

377906



377906

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET CIE.,  
SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad france-  
sa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES ( Francia ),  
y que ha de referir sobre: " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE  
5 NUEVOS DERIVADOS TRICICLICOS ".

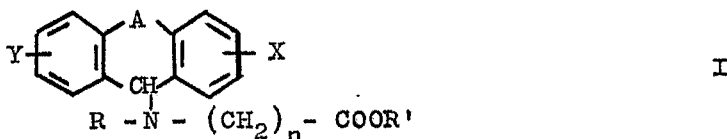
=====  
Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el  
territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de pre-  
paración de nuevos derivados tricíclicos, conforme se describe  
10 a continuación.



377906

La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de unos nuevos derivados tricíclicos de fórmula general I:



5

en la cual:

(1) A representa un puente escogido entre los radicales:

-  $(\text{CH}_2)_m$ -,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_p$  -O-,  $-(\text{CH}_2)_p$  -S-,  $-(\text{CH}_2)_p$  -SO<sub>2</sub>-,  
 $-(\text{CH}_2)_p$  -NR<sub>1</sub>- y  $-\text{SO}_2$ -NR<sub>2</sub>-, en los cuales:

- m toma los valores 1, 2 o 3;

10

- p toma los valores 1 o 2;

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y

- R<sub>2</sub> representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;

15

(2) X y Y representan cada una simultánea o alternativamente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno tal como fluor, cloro o bromo.

(3) R y R' representan cada uno, simultánea o alternativamente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, en cadena lineal o ramificada, y

20

(4) n es un número entero que varía de 1 a 12 incluidos.

Los nuevos derivados de fórmula general I en la cual R' representa un átomo de hidrógeno son compuestos anfotéricos que dan a la vez sales metálicas con las bases de metales alcalinos o alcalino-térreos tales como, por ejemplo, los hidróxidos, los carbonatos y los bicarbonatos de sodio, potasio o calcio, y sales con ácidos minerales u orgánicos, tales como, por ejemplo, los

25

377906



5 ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, propiónico, maléico, fumárico, metano sulfónico, tártrico, cítrico, oxálico y benzóico. Los derivados de la fórmula general I, en la cual R' representa un radical alquilo, son compuestos básicos que dan sales con los ácidos minerales u orgánicos arriba enumerados. Todas estas sales están incluidas en la presente invención.

10 Además, ciertos derivados de la fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico, por tanto existen bajo forma de isómeros ópticos que forman igualmente, a este título, parte de la invención.

El procedimiento de preparación de estos derivados consiste en condensar un derivado halogenado de fórmula general II:



en la cual A, X e Y tienen los significados precedentemente definidos y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, con un w-amino éster alifático de fórmula general III:



25 en la cual R y n tienen los valores definidos arriba y R' representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, con vistas a obtener los derivados de la fórmula general I en la cual R' es un radical alquilo inferior, luego en saponificar éstos ésteres así obtenidos, para formar los derivados de fórmula general I en la cual R' es un átomo de hidrógeno.



# 377906

La condensación se hace en un disolvente orgánico adecuado, tal como el nitrometano, el acetonitrilo o la dimetilformamida, en presencia de un aceptador de la hidracida formada en el curso de la reacción. Este aceptador puede ser un exceso de  $\omega$ -amino éster (III), una amina terciaria, una base pirídica, un carbonato o un bicarbonato alcalino o alcalino-térreo. La reacción es, en general, ligeramente exotérmica y se efectúa a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C.

La saponificación del éster formado se efectúa bien en un medio alcalino hidroalcohólico, o bien en un medio ácido fuertemente hidroalcohólico.

