

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

24 NOV. 1977

PATENTE DE INVENCION

REF: 54085 TA:kf

NUMERO	443.333
FECHA DE PRESENTACION	9-12-75

(10) A I

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
141691/1974	9-12-74	Japón
002911/1975	27-12-74	Japón
049891/1975	23-4-75	Japón

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS TRICICLICOS DE DIBENZAZEPINA

(71) SOLICITANTE (S)

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON

(72) INVENTOR (ES)

Yoshinori Takashima; Isamu Marayama y Junki Katsube, todos de nacionalidad japonesa.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

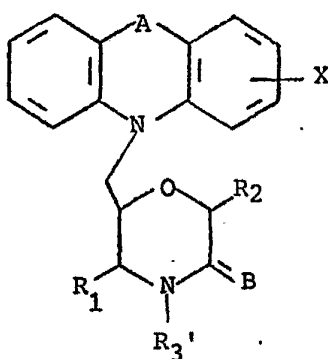


1 tricíclicos de dibenzazepina (I) y sus sales no tóxicas y  
farmacéuticamente aceptables. También proporciona una com-  
5 posición farmacéutica que contiene una cantidad terapéutica-  
mente efectiva de por lo menos uno de los derivados tricíclic  
cos de dibenzazepina (I) y sus sales no tóxicas y farmacéuti-  
camente aceptables. Además proporciona un procedimiento para  
la producción de los derivados tricíclicos de dibenzazepi-  
na (I) y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

10 En el sentido utilizado aquí, los términos "alquilo  
 $C_1-C_3$ " o "alquilo  $C_1-C_4$ " significan radicales alquilo linea-  
les o ramificados, con el número de átomos de carbono indi-  
cado en los respectivos subíndices (v.g. metilo, etilo, n-  
propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo). El término  
15 "alcoxi  $C_1-C_3$ " significa radicales alcoxi lineales o ramifi-  
cados de 1 a 3 átomos de carbono (es decir, metoxi, etoxi,  
n-propoxi e isopropoxi). Son ejemplos de "alquenilo  $C_3-C_5$ "  
los radicales propenilo, butenilo, 3,3-dimetilalilo, etc y  
son ejemplos de "alquinilo  $C_3-C_5$ " los radicales propargilo,  
butinilo, etc. Son ejemplos de "cicloalquil( $C_3-C_6$ )-alquilo-  
20 ( $C_1-C_3$ )" los radicales ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo,  
etc; son ejemplos de "ar-alquilo( $C_1-C_3$ )" los radicales benci-  
lo, fenetilo, naftilmetilo, etc y son ejemplos de "polihalo-  
alquilo( $C_1-C_2$ )" los radicales trifluormetilo, trifluoretilo,  
difluoretilo, etc. Son ejemplos de "alcoxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo-  
25 ( $C_1-C_3$ )" los radicales metoxietilo, metoxipropilo, etoxieti-  
lo, etoxipropilo, n-propoxietilo, n-propoxipropilo, isopro-  
xietilo, isopropoxipropilo, etc y son ejemplos de "hidroxi-  
alquilo ( $C_1-C_3$ )" los radicales hidroxietilo, hidroxipropilo,  
etc. Son ejemplos de "halógeno" el cloro, bromo, flúor, etc.  
30 Como ejemplos de sales no tóxicas y farmacéuticamente

1        aceptables de los derivados tricíclicos de dibenzazepina  
(I) citaremos las sales de adición de ácidos como hidroclo-  
ruro, hidrobromuro, sulfato, acetato, oxalato, citrato, tar-  
trato, succinato, fumarato y lactato..

5        De acuerdo con esta invención, los derivados tricícli-  
cos de dibenzazepina (I) pueden ser preparados por reducción  
de un compuesto de fórmula:



(II)

15        donde A, X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente; B re-  
presenta un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno y R'<sub>3</sub>  
tiene el mismo significado que R<sub>3</sub> cuando B es oxígeno o es  
un grupo de fórmula -COR<sub>5</sub> cuando B es dos átomos de hidró-  
20        geno (donde R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-al-  
quilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), ar-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), polihalometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) u -OR<sub>6</sub> (siendo  
R<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo)).

