



REGION TECNICA	
LABORACION I. P. C.	
CLASE	C-07 A-61
SUBCLASE	D H

COMO DIVISIONAL DE LA PATENTE DE INVENCION No 358.893

376168

No.376.168

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la 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"

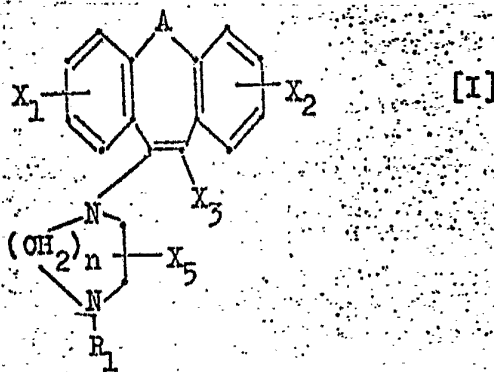
Prioridad Parcial: de la solicitud de patente japonesa
No. 23917/1968 del 10 de abril de 1968

1 Este invento se refiere a nuevos compuestos
 tricíclicos de enamina con actividad psicotrópica y a su
 producción.

5 En esta memoria, el término "inferior" utili-
 zado en relación con la porción alcano, alqueno o alqui-
 no lineal o ramificada se refiere a un radical de 1 a 6
 átomos de carbono.

Los citados compuestos tricíclicos de enami-
 na son representables por la fórmula:

10



15

20

25

donde A es oxi, tio, alquil(inferior)imino (v.g. metilimi-
 no, etilimino) o etilideno; uno de los radicales X_1 o X_2
 es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno (v.g. fluor,
 cloro, bromo), alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, pro-
 pilo), alcoxilo inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi),
 alquil(inferior)tio, (v.g. metiltio, etiltio, propiltio),
 alcano(inferior)sulfonilo, (v.g. metanosulfonilo, etano-
 sulfonilo), alquil(inferior)sulfamoilo (v.g. metilsulfa-



MAY. 1970

1 moilo, etilsulfamoilo), dialquil(inferior)sulfamoilo (v.g.
dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo), alcanoil(inferior)
amino (v.g. acetamido, propionamido), trifluormetilo, ni-
tro o amino; X_3 es hidrógeno, alquilo inferior (v.g. me-
5 tilo, etilo, propilo, isopropilo) o fenilalquilo inferior
(v.g. bencilo, fenetilo), X_5 es hidrógeno o uno o dos me-
tilo, n es 2 ó 3 y R_1 representa alquilo inferior (v.g.
metilo, etilo, propilo, isopropilo), alquenilo inferior
(v.g. alilo, butenilo), alquinilo inferior (v.g. propar-
10 gilo), alcanoil inferior (v.g. acetilo, propionilo), al-
coxi(inferior)carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicar-
bonilo), hidroxialquilo inferior (v.g. hidroxietilo, hi-
droxipropilo), alcoxi(inferior)alquilo inferior (v.g. me-
toxietilo, etoxietilo, metoxipropilo), alcanoil(inferior)
15 alquilo inferior (v.g. acetilmetilo, acetiletilo, propio-
niletilo, propionilbutilo), alcanoil(inferior)oxialquilo
inferior (v.g. acetiloximetilo, acetiloxietilo), alcoxi
(inferior)carbonilalquilo inferior (v.g. metoxicarbonil-
metilo, etoxicarboniletilo, metoxicarbonilpropilo), hidro-
20 xialcoxi(inferior)alquilo inferior (v.g. hidroximetoxime-
tilo, hidroxietoxietilo), carbamoilalquilo inferior (v.g.
carbamoilmetilo, carbamoiletilo), fenilalquilo inferior
(v.g. bencilo, fenetilo), fenoxialquilo inferior (v.g.
fenoximetilo, fenoxietilo), fenilalcoxi(inferior)alquilo
25 inferior (v.g. benciloximetilo, benciloxietilo), benzoilo

376168

1 xialquilo inferior (v.g. benzoiloximetilo, benzoiloxieti-
lo) o fenilalcanoil(inferior)oxialquilo inferior (v.g.
fenacetiloxietilo, fenacetiloxipropilo, en el que la por-
ción fenilica no puede llevar más de 3 átomos de halóge-
5 no (v.g. flúor, cloro, bromo), grupos alquilo inferior
(v.g. metilo, etilo, propilo) y/o grupos alcoxilo infe-
rior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi), con tal que R_1 sea
uno distinto de alquilo inferior, alquenilo inferior, al-
quinilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilal-
10 quilo inferior y fenilalquilo inferior cuando X_2 es hidró-
geno y X_1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alco-
xi inferior, trifluorometilo, nitro o amino.