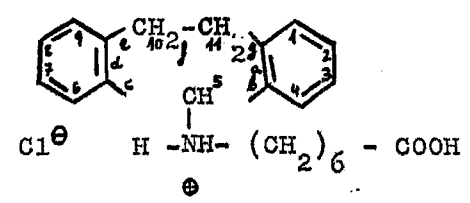
Los derivados halogenados II de partida han sido preparados, por métodos conocidos en sí mismos, a partir de derivados hidroxilados correspondientes que se tratan bien por el ácido clorhídrico seco, bien por el cloruro de tionilo. Estos derivados hidroxilados son a su vez preparados a partir de las cetonas correspondientes, la mayor parte de las cuales son derivados conocidos.

Las constantes físicas de las materias primas nuevas, sean éstas cetonas, alcoholes o halogenuros, se dan en los ejemplos siguientes.

Los ejemplos que siguen, ilustran la invención. Los puntos de fusión están determinados, salvo advertencia en contrario, con el bloque Kofler, Son en realidad puntos de descomposición cuya determinación es poco precisa.

### EJEMPLO 1

Clorhidrato del ácido [dibenzo (a,d) cicloheptadienil-5] amino-7 heptanóico





Se agrega, a temperatura ordinaria 6,5 g de cloro-5 dihidro-  
 10, 11 5H-dibenzo (a,d) ciclohepteno en 60 ml de nitrometano, y 10,8  
 g de amino-7 Heptanoato de etilo en 12 ml de nitrometano. La reac-  
 ción es ligeramente exotérmica. La mezcla reactiva se deja en  
 5 reposo una noche, luego se evapora en disolvente bajo vacío. El re-  
 siduo se vuelve a tratar por el ácido clorhídrico normal y el preci-  
 pitado obtenido se orea.

Se obtienen 10,5 g de clorhidrato de [dibenzo (a,b) ciclohep-  
 tadienil-5] amino-7 heptanoato de etilo bruto, una muestra del cual  
 10 recristalizada en benceno, da un producto puro que funde instáta-  
 neamente a 166-168°C.

El clorhidrato del ester bruto precedentemente obtenido se  
 agrega a 25 ml de ácido clorhídrico 2N. El conjunto se lleva a re-  
 flujo durante 2 horas. Hay solubilización, luego reprecipitación de  
 15 un nuevo clorhidrato. Después de enfriamiento, el clorhidrato de  
 ácido bruto se orea, se lava en agua helada, luego se recristali-  
 za en agua destilada. Se obtienen 5,7 g de clorhidrato del ácido  
 [dibenzo (a,d) cicloheptadienil-5] amino-7 heptanóico, que funde  
 instantáneamente a 226-230°C.

20 EJEMPLOS 2-11

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, han  
 sido preparados los derivados cuyos sustituyentes y puntos de fu-  
 sión se han agrupado en el cuadro siguiente:

Cuadro 1

Ejem.	A	X	Y	R	R'	n	forma aislada	P.F. instan- táneo
2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	5	clorhidrato	210° C
3	"	"	"	"	"	7	"	180-185° C
4	"	"	"	"	"	10	"	142-144° C
5	"	C1-2	"	"	"	6	"	180° C

377906

Cuadro 1 (continuación)

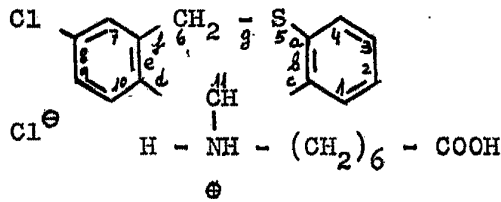


Ejem.	A	X	Y	R	R'	n	forma aislada	P.F. instantáneo
6	"	Cl-3	"	"	"	6	"	210° C
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	"	"	"	6	"	>260° C
8	-CH = CH-	"	"	"	"	5	ácido libre	120° C
9	"	"	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6	clorhidrato	158-160° C
10	"	"	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7	"	150° C
11	"	"	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10	"	128-130° C