25        La reducción puede efectuarse utilizando un agente re-  
ductor convencional. Uno de los agentes reductores más pre-  
feridos es un hidruro metálico tal como hidruro de litio y  
aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio o  
dihydrodiethylaluminato sódico. El agente reductor puede uti-  
30        lizarse en cantidades estequiométricas o en exceso sobre él

1 compuesto (II). La temperatura para la reducción puede osci-  
lar entre la ambiente y la temperatura de reflujo del siste-  
ma reductor. La reducción puede llevarse a cabo opcionalmen-  
te en presencia de un disolvente orgánico inerte como éter  
5 (v.g. éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dimeti-  
lico de etilenglicol, etc), un hidrocarburo alifático (v.g.  
heptano, n-hexano o ciclohexano) o un hidrocarburo aromáti-  
co (v.g. benceno o tolueno). Cuando se emplea borohidru-  
ro sódico como agente reductor, es preferible la presencia de  
10 una sal como el cloruro de aluminio.

Los derivados cíclicos de dibenzazepina así obtenidos  
(I) pueden convertirse en sus sales por un procedimiento  
convencional y la reconversión en las bases libres origina-  
les también puede llevarse a cabo de forma convencional.

15 Como se ha dicho anteriormente, los derivados tricíc-  
licos de dibenzazepina (I) y sus sales no tóxicas y far-  
macéuticamente aceptables son útiles como excelentes antide-  
presores. Presentan diversas actividades farmacológicas, es-  
pecialmente sobre el sistema nervioso central y el sistema  
20 autonervioso. Por ejemplo, se ha encontrado que antagonizan  
el efecto depresivo del sistema nervioso central inducido  
por la tetrabenazina y la reserpina y el efecto colínico so-  
bre el sistema nervioso central inducido por la tremorina  
y potencia el efecto metanfetamínico y la acción central y  
25 periférica de la norepinefrina. Además, su cardiotoxicidad  
aguda es significativamente más baja que la de los antidepre-  
sores habituales conocidos. La toxicidad aguda de estos com-  
puestos es relativamente baja o suave en comparación con la  
de los antidepresores convencionales conocidos.

30 A la vista de sus propiedades farmacológicas, los de-

1 rivados tricíclicos de dibenzazepina (I) preferidos son.  
aquellos donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno de ellos hidrógeno,  $R_3$   
es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , ciclopropilmetilo, dimetilali-  
5 lilo o alcoxi( $C_1-C_3$ )-alquilo( $C_1-C_3$ ) y X es hidrógeno o cloro  
y sus sales de adición de ácido.

Más preferidos son aquellos compuestos donde X,  $R_1$  y  
 $R_2$  son cada uno de ellos hidrógeno y  $R_3$  es hidrógeno o alqui-  
lo  $C_1-C_3$  (preferiblemente metilo) y sus sales de adición  
de ácido.

10 Los más preferidos son los compuestos donde X,  $R_1$  y  
 $R_2$  son cada uno de ellos hidrógeno,  $R_3$  es hidrógeno o alqui-  
lo  $C_1-C_3$  (preferiblemente metilo) y A es  $-CH=CH-$  y sus sa-  
les de adición de ácido.

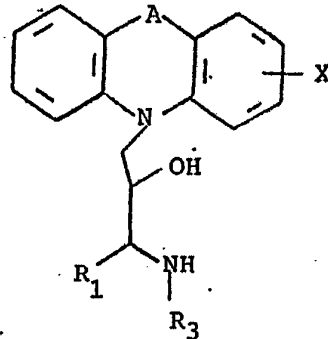
15 En el tratamiento de la depresión mental, los deriva-  
dos tricíclicos de dibenzazepina (I) y sus sales de adición  
de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables pueden  
ser administrados por vía oral o parenteral, a una dosis  
diaria de 5 a 300 mg/persona adulta (60 kg de peso corporal),  
en una dosis unitaria convencional.

