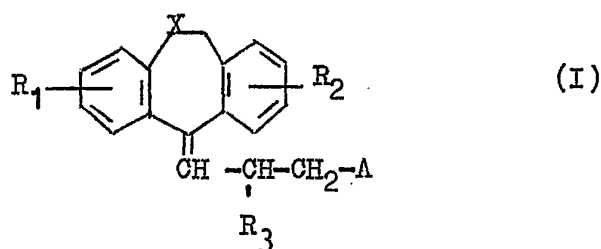


301676

301676

MEMORIA DESCRIPTIVA
de un Certificado de 1ª adición por:
MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
PATENTE PRINCIPAL NUM. 281.347 por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS BASICOS DE DIBENZOOXEPINA O DIBENZO-
TIEPINA Y SUS SALES", a nombre de G.F.
BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de naciona-
lidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
WALDHOF (Alemania);-

La solicitud de patente española núm. 281.347 tiene por objeto un procedimiento para la preparación de derivados básicos de dibenzo- $\left[b, e \right]$ -oxepina o tiepina de la fórmula general I



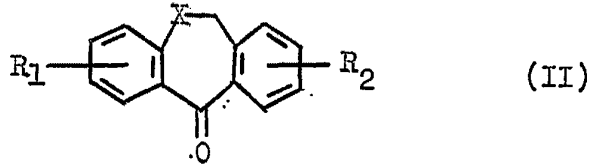
en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, R_1 y R_2 hidrógeno, halógeno, restos trifluorometilo, alquilo, alcoxi, alquilmérico o acilo, R_3 hidrógeno o un resto alquilo inferior y A un grupo básico y de sus sales y compuestos de amonio cuaternario, el

301676



cual esté caracterizado porque a dibenzo[*b,e*]oxepin-6-*o*-tiepin-*o*-*o* :
onas de la fórmula II

5.

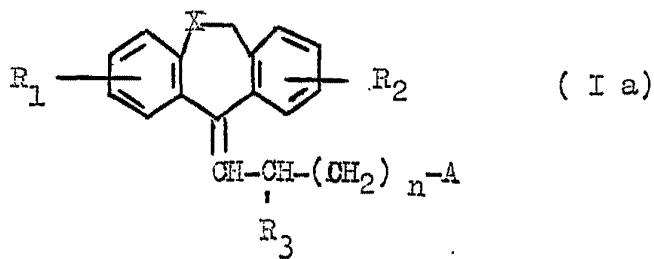


en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado indicado más arriba, se les hace reaccionar con compuestos Grignard de la fórmula Hal-Mg-CH₂-CH(R₃)-CH₂-A, en la que R₃ y A tienen el significado indicado más arriba y el producto de la reacción se trata con medios deshidratantes, después de lo cual los compuestos alquilideno (I) obtenidos se traspasan, si se desea a sus sales o compuestos de amonio cuaternarios. Como restos básicos A interesan aquí de preferencia grupos amino terciarios, por ejemplo grupos dialquilamino o restos heterociclicos, tales como restos piperidino, pirrolidino, morfolino y piperazino, que en caso dado pueden también estar sustituidos.

10.

Se ha descubierto que también se pueden preparar compuestos de la fórmula general I a

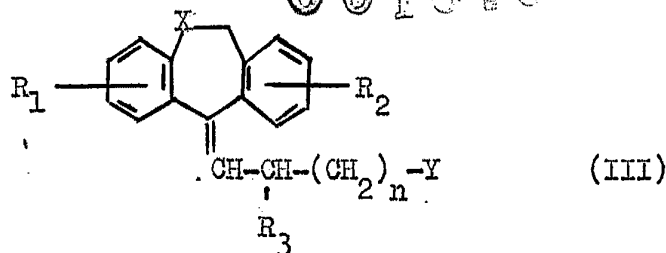
20.



en la que X, R₁, R₂, R₃ y A tienen el significado indicado más arriba y n = 0 ó 1, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula III

301670

- 3 JUL.



5. en la que X, R₁, R₂, R₃ y n tienen el significado indicado más arriba y Y representa un grupo éster reactivo, con compuestos de la fórmula H-A, en la que A tiene el significado señalado más arriba.

10. La reacción se realiza por cocción de los dos agentes reaccionantes a presión normal o elevada en un disolvente apropiado, de preferencia etanol/tetrahidrofurano. Después del tratamiento usual y de la purificación, las bases de la fórmula I a obtenidas pueden si se desea, traspasarse como de costumbre a sus sales.

