

\* 9 FEB



No. 358.893

MEMORIA DESCRIPTIVA  
correspondiente a una solicitud de una  
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
Residencia: No. 3,4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku,  
Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON  
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE COMPUESTOS TRICICLICOS DE ENAMINA"  
Prioridad: de la solicitud de patentes japonesas  
Nos. 64540/1967 del 6 de octubre de 1967  
y No. 12773/1968 del 28 de febrero de 1968.

- 1 -

RK.

POOR  
QUALITY

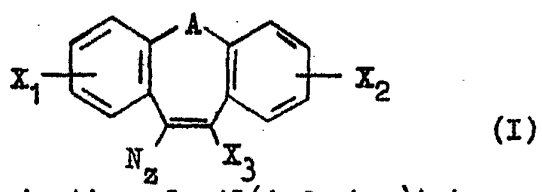


1

RESUMEN DE LA MEMORIA

Compuestos tricíclicos de enamina de fórmula: .....

5



10

donde A es oxi, tio, alquil(inferior)imino o etilideno, uno de los radicales X<sub>1</sub> o X<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquil(inferior)tio, alcano(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, dialquil(inferior)sulfamoilo, alcanoil(inferior)amino, trifluormetilo, nitro o amino, X<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior y N<sub>z</sub> es un grupo amino cíclico de 5 a 7 miembros. Estos compuestos son útiles como

15

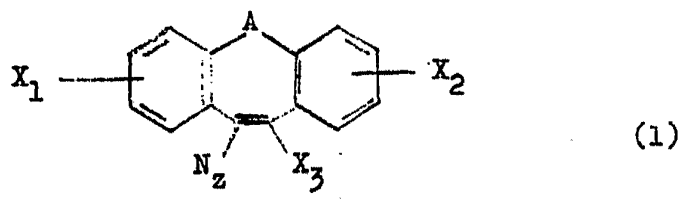
agentes psicotrópicos, especialmente como tranquilizantes. Este invento se refiere a nuevos compuestos tricíclicos de enamina con actividad psicotrópica y a su producción.

20

En esta memoria, el término "inferior" utilizado en relación con la porción alcano, alqueno o alquino lineal o ramificada se refiere a un radical de 1 a 6 átomos de carbono.

Los citados compuestos tricíclicos de enamina son representables por la fórmula:

25





1        donde A es oxi, tio, alquil(inferior)imino (v.g. metilimino,  
      etilimino) o etilideno; uno de los radicales  $X_1$  o  $X_2$  es hi-  
      drógeno y el otro es hidrógeno, halógeno (v.g. fluor, cloro,  
5        bromo), alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo), al-  
      coxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi), alquil(infe-  
      rior)tio, (v.g. metiltio, etiltio, propiltio), alcano(infe-  
      rior)sulfonilo, (v.g. metanosulfonilo, etanosulfonilo), al-  
      quil(inferior)sulfamoilo (v.g. metilsulfamoilo, etilsulfamoi-  
10       lo), dialquil(inferior)sulfamoilo (v.g. dimetilsulfamoilo,  
      dietilsulfamoilo), alcanoil(inferior)amino (v.g. acetamido,  
      propionamido), trifluormetilo, nitro o amino;  $X_3$  es hidró-  
      geno, alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopro-  
      pilo) o fenilalquilo inferior (v.g. bencilo, fenetilo) y  $N_z$   
      es un grupo amino cíclico de 5 a 7 miembros tal como pirro-  
15       lidinilo, piperidino, piperazinilo, N-R-piperazinilo, diaze-  
      pinilo, N-R-diazepinilo o morfolino, sustituidos o no con  
      uno o dos grupos metilo. El símbolo R representa alquilo in-  
      ferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo), alquenilo  
      inferior (v.g. alilo, butenilo), alquinilo inferior (v.g.  
20       propargilo), alcancilo inferior (v.g. acetilo, propionilo),  
      alcoxi(inferior)carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicar-  
      bonilo), hidroxialquilo inferior (v.g. hidroxietilo, hidro-  
      xipropilo), alcoxi(inferior)alquilo inferior (v.g. metoxi-  
      etilo, etoxietilo, metoxipropilo), alcanoil(inferior)alqui-  
25       lo inferior (v.g. acetilmetilo, acetiletilo, propioniletilo,



1 propionilbutilo), alcanoil(inferior)oxialquilo inferior (v.  
g. acetiloximetilo, acetiloxietilo), alcoxi(inferior)carbo-  
nilalquilo inferior (v.g. metoxicarbonilmetilo, etoxicarbo-  
5 niletilo, metoxicarbonilpropilo), hidroxialcoxi(inferior)al-  
quilo inferior (v.g. hidroximetoximetilo, hidroxietoxietilo),  
carbamoilalquilo inferior (v.g. carbamoilmetilo, carbamoil-  
etilo), fenilalquilo inferior (v.g. bencilo, fenetilo), fe-  
noxialquilo inferior (v.g. fenoximetilo, fenoxietilo), fenil-  
alcoxi(inferior)alquilo inferior (v.g. benciloximetilo, ben-  
10 ciloxietilo), benzoiloxialquilo inferior (v.g. benzoiloxime-  
tilo, benzoiloxietilo), fenilalcanoil(inferior)oxialquilo  
inferior (v.g. fenacetiloxietilo, fenacetiloxipropilo) o fe-  
nilo, en el que la porción fenólica no puede llevar más de  
3 átomos de halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo), grupos al-  
15 quilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo) y/o grupos al-  
coxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi).

Son ejemplos específicos del compuestos (I) los si-  
guientes:

- 10-(1-pirrolidinil)dibenz [b,f] oxepina,  
20 10-(1-pirrolidinil)-11-alquil(inferior) o fenilalquil(infe-  
rior)dibenz [b,f] oxepina,  
10-piperidinodibenz [b,f] oxepina,  
10-piperidino-11-alquil(inferior) o fenilalquil(inferior)-  
dibenz b,f oxepina,  
25 10-(1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina,



- 1 10-(1-piperazinil)-11-alquil(inferior) o fenilalquil(infe-  
rior)dibenz [b,f] oxepina,
- 10-[4-alquil(inferior)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina,
- 10-[4-alquil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(inferior) o  
fenilalquil(inferior)dibenz [b,f] oxepina,
- 5 10-[4-alquenil(inferior)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina,
- 10-[4-alquenil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(inferior)  
o fenilalquil(inferior)dibenz [b,f] oxepina
- 10-[4-alquinil(inferior)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina,
- 10-[4-alquinil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(inferior)  
o fenilalquil(inferior)dibenz [b,f] oxepina,
- 10 10-[4-fenil-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina,
- 10-(4-fenil-1-piperazinil)-11-alquil(inferior) o fenilal-  
quil(inferior)dibenz [b,f] oxepina,
- 10-[4-alcanoil(inferior)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina,
- 15 10-[4-alcanoil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(inferior)  
o fenilalquil(inferior)dibenz [b,f] oxepina,
- 10-[4-alcoxi(inferior)carbonil-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxe-  
pina,
- 10-[4-alcoxi(inferior)carbonil-1-piperazinil]-11-alquil(infe-  
rior) o fenilalquil(inferior)dibenz [b,f] oxepina,
- 20 10-[4-hidroxi-alquil(inferior)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxe-  
pina,
- 10-[4-hidroxi-alquil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(infe-  
rior) o fenilalquil(inferior)dibenz [b,f] oxepina,
- 25





7 OCT. 1969

- 1 10-[4-carbamoilalquil(inferior)-1-piperazinil]dibenz[b,f]oxe-  
pina,  
10-[4-carbamoilalquil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(infe-  
rior) o fenilalquil(inferior)dibenz[b,f]oxepina,  
5 10-[4-fenilalquil(inferior)-1-piperazinil]dibenz[b,f]oxepina,  
10-[4-fenilalquil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(inferior)  
o fenilalquil(inferior)dibenz[b,f]oxepina,  
10-[4-fenoxialquil(inferior)-1-piperazinil]dibenz[b,f]oxepina,  
10-[4-fenoxialquil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(infe-  
rior) o fenilalquil(inferior)dibenz[b,f]oxepina,  
10 10-[4-fenilalcoxi(inferior)alquil(inferior)-1-piperazinil]di-  
benz[b,f]oxepina,  
10-[4-fenilalcoxi(inferior)alquil(inferior)-1-piperazinil]-11-  
alquil(inferior) o fenilalquil(inferior)dibenz[b,f]oxe  
pina,  
15 10-[4-benzoiloxialquil(inferior)-1-piperazinil]dibenz[b,f]-  
oxepina,  
10-[4-benzoiloxialquil(inferior)-1-piperazinil]-11-alquil(in-  
ferior) o fenilalquil(inferior)dibenz[b,f]oxepina,  
20 10-[4-fenilalcancoil(inferior)oxialquil(inferior)-1-pipera-  
zinil]dibenz[b,f]oxepina,  
10-[4-fenilalcancoil(inferior)oxialquil(inferior)-1-piperazi-  
nil]-11-alquil(inferior) o fenilalquil(inferior)di-  
benz[b,f]oxepina,  
25



OCT. 1969

- 1 10-morfolinodibenz [b,f] oxepina,  
10-morfolino-11-alquil(inferior) o fenilalquil(inferior)di-  
benz [b,f] oxepina,  
10-(1-azepinil)dibenz [b,f] oxepina,  
5 10-(1-azepinil)-11-alquil(inferior) o fenilalquil(inferior)-  
dibenz [b,f] oxepina,  
10-(1,4-diazepinil)dibenz [b,f] oxepina,  
10-(1,4-diazepinil)-11-alquil(inferior) o fenilalquil(infe-  
rior)dibenz [b,f] oxepina, etc.

- 10 En los compuestos citados, el grupo diazepinilo puede  
tener en la posición 4 un sustituyente tal como alquilo in-  
ferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, al-  
canoilo inferior, alcoxi(inferior)carbonilo, hidroxialquilo  
inferior, alcoxi(inferior)alquilo inferior, alcanoil(inferior)-  
15 alquilo inferior, alcanoil(inferior)oxialquilo inferior, hi-  
droxicarbonilalquilo inferior, alcoxi(inferior)carbonilalqui-  
lo inferior, hidroxialcoxi(inferior)alquilo inferior, car-  
bamoilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, fenoxialquilo  
inferior, fenilalcoxi(inferior)alquilo inferior o benzoiloxi-  
20 alquilo inferior. Además, la porción fenilo en el sustituyen-  
te de la posición 4 del grupo piperazinilo o diazepinilo no  
puede llevar más de 3 halógenos, alquilo inferior y/o alcoxi-  
lo inferior y cada uno de los grupos pirrolidinilo, piperi-  
dino, piperazinilo, diazepinilo y morfolino puede estar sus-  
25 tituído con no más de 3 grupos metilo.