EJEMPLO 12

Clorhidrato del ácido dl [cloro-8 dibenzo (b,e) tiepinil-

11] amino-7 heptanóico



- 2 g de ácido cloro-4 ( $\alpha$ -feniltio) tolúico se agregan a una solución de 7,2 g de anhídrido fosfórico, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, en 5 ml de ácido fosfórico. Se mantiene la mezcla reactiva a 100°C durante 2 horas bajo agitación. Se descompone por el hielo, luego se extrae al benceno. La fase bencénica se lava con soda diluida y luego con agua, se seca y se evapora. El residuo se recristaliza en el ciclohexano. Se obtiene un g de cloro-8 dibenzo (b,e) tiepinona-11, que funde ( micro Kofler ) a 152-153°C.

- 4,5 g de cloro-8 dibenzo (b,e) tiepinona-11 en 50 ml de metanol se tratan con 1,31 g de borohidruro de sodio. Después del tratamiento habitual se obtienen 4 g del alcohol bruto correspondiente, P.F. 110-115°C. Después de recristalización en etanol acuo-

377906



so, se obtienen 3,2 g de cloro-8 dibenzo (b,e) tiepinol-11, que funde a 115-117°C.

5 - 2,8 g de cloro-8 dibenzo (b,e) tiepinol-11 se agregan a 50 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se mantiene a reflujo durante 1 hora, luego el exceso de reactivo se evapora bajo vacío. El residuo cristalizado se recrystaliza en el ciclohexano. Se obtienen 2, g de dicloro-8,11 dibenzo (b,e) tiepina, que funde a 121-123°C.

10 - 7,2 g de dicloro-8,11 dibenzo (b,e) tiepina reaccionan con 9 g de amino-7 heptanoato de etilo en el nitrometano, siguiendo el proceso descrito en el ejemplo 1. Se obtienen finalmente 10,9 g de producto, a 99 % de [cloro-8 dibenzo (b,e) tiepinil-11] amino-7 heptanoato de etilo, bajo forma de goma, no cristalizada. 9,9 g de este éster se tratan mediante 60 ml de ácido clorhídrico normal, y se mantiene el reflujo durante dos horas. Se evapora el todo bajo vacío, El residuo vuelve a tratarse mediante 50 ml de acetonitrilo. El conjunto se lleva a reflujo, luego se filtra en caliente. El producto oreado y seco se recrystaliza, entonces, en agua destilada. Se obtienen 6 g de clorhidrato de ácido dl  
15 [cloro-8 dibenzo (b,e) tiepinil-11] amino-7 heptanóico, que funde instantáneamente a 200-210°C.  
20

EJEMPLOS 13-27

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12 han sido preparados los derivados cuyos sustituyentes y puntos de fusión se han agrupado en el cuadro siguiente. Este cuadro contiene, igualmente, los puntos de fusión de las materias primas utilizadas cuando éstas son productos nuevos:



Ej.	A	X	Y	R	R'	n	forma aislada	P.F. instantáneo	P.F. derivado clorado corresp.	P.F. derivado hidroxilado corresp.
L3	-CH <sub>2</sub> -O-	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	clorhidrato	180°C	no aislado puro	-
L4	-CH <sub>2</sub> -O-	Cl-2	H	H	H	6	clorhidrato	204°C	122-126°C	138-140°C
L5	-CH <sub>2</sub> -O-	Cl-3	H	H	H	6	clorhidrato	190°C	80-84°C	113-115°C
16	-CH <sub>2</sub> -O-	F-2	H	H	H	6	clorhidrato	206°C	154-158°C	76-78°C
17	-CH <sub>2</sub> -O-	H	Cl-8	H	H	6	clorhidrato	180°C	110-115°C	104-108°C
18	-CH <sub>2</sub> -S-	Cl-3	H	CH <sub>3</sub>	H	5	ácido libre	140-142°C	no aislado puro	-
19	-CH <sub>2</sub> -S-	Cl-3	H	H	H	6	clorhidrato	210°C	no aislado puro	-
20	-CH <sub>2</sub> -S-	Cl-3	Cl-9	H	H	6	clorhidrato	210°C	100-102°C	160-162°C
21	-CH <sub>2</sub> -S-	Cl-2	H	H	H	5	clorhidrato	200-203°C	104-106°C	158-160°C
22	-CH <sub>2</sub> -S-	Cl-3	H	H	H	5	clorhidrato	181-182°C	no aislado puro	140-142°C
23	-CH <sub>2</sub> -S-	Cl-2	H	H	H	6	clorhidrato	-	-	-
24	-CH <sub>2</sub> -S-	Cl-3	H	H	H	6	clorhidrato	200°C	-	-