15. La ventaja del procedimiento sugerido por el invento frente al procedimiento de la solicitud principal, consiste en que de la misma materia de partida (III) pueden obtenerse compuestos de la fórmula Ia con diferentes restos básicos, en donde para A puede tomarse en consideración un grupo amino primario, secundario o terciario. En particular se pueden obtener también compuestos que llevan grupos básicos con sustituyentes reaccionables, tales como por ejemplo el resto 4-(β-hidroxietil)-piperidina ó N¹-(β-hidroxietil)-piperazina.

20. Otra ventaja del procedimiento sugerido por el invento, es que también se pueden obtener compuestos de la fórmula I con n = 0. Estos compuestos, en los que el sistema cíclico y el grupo básico están enlazados sólo por 2 átomos de carbono, no pueden prepararse con arreglo al procedimiento descrito en la solicitud principal

25. por reacción de las cetonas II con compuestos Grignard, ya que no se consigue traspasar los correspondientes compuestos β-halogenetilo a un compuesto Grignard (cfr. H. GURIEN, J. org. Chem, 28/ 1963, pág. 878; A. MARKER, Helv. chim. Acta 24/ 1941, pág. 209 E).

301676

- 3 JUN



Los compuestos de la fórmula III necesarios como materias de partida son nuevos y pueden obtenerse de varia maneras, para las cuales no se reclama ninguna protección dentro del alcance de la presente solicitud:

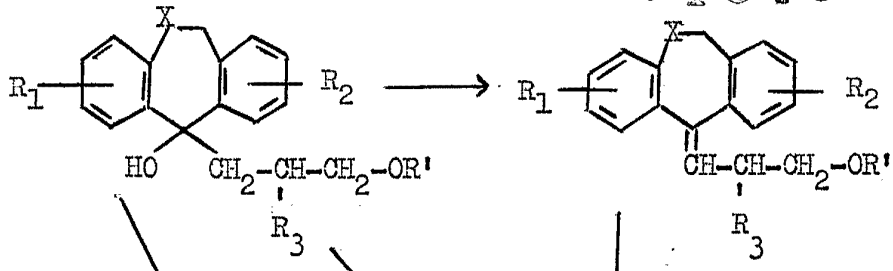
5. 1.- Por ejemplo, a cetonas de la fórmula general II se las hace reaccionar con compuestos Grinard de la fórmula Hal-Mg-CH₂-CH(R₃)-CH₂-OR', en la que R₃ y n tienen el significado indicado anteriormente, Hal representa un átomo de halogeno y R' un resto alquilo (de preferencia un grupo metilo o butilo terciario) o resto aralquilo (de preferencia un grupo bencilo) al estado de compuestos de la fórmula IV, y los carbinoles (IV) obtenidos se traspasan por via directa, por ejemplo por tratamiento con ácido bromhídrico acuoso en ebullición, a los compuestos de la fórmula III (Y = Br).
10. Los compuestos de partida de la fórmula III pueden obtenerse también, si de los carbinoles IV (R' = p. ej. metilo o bencilo) se preparan primero los derivados de alquilideno de la fórmula V por cocción con cloruro de etilo en benzol o ácido clorhídrico alcohólico, y luego se los traspasa con ácido bromhídrico hirviendo a los compuestos de la fórmula III. En la cocción con ácido clorhídrico alcohólico, los carbinoles de la fórmula IV (R' = butilo terciario) suministran en la cocción con ácido clorhídrico alcohólico, compuestos de la fórmula VI que, por ejemplo con cloruro de tionilo pueden traspasarse a compuestos de la fórmula III con Y = Cl.
- 15.
- 20.
- 25.

301676

3 JUL 1967



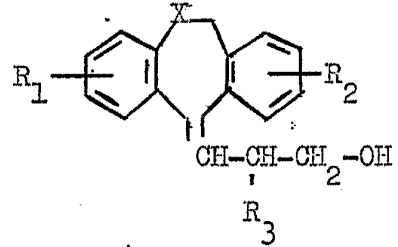
5.



(IV)

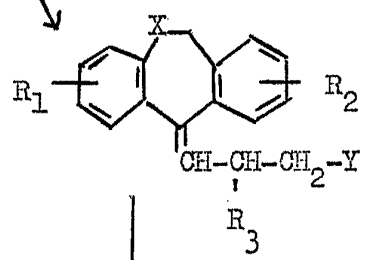
(V)

10.