20 Para la administración oral o parenteral, se preparan  
sólidos o junto con un vehículo o diluyente farmacéutico con-  
vencional, para formar un preparado sólido o líquido farma-  
céutico convencional (v.g. polvos, gránulos, tabletas, cáp-  
sulas, suspensiones, emulsiones o soluciones), utilizando  
25 los métodos habituales en farmacia.

Los compuestos tricíclicos de dibenzazepina (II) inter-  
medios, pueden ser preparados convencionalmente, por ejemplo,  
a partir de los compuestos tricíclicos de dibenzazepina de  
fórmula general:

30

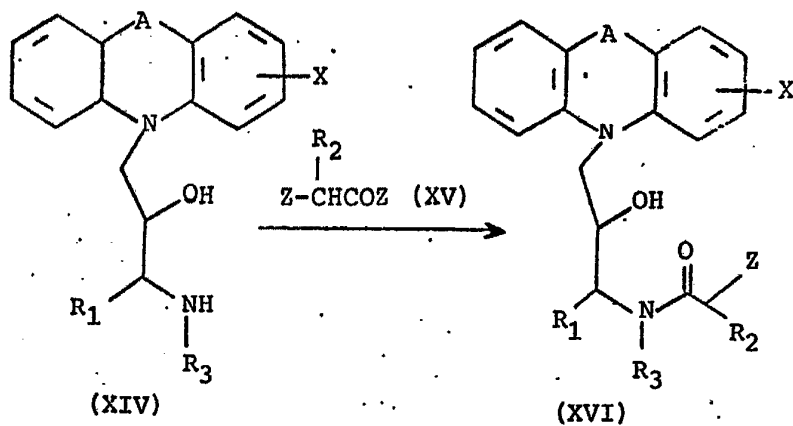
1



5

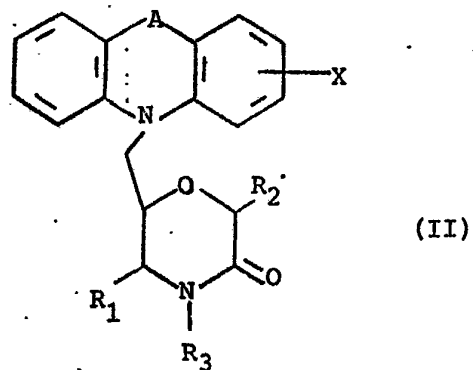
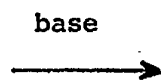
donde A, X, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son los definidos anteriormente, de acuerdo con las siguientes reacciones:

10



15

20



25

donde A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los definidos anteriormente y Z es un grupo saliente convencional como halógeno (v.g. cloro, bromo) o sulfoniloxi (v.g. metanosulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, triclorometilsulfoniloxi).

30

La primera etapa es la acilación del compuesto tri-

1           cíclico de dibenzazepina (XIV) con el compuesto acíclico  
            (XV) en presencia o ausencia de una base, en un disolvente  
            inerte. La segunda etapa es la ciclación del compuesto tri-  
5           cíclico de dibenzazepina (XVI) con una base en un disolven-  
            te inerte.

            Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar esta in-  
            vención con más detalle.

EJEMPLO 1

10           A una suspensión de 0,03 g de hidruro de litio y alu-  
            minio en 5 ml de tetrahidrofurano se añade una solución de  
            0,5 g de 5-(4-bencil-5-oxo-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-  
            5H-dibenz{b,f}azepina en 15 ml de tetrahidrofurano, enfrian-  
            do con hielo y la mezcla resultante se agita a la tempera-  
15           tura ambiente durante una hora y se somete a reflujo duran-  
            te 10 horas, con agitación. Se enfría la mezcla de reacción,  
            se mezcla con 2 ml de agua y se extrae con benceno. El ex-  
            tracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfato só-  
            dico anhidro y se evapora para dar 5-(4-bencil-2-morfolinil-  
20           metil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina en forma de sus-  
            tancia oleosa, p.f. 139-140°C (oxalato).