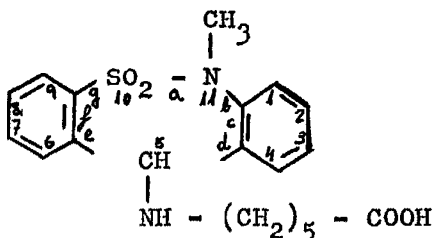


Cuadro 2 (continuación)

Ej.	A	X	Y	R	R'	n	forma aislada	P.F. instantáneo	P.F. derivado clorado corresp.	P.F. derivado hidroxilado corresp.
25	-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -	Cl-3	H	H	H	5	cloridrato	206°C	-	-
26	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	H	H	H	H	5	cloridrato	210-212°C	-	-
27	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	H	H	H	H	6	cloridrato	247-248°C	-	-

EJEMPLO 28

Acido dl [dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-6 hexanóico.



15 A una suspensión bien agitada de 7,3 g (0,025 de mol) de cloro-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepina (1,2) en 40 ml de nitrometano destilado, se agrega, en una vez, una solución de 8 g (0,05 de mol) de amino-6 caproato de etilo recién destilado en 10 ml de nitrometano. Se observa una ligera reacción exotérmica,

20 elevándose la temperatura a 35°C, y la disolución total del derivado halogenado. Se mantiene, entonces, la agitación durante 30 minutos. La mezcla reactiva se evapora bajo vacío. El residuo se vuelve a tratar mediante 30 ml de agua. El aceite insoluble que decanta se extrae con benceno, y la fase bencénica se lava con agua,

25 luego se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora bajo



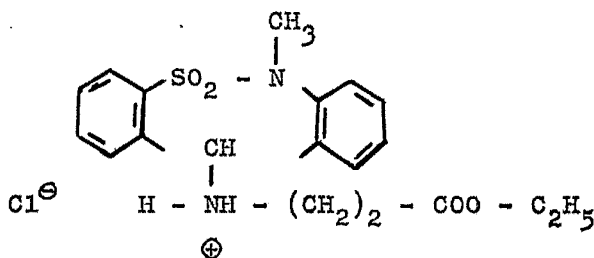
vacío y se obtienen 10,7 g de dl [dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-6 hexanoato de etilo bruto oleoso, cuyo título en producto puro, determinado por la dosificación al ácido perclórico en medio acético, es de 95 %.

5 10,4 g de este éster, así obtenido, se trata mediante 1 g de soda en solución en 60 ml de etanol y 10 ml de agua. La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos, luego se somete a evaporación bajo vacío. El residuo se vuelve a tratar mediante 30 ml de agua, y la solución acuosa se extrae al éter. La fase acuosa se acidifica con precaución a pH 4,5 - 5. El ácido que se precipita se extrae al cloroformo. La fase clorofórmica se lava y se seca, luego se evapora. Los 7,3 g de ácido bruto, así obtenido, se recristaliza en 10 ml de etanol y se obtienen así 5,5 g de ácido dl [dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-6 hexanóico, que funde instantáneamente a 118°C.

EJEMPLO 29

Clorhidrato de dl [dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-3 propionato de etilo.