(VI)

15.



(III)

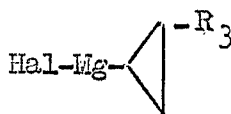
I a (n = 1)

301673 r3



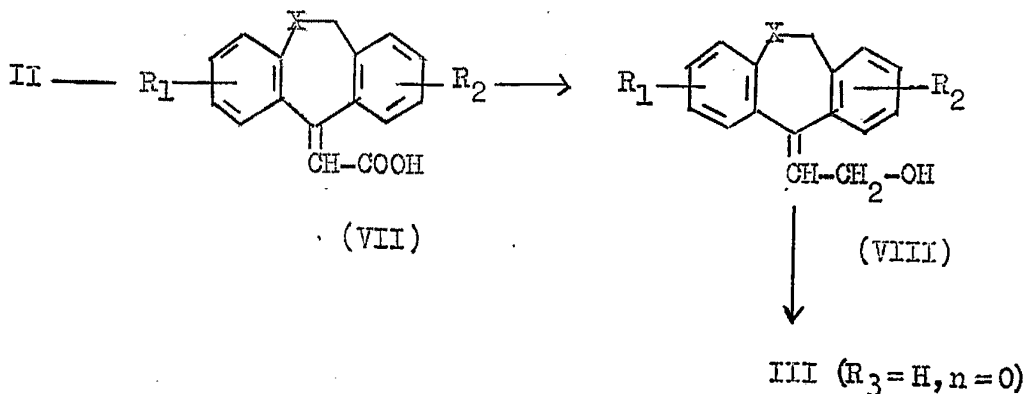
2.) Sin embargo, los compuestos de la fórmula III con $n = 1$ y $Y = Br$ pueden obtenerse también por reacción Grinard de compuestos de la fórmula II con $Hal-Mg-CH_2-C(R_3) = CH_2$, en la que Hal y R_3 tienen el significado indicado más arriba, y por inserción subsiguiente de ácido bromhídrico.

3.) Pero también se pueden hacer reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos Grinard de la fórmula



En la que Hal y R_3 tienen el significado señalado al principio, al estado de los correspondientes carbinolos, y traspasar éstos por tratamiento con ácido bromhídrico acuoso a los compuestos de la fórmula III con $n = 1$ y $Y = Br$.

4.) Para la preparación de compuestos de la fórmula III con $n = 0$ se puede seguir, por ejemplo, la siguiente vía de síntesis: se dejan reaccionar primero cetonas de la fórmula II con éster del ácido α -bromoacético de la fórmula $Br-CH_2-COOC_2H_5$ según Reformatzky al estado de compuestos de la fórmula VII, se reducen estos con hidruro de litio y aluminio al estado de los correspondientes alcoholes VIII y luego se sigue trabajando como se explica más arriba en el punto 1.



25.

301676

23 JUL



En los siguientes ejemplos se describe con más detalle el procedimiento sugerido por el invento, así como la preparación de los productos de partida III.

E J E M P L O S

- 1) 11-(3-dimetilamino-propiliden)-6, 11-dihidro-dibenzo [b,e]tiepina
5. METODO I
- a) Se prepara como de costumbre el compuesto Grignard a partir de 48 ml de benciloxipropilcloruro-(3) (obtenido según BENNETT Y HOCK Soc. 1927, pág. 473,476) y de 6,3 g de magnesio en 100 ml de éter en presencia de 1 ml de yoduro de metilo, el contenido del matraz se calienta unas 2 horas a ebullición hasta que se haya consumido todo el magnesio y luego a temperatura ambiente se añaden a gotas 38,8 g de 6,11-dihidrodibenzo-[b,e]tiepin-11-ona, disuelta en una mezcla de 70 ml de tetrahidrofurano/éter (1:1), con lo que la mezcla reaccionante empieza lentamente a hervir.
10. Se calienta durante 4 horas a ebullición, en frío se añade solución de cloruro amónico y se extrae con éter. A los extractos de disolvente reunidos y secos se les libera del disolvente y se provoca la cristalización del residuo oleoso (75,8 g) por molienda con 115 ml de ligroina/éter (9:1). Se obtienen así 43,5 g (68,5 % del teórico) de 11-(3-benciloxipropil)-11-hidroxi-6,11-dihidro-dibenzo [b,e]-tiepina del punto de fusión 69-73°. Por recristalización a partir de isopropanol sobre el punto de fusión hasta 76-77°.
15. b) 10 g de la 11-(3-benciloxipropil)-11-hidroxi-6,11-dihidro-dibenzo [b,e]tiepina obtenida según el punto a) y 20 ml de cloruro de acetilo se calientan a ebullición durante 1 hora en 100 ml de
- 20.
- 25.