            La 5-(4-bencil-5-oxo-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-  
            5H-dibenz{b,f}azepina se prepara como sigue:

25           A una solución de 2,8 g de 5-(2-hidroxi-3-benzilamino-  
            propil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina cruda en 40 ml de  
            cloruro de metileno se añade una solución acuosa al 10 % de  
            hidróxido sódico (3,5 g) y cloruro de cloroacetilo (1 g),  
            enfriando con hielo. Después de agitar durante 2 horas, se  
            agrega agua a la mezcla de reacción. Se separa la capa orgá-  
30           nica, se lava con agua, se seca y evapora para dar 3,1 g de  
            5-{2-hidroxi-3-(N-cloroacetil)bencilaminopropil}-10,11-dihí-

1 dro-5H-dibenz(b,f)azepina como sustancia oleosa. Se añade  
una solución de este aceite en 50 ml de metanol a una solu-  
ción de 0,18 g de sodio metálico en 10 ml de metanol y la  
5 mezcla se agita a reflujo durante 20 horas. Se separa el di-  
solvente por evaporación a presión reducida y el residuo se  
reparte entre agua y cloroformo. Se lava la capa clorofórmi-  
ca, se seca y evapora para dar 3,6 g de 5-(4-bencil-5-oxo-  
2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)azepina como  
sustancia oleosa.

10 EJEMPLO 2

A una suspensión de 0,08 g de hidruro de litio y alu-  
minio en tetrahidrofurano se añade una solución de 0,34 g  
de 5-(4-acetil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz  
15 (b,f)azepina en tetrahidrofurano, enfriando con hielo y la  
mezcla resultante se agita a reflujo durante una hora. Se  
enfria la mezcla de reacción, se mezcla con agua y se extrae  
con benceno. El extracto bencénico se lava con agua, se seca  
sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para dar 5-(4-etil-  
2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)azepina como  
20 sustancia oleosa, p.f. 210-211°C (oxalato).

La 5-(4-acetil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-  
dibenz(b,f)azepina de partida se prepara como sigue:

25 A una solución de 0,34 g de 5-(2-morfolinilmetil)-  
10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)azepina en benceno anhidro se  
añade un exceso de cloruro de acetilo, enfriando con hielo.  
Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se  
lava con solución acuosa de hidróxido sódico 2N y después  
con agua, se seca y se evapora para dar 5-(4-acetil-2-morfo-  
linilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)azepina como sustan-  
30 cia oleosa.

EJEMPLO 3

1

De la misma forma que en el Ejemplo 2, se obtiene la 5-(4-metil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina como sustancia oleosa a partir de 5-(4-etoxicarbonil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 210-211°C (oxalato).

5

De la misma forma se obtienen los siguientes compuestos:

5-(2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 194,5-195,5°C (oxalato),

10

5-(2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 133-135°C,

6-(2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz{b,f}ciclopropa{d}azepina, p.f. 223-225°C (oxalato),

5-(4-metil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 210-211°C (oxalato),

15

3-etil-5-(4-metil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 168-170°C (oxalato),

3-etil-5-(2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 146-150°C (oxalato),

20

5-(4-metil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 207-209°C (oxalato),

6-(4-metil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz{b,f}ciclopropa{d}azepina, p.f. 224,5-225,5°C (oxalato),

5-(4-etil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 210-211°C (oxalato),

25

5-(4-etil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 99,5-100,5°C (oxalato),

6-(4-etil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz{b,f}ciclopropa{d}azepina, p.f. 226-229°C (oxalato),

30

5-(4-isopropil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 146-147°C (oxalato),