NOV 1960

1            Además, también son ejemplos los correspondientes de-  
rivados con sustituyentes 2- u 8-halógeno, alquilo inferior,  
alcoxilo inferior, alquil(inferior)tio, alcano(inferior)sul-  
fonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, dialquil(inferior)sul-  
5            famoilo, alcanoil(inferior)amino, trifluormetilo, nitro o  
amino. También son ejemplos los correspondientes derivados  
de dibenzo[b,f]tiepina, 5-alquil(inferior)-5H-dibenz[b,f]-  
azepina o dibenzo[a,d]ciclohepteno.

          Ahora se ha hallado que los compuestos (I) citados  
10            y sus sales (es decir las sales de adición con ácido y las  
sales de amonio cuaternario) comúnmente presentan como ca-  
racterística una actividad psicotrópica y neurotrópica tal  
como actividad depresora del sistema nervioso central, acti-  
vidad antihistamínica, actividad analgésica, actividad anti-  
15            emética y actividad espasmolítica. Su acción tranquilizante  
es especialmente notable.

          Por consiguiente, un objeto básico del presente inven-  
to es reivindicar los compuestos (I) y sus sales. Otro obje-  
to de este invento es reivindicar los compuestos (I) y sus  
20            sales que poseen actividad psicotrópica. Otro objeto del in-  
vento es reivindicar los compuestos (I) y sus sales útiles  
como tranquilizantes. Otro objeto más del invento es reivin-  
dicar un procedimiento para la preparación de los compuestos  
(I) y sus sales. Estos y otros objetos se pondrán en eviden-  
25            cia a los expertos en la técnica a los que se dirige el in-



OCT. 1969

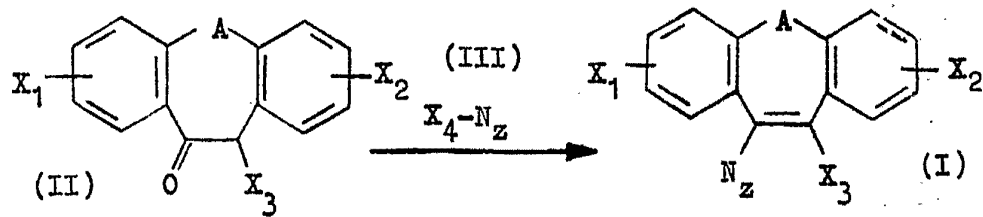
1

vento en las descripciones que siguen.

5

De acuerdo con el presente invento, los compuestos (I) pueden ser preparados por varios procedimientos. El procedimiento fundamental se puede representar por las fórmulas siguientes:

10



donde A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y N<sub>z</sub> son los definidos anteriormente y X<sub>4</sub> es hidrógeno, metal alcalino (v.g. litio, sodio) o halomagnesio (v.g. cloromagnesio, bromomagnesio, yodomagnesio).

15

El compuesto de partida (I) puede ser preparado por un método convencional [v.g. Chemical Abstracts, 62, 16215 (1965); *ibid.*, 63, 2952 (1966); J. Pharm. Soc. Japan, 74, 426 (1954)] o cualquier método similar.

20

La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (II) con el reactivo (III) en presencia de un agente de condensación tal como un ácido de Lewis (v.g. cloruro de titanio, cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de boro, cloruro de estaño, cloruro de cinc, cloruro de circonio, cloruro de arsénico, cloruro de antimonio), preferiblemente en un disolvente (v.g. benceno, tolueno, xileno, hexano). Cuando el reactivo (III) es líquido, puede actuar como disolvente. La

25

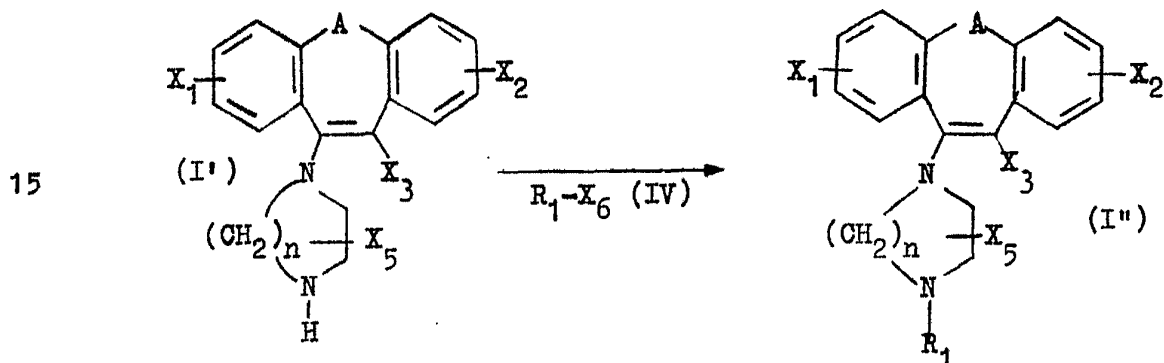


7 OCT. 1969

1 temperatura de reacción no es especialmente crítica y con  
frecuencia la reacción se lleva a cabo a la temperatura am-  
biente o calentando suave o intensamente.

5 La aplicación del procedimiento fundamental citado pue  
de no ser adecuada para la preparación de algunos compuestos,  
debido a cualquier razón tal como producción con malos rendi-  
mientos, dificultad de conseguir los compuestos de partida o  
elevado precio del reactivo. En este caso puede adoptarse  
cualquier procedimiento alternativo.

10 Uno de estos procedimientos alternativos es el indica-  
do en el siguiente esquema:



20 donde A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son los definidos anteriormente, X<sub>5</sub> es  
hidrógeno o uno o dos radicales metilo, X<sub>6</sub> es un resto éster  
reactivo tal como halógeno (v.g. cloro, bromo, yodo), un res-  
to de ácido sulfúrico o un resto de éster sulfónico (v.g. me-  
tanosulfoniloxi, toluensulfoniloxi), R<sub>1</sub> es alquilo inferior  
25 (v.g. metilo, etilo, propilo), alquenilo inferior (v.g. alilo,



7 OCT. 1969

1 butenilo), alquinilo inferior (v.g. propargilo), alcanoil  
inferior (v.g. acetilo, propionilo), alcoxi(inferior)carbho-  
nilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), hidroxialquilo  
5 inferior (v.g. hidroxietilo, hidroxipropilo), alcoxi(infe-  
rior)alquilo inferior (v.g. metoxietilo, etoxietilo, meto-  
xipropilo), alcanoil(inferior)alquilo inferior (v.g. acetil-  
metilo, acetiletilo, propioniletilo, propionilbutilo), al-  
canoil(inferior)oxialquilo inferior (v.g. acetiloxietilo,  
acetiloxipropilo), alcoxicarbonilalquilo inferior (v.g. me-  
10 toxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, metoxicarbonilpropi-  
lo), hidroxialcoxi(inferior)alquilo inferior (v.g. hidrox-  
metoximetilo, hidroxietoxietilo), carbamoilalquilo inferior  
(v.g. carbamoilmetilo, carbamoiletilo), fenilalquilo infe-  
rior (v.g. bencilo, fenetilo), fenoxialquilo inferior (v.g.  
15 fenoximetilo, fenoxietilo), fenilalcoxi(inferior)alquilo in-  
ferior (v.g. benciloximetilo, benciloxietilo), benzoiloxi-  
alquilo inferior (v.g. benzoiloximetilo, benzoiloxietilo) o  
fenilalcanoil(inferior)oxialquilo inferior (v.g. fenacetil-  
etilo, fenacetilpropilo) en el que la porción fenilo no pue-  
20 de llevar más de tres átomos de halógeno (v.g. cloro, bromo,  
yodo), grupos alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo)  
y/o grupos alcoxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi) y  
n es 2 ó 3.

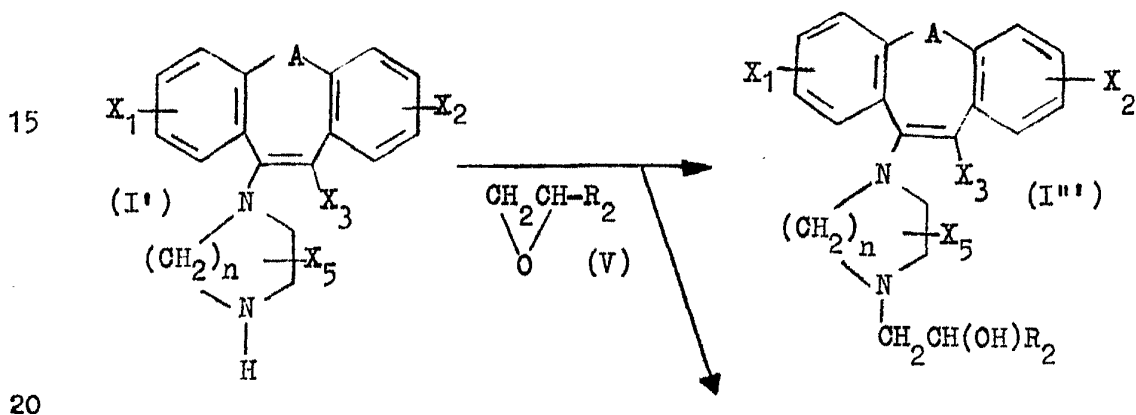
25 La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (I')  
con el reactivo (IV) en presencia de un material básico tal



OCT. 1969

1 como un metal alcalino (v.g. sodio, potasio, litio) o un me-  
tal alcalino-térreo (v.g. calcio), sus hidróxidos, hidruros,  
amidas, alcóxidos o carbamatos o una amina terciaria orgáni-  
ca (v.g. piridina, trietilamina, dimetilanelina), preferi-  
5 blemente en un disolvente (v.g. metanol, etanol, éter, bence-  
no, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido). La tempera-  
tura de reacción depende del compuesto de partida (I'), el  
reactivo (IV), del material básico y del disolvente empleado  
prácticamente y en general la reacción se lleva a cabo alrede-  
10 dor del punto de ebullición del disolvente.

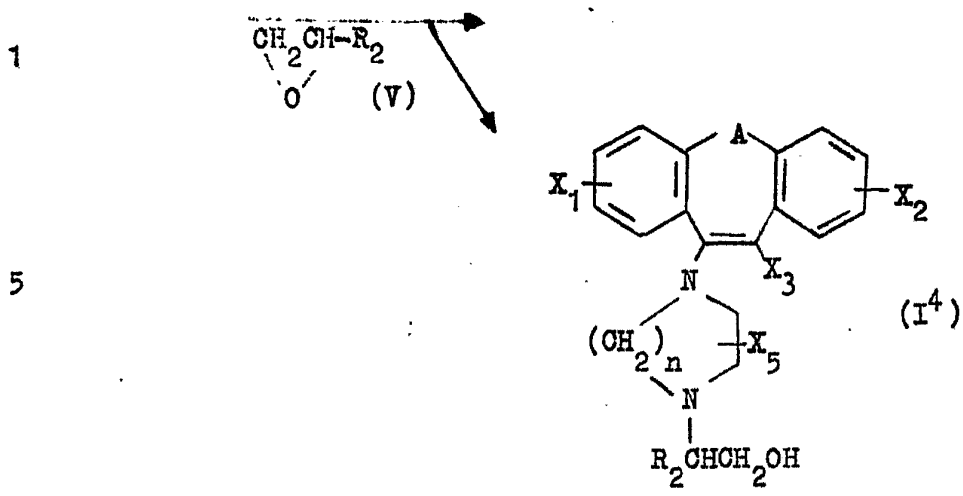
Otro procedimiento alternativo es el mostrado en el si-  
guiente esquema:



25



OCT. 1969



10

donde A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>5</sub> y n son los definidos anteriormente y R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo).