301676

- cloroformo. Al vacío se separan en el baño maria las partes volátiles, y se destila el residuo al alto vacío. Rendimiento: 8,4 g (88,5 % del teórico) de 11-(3-benzilosipropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo- \sphericalangle b,e \sphericalangle -tiepina del punto de ebullición_{0,1} 245-250°
5. c) 16,5 g de la 11-(3-benziloxipropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo \sphericalangle b,e \sphericalangle -tiepina obtenida según el punto b) se calientan con 100 ml de ácido bromhídrico al 48 % a ebullición durante 3 horas bajo remoción simultánea. Una vez concluida la reacción se diluye con agua, se extrae con eter, se lavan a neutralidad los extractos etéreos reunidos, se secan y se separa el disolvente. El producto bruto obtenido (18,3 g) se deja cristalizar con una mezcla de ligroina y eter. Se obtienen así 6,6 g (43,5 % del teórico) de 11-(3-bromopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo \sphericalangle b,e \sphericalangle tiepina del punto de fusión de 132-136°. Por recristalización a partir de ciclohexano aumenta el punto de fusión hasta 142-143°.
10. d) 3,3 g (0,01 moles) de la 11-(3-bromopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo- \sphericalangle b,e \sphericalangle tiepina obtenida según el punto c) se disuelven en 15 ml de tetrahidrofurano y juntamente con una solución de 2,7 g (0,06 moles) de dimetilamina se calientan en 10 ml de etanol durante 3 horas en el autoclave de vidrio hasta 95-100° (baño maria en ebullición). Al contenido del matraz se añade agua, ácido clorhídrico 6n y se extrae con éter. Las partes ácido-acuosas separadas se alcalinizan con lejía de sosa diluida y el aceite precipitado se recoge en éter. En la destilación al alto vacío, el residuo etéreo suministra 1,8 g (61 % del teórico) de 11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo \sphericalangle b,e \sphericalangle tiepina del punto de ebullición_{0,1} 176-178°; punto de fusión del clorhidrato: 218-220° (a partir de isopropanol).
- 15.
- 20.
- 25.

301676

13 JUL



METODO II SIMPLIFICADO :

- 22,6 g (0,1 moles) de 6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona se disuelven en 20 ml de tetrahydrofurano y 20 ml de eter, y del modo que se explica más arriba en el punto a) se hacen reaccionar con 3,6 g (0,15 átomos-gramo) de magnesio y 28 g (0,2 moles) de benciloxipropilcloruro en 60 ml de éter. Después de la disgregación con solución de cloruro amónico se obtienen 51,1 g de 11-(3-benciloxipropil)-11-hidroxi-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina en bruto, que es calentada a ebullición durante 1 hora con 200 ml de ácido clorhídrico alcohólico aproximadamente 3n. Después de la evaporación del disolvente se obtienen en la destilación al alto vacío 29,2 g de 11-(3-benciloxipropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina; rendimiento: 81,5 % (referido al derivado de tiepinona utilizado).
15. 13,5 g de este compuesto de benciloxipropilideno y 80 ml de ácido bromhídrico al 48 % se calientan durante 3 horas a ebullición y se terminan de tratar como se explica más arriba en el punto c). El compuesto de bromopropilideno en bruto (15 g) obtenido de esta manera se recoge en 37 ml de tetrahydrofurano y, del modo que se describe más arriba en el punto d), se le hace reaccionar con 9,8 g de dimetilamina en 37 ml de etanol absoluto. Después de la destilación al alto vacío se obtienen 4,3 g de 11-(3-dimetilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina del punto de ebullición 168-175°; punto de fusión del clorhidrato: 216-218° (a partir de isopropanol). Rendimiento: 38,5 % (referido al compuesto de benciloxipropilideno) y 31,5 % (referido al derivado de tiepinona empleado al principio).
- 2) 11-(3-monometilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina
30. 3,3 g (0,01 moles) de 11-(3-bromopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina se disuelven en 15 ml de tetrahydrofurano, y

301670

3 JUL



juntamente con una solución de 2 g (0,06 moles) de monometilamina en 10 ml de etanol se calientan durante 3 horas hasta 90-100°.

