

297979



MEMORIA DESCRIPTIVA

de un Certificado de segunda adición por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 281.347, sobre: "PROCE-

DIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS

BASICOS DE DIBENZO- \int B, \underline{E} -OXEPINA O DE

DIBENZO- \int B, \underline{E} -TIEPINA, DE SUS SALES Y

COMBINACIONES AMONICAS CUATERNARIAS"; a

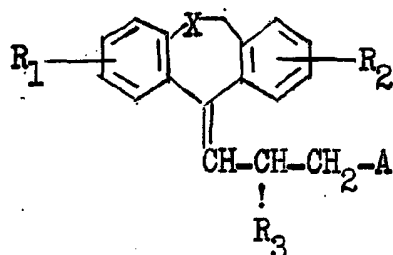
nombre de: C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H.,

de nacionalidad alemana, domiciliada en

MANNHEIM-WALDHOF (Alemania).

-----oooo000oooo-----

La patente principal nº 281.347 (Certificado de 1ª adición nº 286.740), tiene por objeto un procedimiento para la fabricación de derivados básicos de dibenzo \int b, \underline{e} oxepina o tiepina de la fórmula general I

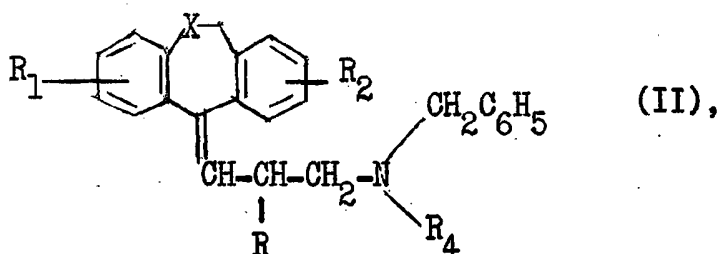


(I)

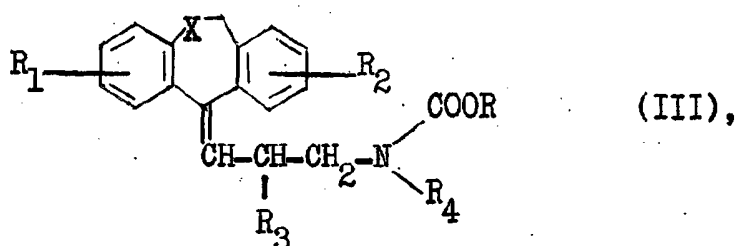
297979



en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, R_1 y R_2 hidrógeno, halógeno, restos trifluormetilo, alquilo, alcoxi, alquil-
mercapto o acilo, R_3 hidrógeno o un resto alquilo inferior y A un
grupo monoalquilamino de la fórmula NHR_4 , donde R_4 representa un
5 grupo alquilo inferior, y de sus sales, el cual está caracteriza-
do porque a compuestos de bencilo de la fórmula II



en la que X, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado anterior, se
les hace reaccionar con un éster halogenado del ácido fórmico
Hal-COOR (R= resto alquilo inferior, y de los compuestos N-carbalcoxi
obtenidos de este modo, de la fórmula III



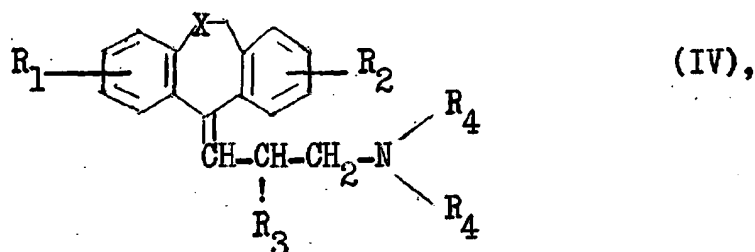
20 en la que X, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R tienen el significado indicado más
arriba, se separa hidrolíticamente el grupo carbalcoxi, y si inte-
resa, los compuestos (I) de monoalquilaminoalquilideno obtenidos
de esta manera se traspasan luego a sus sales.

Se ha descubierto que el procedimiento anteriormente ci-
tado es accesible a una aplicación más general y más extendida, en



el que como productos de partida se pueden emplear muy ventajosamente las aminoalquiliden-dibenzo-oxepinas o -tiepinas (IV) N-disustituidas simétricamente, las cuales se pueden preparar con mayor facilidad y economía que los compuestos N-bencilo II.

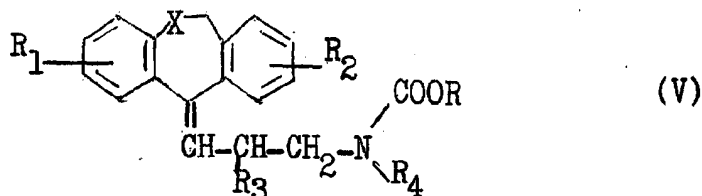
5 Por consiguiente, el procedimiento sugerido por el invento está caracterizado porque a derivados de dibenzo-oxepina o de dibenzo-tiepinas de la fórmula IV



15 en la que X, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado más arriba, y R₄ representa un grupo alquilo, alquenilo ó cicloalquilo, se les hace reaccionar con un éster halogenado del ácido fórmico de la fórmula



donde R significa un resto alquilo inferior, un resto arilo o aralquilo, y a los compuestos carbalcoxi obtenidos de la fórmula V