15

La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (I<sup>1</sup>) con el reactivo (V), generalmente en un disolvente (v.g. metanol, etanol, acetona, cloroformo, dioxano, n-hexano, benceno, tolueno, xileno). El producto de reacción es el compuesto (I<sup>11</sup>) contaminado con el compuesto (I<sup>4</sup>) y se separa fácilmente en cada uno de sus componentes mediante un procedimiento de separación convencional.

20

Otro procedimiento alternativo es el mostrado en el siguiente esquema:

25

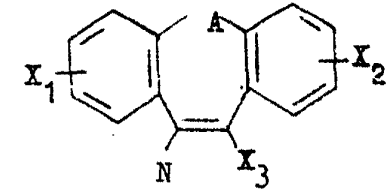
---

---

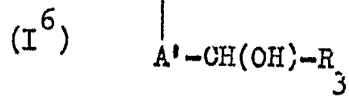
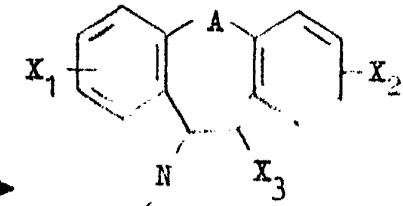
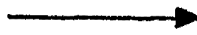
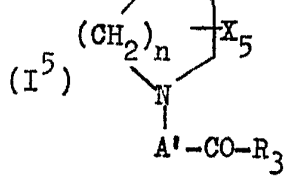


OCT. 1969

1

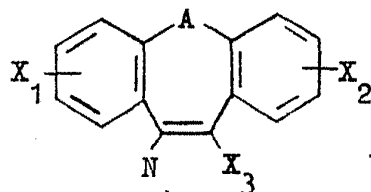


5

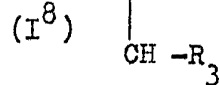
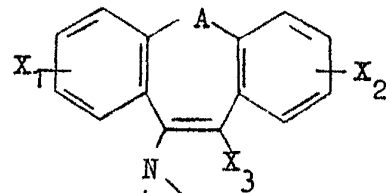
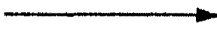
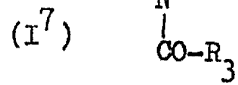


10

15



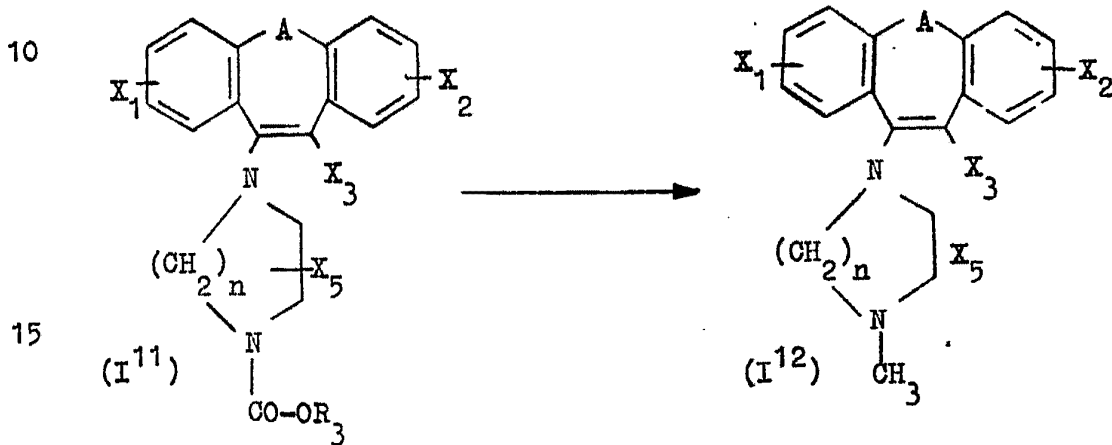
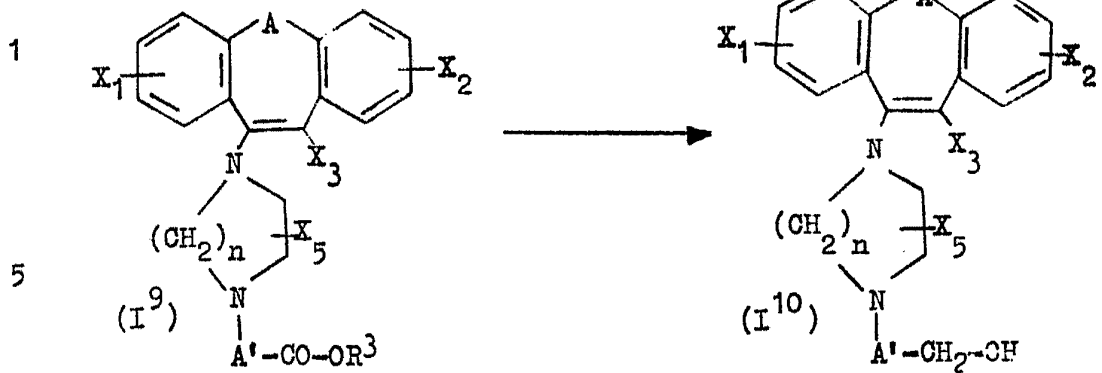
20



25



OCT. 1969



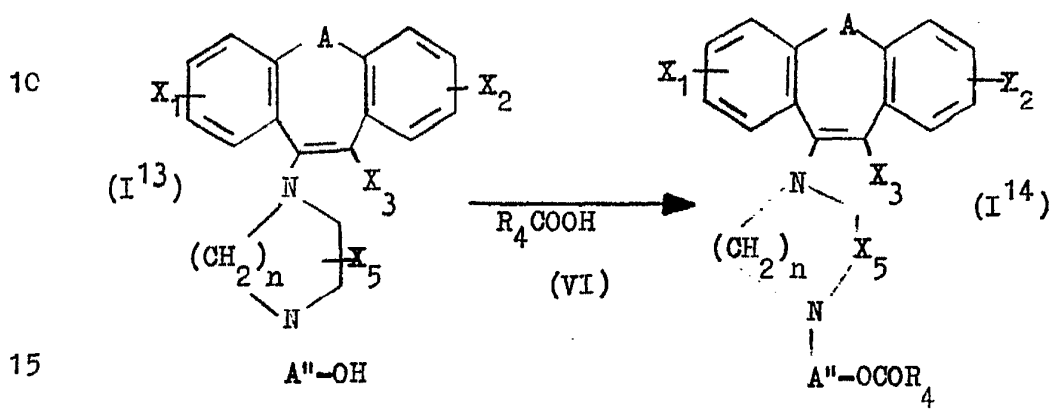
20 donde A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>5</sub> y n son los definidos anteriormente, A' es alquileo inferior (v.g. metileno, etileno, propileno, trimetileno) y R<sub>3</sub> es alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo).

25 La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (I<sup>5</sup>), (I<sup>7</sup>), (I<sup>9</sup>) o (I<sup>11</sup>) con un agente reductor tal como un hidruro



1 de aluminio y metal alcalino (v.g. hidruro de litio y alumi  
 nio, hidruro de calcio y aluminio, hidruro de potasio y alu  
 minio) en un disolvente (v.g. tetrahidrofurano, éter, dioxa  
 no, N-metilmorfolina), generalmente a la temperatura ambien-  
 5 te o alrededor del punto de ebullición del disolvente.

Otro procedimiento alternativo es el indicado en el si  
 guiente esquema:



donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_5$ , A y n son los definidos anteriormente,  
 A'' es alquileo inferior (v.g. metileno, etileno, propileno,  
 20 trimetileno) y  $R_4$  es alquilo inferior (v.g. metilo, etilo,  
 propilo, isopropilo, butilo), fenilo o fenilalquilo infe-  
 rior (v.g. bencilo, fenetilo), llevando o no el grupo feni-  
 lo más de 3 átomos de halógeno, grupos alquilo inferior y/o  
 grupos alcoxilo inferior.

25 La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (I<sup>13</sup>)

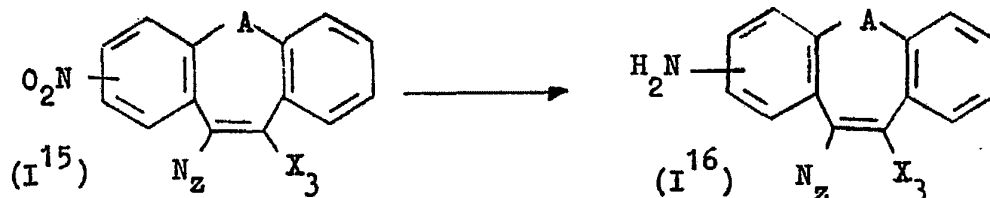


1959

1 con el reactivo (VI) o su derivado reactivo en el grupo carboxilo en un disolvente (v.g. éter, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, piridina) si es necesario, en presencia de  
5 un material básico como un hidróxido alcalino (v.g. hidróxido sódico, hidróxido potásico), un carbonato alcalino (v.g. carbonato sódico, carbonato potásico), un bicarbonato alcalino (v.g. bicarbonato sódico, bicarbonato potásico), una trialquilamina (v.g. trietilamina, tripropilamina) o una base  
10 piridínica (v.g. piridina, picolina, lutidina). Son ejemplos de derivados reactivos del reactivo (VI) el haluro de ácido, anhídrido de ácido, amida, éster, etc.

Todavía otro procedimiento es el mostrado en el siguiente esquema:

15



20

donde A, X<sub>3</sub> y N<sub>Z</sub> son los definidos anteriormente.

La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (I<sup>15</sup>) con un agente reductor tal como la combinación de un ácido orgánico (v.g. ácido acético) y un metal (v.g. cinc, hierro) en un disolvente (v.g. metanol, etanol, éter, ácido acético)

25



1 o sometiendo dicho compuesto a reducción catalítica en presencia de un catalizador (v.g. ácido de platino, ácido de paladio, níquel Raney) en un disolvente (v.g. metanol, etanol, éter, dioxano).