20



25

Operando como en el ejemplo 28, a partir de 11,6 g de cloro-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepina (1,2) y de 9,4g de  $\beta$ -aminopropionato de etilo, se obtienen 15 g de dl [dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-3 propionato de etilo cuyo título determinado a dosificación perclórica es de 94% en producto puro.

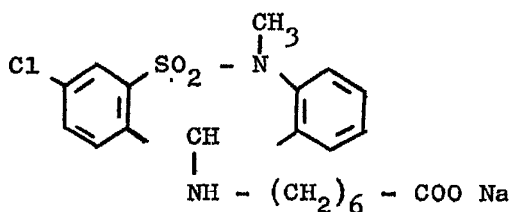
377906



15 g de este éster bruto se disuelven en 150 ml de éter anhidro y se tratan mediante una solución de ácido clorhídrico en el éter anhidro. El clorhidrato se precipita, se orea, se lava al éter y se seca. Se obtienen 15,5 g de clorhidrato de dl [dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-3 propionato de etilo bruto que, recristalizado en agua, da 12,3 g de producto puro que funde instantáneamente a 210°C.

EJEMPLO 30

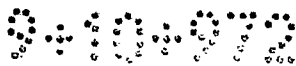
10 [cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-7 heptanoato de sodio.



15 A una suspensión de 26,2 g (0,08 de mol) de dicloro-5,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepina (1,2) en 120 ml de nitrometano, se agregan, de una vez, y bajo agitación mecánica, una solución de 27,6 g (0,16 de mol) de amino-7 heptanoato de etilo recién destilado, en 40 ml de nitrometano. El todo se lleva a 55°C durante 30 minutos, luego el disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se vuelve a tratar por el agua. El éster bruto se extrae al éter. Después de evaporación del éter, se obtienen 36 g de éster bruto, de los cuales 30 g (0,065 de mol) se tratan a reflujo con una solución de 2,8 g (0,07 de mol) de soda en 75 ml de etanol y 25 ml de agua.

25 Después de una hora de reflujo, el alcohol se evapora bajo vacío. El residuo se vuelve a tratar por 150 ml de agua. Se extrae por dos veces 75 ml de cloroformo y se evapora la fase acuosa bajo vacío. La sal de sodio se disuelve, entonces, en 150 ml de cloroformo, se seca la solución sobre sulfato de sodio y se precipita al éter anhidro.

30



377906



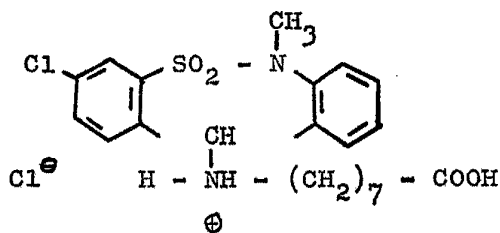
24

La sal se orea, se lava al éter y se seca a 50°C. Se obtienen 13 gr. de [cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-7 heptanoato de sodio, que funde, descomponiéndose, hacia 180°C.

5

EJEMPLO 31

Clorhidrato del ácido dl [cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-8 octanoico.



10

A una suspensión de 8,2 g (0,025 de mol) de dicloro-5,8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepina (1,2) en 60 ml de nitro metano, se agregan, de una vez, bajo agitación, 9,35 g (0,050 de mol) de amino-8 octanoato de etilo recién preparado. El todo se mantiene a 45-50°C durante 20 minutos, luego se evapora el disolvente bajo vacío y el éster bruto se extrae como en los ejemplos precedentes.

15

El éster bruto se adiciona a 25 ml de ácido clorhídrico 2N, y la mezcla se lleva a ebullición durante una hora. Se evapora hasta seco bajo vacío. El residuo se recrystaliza en 75 ml de acetónitrilo y se obtienen 7 g de clorhidrato del ácido dl [cloro-8 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepin (1,2)-yl-5] amino-8 octanoico, que funde instantáneamente a 188-190°C.