Ahora se ha hallado que los compuestos (I)
citados y sus sales (es decir las sales de adición con
15 ácido y las sales de amonio cuaternario) comúnmente pre-
sentan como característica una actividad psicotrópica y
neurotrópica tal como actividad depresora del sistema ner-
vioso central, actividad antihistamínica, actividad anal-
gésica, actividad antiemética y actividad espasmolítica.
20 Su acción tranquilizante es especialmente notable.

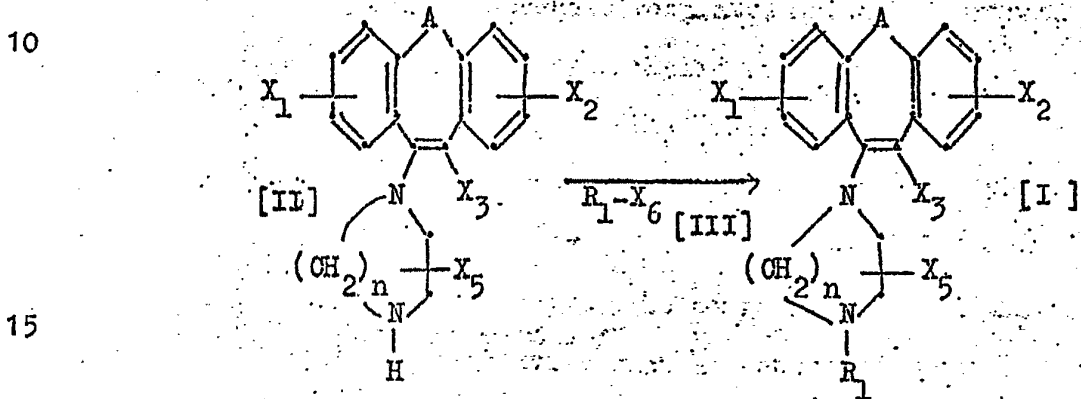
Por consiguiente, un objeto básico del presen-
te invento es reivindicar los compuestos (I) y sus sales.
Otro objeto de este invento es reivindicar los compuestos
(I) y sus sales que poseen actividad psicotrópica. Otro
25 objeto del invento es reivindicar los compuestos (I) y sus



1970

1 sales útiles como tranquilizantes. Otro objeto más del
invento es reivindicar un procedimiento para la prepa-
ración de los compuestos (I) y sus sales. Estos y otros
objetos se pondrán en evidencia a los expertos en la téc-
nica a los que se dirige el invento en las descripciones
5 que siguen:

De acuerdo con el presente invento, los com-
puestos (I) pueden ser preparados por el procedimiento
mostrado en el siguiente esquema:



donde A, X_1 , X_2 , X_3 , X_5 , n y R_1 son cada uno como se in-
dica más arriba, y X_6 es un residuo de éster reactivo tal
como halógeno (v.g. cloro, bromo, yodo), residuo de ácido
sulfúrico o residuo de éster sulfónico (v.g. metanosulfo-
niloxi, toluensulfoniloxi).

La reacción se lleva a cabo tratando el com-
puesto (II) con el reactivo (III) en presencia de un ma-
terial básico tal como un metal alcalino (v.g. sodio, po-
tasio, litio), o un metal alcalino-térreo (v.g. calcio),
25

376168



MAY. 1970

1 sus hidróxidos, hidruros, amidas, alcóxidos o carbama-
tos o una amina terciaria orgánica (v.g. piridina, trie-
tilamina, dimetilanilina), preferiblemente en un disol-
vente (v.g. metanol, etanol, éter, benceno, acetona, dime-
5 tilformamida, dimetilsulfóxido). La temperatura de reac-
ción depende del compuesto de partida (II), el reactivo
(III), del material básico y del disolvente empleado prác-
ticamente y en general la reacción se lleva a cabo alrede-
dor del punto de ebullición del disolvente.