Después de un tratamiento análogo al del ejemplo 1 d) se obtienen 1,4 g (50 % del teórico) de 11-(3-monometilamina-propiliden)-6,11-

5. dihidro-dibenzo[b,e]tiepina del punto de ebullición_{0,1} 183-187°; punto de fusión de clorhidrato: 235-237° (a partir de isopropanol).

3) 11- { 3-[4-(2-hidroxietyl)-piperidil]-propiliden } -6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina

10. 16,5 g (0,05 moles) de 11-(3-bromopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina se disuelven en 75 ml de tetrahidrofurano y se calientan durante 5 horas a ebullición juntamente con 20 g (0,15 moles) de 4-(2-hidroxietyl)-piperidina (preparada según K.

15. Stach et al., *Mh. Chem.* 93/ 1962, pág. 1090). Después de la adición de ácido clorhídrico diluido y éter se separan las partes ácido-acuosas, se alcalinizan con lejía de sosa diluida y se extraen con éter. En la destilación al alto vacío, el residuo etéreo suministra

20. 11,9 g (65,6 % del teórico) de 11- { 3-[4-(2-hidroxietyl)-piperidil]-propiliden } -6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina del punto de ebullición_{0,01} 235-255°; punto de fusión 50-52°.

4) 11- { 3-[4-(2-hidroxietyl)-piperacínil-(1)]-propiliden } -6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina

6 g (0,018 moles) de 11-(3-bromopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo-[b,e]tiepina se disuelven en 30 ml de tetrahidrofurano, y se

25. calientan 5 horas a ebullición juntamente con 4,7 g (0,036 moles) de 4-(2-hidroxietyl)-piperazina (preparada según S.Mc.Elvain et. al. *J.Am. Chem. Soc.* 76/ 1954 pág. 1126). Se continua el tratamiento como



se explica en el ejemplo 3 y se obtienen 4,0 g (44 % del teórico) de 11- $\left\{3\text{-}\overline{4}\text{-}(2\text{-hidroxietil})\text{-piperazinil-(1)}\overline{7}\text{-propiliden}\right\}$ -6,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,e}$ oxepina del punto de ebullición_{0,02} 245-255°.

5) 11-(3-dimetilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,e}$ oxepina

5. a) A partir de 4,8 g (0,2 átomos-gramo) de magnesio en 100 ml de éter y 30 g (= 34 ml) de (3-cloropropil)-éter butílico terciario se prepara como de costumbre el compuesto Grignard, y se introducen a gotas 16,40 g (0,078 moles) de 6,11-dihidro-dibenzo- $\overline{b,e}$ oxepin-11-ona, disueltos en 100 ml de éter, de manera que el contenido del matraz hierva ligeramente. Para completar la reacción se calienta 1 hora bajo remoción simultánea y refrigeración al reflujo y se disgrega con solución de cloruro amónico. Las partes separadas, secas y liberadas del disolvente suministran, después de moler el residuo etéreo (24,0 g)
10. con ligroina, 20,3 g (80,0 % del teórico) de 11-(3-butozipropil terc.)-11-hidroxi-6,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,e}$ oxepina del punto de fusión 124-126°.

20. El éter (3-cloropropil)-butílico terciario empleado como material de partida se obtiene de la siguiente manera: en un autoclave se dejan reposar 24 horas 19 g (0,2 moles) de 1-cloropropanol-(3), 50 ml de isobutileno líquido y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, se vierte en solución de bicarbonato sódico en exceso y se separa por eterificación. La solución etérea se seca con cloruro de calcio y se destila. Se obtienen
25. 23,6 g de éter (3-cloropropil)-butílico terciario del punto de ebullición 150-156° (78 % del teórico).