5 Cuando se desea, el compuesto (I) así preparado puede ser convertido en su sal de adición con ácido o en su sal de amonio cuaternario por un método convencional. Son ejemplos de las sales las de adición con ácidos minerales (v.g. hidrócloruro, sulfato, nitrato, fosfato), las de adición con ácidos orgánicos (v.g. acetato, propionato, succinato, oxalato, maleato, tartrato, fumarato, citrato, sal de fenoltaleína) y las sales de amonio cuaternario con haluros de alquilo inferior (v.g. metocloruro, metobromuro, metoyoduro, etocloruro, etobromuro, etoyoduro).

15 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos (I) y sus sales presentan actividad psicotrópica y neurotrópica tal como actividad depresora del sistema nervioso central, actividad antihistamínica, actividad analgésica, actividad antiemética y actividad espasmolítica. Algunos de los resultados de los ensayos mediante los cuales se evidencian estas actividades están indicados a continuación.

#### 20 Ensayo 1

##### Prolongación del tiempo de dormición

25 Unos grupos de ratones macho de la variedad ICR-JCL, de 12 animales cada grupo, recibieron una solución acuosa o una



1 suspensión al 0,5 % CMG del compuesto de ensayo por vía sub-  
cutánea. Treinta minutos después se administró a cada animal  
una dosis intraperitoneal de 90 mg/kg de metilhexabital sódico.  
5 Se midió la duración del sueño y se calcularon los valores  
DE<sub>50</sub> por el método de Litchfield-Wilcoxon tomando como  
100 % una prolongación de tres veces comparado con el control.  
Los resultados están indicados en la Tabla I.

TABLA I

	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
10	10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo [b,f] - tiepina	0,13
	10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz [b,f] - oxepina	0,26
	8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-diben- zo [b,f] tiepina	0,17
15	8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz - [b,f] oxepina	0,32
	8-cloro-10- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperazi- nil] dibenzo [b,f] tiepina	0,25
	10- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] -diben- zo [b,f] tiepina	0,4
	8-cloro-10- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperazi- nil] dibenz [b,f] oxepina	0,5
20	Cloropromazina	0,84

Ensayo 2

Ensayo del antagonismo frente a la apomorfina en ratas:

(a) Unos grupos de ratas macho de la variedad SD-JCL,  
25 cada uno de 10 animales, recibieron una solución acuosa o



1969

1 una suspensión al 0,5 % CMC del compuesto de ensayo por vía  
subcutánea. Treinta minutos después de una dosis del compues  
to de ensayo en estudio, cada rata recibió una inyección in-  
traperitoneal de 1,0 mg/kg de hidrocloreuro de apomorfina y  
5 10, 20 y 30 minutos después se observaron los animales duran  
te varios minutos. La ausencia de los movimientos típicos de  
crecimiento después de la inyección de apomorfina fue inter-  
pretada como un efecto del compuesto de ensayo (efecto posi-  
tivo). Se calculó el valor  $DE_{50}$  a partir del promedio posi-  
10 vo por ciento para cada nivel de dosis por el método de Litch-  
field-Wilcoxon.

(b) Se realizó el ensayo como antes pero administrando  
a cada rata una solución acuosa de apomorfina, por vía in-  
travenosa, a una dosis de 1,25 mg/kg. El valor  $DE_{50}$  fue cal-  
15 culado como se ha descrito.

Los resultados están indicados en la Tabla II.

TABLA II

Compuesto de ensayo	$DE_{50}$ (mg/kg)	
	(a)	(b)
20 10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo [b,f] - tiepina	0,84	-
10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz [b,f] - oxepina	2,1	-
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-di- benzo [b,f] tiepina	0,10	-
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-di- 25 benz [b,f] oxepina	0,04	0,28



OCT. 1969

1

TABLA II (continuación)

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</u>	
	<u>(a)</u>	<u>(b)</u>
10- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-dibenzo - [b,f] tiepina	-	0,53
5 8-cloro-10- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]- dibenz [p,f] oxepina	-	0,22
Cloropromazina	0,74	6,8

Ensayo 3Depresión de la respuesta de evitación condicionada:

10 Como animales de prueba se utilizaron ratas macho de la  
variedad SD-JCL, condicionados de forma que producían más  
del 90 % de respuestas. Se administró a las ratas el compues  
to de ensayo por vía subcutánea u oral y recibieron ruidos  
blancos como estímulo condicionado y electrochoque como es  
15 tímulo sin condicionar. La respuesta de evitación condicio  
nada a intervalos de 30 a 60 minutos después de la adminis  
tración fue observada y comparada con el control realizado  
en los mismos animales un día antes para calcular el grado  
de depresión, a partir del cual se determinó el valor DE<sub>50</sub>  
20 representando el grado de depresión medio para cada nivel  
de dosis.

Los resultados están indicados en la Tabla III.

25



969

1

TABLA III

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</u>	
	<u>Subcutáneo</u>	<u>oral</u>
10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo [b,f] tiepina	0,25	2,0
5 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo [b,f] tiepina	0,054	1,06
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz [b,f] oxepina	0,055	0,24
Cloropromazina	0,45	5,74

Ensayo 4

10

Toxicidad aguda:

El compuesto de ensayo fue administrado por vía subcutánea a grupos de ratones macho de la variedad dd, constituido cada grupo por 10 animales. Se contaron las muertes durante 3 días después de la administración y se calculó el valor DL<sub>50</sub> de acuerdo con el método de Litchfield-Wilcoxon.

15

Los resultados están indicados en la Tabla IV.

TABLA IV

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
	10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] - tiepina
20 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] - oxepina	330
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina	500
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina	275
25 Cloropromazina	92



OCT. 1969

- 1 Aunque generalmente los compuestos (I) tienen las actividades útiles citadas, son especialmente potentes los siguientes compuestos:
- 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina,  
5 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina,  
10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]dibenz [b,f] oxepina,  
8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina,  
10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina,  
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina,  
10 10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenzo [b,f] tiepina,  
8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenzo [b,f] tiepina, etc.

Debido a la posesión de dichas actividades, los compuestos (I) y sus sales no tóxicas son útiles como tranquilizantes.

15

Los compuestos (I) y sus sales no tóxicas pueden ser administrados por los métodos convencionales, con las unidades de dosificación de tipo convencional o con los vehículos farmacéuticos habituales para producir un efecto tranquilizante en los seres humanos.

20

Por lo tanto, pueden ser utilizados en forma de preparaciones farmacéuticas que los contienen en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, adecuado para aplicaciones entéricas o parentéricas. La administración por vía oral mediante el uso de tabletas, cápsulas o en forma

25



1 líquida como suspensiones, soluciones o emulsiones, es particularmente ventajosa. Cuando se prepara en forma de table-  
tas, pueden emplearse los agentes aglutinantes y desinte-  
grantes convencionales utilizados en las dosis unidad tera-  
5 péuticas. Entre los agentes aglutinantes ilustrativos pue-  
den mencionarse la glucosa, lactosa, goma arábiga, gelati-  
na, manitol, pasta de almidón, trisilicato magnésico y tal-  
co. Como ilustrativos de los agentes desintegrantes pueden  
mencionarse el almidón de maíz, queratina, sílice coloidal  
10 y almidón de patata. Cuando se administran en forma líquida  
se pueden emplear los vehículos líquidos convencionales.

La dosis unidad o cantidad terapéuticamente eficaz de  
los compuestos (I) y sus sales no tóxicas para seres humanos  
puede variar entre amplios límites, por ejemplo entre 0,1 mg  
15 y 50 mg aproximadamente. El límite superior está limitado so-  
lamente por el grado del efecto deseado y por consideracio-  
nes económicas. Para administración por vía oral es preferi-  
ble emplear desde 1 mg a 10 mg aproximadamente del agente  
terapéutico por unidad de dosificación. Los experimentos con  
20 animales indican que unas dosis de 1 a 10 mg aproximadamente,  
administradas por vía oral cuatro veces al día, constituyen  
una dosis diaria preferida. Naturalmente, la dosis del agen-  
te terapéutico particular utilizado puede variar considera-  
blemente, por ejemplo con la edad del paciente y con el gra-  
do del efecto terapéutico deseado. Cada forma de dosis unidad  
25



1 de los nuevos compuestos terapéuticos puede contener entre  
5 % y 95 % aproximadamente de los nuevos agentes terapéuti-  
cos, calculado sobre el peso de la composición completa, sien-  
do el resto vehículos farmacéuticos convencionales. Por el  
5 término "vehículo farmacéutico" se entienden los materiales  
no terapéuticos que se utilizan habitualmente con la dosis  
unidad que incluye cargas, diluyentes, aglutinantes, lubri-  
cantes, agentes desintegrantes y disolventes. Naturalmente,  
es posible administrar los nuevos agentes terapéuticos, es  
10 decir los compuestos puros, sin utilizar un vehículo farma-  
céutico.

Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas  
de este invento están descritas ilustrativamente en los si-  
guientes ejemplos.

#### EJEMPLO 1

15 (A) Una solución de 4,54 g de dibenzo [b,f] tiepin-10-  
(11H)-ona y 6,00 g de 1-metilpiperazina en unos 80 ml de  
n-hexano se agita en atmósfera de nitrógeno con refrigera-  
ción y se añade a la misma otra solución de 1,9 g de tetra-  
20 cloruro de titanio en 50 ml de n-hexano, a lo largo de 40  
minutos. La mezcla resultante se agita a la temperatura am-  
biente durante 1 hora y se calienta a reflujo durante 48 ho-  
ras. Se filtra la mezcla de reacción y el material recogi-  
do se lava con n-hexano. El filtrado y los líquidos de la-  
25 vado se combinan y concentran y el residuo se cromatografía



1969

1 sobre alúmina y se eluye con benceno. El eluato se concentra dando 3,6 g de 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina. Oxalato, p.f. 233°C (desc.). Maleato, p.f. 221°C (desc.).

5 (B) Una solución de 3,8 g de tetracloruro de titanio en 50 ml de benceno anhidro se añade gota a gota a otra solución de 9,1 g de dibenzo [b,f] tiepin-10(11H)-ona y 12,2 g de 1-metilpiperazina en 200 ml de benceno anhidro, con agitación y refrigeración. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y se calienta a reflujo durante 15 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el material recogido se lava con benceno. Se combinan el filtrado y los líquidos de lavado y se concentran. La sustancia oleosa resultante se deja en reposo durante la noche y el material solidificado se recristaliza en etanol dando 8,5 g de 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina. P.f. 109-112°C. Oxalato, p.f. 233°C (desc.).

20 (C) Una solución de 200 mg de tetracloruro de titanio en 5 ml de benceno anhidro se añade gota a gota, a lo largo de un periodo de 40 minutos y en atmósfera de nitrógeno gaseoso, sobre una solución enfriada y agitada de 500 mg de 8-metildibenzo [b,f] tiepin-10(11H)-ona y 1,0 g de 1-metilpiperazina en 10 ml de benceno anhidro. La mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante algún tiempo y se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría y filtra y el filtrado se seca y concentra. El resi-

25



1969

1       duo se cromatografía sobre alúmina y se eluye con benceno y  
después con etanol. El eluato en etanol se concentra dando  
400 mg de 8-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tie-  
pina. Maleato, 227°C (desc.).

