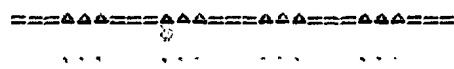




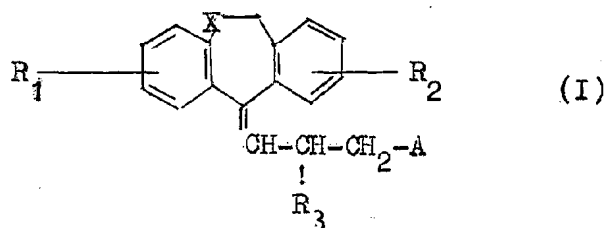
286 740

286740

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de un Certificado de primera adición por:
 MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
 PATENTE PRINCIPAL NUM. 281.347 SOBRE "PRO-
 CEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS
 BASICOS DE DIBENZO- $\overline{B,E}$ -OXEPINA O DE DIBEN-
 ZO- $\overline{B,E}$ -TIEPINA, DE SUS SALES Y COMBINACIO-
 NES AMONICAS CUATERNARIAS", a nombre de
 C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de nacio-
 nalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
 WALDHOF (Alemania).-



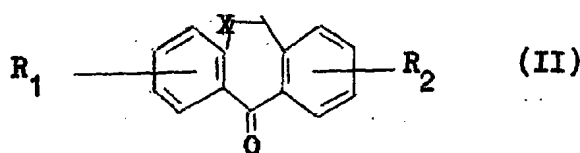
La solicitud de patente N^o 281.347 tiene por objeto un pro-
 cedimiento para la fabricación de derivados básicos de dibenzo- $\overline{b,e}$ -
 oxepina- o -tiepina, de la fórmula general I



286740

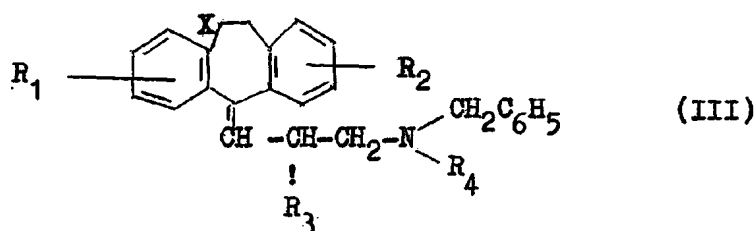


en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, R₁ y R₂ hidrógeno, halógeno, resto de trifluorometil, de alquilo, de alcoxi, de alquilmercapto o de acil, R₃ hidrógeno o un resto alquílico inferior y A un grupo básico, de sus sales y compuestos de amonio cuaternario, el cual está caracterizado porque a las dibenzo-
10 [b,e]-oxepin- ó -tiepin-ll-onas de la fórmula II



en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado anterior, se les hace reaccionar con compuestos Grinard de la fórmula Hal-Mg-CH₂-CH(R₃)-
15 -CH₂-A, en la que R₃ y A tienen el significado indicado al principio y al producto de la reacción se le trata con medios deshidratantes y luego, si interesa, se traspasan los compuestos de alquilideno (I) obtenidos a sus sales o compuestos de amonio cuaternario. Como restos básicos A interesan aquí, de preferencia, aminogrupos terciarios, por ejemplo grupos dialquilamino o restos heterocíclicos, tales como restos piperidino, pirrolidino, morfolino y piperazino, los cuales pueden eventualmente ser también sustituidos.

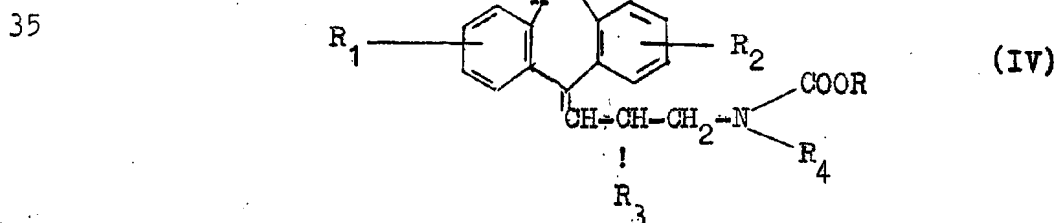
Se ha descubierto ahora que los compuestos de la anterior fórmula I, que como resto básico A llevan un grupo monoalquilamino
25 -NHR₄, pueden prepararse de modo particularmente ventajoso si a compuestos bencilicos de la fórmula III