20

EJEMPLOS 32-44

Siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 28 a 31, se han preparado los derivados cuyos sustituyentes y puntos de fusión se han agrupado en el cuadro siguiente. Los cloro-5 dioxo-10 metil-11 dibenzo (c,f) tiacepinas (1,2), materias primas

25

377906

24



utilizadas en los ejemplos 28 a 44, están descritas en nuestra patente francesa nº. 1.566,191.

Cuadro 3

Ej.	A	X	Y	R	R'	n	forma aislada	P.F. instantáneo
5 32	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{SO}_2-\text{N}- \end{matrix}$	H	H	H	H	1	ácido libre	220°C
33	"	H	H	H	$\text{C}_2\text{H}_5$	1	clorhidrato hemihidrato	180°C
34	"	H	H	$\text{CH}_3$	Na	3	dihidrato	150°C
10 35	"	C1-2	H	H	H	5	ácido libre hemihidrato	115°C
36	"	C1-3	H	H	H	5	clorhidrato	210°C
37	"	H	C1-8	H	H	5	ácido libre	50-70°C
15 38	"	C1-2	C1-8	H	H	5	clorhidrato dihidrato.	150°C
39	"	H	C1-8	H	Na	5	sal de sodio hemihidrato	
40	"	H	C1-7	H	Na	5	sal de sodio tetrahidrato	160°C
20 41	"	C1-3	C1-8	H	Na	5	sal de sodio	170°C
42	"	H	C1-8	$\text{CH}_3$	H	5	ácido libre	130°C



24

Ej.	A	X	Y	R	R'	n	forma ais- lada	P.F. instan- táneo
43	"	H	C1-8	H	Na	10	sal de sodio	254°C
44	"	H	F-8	H	H	6	acido libre	

5                    Los nuevos derivados tricíclicos y sus sales fisiológica-  
mente aceptables poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas  
interesantes, principalmente propiedades psicoestimulantes, anti-  
depresivas, analgésicas, antitusivas, antihistamínicas y antise-  
cretorias gástricas.

10                    Su toxicidad es débil y la DL<sub>50</sub> determinada en el ratón  
varía de 450 a >1000 mg/kg por via intraperitoneal y de 200 a  
>1200 mg/kg, por via oral.

                      La actividad estimulante sobre el sistema nervioso cen-  
tral ha sido puesta en evidencia por la actografía en el ratón.

15                    A la dosis de 5 a 40 mg/kg, los nuevos productos aumentan el nú-  
mero de desplazamientos de los animales 4 a 10 veces en relación  
a los testigos, dos horas después de la administración por vía  
subcutánea, intraperitoneal u oral. Mediante la misma prueba, se  
ha podido observar que los derivados de la invención antagonizan

20                    los efectos depresores de la reserpina a dosis de 25 a 50 mg/kg.

                      Para la investigación de la actividad analgésica, se ha  
utilizado el método de Woolf y Mac Donald (J. Pharm. 80, 300  
(1944). Ha sido comprobado que los derivados de la invención ad-  
ministrados al ratón por vía intraperitoneal a la dosis de 5 a

25                    20 mg/kg, aumentan el umbral de percepción del dolor de 30 a  
170 %.

377906



La actividad antitusiva se ha estudiado por el método de R. Gooswald (Arz. fischg. 8, 550 (1958)). Los nuevos derivados administrados por vía subcutánea a dosis de 2 a 20 mg/kg a la cobaya, disminuyen de 40 a 90 % la tos de los animales sometidos durante 4 minutos al efecto de un aerosol al 40 % de ácido cítrico.

Los nuevos derivados inhiben el broncoespasmo de la cobaya, provocado por la inyección intravenosa de histamina (Konzett y Rossler; Arch. Exp. Path. u. Phar. 195, 71 (1940)). Las dosis de 2,5 a 5 mg/kg i.v. de los derivados de la invención ejercen una inhibición de 26 a 75 %.