5       (D) Sobre una solución enfriada de 4,5 g de dibenzo [b,f] -  
tiepin-10(11H)-ona en 100 ml de benceno se añade una solución  
de 1,9 g de tetracloruro de titanio en 19 ml de benceno. Des-  
pués de la adición de 6,1 g de 1-metilpiperazina, la mezcla  
10       resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora  
y se calienta a reflujo durante 15 horas. Se filtra la mez-  
cla de reacción y el material recogido se lava con benceno.  
El filtrado y los líquidos de lavado se combinan y se concen-  
tran dando 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina.  
Oxalato, p.f. 233°C (desc.).

15       (E) Sobre una mezcla de 6,1 g de 1-metilpiperazina y  
1,9 g de cloruro de titanio en 100 ml de benceno se añade go-  
ta a gota 4,5 g de dibenzo [b,f] tiepin-10(11H)-ona en 20 ml  
de benceno. La mezcla de reacción se agita a la temperatura  
ambiente durante 1 hora y se calienta a reflujo durante 15  
20       horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado y los  
líquidos de lavado se combinan y concentran dando 10-(4-metil-  
1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina. Maleato, p.f. 221°C.

25       (F) Una solución de 0,57 g de tricloruro de antimonio  
en 15 ml de benceno anhidro se añade gota a gota con agita-  
ción a una solución de 1,13 g de dibenzo [b,f] tiepin-10(11H)-



1969

1 ona y 4,5 g de 1-metilpiperazina en 50 ml de benceno anhidro.  
La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente du-  
rante 2,5 horas y se calienta a reflujo durante 6,5 horas con  
agitación. El precipitado se separa por filtración y el fil-  
5 trado se lava con agua y se concentra. El residuo se disuel-  
ve en etanol y se trata con ácido maleico. El precipitado se  
recoge por filtración y se recristaliza en etanol dando 10-  
(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina. Maleato, p.f. 218-  
219°C (desc.).

10 (G) Sobre una solución enfriada de 1,13 g de dibenzo [b,f]-  
tiepin-10(11H)-ona y 4,5 g de 1-metilpiperazina en 50 ml de  
benceno anhidro se añade gota a gota, con agitación, una so-  
lución de unos 0,6 g de tetracloruro de circonio en 15 ml de  
benceno anhidro. La mezcla de reacción se agita a la tempera-  
15 tura ambiente durante 2,5 horas, se calienta a reflujo con  
agitación durante 6,5 horas más y después se trata en la for-  
ma descrita en (F) dando 0,1 g de 10-(4-metil-1-piperazinil)-  
dibenzo [b,f] tiepina. Maleato, p.f. 219-220°C (desc.).

20 (H) Se agregan 0,6 g de 4-metilpiperazina en 6 ml de  
benceno sobre fenil-litio que se ha preparado a partir de  
250 mg de litio metálico y 2,83 g de bromuro de fenilo en 25  
ml de éter seco siguiendo el método convencional. La mezcla  
de reacción se agita durante 30 minutos a la temperatura am-  
biente y después se separa el disolvente por destilación. El  
25 residuo resultante se disuelve en 25 ml de benceno seco y a



OCT. 1969

1 esta solución se añaden 1,1 g de dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-  
ona y después, gota a gota, 0,29 g de tetracloruro de titanio  
en 10 ml de benceno. La mezcla se agita durante 30 minutos a  
la temperatura ambiente y después se calienta a reflujo duran  
5 te 17 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se di-  
luye con éter. El precipitado que se forma se separa por fil-  
tración y la capa etérea se lava con agua y se seca dando  
10- (4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina en forma de acei-  
te. Maleato, p.f. 221°C (desc.).

10 (I) Una solución de 1,9 g de tetracloruro de titanio en  
10 ml de benceno se agregan gota a gota, a lo largo de un pe-  
riodo de 1 hora, sobre una solución de 4,2 g de dibenz[b,f]-  
oxepin-10(11H)-ona y 10,0 g de 1-metilpiperazina en 10 ml de  
benceno mantenido por debajo de 10°C. La mezcla resultante se  
15 agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y se calienta  
a reflujo durante 20 horas con agitación. El precipitado se  
separa por filtración y el filtrado se concentra a presión re-  
ducida. El residuo se cristaliza en bencina de petróleo dando  
4,0 g de 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina. p.f.  
20 109-110°C. Maleato, p.f. 201-202°C (desc.).

Otros compuestos que pueden prepararse en forma esencial-  
mente idéntica son los siguientes:

10-(1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina (maleato), p.f. 198-  
199°C (desc.);

25 8-cloro-10-(1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina, I.R. 3330 cm<sup>-1</sup>  
(=NH), 1610 cm<sup>-1</sup> (>C=C<);



- 1 2-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (maleato), p.f. 239°C (desc.);
- 2-trifluormetil-10-(1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 7-trifluormetil-10-(1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 5 8-trifluormetil-10-(1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 2-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 7-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (maleato), p.f. 233-234°C;
- 8-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 10 8-nitro-10-(1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-nitro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-dimetilsulfamoil-10-(1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-cloro-10-(4-alil-1-piperazinil)dibenzo [b,f], tiepina;
- 8-cloro-10-[4-(2-propargil)-1-piperazinil] dibenzo [b,f] tiepina (maleato), p.f. 189-189,5°C;
- 15 8-cloro-10-(4-acetil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina, p.f. 198,5-199,5°C;
- 8-cloro-(4-etil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (maleato), p.f. 232°C;
- 20 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (maleato), p.f. 234°C;
- 8-metoksi-10-(1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-metoksi-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (maleato), p.f. 221-222°C (desc.);
- 25 8-metoksi-10-(4-propil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;



- 1 10-(4-bencil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina, p.f. 136-137<sup>o</sup>C, (maleato) p.f. 231<sup>o</sup>C (desc.);  
10-[4-(3-benciloxipropil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tiepina (maleato), p.f. 188-189<sup>o</sup>C (desc.);
- 5 10-piperidinodibenzo[b,f]tiepina, p.f. 118-119<sup>o</sup>C;  
10-(2,5-dimetil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina (maleato), p.f. 241<sup>o</sup>C (desc.);  
8-cloro-10-(2,5-dimetil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina, p.f. 244<sup>o</sup>C (desc.);
- 10 8-metil-10-(2,4,5-trimetil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina;  
10-morfolinodibenzo[b,f]tiepina, p.f. 136-138<sup>o</sup>C;  
10-(4-metil-1-diazepinil)dibenzo[b,f]tiepina (maleato), p.f. 193<sup>o</sup>C (desc.);
- 15 10-(1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina, IR 3300 cm<sup>-1</sup> (NH), 1608 cm<sup>-1</sup> (>C=C<);  
8-cloro-10-(1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 181,5-182,5<sup>o</sup>C;  
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 187<sup>o</sup>C (desc.);
- 20 8-metiltio-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 198-199<sup>o</sup>C (desc.);  
8-metiltio-10-(1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina;  
8-metoksi-10-(1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 202-202,5<sup>o</sup>C;
- 25



OCT. 1969

- 1 8-metoxi-10-(4-propil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina (maleato)  
p.f. 201-202<sup>o</sup>C (desc.);  
8-metanosulfonil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;
- 5 8-etil-10-(1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-metanosulfonil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepi-  
na (maleato), p.f. 205-206<sup>o</sup>C;  
8-cloro-10 (4-alil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina (maleato),  
p.f. 178-180<sup>o</sup>C (desc.);
- 10 8-metoxi-10-(4-alil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-etil-10-(4-alil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-cloro-10-(4-propargil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina,  
p.f. 147-148<sup>o</sup>C;  
8-bromo-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina, p.f.  
110-111<sup>o</sup>C (desc.);
- 15 8-nitro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina p.f.  
163-164<sup>o</sup>C;  
8-nitro-10-(1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina (maleato), p.f.  
201-202<sup>o</sup>C (desc.);
- 20 8-cloro-10-[4-(4'-metoxifenil)-1-piperazinil]dibenz [b,f]-  
oxepina, p.f. 164-166<sup>o</sup>C;  
8-cloro-10-[4-(3', 4'-dimetoxifenetil)-1-piperazinil]dibenz  
[b,f] oxepina (maleato), p.f. 188,5-189<sup>o</sup>C;  
8-trifluormetil-10-(1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;
- 25 8-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;



1969

- 1 8-trifluormetil-10-(4-etil-1-piperazinił)dibenz [b, f] oxepina;  
8-trifluormetil-10-(4-propil-1-piperazinił)dibenz [b, f] oxepina;  
8-trifluormetil-10-[4-(3', 4'-dimetokifenetil)-1-piperazinił] -  
dibenz [b, f] oxepina;
- 5 8-dimetilsulfamoil-10-(1-piperazinił)dibenz [b, f] oxepina;  
8-dimetilsulfamoil-10-(4-metil-1-piperazinił)dibenz [b, f] oxepi  
na, p.f. 189-190<sup>o</sup>C;  
8-dimetilsulfamoil-10-(4-propil-1-piperazinił)dibenz [b, f] oxe-  
pina;
- 10 8-dimetilsulfamoil-10[4-(4'-clorofenił)-1-piperazinił] dibenz  
[b, f] oxepina;  
8-acetamido-10-(4-metil-1-piperazinił)dibenz [b, f] oxepina;  
5-metil-10-(4-metil-1-piperazinił)-5H-dibenz [b, f] azepina (ma  
leato), p.f. 165<sup>o</sup>C;
- 15 5-metil-8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinił)dibenz [b, f] azepina;  
5-metil-10-(1-piperazinił)dibenz [b, f] azepina;  
5-metil-8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinił)dibenz [a, d] ciclo-  
heptano, p.f. 108-109<sup>o</sup>C, (maleato), p.f. 229-230<sup>o</sup>C -  
(desc.);
- 20 5-metil-8-cloro-10-(1-piperazinił)dibenz [a, d] cicloheptano -  
(maleato) p.f. 198<sup>o</sup>C (desc.);  
10-morfolino-11-metildibenzo [b, f] tiepina, p.f. 146-147,5<sup>o</sup>C;  
10-(1-piperazinił)-11-metildibenzo [b, f] tiepina;  
10-(4-metil-1-piperazinił)-11-metildibenzo [b, f] tiepina, p.f.  
25 126-126,5<sup>o</sup>C; (maleato), p.f. 199-201<sup>o</sup>C;