10 Cuando se desea, el compuesto (I) así prepa-
rado puede ser convertido en su sal de adición con ácido
o en su sal de amonio cuaternario por un método conven-
cional. Son ejemplos de las sales las de adición con áci-
dos minerales (v.g. hidrocloreuro, sulfato, nitrato, fos-
15 fato), las de adición con ácidos orgánicos (v.g. acetato,
propionato, succinato, oxalato, maleato, tartrato, fuma-
rato, citrato, sal de fenolftaleína) y las sales de amonio
cuaternario con haluros de alquilo inferior (v.g. meto-
cloruro, metobromuro, metoyoduro, etocloruro, etobromuro,
20 etoyoduro).

Como se ha indicado anteriormente, los com-
puestos (I) y sus sales presentan actividad psicotrópica
y neurotrópica tal como actividad depresora del sistema
nervioso central, actividad antihistamínica, actividad
25 analgésica, actividad antiemética y actividad espasmolí-

- 6 - 376168



1970

1 tica. Algunos de los resultados de los ensayos mediante los cuales se evidencian estas actividades están indicados a continuación.

Ensayo 1

Prolongación del tiempo de dormición

5 Unos grupos de ratones macho de la variedad ICR-JCL, de 12 animales cada grupo, recibieron una solución acuosa o una suspensión al 0,5 % CMC del compuesto de ensayo por vía subcutánea. Treinta minutos después se administró a cada animal una dosis intraperitoneal de 90 mg/kg de metilhexabital sódico. Se midió la duración del sueño y se calcularon los valores DE₅₀ 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>DE₅₀ (mg/kg)</u>
10- <u>4</u> -(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenzo/b,f/tiepina	0,4
20 8-cloro-10- <u>4</u> -(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/oxepina	0,5
Cloropromazina	0,84

Ensayo 2

Ensayo del antagonismo frente a la apomorfina en ratas

25 (a) Unos grupos de ratas macho de la variedad



1 SD-JCL, cada uno de 10 animales, recibieron una solución
acuosa o una suspensión al 0,5 % CMC del compuesto de en-
sayo por vía subcutánea. Treinta minutos después de una
5 dosis del compuesto de ensayo en estudio, cada rata reci-
bió una inyección intraperitoneal de 1,0 mg/kg de hidro-
cloruro de apomorfina y 10, 20 y 30 minutos después se
observaron los animales durante varios minutos. La usen-
cia de los movimientos típicos de crecimiento después de
la inyección de apomorfina fue interpretada como un efecto
10 del compuesto de ensayo (efecto positivo). Se calculó el
valor DE_{50} a partir del promedio positivo por ciento para
cada nivel de dosis por el método de Litchfield-Wilcoxon.

(b) Se realizó el ensayo como antes pero ad-
ministrando a cada rata una solución acuosa de apomorfi-
na, por vía intravenosa, a una dosis de 1,25 mg/kg. El
15 valor DE_{50} fue calculado como se ha descrito.

Los resultados están indicados en la Tabla II.

TABLA II

20	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE_{50} (mg/kg)</u>	
		<u>(a)</u>	<u>(b)</u>
	10- β -[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]di- benzo/ β f/tiepina	-	0,53
	8-cloro-10- β -[4-(2-hidroxietil)-1-pipera- zinil]-dibenz/ β ,f/oxepina	-	0,22
	Cloropromazina	0,74	6,8

25 Aunque generalmente los compuestos (I) tienen



Y. 1970

1 las actividades útiles citadas, son especialmente potentes los siguientes compuestos:

10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenz**/b,f/**oxepina,
8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenz**/b,f/**
5 oxepina,

10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenzo**/b,f/**tiepina,
8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenzo**/b,f/**
tiepina, etc.

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

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,
15 efecto tranquilizante en los seres humanos.