- b) 30,8 g de la 11-(3-butoxi-propil terc.)-11-hidroxi-6,11-dihidro-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ oxepina obtenida según el punto a) y 150 ml de ácido clorhídrico alcohólico absoluto se calientan 1 hora a ebullición. Después de la evaporación del disolvente se cristaliza el residuo con ligroina y se obtienen 21,0 g (88,5 % del teórico) de 11-(3-hidroxi-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ oxepina del punto de fusión de 108-111°. Después de la recristalización a partir de acetato de etilo, el compuesto funde a 112-114°.
- 5.
10. c) A 12,6 g (0,05 moles) de la 11-(3-hidroxi-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ oxepina obtenida según el punto b) en 25 ml de se introducen a gotas, a temperatura ambiente, 5,0 ml de cloruro de ticonilo disuelto en 5 ml de benzol. Después de 1 hora en reposo se calienta el contenido del matraz durante 2 horas a ebullición, se separan entonces las partes volátiles y se destilan al alto vacío. Rendimiento: 10,6 g (78,5 % del teórico) de 11-(3-cloropropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ oxepina del punto de ebullición 169-172°; punto de fusión 106-111°. Después de la recristalización a partir de 20 ml de acetato de etilo se obtienen 9,1 g (67,5 % del teórico) de producto puro del punto de fusión 113-115°.
- 15.
- 20.

No obstante, para el tratamiento posterior no hay ningún inconveniente en emplear el producto bruto.

25. d) 5,4 g (0,02 moles) de la 11-(3-cloropropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo- $\sqrt{b,e}$ oxepina preparada conforme al punto c) en 20 ml de tetrahidrofurano y 5,5 g (0,12 moles) de dimetilamina en 20 ml de etanol se calientan 3 horas en el autoclave de vidrio y luego se sigue trabajando como se explica más detalladamente en el ejemplo 1 d). Rendimiento: 4,1 g (73,5 % del teórico) de 11-(3-

301070-3



dimetilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepina del punto de ebullición _{o,ol} 147-150°; punto de fusión del clorhidrato: 182-184° (a partir de isopropanol).

Analogamente al ejemplo 1 II, con el presente derivado de oxepina es también posible realizar una preparación simplificada, en

- 5. la que no se aisla la 11-(3-butoxipropil terc.)-11-hidroxi-6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepina. A partir de 28,0 g de 6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepin-11-ona 9,6 g de magnesio, 68 ml de eter (3-cloropropil)-butilico terciario en 400 ml de éter, se obtiene de esta manera, con un rendimiento del 72 %, 11-(3-hidroxipropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepina del punto de fusión 105-109°, la cual se puede seguir tratando como se explica más arriba en los puntos c) y d).

6) 11-(3-monometilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepina

- 15. 5,4 g (0,02 moles) de 11-(3-cloropropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo-β,ε/oxepina en 20 ml de tetrahidrofurano y 3,7 g (0,12 moles) de monometilamina en 20 ml de etanol se hacen reaccionar y se acaban de tratar como se explica en el ejemplo 1 d). Se obtienen 3,6 g (68,0 % del teórico) de 11-(3-monometilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepina del punto de ebullición _{o,ol} 158-165°; punto de fusión 60-62°.

7) 11- {3-[4-(2-hidroxietil)-piperazinil-(1)]-propiliden} -6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepina

6,5 g del éster de ácido sulfofórmico de 11-(3-hidroxipropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo/β,ε/oxepina y 6 g de N-β-hidroxietil-piperazina se disuelven en 30 ml de tetrahidrofurano absoluto y se

301670



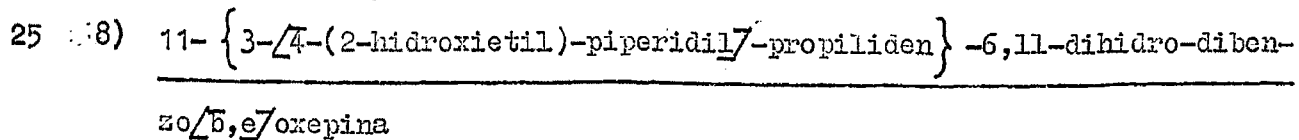
264

calientan a ebullición durante 2 horas. Después de la adición de agua y éter se separan las partes etéreas y se extraen varias veces con agua y seguidamente con ácido clorhídrico. La solución ácido-acuosa se alcaliniza ahora con lejía de sosa y se extrae con éter.

- 5. El residuo del extracto etéreo se recoge en eter absoluto, y con ácido clorhídrico etéreo se precipita el correspondiente clorhidrato que después del filtraje se hierve un momento en dioxano. Se obtienen así 4,3 g del diclorhidrato de 11- $\left\{3-\left[4-(2\text{-hidroxietil})\text{-piperazini-(1)}\right]\text{-propiliden}\right\}$ -6,11-dihidro-dibenzo $\left[\beta, e\right]$ oxepina (43 % del teórico) del punto de fusión 231-232°. El compuesto cristaliza con 1/4 mol de agua de cristalización.