1969

- 1 10-(4-metil-1-piperazinil)-11-bencildibenzo[b,f]tiepina;  
p.f. 97-98°C; (maleato), p.f. 208-209°C;(desc.);  
(hidrocloruro) p.f. 289°C (desc.);  
10-(1-piperazinil)-11-metildibenz [b,f] oxepina;
- 5 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-11-metildibenz [b,f] (oxe-  
pina (maleato), p.f. 218°C (desc.);  
8-cloro-10-[4-(3', 4'-diclorobencil)-1-piperazinil]dibenz  
[b,f]oxepina, p.f. 174-175,5°C;  
8-cloro-10-[4-(3', 4'-metoxifenetil)-1-piperazinil]dibenz -  
10 [b,f]oxepina (maleato) p.f. 188,5-189,5°C;  
8-cloro-10-(4-acetil-1-piperazinil)dibenz [b,f]oxepina, p.f.  
190-191°C;  
8-metoxi-10-(2,5-dimetil-1-piperazinil)dibenz [b,f]oxepina  
(maleato), p.f. 240-241°C;
- 15 8-metoxi-10-(3,4,5-trimetil-1-piperazinil)dibenz [b,f]oxepina;  
8-metoxi-10-(2,4,5-trimetil-1-piperazinil)dibenz [b,f]oxepina  
(maleato), p.f. 100-101°C (desc.);  
8-etil-10-(2,5-dimetil-1-piperazinil)dibenz [b,f]oxepina;  
8-metanosulfonil-10-(2,5-dimetil-1-piperazinil)dibenz b,f -  
20 oxepina;  
8-bromo-10-morfolinodibenz [b,f]oxepina, p.f. 158,5-160°C;  
10-(1-piperazinil)dibenz [b,f]tiepina, p.f. 134°C; (maleato),  
198-199°C (desc.);  
8-metoxi-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f]oxepina (malea  
25 to), p.f. 202-203,5°C (desc.);



1969

- 1 8-cloro-10-(4-propil-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 176,5-178°C (desc.);  
10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)dibenz[b,f]tiepina, p.f. 211-212°C;
- 5 8-cloro-10-(4-acetoxietil-1-piperazinil)dibenz[b,f]tiepina (maleato), p.f. 199-199,5°C;  
8-cloro-10-(2,4,5-trimetoxi-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina, p.f. 100-102°C;  
8-cloro-10-(4-etil-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato)
- 10 p.f. 186-188°C (desc.);  
7-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato). p.f. 233-234°C (desc.);  
8-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina (maleato), p.f. 227°C;

15

EJEMPLO 2

- (A) Una solución de 0,95 g de tetracloruro de titanio en 3 ml de benceno se añade gota a gota a una solución enfriada de 2,2 g de dibenzo[b,f]tiepin-10(11H)-ona y 8,5 g de 1-piperazinacetato de etilo en 11 ml de benceno. La solución se
- 20 agita a 80-100°C durante 17 horas. Sobre la mezcla de reacción se añaden 100 ml de éter y el precipitado se separa por filtración. El filtrado se lava con agua varias veces y se seca. Después de separar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con benceno y después con éter. El eluato
- 25 etéreo se concentra dando 1,1 g de 4-(dibenzo[b,f]tiepin)-1-piperazinacetato de etilo en forma de aceite. I.R. 1740  $\text{cm}^{-1}$



1969

1 (-COO-). Maleato p.f. 164°C.

Otros compuestos que pueden prepararse de forma esencialmente idéntica son los siguientes:

- 5 4-(8-clorodibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazincarboxilato de etilo;
- 4-(8-clorobenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinacetato de etilo, I.R. 1740  $\text{cm}^{-1}$  (-COO-);
- 4-(8-clorodibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinpropionato de etilo (maleato), p.f. 183-184°C (desc.);
- 10 4-(8-clorodibenz[b,f]oxepin-10-il)-1-piperazincarboxilato de etilo, p.f. 137-139°C;
- 4-(dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-1-piperazinacetato de etilo, - I.R. 1745  $\text{cm}^{-1}$  (-COO-);
- 15 4-(8-nitrodibenz[b,f]oxepin-10-il)-1-diazepinacetato de etilo p.f. 146,5-148°C;
- 4-(8-clorodibenz[b,f]oxepin-10-il)-1-piperazinisopropionato de etilo; p.f. 164-165,5°C;
- 2,5-dimetil-4-(8-metoxidibenz[b,f]oxepin-10-il)-1-piperazincarboxilato de etilo, I.R. 1690  $\text{cm}^{-1}$ , 1480  $\text{cm}^{-1}$ , 1275  $\text{cm}^{-1}$ ;
- 20 4-(5-metil-8-clorodibenzo[a,d]ciclohepten-10-il)-1-piperazinacetato de etilo; I.R. 2800  $\text{cm}^{-1}$  (-N=), 1745  $\text{cm}^{-1}$  (-COO-);
- 4-(8-trifluormetildibenz[b,f]oxepin-10-il)-1-piperazinacetato de etilo, etc.

### EJEMPLO 3

25 (A) Una mezcla de 100 mg de 10-(1-piperazinil)dibenzo



ACT. 1969

1 [b,f]tiepina, 100 mg de carbonato potásico anhidro y 50 mg de  
p-clorotolueno en 5 ml de etanol anhidro se calienta a reflujo  
durante 4 horas. Después de filtrar la solución caliente, el fil-  
trado se evapora a presión reducida hasta sequedad. El residuo  
5 se extrae con éter y se separa el éter del extracto etéreo. El  
residuo se recristaliza en etanol dando 10-(4-bencil-1-pipera-  
zinil)dibenzo [b,f]tiepina, p.f. 136-137°C. Maleato, p.f. 231°C (desc.).

(B) Una mezcla de 100 mg de 10-(1-piperazinil)dibenzo  
[b,f]tiepina, 100 mg de carbonato potásico anhidro y 60 mg de  
10 1-bromo-2-propanol en 5 ml de etanol anhidro se trata como en  
(A) para dar 10-[4-(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil]dibenzo -  
[b,f]tiepina, p.f. 141-141,5°C. Maleato, p.f. 159-161°C.

(C) Una mezcla de 300 mg de 10-(1-piperazinil)dibenzo  
[b,f]tiepina, 150 mg de carbonato potásico anhidro y 280 mg -  
15 de yoduro de 3-benciloxipropilo en 10 ml de etanol anhidro se  
trata como en (A) para dar 10-[4-(3-benciloxipropil)-1-pipera-  
zinil]dibenzo [b,f]tiepina. Maleato, p.f. 186-186,5°C.

Otros compuestos que pueden ser preparados práctica-  
mente de la misma forma son los siguientes:

20 10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)dibenzo [b,f]tiepina, p.f.  
211-212°C;

8-cloro-10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)dibenzo [b,f]tiepina;

10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo [b,f]tiepina (ma-  
leato), p.f. 160-161°C (desc.);

25 8-cloro-10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo [b,f]- -



17 OCT. 1969

- 1 tiepina, p.f. 138-139<sup>o</sup>C. (Maleato), p.f. 196-198<sup>o</sup>C;  
10-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenzo [b,f] tiepina,  
p.f. 137-138<sup>o</sup>C;  
8-trifluormetil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenzo  
5 [b,f] tiepina;  
8-trifluormetil-10-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenzo  
[b,f] tiepina;  
8-dimetilsulfamoil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] diben  
zo [b,f] tiepina;  
10 8-cloro-10-(4-acetoxietyl)-1-piperazinil dibenzo [b,f] tiepina  
(maleato), p.f. 199-199,5<sup>o</sup>C;  
8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-diazepinil] dibenzo [b,f] tiepina;  
8-cloro-10-(2,5-dimetil-4-alil-1-piperazinil) dibenzo [b,f] tiepina;  
8-cloro-10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil) dibenz [b,f] oxepina,  
15 p.f. 246<sup>o</sup>C;  
8-dimetilsulfamoil-10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil) dibenz  
[b,f] oxepina;  
8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepi-  
na, p.f. 117-119<sup>o</sup>C;  
20 8-metoxi-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepi-  
na; p.f. 139-140<sup>o</sup>C;  
8-etoxi-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;  
8-trifluormetil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz -  
[b,f] oxepina;  
25 8-dimetilsulfamoil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz



OCT. 1989

- 1 [b,f]oxepina;  
8-metanosulfonil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz  
[b,f]oxepina;  
8-nitro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f]oxepina  
5 (maleato), p.f. 164-166°C;  
8-etil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f]oxepina  
(maleato), p.f. 160°C;  
8-cloro-10-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]oxe-  
pina, p.f. 149-150,5°C;  
10 8-dimetilsulfamoil-10-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperazinil] di-  
benz [b,f]oxepina;  
8-trifluormetil-10-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz  
[b,f]oxepina;  
8-metanosulfonil-10-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz  
15 [b,f]oxepina;  
8-cloro-10-[4-(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]oxe-  
pina, (maleato), p.f. 178-179°C;  
8-metoxi-10-[4-(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]oxe-  
pina, p.f. 136-138°C;  
20 8-nitro-10-[4-(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]oxe-  
pina, p.f. 200°C (desc.);  
8-etil-10-[4-(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]oxe-  
pina, p.f. 130-132°C;  
8-cloro-10-[4-(1-metil-2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz -  
25 [b,f]oxepina, p.f. 164-165,5°C;



OCT. 1969

- 1 8-cloro-10-[4-(2-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina, p.f. 165-167<sup>2</sup>C;
- 8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-diazepinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 8-cloro-10-[4-(2-acetoxietyl)-1-diazepinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 5 4-(8-clorodibenz [b,f] oxepin-10-il)-1-diazepinacetato de etilo;
- 2,5-dimetil-4-(dibenz [b,f] oxepin-10-il)-1-piperazincarboxilato de etilo;
- 10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)-11-metildibenzo [b,f] tiepina;
- 10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)-11-metildibenz [b,f] oxepina;
- 10 5-metil-8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenzo - [a,d] ciclohepteno (maleato), p.f. 209,5<sup>2</sup>C (desc.);
- 5-metil-8-cloro-10-[4-(2-acetoxietyl)-1-piperazinil] dibenzo - [a,d] ciclohepteno;
- 10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 15 2-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (maleato), p.f. 239<sup>2</sup>C (desc.);
- 2-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo [b,f] tiepina;
- 7-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 20 8-nitro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-cloro-10-(4-alil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-cloro-10-[4-(2-propargil-1-piperazinil] dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-cloro-10-(4-etil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 8-cloro-10-(4-acetil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 25 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;



OCT. 1969

- 1 8-metoxi-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;  
8-metoxi-10-(4-propil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;  
10-(4-bencil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;  
8-metil-10-(2,4,5-trimetil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina;
- 5 10-(4-metil-1-diazepinil)dibenzo [b,f] tiepina;  
10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-metiltio-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-metoxi-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;
- 10 8-metoxi-10-(4-propil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-metanosulfonil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-cloro-10-(4-alil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-metoxi-10-(4-alil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;
- 15 8-etil-10-(4-alil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-cloro-10-(4-propargil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-bromo-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-nitro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-cloro-10-[4-(3',4'-dimetoxifenetil)-1-piperazinil] dibenz
- 20 [b,f] oxepina;  
8-cloro-10-[4-3',4'-diclorobencil-1-piperazinil dibenz]  
[b,f] oxepina;  
8-cloro-10-[4-(3',4'-diclorofenetil-1-piperazinil)dibenz]  
[b,f] oxepina;
- 25 8-cloro-10-(4-acetil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;