Por lo tanto, pueden ser utilizados en forma de preparaciones farmacéuticas que los contienen en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico,
20 adecuado para aplicaciones entéricas o parentéricas. La administración por vía oral mediante el uso de tabletas, cápsulas o en forma líquida, como suspensiones, soluciones o emulsiones, es particularmente ventajosa. Cuando se prepara en forma de tabletas, pueden emplearse los agentes
25 aglutinantes y desintegrantes convencionales utilizados



MAY. 1970

1
5
10
15
20
25

en las dosis unidad terapéuticas. Entre los agentes aglutinantes ilustrativos pueden mencionarse la glucosa, lactosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato magnésico y talco. Como ilustrativos de los agentes desintegrantes pueden mencionarse el almidón de maíz, queratina, sílice coloidal y almidón de patata. Cuando se administran en forma líquida se pueden emplear los vehiculós 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 y 50 mg aproximadamente. El límite superior está limitado solamente por el grado del efecto deseado y por consideraciones económicas. Para administración por vía oral es preferible emplar desde 1 mg a 10 mg aproximadamente del agente terapéutico por unidad de dosificación. Los experimentos con 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 agente terapéutico particular utilizado puede variar considerablemente, por ejemplo con la edad del paciente y con el grado del efecto terapéutico deseado. Cada forma de dosis unidad de los nuevos compuestos terapéuticos puede contener entre 5 % y 95 % aproximadamente de los nuevos agentes tera-



MAY, 1970

1 péuticos, calculado sobre el peso de la composición com-
pleta, siendo el resto vehículos farmacéuticos convencio-
nales. Por el término "vehículo farmacéutico" se entien-
den los materiales no terapéuticos que se utilizan habi-
5 tualmente con la dosis unidad que incluye cargas, diluyen-
tes, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y
disolventes. Naturalmente, es posible administrar los
nuevos agentes terapéuticos, es decir los compuestos puros,
sin utilizar un vehículo farmacéutico.

10 Las realizaciones prácticas y actualmente pre-
feridas de este invento están descritas ilustrativamente
en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

(A) Una mezcla de 100 mg de 10-(1-piperazinil)
15 dibenzo/b,f/tiepina, 100 mg de carbonato potásico anhidro
y 60 mg de 1 bromo-2-propanol en 5 ml de etanol anhidro
se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de filtrar
la solución caliente, el filtrado se evapora a presión
reducida hasta sequedad. El residuo se extrae con éter
20 y se separa el éter del extracto etéreo. El residuo se
recristaliza en etanol dando 10-74-(2-hidroxiopropil)-1-
piperazinil/dibenzo/b,f/tiepina, p.f. 141-141,5°C. Maleato
p.f. 159-161°C.

(B) Una mezcla de 300 mg de 10-(1-piperazinil)
25 dibenzo/b f/tiepina, 150 mg de carbonato potásico anhidro

376168



MAY. 1970

1

y 280 mg de yoduro de 3-benciloxipropilo en 10 ml de etanol anhidro se trata como en (A) para dar 10- γ 4-(3-benciloxipropil)-1-piperazinil/dibenzo γ b,f γ tiepina. Maleato p.f. 186-186,5°C.

5

Otros compuestos que pueden ser preparados prácticamente de la misma forma son los siguientes:

10- γ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenzo γ b,f γ tiepina (maleato), p.f. 160-161°C (desc.);

10

8-cloro-10- γ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenzo γ b,f γ tiepina, p.f. 138-139°C. (Maleato), p.f. 196-198°C;

10 γ 4-(3-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenzo γ b,f γ tiepina, p.f. 137-138°C;

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

15

8-trifluormetil-10- γ 4-(3-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenzo γ b,f γ tiepina;

8-dimetilsulfamoil-10- γ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenzo γ b,f γ tiepina;

20

8-cloro-10-(4-acetoxietyl)-1-piperazinil dibenzo γ b,f γ tiepina (maleato), p.f. 199-199,5°C;

8-cloro-10 γ 4-(2-hidroxietyl)-1-diazepinil/dibenzo γ b,f γ tiepina; p.f. 246°C;

8-dimetilsulfamoil-10-(4-carbamoilmetil)-1-piperazinil dibenz γ b,f γ oxepina;