286740



30 en la que X, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado más arriba y R₄ significa un grupo alquilo inferior, se les hace reaccionar con un éster halogenado del ácido fórmico Hal-COOR (R = resto alquílico inferior), y de los compuestos N-carbalcoxi obtenidos de la fórmula IV



se disocia hidrolíticamente el grupo carbalcoxi.

40 La reacción de los compuestos bencílicos III con los ésteres halogenados del ácido fórmico (por ejemplo éster etílico del ácido clorofórmico) se realiza por calentamiento en un disolvente inerte, por ejemplo benzol. Los compuestos N-carbalcoxi de la fórmula IV pueden seguir siendo tratados sin ningún aislamiento ni purificación especiales; la disociación hidrolítica del grupo carbalcoxi puede
45 hacerse en un medio, tanto ácido como alcalino. Si se desea, los compuestos obtenidos de monoalquilaminoalquilideno pueden ser traspasados como de costumbre a sus sales.

50 Los compuestos de bencilo de la fórmula III, necesarios como productos de partida, son nuevos y se pueden preparar por el procedimiento de la patente principal Nº 281.347.

EJEMPLOS

1.) 11-(3'-monometilamino-propiliden)-dibenzo-/b,e/-tiepina

18,7 g (0,05 mol) de 11-/3'-(N-bencil-N-metil)-aminopropi



286740

55 len $\overline{7}$ -dibenzo- $\overline{b,e7}$ -tiepina y 16,5 g (0,165 mol) de éster étilico del ácido clorof \overline{ormico} se calientan en 40 ml de benzol durante 5 horas a ebullición y luego, al vacío, se separan al baño maría las parte volátiles. El residuo obtenido de esta manera de 11- $\overline{3'}$ -(N-carbetoxi-N-metil)-aminopropiliden $\overline{7}$ -dibenzo- $\overline{b,e7}$ - tiepina en bruto se calienta durante 5 horas, con refrigeración simultánea por reflujo, en 100 ml de ácido acético glacial y 100 ml de ácido bromhídrico al 48 % y al vacío se concentra el contenido del matraz hasta un volumen pequeño. Se agrega agua y éter, se separan las partes ácidas acuosas, se alcalinizan con lejía de sosa diluida y se extraen con cloruro de metileno. Se separan del disolvente las partes de cloruro de metileno reunidas y secas, y se destila al alto vacío el residuo de la concentración. Rendimiento: 10,6 g (= 75 % del teórico) de 11-(3'-monometilamino-propiliden)-dibenzo- $\overline{b,e7}$ -tiepina del punto de ebullición ^{0,1} 177-181°; punto de fusión 70-72° (después de triturar con ligroina).

70 El hidrocloruro preparado como de costumbre en éter con ácido clorhídrico etéreo funde a 234-235° (a partir de isopropanol).

2.) 11-(3'-monometilamino-propiliden)-dibenzo- $\overline{b,e7}$ -oxepina

75 15 g 11- $\overline{3'}$ -(N-bencil-N-metil)-aminopropiliden $\overline{7}$ -dibenzo $\overline{b,e7}$ -oxepina y 14 g de etilester del ácido clorofórmico en 35 ml de benzol se calientan durante 5 horas a ebullición y seguidamente se separan al vacío en el baño maría las partes volátiles. El compuesto bruto (14 g) de N-carbetoxi-N-metil-aminopropilideno obtenido de esta manera se calienta en una solución de 16 g de hidróxido potásico en 60 ml de etanol al 96 % durante 5 horas con refrigeración simultánea por reflujo. Después de agregar ácido clorhídrico diluido
80 y éter se separan las partes ácidas acuosas, se alcalinizan con lejía