El ester de ácido sulfofórmico, empleado como producto de partida, de la 11-(3-hidroxi-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo $\left[\beta, e\right]$ oxepina se prepara de la siguiente manera.

- 15. 7,0 g de 11-(3-hidroxi-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo $\left[\beta, e\right]$ oxepina se disuelven en 45 ml de piridina y se enfrían hasta 0°. Luego, a 0-3°, se añaden a gotas bajo remoción simultánea 5,8 g de cloruro de ácido sulfofórmico, se agita durante 30 minutos a 0° y luego todavía 1 hora a 20°. El producto de la reacción se vierte sobre hielo, se deslíe con agua y eter. y las partes etéreas se tratan con
- 20. ácido clorhídrico acuoso diluido, y seguidamente con agua. Después del secado de las partes etéreas con sulfato sódico se concentra por evaporación el disolvente hasta un pequeño volumen, con lo cual se precipita una papilla cristalina. Se obtienen 6,6 g del eter (71,7 % del teórico) del punto de fusión 105-107°.



- 30. En forma análoga a como se describe en el ejemplo 7, a partir de 6,0 g del ester de ácido sulfofórmico de 11-(3-hidroxi-propilideno)-6,11-dihidro-dibenzo $\left[\beta, e\right]$ oxepina y 5,6 g de β -hidroxietil-



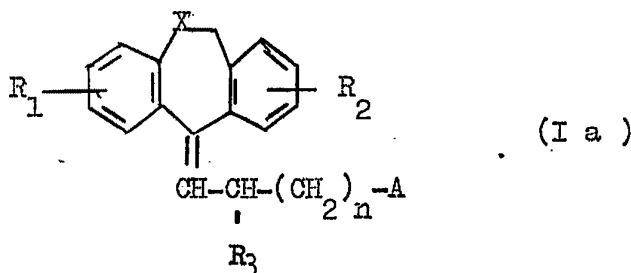
3-31676

5. piperidina, se obtienen 6,7 g de 11- $\left\{ 3-\sqrt[4]{(2\text{-hidroxietil})\text{-piperidil}} \right\}$ -6,11-dihidro-dibenzo $\sqrt[6]{b,e}$ oxepina en bruto (88 % del teórico. De una solución de este compuesto en eter absoluto se puede precipitar con ácido clorhídrico etéreo el correspondiente clorhidrato, que después de la recristalización a partir de una mezcla de isopropanol-acetato de etilo (1:1) funde a 193-195°C. Rendimiento: 6,5 g (79 % del teórico); el compuesto cristaliza con 1/4 mol de agua de cristalización.

N O T A

10. Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal núm. 281.347 por procedimiento para la preparación de derivados básicos de dibenzooxepina o dibenzotiepingina y sus sales, caracterizadas porque para la preparación de derivados básicos de dibenzo- $\sqrt[6]{b,e}$ oxepina o tiepingina de la fórmula general Ia

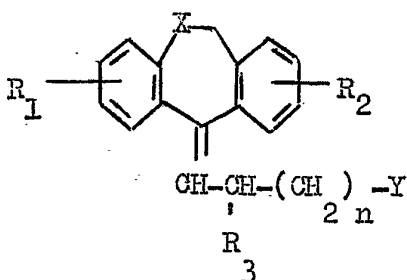


20. en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, R₁ y R₂ hidrógeno, halógeno, restos trifluormetilo, alquilo, alcoxi, alquilmercapto o acilo, R₃ hidrógeno o un resto alquilo inferior, n un número desde 0 a 1 y A un grupo básico,

y de sus sales se hacen reaccionar dibenzo $\sqrt[6]{b,e}$ oxepinas o tiepinginas de la fórmula III



301676



(III)

5.

en la que X, R₁, R₂, R₃ y n tienen el significado señalado más arriba y Y representa un grupo éster reactivo, con compuestos de la fórmula general H-A, en la que A tiene el significado anterior, después de lo cual los compuestos Ia obtenidos se pasan, si se desea, como de costumbre a sus sales.

10.

2.- " Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 281.347 por PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS BASICOS DE DIBENZOXEPIINA O DIBENZOTIEPINA, Y SUS SALES".

15.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 JUL. 1934

Clayton J. Quady