25

8-cloro-10- γ 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenz γ b,f γ

- 12 - 376168



MAY. 1970

- 1 oxepina, p.f. 117-119^oC;
8-metoxi-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil \int dibenz \int b,f \int
oxepina;
8-etoxi-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil \int dibenz \int b,f \int
5 oxepina;
8-trifluormetil-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil \int dibenz
 \int b,f \int oxepina;
8-dimetilsulfamoil-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil \int
dibenz \int b,f \int oxepina;
10 8-metanosulfonil-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil \int dibenz
 \int b,f \int oxepina;
8-nitro-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil \int dibenz \int b,f \int
oxepina (maleato), p.f. 164-166^oC;
8-etil-10- \int 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil \int dibenz \int b,f \int
15 oxepina (maleato), p.f. 160^oC;
8-cloro-10- \int 4-(3-hidroxiampil)-1-piperazinil \int dibenz \int b,f \int
oxepina, p.f. 149-150,5^oC;
8-dimetilsulfamoil-10- \int 4-(3-hidroxiampil)-1-piperazinil \int
dibenz \int b,f \int oxepina;
20 8-trifluormetil-10- \int 4-(3-hidroxiampil)-1-piperazinil \int
dibenz \int b,f \int oxepina;
8-metanosulfonil-10- \int 4-(3-hidroxiampil)-1-piperazinil \int
dibenz \int b,f \int oxepina;
8-cloro-10- \int 4-(2-hidroxiampil)-1-piperazinil \int dibenz \int b,f \int
25 oxepina, (maleato), p.f. 178-179^oC;

376168



MAY 1970

- 1 8-metoxi-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/oxepina, p.f. 136-138^oC;
- 8-nitro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/oxepina, p.f. 200^oC (desc.);
- 5 8-etil-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxiopropil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/oxepina, p.f. 130-132^oC;
- 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(1-metil-2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/oxepina, p.f. 164-165,5^oC;
- 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-acetoxipropil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/oxepina, p.f. 165-167^oC;
- 10 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-1-diazepinil/dibenz/b,f/oxepina;
- 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-acetoxietil)-1-diazepinil/dibenz/b,f/oxepina;
- 15 4-(8-clorodibenz/b,f/oxepin-10-il)-1-diazepinacetato de etilo;
- 10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)-11-metildibenzo/b,f/tiepina;
- 10-(4-carbamoilmetil-1-piperazinil)-11-metildibenz/b,f/oxepina;
- 20 5-metil-8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenzo/a,d/ciclohepteno (maleato), p.f. 209,5^oC (desc.);
- 5-metil-8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(2-acetoxietil)-1-piperazinil/dibenzo/a,d/ciclohepteno;
- 25 2-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo/b,f/tiepina (ma-



MAY. 1970

- 1 leato), p.f. 239^oC (desc.);
2-trifluometil-10-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo/b,f/ tiepina;
8-cloro-10-(4-acetil-1-piperazinil)dibenzo/b,f/ tiepina;
8-metiltio-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/oxepina;
5 8-metanosulfonil-10(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/oxe-
pina;
8-cloro-10-(4-acetil-1-piperazinil)dibenz/b,f/oxepina;
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/oxe-
pina;
10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo/b,f/ tiepina (maleato)
221^oC (desc.);
4-(dibenzo/b,f/ tiepina-10-il)-1-piperazinacetato de etilo
15 (maleato), p.f. 164^oC;
4-(8-clorobenzo/b,f/ tiepina-10-il)-piperazinacetato de
etilo. I.R. 1740 cm⁻¹ (-COO-);
4-(8-clorodibenzo/b,f/ tiepina-10-il)-1-piperazinpropionato
de etilo (maleato), p.f. 183-184^oC;
20 4-(dibenzo/b,f/oxepina-10-il)-1-piperazinacetato de etilo,
I.⁺R. 1745 cm⁻¹ (-COO-);
4-(8-clorodibenz/b,f/oxepina-10-il)-1-piperazinisopropiona-
to de etilo, 164-165,5^oC;
4-(8-nitrodibenz/b,f/oxepina-10-il)-1-diazepinacetato de
25 etilo, p.f. 146,5-148^oC;