OCT. 1969

- 1 8-metoxi-10-(3,4,5-trimetil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
8-metoxi-10-(2,4,5-trimetil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina,  
p.f. 100-102<sup>o</sup>C;
- 5-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenz [b,f] azepina;
- 5 5-metil-8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] azepina;  
5-metil-8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [a,d] ciclo-  
hepteno;
- 10-(4-metil-1-piperazinil)-11-metildibenzo [b,f] tiepina;
- 10-(4-metil-1-piperazinil)-11-bencildibenzo [b,f] tiepina;
- 10 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-11-metildibenz [b,f] oxepina;  
10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (maleato), 221<sup>o</sup>C  
(desc.);
- 8-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (malea-  
to). p.f. 227<sup>o</sup>C (desc.);
- 15 8-cloro-10-(4-propil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina (malea-  
to), p.f. 176,5-178<sup>o</sup>C (desc.);
- 4-(dibenzo [b,f] tiepina-10-il)-1-piperazinacetato de etilo -  
(maleato), p.f. 164<sup>o</sup>C;
- 4-(8-clorobenzo [b,f] tiepina-10-il)-piperazinacetato de etilo.  
I.R. 1740 cm<sup>-1</sup> (-COO-);
- 20 4-(8-clorodibenzo [b,f] tiepina-10-il)-1-piperazinpropionato de  
etilo (maleato), p.f. 183-184<sup>o</sup>C;
- 4-(dibenzo [b,f] oxepina-10-il)-1-piperazinacetato de etilo, -  
I.R. 1745 cm<sup>-1</sup> (-COO-);
- 25 4-(8-clorodibenz [b,f] oxepina -10-il)-1-piperazinisopropionato



1969

- 1 de etilo, 164-165,5°C;
- 4-(8-nitrodibenz[b,f]oxepina-10-il)-1-diazepinacetato de etilo, p.f. 146,5-148°C;
- 8-cloro-10-(2,4,5-trimetilpiperazinil)dibenz[b,f]oxepina, p.f. 100-102°C;
- 5 10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenz[b,f]oxepina (maleato) p.f. 168-170°C;
- 8-cloro-10-(4-etil-1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 186-188°C (desc.);
- 10 10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 167-168°C;
- 7-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]oxepina (maleato), p.f. 233-234°C (desc.);
- 8-cloro-10-[4-(1-metil-2-hidroxietil)-1-piperazinil]-1-dibenzo[b,f]tiepina, p.f. 164-165,5°C;
- 15

#### EJEMPLO 4

- (A) Se calienta a reflujo durante 20 horas una solución de 3,0 g de 10-(1-piperazinil)dibenzo[b,f]tiepina y 3,0 g de 1,2-epoxipropano en 30 ml de metanol. Se concentra la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en éter y se filtra. Sobre el filtrado se añade una solución etérea saturada de ácido maleico. Se recoge el precipitado y se recristaliza en etanol acuoso dando 1,8 g de maleato de 10-[4-(2-hidroxipropil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tiepina, p.f. 136°C (desc.).
- 20
- 25 (B) Sobre una solución de 2,0 g de 10-(1-piperazinil)-



1969

1 dibenzo[b,f]tiepina en 30 ml de etanol anhidro se agrega un  
exceso de epoxietano enfriado a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La solución se agita  
a la temperatura ambiente durante 45 horas y después se con  
centra. El residuo se cromatografía sobre alúmina y se eluye  
5 con cloroformo dando 10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] di-  
benzo[b,f]tiepina. Maleato, p.f. 160-161 $^{\circ}\text{C}$  (desc.);

(C) Después de añadir un exceso de 1,2-epoxipropano a  
una solución de 0,2 g de 8-metoxi-10-(1-piperazinil)dibenzo-  
[b,f]oxepina en etanol anhidro, la solución se calienta a re-  
10 flujo durante 30 minutos y se trata como en (B) para dar 8-  
metoxi-10-[4-(2-hidroxiprópil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]oxe-  
pina, p.f. 136-138 $^{\circ}\text{C}$ .

Otros compuestos que pueden ser preparados práctica-  
mente de la misma forma son los siguientes:

15 8-cloro-10-[4-(2-Hidroxietyl)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tie-  
pina, p.f. 138-139 $^{\circ}\text{C}$ ; (maleato), 196-198 $^{\circ}\text{C}$  (desc.);

8-trifluormetil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]dibenzo-  
[b,f]tiepina;

8-dimetilsulfamoil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]diben-  
zo[b,f]tiepina;

10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]dibenz[b,f]oxepina (ma-  
leato), p.f. 168-170 $^{\circ}\text{C}$ ;

8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]dibenz[b,f]oxe-  
pina, 117-119 $^{\circ}\text{C}$ ; (maleato), p.f. 168-169 $^{\circ}\text{C}$  (desc.);

25 8-trifluormetil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]dibenz



OCT. 1969

- 1 [b,f] oxepina;  
8-dimetilsulfamoil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz  
[b,f] oxepina;  
8-nitro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina (maleato), p.f. 164-166°C;
- 5 8-metanosulfonil -10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;  
8-etil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina (maleato), p.f. 160°C (desc.);
- 10 8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina (maleato), p.f. 178-179°C (desc.);  
8-etil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina, p.f. 130-132°C;  
8-nitro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina, p.f. 200°C (desc.);
- 15 5-metil-8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenzo - [a,d] ciclohepteno (maleato), p.f. 209,5°C;  
5-metil-8-cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenzo [a,d] ciclohepteno;
- 20 5-metil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] aze-pina;  
5-metil-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] -10-[4-(3-hidroxietyl)-1-piperazinil] -dibenzo [b,f] tiepina, p.f. 137-138°C;
- 25 8-metoxi-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina,



OCT. 1969

1 p.f. 139-140°C;  
8-cloro-10-[4-(1-metil-2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenz  
[b,f]oxepina, p.f. 164-165,5°C.

EJEMPLO 5

5 (A) Una solución de 3,1 g de 4-(8-clorodibenz[b,f]  
oxepin-10-il)-1-piperazincarboxilato de etilo en 25 ml.  
de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una suspensión  
de 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 90 ml de tetrahi  
drofurano. La mezcla resultante se agita a la temperatura  
10 ambiente durante 60 minutos y se calienta a reflujo duran  
te 16 horas. Después de añadir 2 ml de agua y alrededor de  
50 ml de éter se filtra la mezcla de reacción. Se separa -  
la capa orgánica y se concentra y el residuo se recrista  
liza en bencina de petróleo dando 8-cloro-10-(4-metil-1-  
15 piperazinil)dibenz[b,f]oxepina. Maleato, p.f. 187°C (desc.).

(B) Una solución de 0,3 g de 8-cloro-10-(4-acetil-  
1-piperazinil)dibenz[b,f]oxepina en 15 ml de tetrahidrofuru  
rano se añade gota a gota a una suspensión de 150 mg de hi  
druro de litio y aluminio en 15 ml de tetrahidrofurano. La  
20 mezcla resultante se calienta a reflujo y, después de en--  
friar, se mezcla con 3 ml de agua. La sustancia inorgánica  
que precipita se separa por filtración. El filtrado se se  
ca y concentra dando 0,3 g de 8-cloro-10-(4-etil-1-pipera  
zinil)dibenz[b,f]oxepina en forma de aceite. Maleato, p.f.  
25 186-188°C (desc.).



7 OCT. 1969

1 (C) Una solución en éter anhidro de 0,5 g de 4-(8-  
clorodibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinacetato de etilo  
se agrega gota a gota con agitación sobre una solución de  
éter anhidro de hidruro de litio y aluminio. La mezcla re-  
5 sultante se calienta a reflujo durante 2 horas y se añade  
agua para descomponer el exceso de hidruro de litio y alu-  
minio. Después de separar el precipitado, el filtrado se  
seca y se concentra. El residuo se cromatografía sobre --  
alúmina y se eluye con benceno. Se concentra el eluato y  
10 el residuo se recristaliza en etanol al 99 % dando 8-cloro  
-10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tiepina,  
p.f. 138-139°C. Maleato, p.f. 196-198°C (desc.).

Otros compuestos que pueden prepararse de forma  
prácticamente idéntica son los siguientes:

15 8-trifluorometil-10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]diben-  
zo[b,f]tiepina;  
10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tiepina -  
(maleato), p.f. 160-161°C (desc.);  
10-[4-(2-hidroxipropil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tiepina  
20 (maleato), p.f. 159-161°C (desc.);  
8-cloro-10-[4-(1-metil-2-hidroxietil)-1-piperazinil]-1-di-  
benzo[b,f]tiepina; p.f. 164-165,5°C;  
10-[4-(3-hidroxipropil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tiepina,  
p.f. 137-138°C;  
25 10-[4-(1-metil-2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]tie-



OCT. 1969

- 1 pina;  
8-cloro-10-[4-(2-idroxiopropil)-1-piperazinil] dibenzo [b,f]  
tiepina;  
8-cloro-10-[4-(2-idroxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]-  
5 oxepina, p.f. 117-119<sup>o</sup>C (maleato), p.f. 168-170<sup>o</sup>C;  
8-trifluormetil-10-[4-(2-idroxietil)-1-piperazinil] dibenz  
[b,f] oxepina;  
8-cloro-10-[4-(2-idroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]  
oxepina, p.f. 164-165,5 <sup>o</sup>C;  
10 8-metoxi-10-[4-(2-idroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]  
oxepina, p.f. 136-138<sup>o</sup>C;  
8-cloro-10-[4-(2-idroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]  
oxepina, p.f. 172-175<sup>o</sup>C; (maleato), p.f. 178-  
179<sup>o</sup>C;  
15 8-etil-10-[4-(2-idroxiopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f]  
oxepina, p.f. 130-132<sup>o</sup>C;  
8-cloro-10-(3-idroxiopropil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxe-  
pina, p.f. 149-150,5 <sup>o</sup>C;  
8-trifluormetil-10-(3-idroxiopropil-1-piperazinil)dibenz  
20 [b,f] oxepina;  
10-[4-(2-idroxietil)-1-diazepinil] dibenz [b,f] oxepina -  
(maleato), p.f. 167-168<sup>o</sup>C;  
5-metil-8-cloro-10[4-(2-idroxietil)-1-piperazinil] dibenzo  
[a,d] ciclohepteno (maleato), p.f. 209,5<sup>o</sup>C (desc.);  
25 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina (maleato), -



OCT. 1969

- 1 p.f. 201-202<sup>o</sup>C;  
8-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxe-  
pina;  
7-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxe-  
5 pina, (maleato), p.f. 233-234<sup>o</sup>C (desc.);  
8-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] oxepina;  
10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] tiepina (oxalato) -  
p.f. 233<sup>o</sup>C (desc.); (maleato), p.f. 221<sup>o</sup>C;  
8-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (ma-  
10 leato), p.f. 227<sup>o</sup>C;  
8-trifluormetil-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tie-  
pina;  
8-cloro-10-(4-etil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina, p.f.  
232<sup>o</sup>C (desc.);  
15 8-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (ma-  
leato), p.f. 234<sup>o</sup>C (desc.);  
2-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] tiepina (ma-  
leato), p.f. 239<sup>o</sup>C (desc.);  
8-etil-10 [4-(2-hidroxietil)piperazinil]dibenzo [b,f] oxepina  
20 (maleato), p.f. 160<sup>o</sup>C (desc.).