286740



de potasa diluída y se extraen con éter. En la destilación al alto vacío, el extracto seco y libre de disolvente arroja 7,2 g 11-(3'-monometilamino-propiliden)-dibenzo-[b,e]-oxepina del punto de ebullición 0,05 mm/158-164° y del punto de fusión de 65-67° (a partir de ligroina). Rendimiento: 64,5% del teórico (referido al compuesto de N-bencil-N-metil-amino-propilideno agregado). El hidrócloruro preparado del modo acostumbrado tiene un punto de fusión de 235-236° (a partir de isopropanol o dioxano/éter).

85

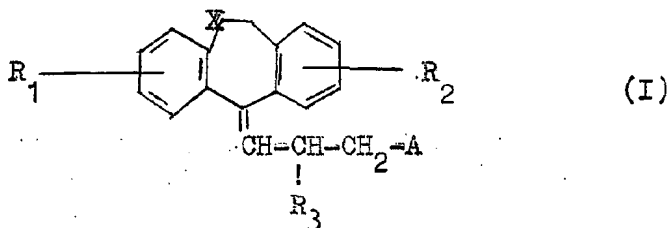
90

NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

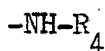
1. Mejoras introducidas en la patente principal número 281.347 sobre procedimiento para la fabricación de derivados básicos de dibenzo-[b,e]-oxepina- ó de dibenzo-[b,e]-tiepina, de sus sales y combinaciones amónicas cuaternarias, caracterizado porque a partir de la fórmula general I

95



100

en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, R₁ y R₂ hidrógeno, halógeno un resto trifluormetil, alquilo, alcoxi, alquilmercapto o acil, R₃ hidrógeno o un resto alquílico inferior y A un grupo monoalquilamino de la fórmula



105

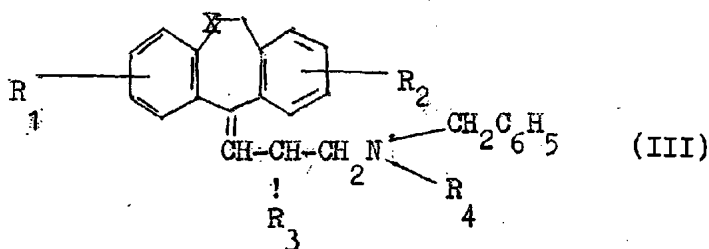
en donde R representa un grupo alquílico inferior,

286740



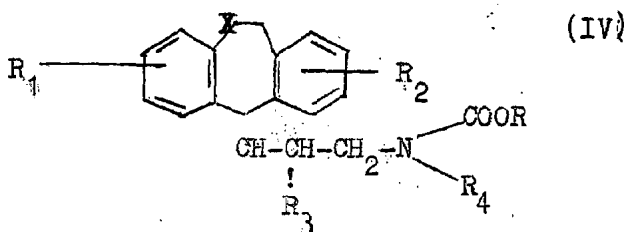
y de sus sales, a diferencia del procedimiento sugerido por la solicitud de patente núm. 281.347, a compuestos bencílicos de la fórmula III

110



en la que X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado dado más arriba, se les hace reaccionar con un éster halogenado del ácido fórmico Hal-COOR (R = resto alquílico inferior), y de los compuestos obtenidos de N-carbalcoxi de la fórmula IV

115



en la que X, R₁, R₂, R₃, R₄ y R tienen el significado indicado más arriba, se separa hidrolíticamente el grupo carbalcoxi, después de lo cual, si se desea, se traspasan a sus sales los compuestos de monoalquilaminoalquilideno (I) obtenidos de esta manera.

120

2.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 281.347 SOBRE "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS BASICOS DE DIBENZO- \langle B, \underline{E} \rangle -OXEPINA O DE DIBENZO- \langle B, \underline{E} \rangle -TIEPINA, DE SUS SALES Y COMBINACIONES AMONICAS CUATERNARIAS"

125

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

Madrid. F 4 ABR. 1953

Caro J. M. J.