376168



MAY, 1970

- 1 10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenz/ \bar{b} , \bar{f} /oxepina
(maleato) p.f. 168-170 $^{\circ}$ C;
- 10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenz/ \bar{b} , \bar{f} /oxepina
(maleato), p.f. 167-168 $^{\circ}$ C;
- 5 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(1-metil-2-hidroxietyl)-1-piperazinil-1-
dibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /tiepina, p.f. 164-165,5 $^{\circ}$ C;
- 4-(8-metoxidibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /tiepina-10-il)-1-piperacinacetato
de etilo (maleato), p.f. 169 $^{\circ}$ C (desc.);
- 4-(8-metoxidibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /tiepina-10-il)-1-piperazipropiona-
to de etilo (maleato), p.f. 159 a 159,5 $^{\circ}$ C (desc.);
- 10 4-(8-metoxidibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /oxepina-10-il)-1-piperazinpropionato
de etilo (maleato), p.f. 170 a 171 $^{\circ}$ C (desc.);
- 4-(8-metoxidebenzo/ \bar{b} , \bar{f} /oxepina-10-il)-1-piperazinacetato de
etilo (maleato), p.f. 163 a 164 $^{\circ}$ C;
- 15 8-metoxi-10- $\sqrt{4}$ -(3-hidroxi-propil)-1-piperazinil/dibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /
tiepina (maleato), p.f. 189 $^{\circ}$ C (desc.);
- 8-metoxi-10- $\sqrt{4}$ -(3-hidroxi-propil)-1-piperazinil/dibenz/ \bar{b} , \bar{f} /
oxepina, p.f. 153 a 155,5 $^{\circ}$ C;
- 8-metoxi-10- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/dibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /
tiepina 124 a 125 $^{\circ}$ C, (maleato), p.f. 194,5 a 195,5 $^{\circ}$ C;
- 20 8-metiltio-10-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /tiepina
(maleato), p.f. 193 a 194 $^{\circ}$ C (desc.);
- 8-cloro-10- $\sqrt{4}$ -(3-hidroxi-propil)-1-piperazinil/dibenzo/ \bar{b} , \bar{f} /
tiepina, p.f. 131 a 136 $^{\circ}$ C, (maleato), p.f. 182 $^{\circ}$ C (desc.);
- 25 10- $\sqrt{4}$ -(3-hidroxi-propil)-1-piperazinil/dibenz/ \bar{b} , \bar{f} /oxepina

376168



1 (maleato), p.f. 153 a 154°C;
8-metiltio-10- β -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/ β , γ -
oxepina, p.f. 96°C;
8-amino-10- β -(2-hidroxietyl)-1-piperazinil/ β , γ -
5 oxepina, I.R. 3320 cm^{-1} (-OH), 1600 cm^{-1} (C = C), etc.

EJEMPLO 2

Otra formulación adecuada de tabletas está
constituída por:

	<u>Gramos</u>
10 (1) 8-Cloro-10- β -(2-hidroxietyl)-1-piperazi- nil/ β , γ -oxepina	2
(2) Manitol	90
(3) Almidón	6
(4) Estearato magnésico	2

15 Se mezclan íntimamente y se granulan el ingre-
diente activo, manitol y el almidón. Para formar las ta-
bletas se agrega el estearato magnésico, se mezcla con
los gránulos y la mezcla se comprime en una prensa rotato-
ria. Empleando este procedimiento se obtienen 100 table-
20 tas conteniendo cada una de ellas 20 mg del ingrediente
activo.

EJEMPLO 3

Una formulación adecuada de grageas está cons-
tituida por:

25 (1) 8-Cloro-10- β -(2-hidroxietyl)-1-piperazi-



MAY. 1970

1	nil/dibenzo/b,f/teipina	12.000 g
	(2) Aerosil	4.500 g
	(3) Almidón de maíz	4.500 g
	(4) Acido esteárico	700 g
5	(5) Etanol	6,0 l
	(6) Gelatina	1.800 g
	(7) Agua purificada	20,0 l
	(8) Talco	600 g
	(9) Estearato magnésico	375 g

10 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.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