#### EJEMPLO 6

- (A) Sobre 0,8 g de 8-cloro-10-[4-(2-hidroxietil)-1-  
piperazinil]dibenzo [b,f] tiepina y 0,5 g de carbonato potá-  
25 sico en polvo en 30 ml de éter anhidro se agregan gota a -



OCT. 1969

- 1 gota 0,27 g de cloruro de acetilo, enfriando con agua de hielo. La mezcla resultante se deja reaccionar durante 2 horas con refrigeración y después a la temperatura ambiente durante 1 hora. La sustancia inorgánica precipitada -
- 5 se separa por filtración. La capa etérea se mezcla con -- trietilamina, se lava varias veces con agua, se seca y se concentra dando 8-cloro-10-[4-(2-acetoxietil)-1-piperazini-  
nil]dibenzo [b,f] tiepina en forma de aceite. I.R. 1735 ---  
cm<sup>-1</sup> (-OCOCH<sub>3</sub>). Maleato, p.f. 199-199,5°C (desc.).
- 10 Otros compuestos que pueden ser preparados prácticamente de la misma forma son los siguientes:
- 10-[4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil]dibenzo [b,f] tiepina;  
8-trifluormetil-10-[4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil]diben-  
zo [b,f] tiepina;
- 15 10-[4-(3-acetoxipropil)-1-piperazinil]dibenzo [b,f] tiepi-  
na;  
8-trifluormetil-10-[4-(3-acetoxipropil)-1-piperazinil] di-  
benzo [b,f] tiepina;  
8-trifluormetil-10-[4-(2-hidroxipropil)-1-piperazinil] di-  
benzo [b,f] tiepina;
- 20 8-cloro-10-[4-(2-acetoxietil)-1-diazepinil]dibenzo [b,f] tie-  
pina;  
10-[4-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxietil)-1-piperazinil] diben-  
zo [b,f] tiepina;
- 25 8-cloro-10[4-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxietil)-1- piperazinil]  
dibenzo [b,f] tiepina;



7 OCT. 1969

- 1 10- [4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;  
8-cloro-10-[4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina; (maleato) p.f. 162-163°C;
- 8-etil-10- [4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 5 8-trifluormetil- [4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 8-dimetilsulfamoil-10- [4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 8-metanosulfonil-10- [4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 10 8-nitro-10- [4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 8-cloro-10- [4-(3-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina (maleato), p.f. 194°C (desc.);
- 15 8-dimetilsulfamoil-10- [4-(3-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 8-trifluormetil-10- [4-(3-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 8-metanosulfonil-10- [4-(3-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 20 8-cloro-10- [4-(2-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina (maleato),
- 8-metoxi-10- [4-(2-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina;
- 25 8-etil-10- [4-(2-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] oxepina; p.f. 165-167°C;



OCT. 1969

- 1 8-nitro-10-[4-(2-acetoxipropil)-1-piperazinil] dibenz[b,1]-  
oxepina;
- 8-cloro-10-[4-(1-metil-2-acetoxietil)-1-piperazinil]dibenz -  
[b,f] oxepina;
- 5 8-cloro-10-[4-(2-acetoxietil)-1-diazepinil]dibenz [b,f] oxepina;
- 10- [4-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxietil)-1-piperazinil]dibenz [b,f]  
oxepina;
- 8-cloro-10-[4-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxietil)-1-piperazinil]-  
dibenz[b,f] oxepina;
- 10 8-trifluormetil-10-[4-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxietil)-1-pipe-  
razinil] dibenz[b,f]oxepina;
- 5-metil-10-[4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenzo [a,d] ciclo-  
hepteno; (maleato) p.f. 197-197,5°C;
- 5-metil-8-cloro-10-[4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil] dibenzo -  
[a,d] ciclohepteno;
- 15 5-metil-10-[4-[2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)propil]-1-pipe-  
razinil] dibenz[b,f]azepina.

#### EJEMPLO 7

- (A) Sobre una solución de 0,5 g de 10-(4-metil-1-pipe-  
20 razinil)dibenzo [b,f] tiepina en 30 ml de nitrometano se añade  
un exceso de yoduro de metilo y la mezcla resultante se agi-  
ta a la temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez comple-  
tada la reacción, el nitrometano se separa por destilación  
de la mezcla de reacción. El residuo se cristaliza en éter y  
25 se recristaliza en etanol acuoso dando 0,2 g de metoyoduro



1969

1 de 10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] oxepina en forma de  
agujas incoloras, p.f. 275-276°C (desc.).

EJEMPLO 8

5 (A) Sobre una solución de 11,2 g de 8-nitro-10-(4-me-  
til-1-piperazinil)dibenzo [b,f] oxepina en 500 ml de etanol al  
99 % se agrega óxido de platino y la mezcla resultante se so-  
mete a reducción catalítica a la presión atmosférica. Cuando  
se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno gaseoso, se  
10 interrumpe la reacción. El catalizador se separa por filtra-  
ción y se concentra el filtrado. El residuo se cristaliza en  
etanol dando 10,3 g de 8-amino-10-(4-metil-1-piperazinil)di-  
benz [b,f] oxepina, p.f. 200,5-202°C.

EJEMPLO 9

15 Una formulación adecuada de tabletas está constituida  
por:

	<u>Gramos</u>
(1) 10-(4-Metil-1-piperazinil)-dibenz [b,f] oxepina	1
(2) Lactosa	70
(3) Almidón	5
20 (4) Estearato magnésico	2

Se mezclan íntimamente y se granulan el ingrediente ac-  
tivo, la lactosa y el almidón. Para formar las tabletas se  
agrega el estearato magnésico, se mezcla con los gránulos y  
la mezcla se comprime en una prensa rotatoria. Utilizando es-  
25 te procedimiento se obtienen 100 tabletas conteniendo cada



1969

1 una de ellas 10 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO 10

Otra formulación adecuada de tabletas está constituida por:

	<u>Gramos</u>
5 (1) 8-Cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini]- dibenz[b,f] oxepina	2
(2) Manitol	90
(3) Almidón	6
10 (4) Estearato magnésico	2

Se mezclan íntimamente y se granulan el ingrediente activo, manitol y el almidón. Para formar las tabletas se agrega el estearato magnésico, se mezcla con los gránulos y la mezcla se comprime en una prensa rotatoria. Empleando este procedimiento se obtienen 100 tabletas conteniendo cada una de ellas 20 mg del ingrediente activo.

EJEMPLO 11

Una formulación adecuada de grageas está constituida por:

20 (1) 8-Cloro-10-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini]- dibenzo[b,f] tiepina	12.000 g
(2) Aerosil	4.500 g
(3) Almidón de maíz	4.500 g
(4) Acido esteárico	700 g
25 (5) Etanol	6,0 l



OCT. 1969

- 1 (6) Gelatina 1.800 g
- (7) Agua purificada 20,0 l
- (8) Talco 600 g
- (9) Estearato magnésico 375 g

5 A partir de los materiales anteriores se preparan 600.000 núcleos conteniendo cada uno de ellos 20 mg del ingrediente activo, en la forma habitual.

EJEMPLO 12

10 Una formulación adecuada de supositorios está constituida por:

	<u>Gramos</u>
(1) 8-Cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo - [b,f] tiepina	2.500
(2) Acido etilendiaminotetraacético, sal disódica, dihidrato	900
15 (3) Witepsol H 12	124.100

A partir de los materiales anteriores se preparan 100.000 supositorios conteniendo cada uno de ellos 25 mg del ingrediente activo en la forma habitual.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

\_\_\_\_\_

25 \_\_\_\_\_

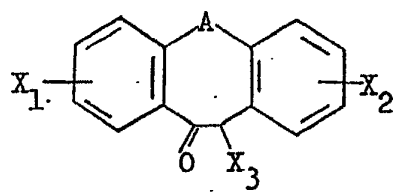


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de enamina que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

5

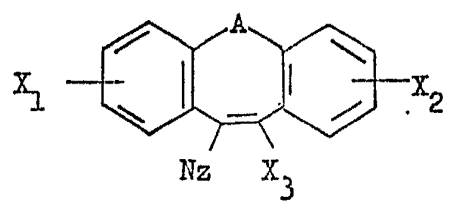


10

donde A es.oxi, tio, alquil(inferior)imino o etilideno, uno de los radicales X<sub>1</sub> o X<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquil(inferior)tio, alcanol(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, dialquil(inferior)sulfamoilo, alcanoil(inferior)amino, trifluormetilo, nitro o amino y X<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior, con un reactivo de fórmula X<sub>4</sub>-Nz, donde Nz es un grupo amino cíclico de 5 a 7 miembros y X<sub>4</sub> es hidrógeno, un metal alcalino o halomagnesio, en presencia de un ácido de Lewis, para dar un compuesto de fórmula:

15

20



donde A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y Nz son los definidos anteriormente, con la condición de que Nz no es piperazinilo, N-R-

25



1 piperazinilo, diazepinilo o N-R-diazepinilo, siendo el  
símbolo R alquilo inferior, alqueno inferior, alqui-  
nilo inferior, alcoxi(inferior)carbonilo, carbamoilal-  
quilo inferior, fenilalquilo inferior o fenilo, cuando  
5  $X_1$  es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo  
inferior, trifluormetilo, nitro o amino y  $X_2$  es hidró-  
geno.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
en el que uno de los radicales  $X_1$  o  $X_2$  es hidrógeno y  
el otro es hidrógeno, halógeno, alcoxilo inferior, al-  
10 quil(inferior)tio o trifluormetilo,  $X_3$  es hidrógeno y  
Nz es un grupo N-R-piperazinilo, siendo el símbolo R  
alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior o al-  
cancoil(inferior)oxialquilo inferior.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
en el que  $X_1$  es hidrógeno, halógeno o alcoxilo infe-  
rior,  $X_2$  es hidrógeno,  $X_3$  es hidrógeno y Nz es un grupo  
15 N-R-piperazinilo, siendo el símbolo R alcoxi(inferior)-  
carbonilalquilo inferior.

4. Se reivindica por último como objeto sobre  
20 el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUES-  
TOS TRICICLICOS DE ENAMINA".

25



- 2 FEB

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cincuenta-y-nueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 5 de Octubre de 1968

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10

15

20

25