- 1 5-(4-isopropil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz  
{b,f}azepina, p.f. 203,5-204,5°C (oxalato),  
5-(4-isobutil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz  
{b,f}azepina, p.f. 137-138°C (oxalato),
- 5 5-{4-(3,3-dimetilalil)-2-morfolinilmetil}-10,11-dihidro-5H-  
dibenz {b,f}azepina, p.f. 94-95°C (oxalato),  
6-{4-(3,3-dimetilalil)-2-morfolinilmetil}-1,1a,6,10b-tetra-  
hidrodibenz{b,f}ciclopropa{d}azepina, p.f. 177-180°C  
(oxalato),
- 10 5-(4-ciclopropilmetil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-  
dibenz{b,f}azepina, p.f. 161,5-162,5°C (oxalato),  
5-(4-ciclopropilmetil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}aze-  
pina, p.f. 153,5-154,5°C (oxalato),  
6-(4-ciclopropilmetil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahi-  
drodibenz{b,f}ciclopropa{d}azepina, p.f. 206-207°C (oxa-  
lato),
- 15 5-(4-bencil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina, p.f.  
122-123°C  
5-(4-bencil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}  
azepina, p.f. 139-140°C (oxalato),
- 20 5-{4-(3,3-dimetilalil)-2-morfolinilmetil}-5H-dibenz{b,f}aze-  
pina, p.f. 99-100°C,  
5-{4-( $\beta$ -hidroxietyl)-2-morfolinilmetil}-10,11-dihidro-5H-  
dibenz{b,f}azepina, p.f. 186-188°C (oxalato),
- 25 5-(4-trifluormetil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina,  
p.f. 97-98°C,  
6-(4-bencil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz  
{b,f}ciclopropa{d}azepina, p.f. 108,5-111°C (oxalato),
- 30 5-(4-propargil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina,  
p.f. 145-147°C,

- 1 6-(4-propargil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodi-  
benz{b,f}ciclopropa{d}azepina, espectro de absorción  
infrarrojo (película): 3380, 3050, 3000, 2950, 2900,  
2850, 2825, 1600, 1580, 1490, 1455, 1230, 1110, 1080,  
5 770, 750, 745  $\text{cm}^{-1}$ ,
- 5-(4- $\beta$ -metoxietil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-di-  
benz{b,f}azepina, p.f. 148-149°C (oxalato),
- 5-(4- $\gamma$ -metoxipropil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-  
dibenz{b,f}azepina, p.f. 128,5-129,5°C (oxalato),
- 10 5-(4- $\gamma$ -isopropoxipropil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-  
5H-dibenz{b,f}azepina, p.f. 133-135°C (oxalato),
- 5-(4- $\gamma$ -hidroxipropil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-  
dibenz{b,f}azepina, espectro de absorción infrarrojo:  
3300-3400, 2900, 2840, 1595, 1485, 1445, 1335, 1110,  
15 1040, 760, 750, 740  $\text{cm}^{-1}$ ,
- 5-(4- $\beta$ -metoxietil-6-metil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}  
azepina, espectro de absorción infrarrojo: 2950, 2850,  
1590, 1480, 1100, 1080, 750  $\text{cm}^{-1}$ ,
- 20 5-(4- $\beta$ -hidroxietil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepi-  
na, p.f. 169,5-170,5°C (oxalato),
- 6-(4- $\beta$ -hidroxietil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidro  
dibenz{b,f}ciclopropa{d}azepina, p.f. 203,5-206,0°C  
(oxalato), etc.
- Otros ejemplos de derivados tricíclicos de dibenzaze-  
pina proporcionados por esta invención son los siguientes:
- 25 3-cloro-5-(2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz{b,f}  
azepina, p.f. 150-157°C (oxalato),
- 3-cloro-5-(2-morfolinilmetil)-5H-dibenz{b,f}azepina,  
4-cloro-6-(2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodiben-  
30 zo{b,f}ciclopropa{d}azepina,