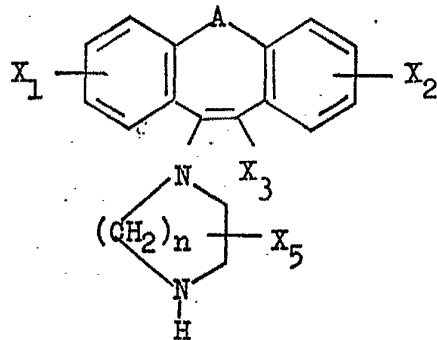
- 18 - 376168



MAY. 1970

REIVINDICACIONES

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



donde A es oxo, tio, alquil(inferior)imino o etilideno, uno de los radicales X_1 o X_2 es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoilo inferior, alquil(inferior)tio, alcano(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfamoilo, dialquil(inferior)sulfamoilo, alcanoil(inferior)amino, trifluorometilo, nitro o amino, X_3 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior, X_5 es hidrógeno o uno o dos grupos metilo y n es 2 ó 3, con un agente N-sustituyente de fórmula R_1-X_6 , donde X_6 es un éster reactivo y R_1 es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcanoilo inferior, alcoxi(inferior)carbonilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi(inferior)alquilo inferior, alcanoil(inferior)alquilo inferior, alcanoil(inferior)oxialquilo inferior, alcoxi-

376168



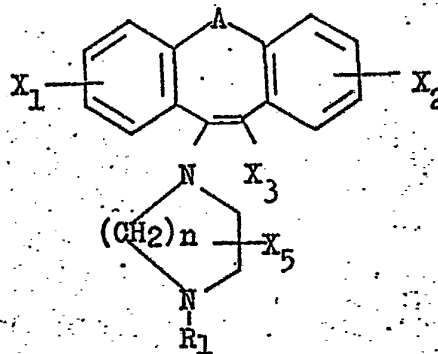
MAY. 1970

1

(inferior)carbonilalquilo inferior, hidroxialcoxi(inferior)alquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, fenoxialquilo inferior, fenilalcoxi(inferior)alquilo inferior, benzoiloxialquilo inferior o fenilalcanoil(inferior)oxialquilo inferior, donde la porción de fenilo no puede llevar más de tres átomos de halógeno, grupos de alquilo inferior y/o grupos de alcoxi inferior, para dar un compuesto de fórmula:

5

10



15

donde A, X₁, X₂, X₃, X₅, R₁ y n son los definidos anteriormente, con la condición de que R₁ es distinto de alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi(inferior)carbonilo, carbamoilalquilo inferior y fenilalquilo inferior cuando X₃ es hidrógeno X₂ es hidrógeno y X₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluormetilo, nitro o amino.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es oxi, X₁, X₂ y X₃ son cada uno de los hidrógeno, X₅ es hidrógeno, R₁ es hidroxialquilo inferior y n es 2.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,

376168



MAY. 1970

1 en el que R_1 es 2-hidroxietilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es oxi, X_1 es 8-halógeno, X_2 y X_3 son cada uno de ellos hidrógeno, X_5 es hidrógeno, R_1 es hidroxialquilo inferior y n es 2.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que X_1 es 8-cloro y R_1 es 2-hidroxietilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es tio, X_1 , X_2 y X_3 son cada uno de ellos hidrógeno, X_5 es hidrógeno, R_1 es hidroxialquilo inferior y n es 2.

10

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que R_1 es 2-hidroxietilo.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es tio, X_1 es 8-halógeno, X_2 y X_3 son cada uno de ellos hidrógeno, X_5 es hidrógeno, R_1 es hidroxialquilo inferior y n es 2.

15

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que X_1 es 8-cloro y R_1 es 2-hidroxietilo.

20

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es oxi, X_1 es 8-alcoxi inferior, X_2 y X_3 son cada uno de ellos hidrógeno, X_5 es hidrógeno, R_1 es hidroxialquilo inferior y n es 2.

25

11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que X_1 es 8-metoxi y R_1 es 2-hidroxietilo.



MAY. 1970

1

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que X_1 es hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior, X_2 es hidrógeno, X_3 es hidrógeno y Nz es un grupo N-R-piperazinilo, siendo el símbolo R alcoxi(inferior)carbónilalquilo inferior.

5

13. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS DE ENAMINA".

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en las presentes Reivindicaciones que consta de veintidos páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de Febrero 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

376168