La actividad sobre la secreción gástrica ha sido estudiada por el método de H. Shay y col. (Gastroenterology 5, 43 (1945))

Se ha podido observar que los nuevos derivados inhiben la secreción gástrica en la rata a dosis de 5 a 50 mg/kg por vía intraperitoneal. La disminución de volumen de la secreción gástrica de los animales tratados varía de 20 a 70% respecto a los testigos, 4 horas después de la ligadura del píloro.

Las propiedades arriba descritas, así como la débil toxicidad, permiten la utilización de los nuevos derivados en terapéutica y, principalmente, en el tratamiento de las perturbaciones siconeuróticas, del dolor, de la tos y de la hipersecreción gástrica.

La presente invención comprende los compuestos farmacéuticos destinados a la administración oral, rectal o parenteral, conteniendo un derivado de fórmula general I o una de sus sales fisiológicamente tolerables, mezclada o asociada a un excipiente farmacéutico apropiado, tal como por ejemplo, agua destilada, glucosa, lactosa, talco, estearato de magnesio y manteca de cacao.

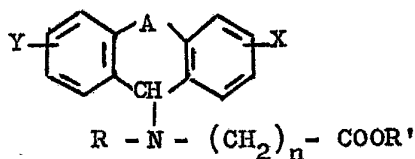
Las dosis utilizadas pueden variar de 10 a 100 mg 1 a 5 veces al día.



NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES ( Francia ), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

5 PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados tricíclicos de fórmula general I:

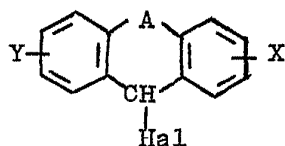


en la cual

- 10 - A representa un puente escogido entre los radicales:  
 $-(CH_2)_m-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-(CH_2)_p-O-$ ,  $-(CH_2)_p-S-$ ,  $-(CH_2)_p-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_p$   
 $-NR_1-$  y  $-SO_2-NR_2-$  de los cuales:
- m toma los valores 1, 2 o 3;
- p toma los valores 1 o 2;
- 15 -  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y
- $R_2$  representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;
- X e Y representan cada una simultánea o alternativamente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- 20 - R y R' representan cada una simultánea o alternativamente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, en cadena lineal o ramificada; y
- n es un número entero que varía de 1 a 12 incluidos;
- 25 y de sus sales formadas por adición con bases o ácidos compatibles cuando R es un átomo de hidrógeno, o con ácidos compatibles cuando R es un radical alquilo inferior, caracterizado en que un derivado halogenado de fórmula general

II:

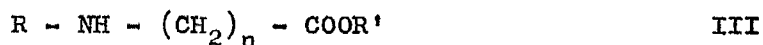
377906



II

en la cual A, X e Y tienen los significados definidos arriba y Hal representa un átomo de cloro o de bromo,

5 se condensa con un  $\omega$ -amino éster alifático de fórmula general III:



10 en la cual R y n tienen los valores precedentemente definidos y R' representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, con vistas a obtener los derivados de fórmula I en la cual R' es un radical alquilo inferior, los cuales son, entonces, saponificados para formar los derivados de fórmula general I en la que R' es un átomo de hidrógeno.

15 SEGUNDA.- Procedimiento de preparación según la reivindicación primera, caracterizado en que la condensación de los derivados II y III se efectúa en un disolvente orgánico, en presencia de un aceptador de la hidracida formada en el curso de la reacción, a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C.

20 TERCERA.- Procedimiento de preparación según la reivindicación primera, caracterizado en que la saponificación se efectúa bien en medio alcalino hidro-alcohólico, bien en medio ácido fuertemente hidroalcohólico.

CUARTA.- " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS TRICICLICOS ".

25 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de diecisiete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 24 de Marzo de 1970  
P.A. de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE  
FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE  
Victor Gil Vega