- 1 3-cloro-5-(4-metil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz (b,f)azepina, p.f. 193-194°C (oxalato),
- 3-cloro-5-(4-metil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 5 4-cloro-6-(4-metil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz (b,f)ciclopropa (d)azepina,
- 3-cloro-5-(4-bencil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 3-cloro-5-(4-bencil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 10 4-cloro-6-(4-bencil-2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz (b,f)ciclopropa (d)azepina,
- 3-nitro-5-(4-isopropil-2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 3-nitro-5-(4-isopropil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 15 3-trifluormetil-5-(2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 3-trifluormetil-5-(2-morfolinilmetil)-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 4-trifluormetil-6-(2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz (b,f)ciclopropa (d)azepina,
- 20 3-metoxi-5-(2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 3-metoxi-5-(2-morfolinilmetil)-5H-dibenz (b,f)azepina,
- 4-metoxi-6-(2-morfolinilmetil)-1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz (b,f)ciclopropa (d)azepina,
- 25 5-(3-metil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz (b,f)azepina, etc.

La actividad anti-tetrabenazínica de algunos compuestos típicos derivados tricíclicos de dibenzazepina (I) está indicada en la siguiente tabla:

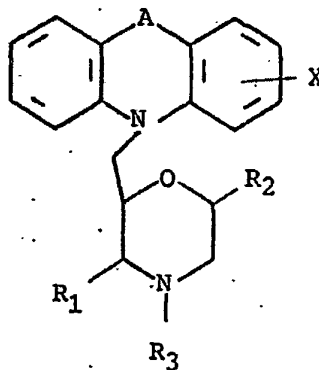
	Derivado tricíclico de dibenzazepina (I)	Actividad anti-tetrabenazínica, ptosis DE <sub>50</sub> (mg/kg)
1	5-(2-morfolinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenz(b,f)azepina	0,5
5	5-(4-etil-2-morfolinilmetil)-5H-dibenz(b,f)azepina	0,75
	6-(4-bencil-2-morfolinilmetil)1,1a,6,10b-tetrahidrodibenz(b,f)ciclopropa(d)azepina	0,62
	5-{4-(3,3-dimetilalil)-2-morfolinilmetil}-5H-dibenz(b,f)azepina	1,3

10 Nota: El compuesto de ensayo fué administrado por vía oral a ratones.

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la producción de nuevos derivados tricíclicos de dibenzazepina de fórmula:

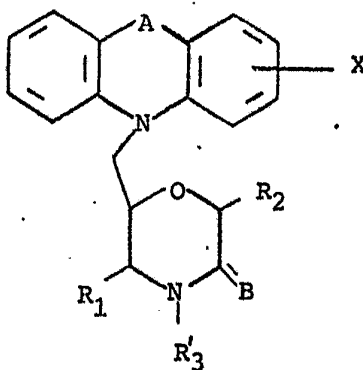


20 25 donde A es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{CH}-\text{CH}-$ ; X es hidrógeno,  $\begin{matrix} \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{matrix}$

halógeno, nitro, trifluormetilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno de ellos hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ar-al-

30

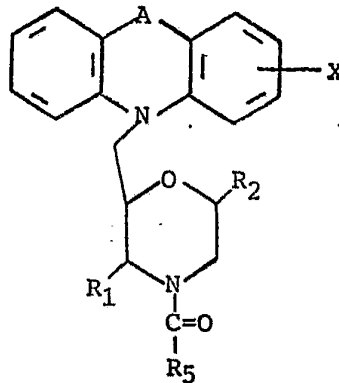
1 quilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y sus sales no tóxicas y  
farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento consiste en  
5 reducir, a una temperatura comprendida entre la ambiente y  
la de reflujo del sistema reaccionante, un compuesto de  
fórmula:



15 donde A, X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente, B repre-  
senta un átomo de oxígeno o 2 átomos de hidrógeno y R'<sub>3</sub> tie-  
ne el mismo significado que R<sub>3</sub> cuando B es oxígeno o es un  
grupo de fórmula -COR<sub>5</sub> cuando B es dos átomos de hidrógeno  
(donde R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, al-  
20 quinilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alqui-  
lo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), ar-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), polihalometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> u -OR<sub>6</sub> (siendo R<sub>6</sub> al-  
quilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo)), empleando como agente reductor un  
25 hidruro metálico, en un disolvente inerte.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
el compuesto de partida responde a la fórmula:

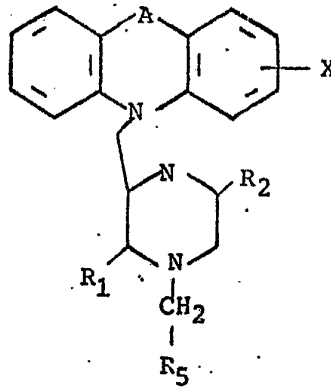
1



5

donde A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en la Reivindicación 1 y el producto obtenido responde a la fórmula:

10



15

donde A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos anteriormente.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde A es -CH=CH-.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde A es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

25

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde A es -CH=CH- y R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

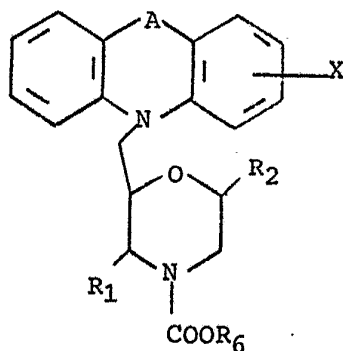
30

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde A es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-

1 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de partida responde a la fórmula:

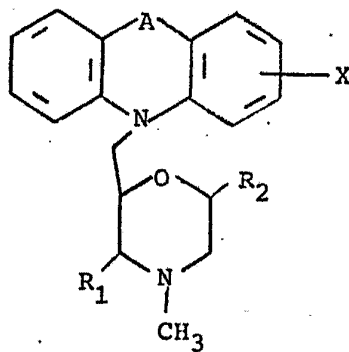
5



10

donde A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> son los definidos en la Reivindicación 1 y el producto obtenido responde a la fórmula:

15



20

donde A, X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde A es -CH=CH-.

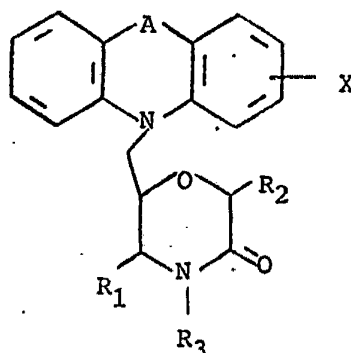
25

9. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde A es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de partida responde a la fórmula:

30

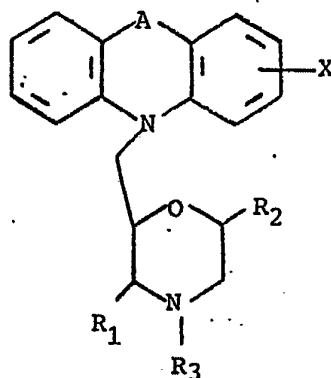
1



5

10

donde A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los definidos en la Reivindicación 1 y el producto obtenido responde a la fórmula:



15

20

donde A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los definidos anteriormente.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde A es -CH=CH- y R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

25

12. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde A es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

30

13. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

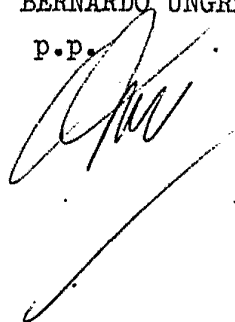
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS TRICICLICOS DE DIBENZAZEPINA

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de diecinueve pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 9 diciembre 1.975

BERNARDO UNGRÍA

p.p.



5

10

15

20

25

30