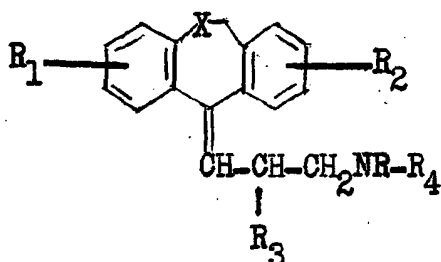


25 en la que X, R₁, R₂, R₃, R₄ y R tienen el significado indicado más arriba, se les somete a una disociación hidrolítica, después de lo cual, si interesa, se traspasan a sus sales las aminoalquiliden-dibenzo-oxepinas o -tiepinas N-monosustituidas obtenidas, de



la fórmula VI

297979



(VI)

5 La reacción de los compuestos de la fórmula general IV con los ésteres halogenados del ácido fórmico (por ejemplo etil-éster del ácido clorofórmico) se realiza por calentamiento en un disolvente inerte (por ejemplo benzol o xilol).

10 La disociación hidrolítica del grupo carbalcoxi se hace de preferencia con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético glacial o con lejía potásica alcohólica a la temperatura de ebullición. Las aminoalquiliden-dibenzo-oxepinas o -tiepinas N-monosustituidas obtenidas, de la fórmula VI se pueden traspasar como de costumbre a sus sales si se desea.

15 Como quiera que la reacción al estado de compuestos V N-carbalcoxi se desarrolla prácticamente con carácter cuantitativo, los productos en bruto obtenidos después de eliminar las partes volátiles pueden someterse, sin ninguna purificación especial, a la siguiente disociación hidrolítica. La preparación de los com-
20 puestos VI también puede, por lo tanto, llevarse a cabo, como "procedimiento de un recipiente", puesto que la N-carbalcoxilación y la hidrolisis se hacen en una sola operación. Este procedimiento de un recipiente es particularmente ventajoso, y dá mejores rendimien-
25 tos en comparación con el procedimiento del certificado de 1ª adición nº 286.740.

297979



La singular ventaja del proceso sugerido por el invento estriba sin embargo en la aplicación de las sustancias de partida IV técnicamente más accesibles, en lugar de los compuestos de N-bencilo II del certificado de 1ª adición nº 286.740.

5 Los compuestos de partida IV pueden prepararse lo mismo que los compuestos II, por el procedimiento de la patente principal nº. 281.347, o sea por reacción Grignard de 6,11-dihidro-dibenzo $\Delta_{b,e}$ tiepin-onas u -oxepin-11-onas, por ejemplo con 1-dimetilamino-3-cloropropano o 1-(N-metil-N-bencil)-amino-3-cloropropano. Sin embar-
.10 go, se obtienen peores rendimientos en compuestos N-bencilo II; además, la preparación de los N-bencil-amino-cloropropanos es más laboriosa, menos productiva y menos económica.

E J E M P L O S

1.) 11-(3-monometilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo $\Delta_{b,e}$

15 oxepina.

a) Una solución de 5,6 g (0,02 mol) de 11-(3-dimetilamino-propiliden)-6,11-dihidro-dibenzo $\Delta_{b,e}$ oxepina en 10 ml de benzol, se agrega a gotas bajo remoción y refrigeración por reflujo a una solución en ebullición de 6,5 g (=5,7 ml = 0,06 mol) de éster etílico del ácido clorofórmico en 6,0 ml de
20 benzol, y se calienta 6 horas a ebullición. Después de separar las partes volátiles, el residuo suministra 5,7 g (84,5% del teórico) de 11- $\Delta_{b,e}$ -(3-(N-metil-N-carbetoxi)-aminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenzo $\Delta_{b,e}$ oxepina del punto de



ebullicion 0,1 180-185°.

297979

b) 10,1 g (0,03 mol) de 11- β -(N-metil-N-carbetoxi)-aminopropilideno-6,11-dihidro-dibenzo β ,e γ oxepina se calientan a ebullición durante 10 horas con 45 ml de etanol al 96% y 12,0 g de hidróxido potásico. Después de añadir ácido clorhídrico diluido y éter se separan las partes ácido-acuosas, se alcalinizan con lejía de sosa diluida, y se extraen con éter. En la destilación al alto vacío, el residuo etéreo arroja 5,9 g (equivalente al 74,5% del teórico referido al compuesto carbetoxi, o 63% del teórico referido al compuesto dimetilaminopropilideno) de 11-(3-monometilaminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenzo β ,e γ oxepina del punto de ebullición 0,05 158-164°; punto de fusión 63-65°. Después de raspar con ligroina, el punto de fusión es de 65-67°. El clorhidrato preparado como de costumbre funde a 235-236° (a partir de isopropanol).

c) Preparación por el procedimiento de un recipiente.

Una solución de 14,0g(0,05 mol) de 11-(3-dimetilamino-propilideno)-6,11-dihidro-dibenzo β ,e γ oxepina en 25 ml de xilol se agrega a gotas a temperatura ambiente a 14,5 ml de éster etílico del ácido clorofórmico en 15 ml de xilol. El contenido del matraz se calienta 1 hora a ebullición y seguidamente se separan las partes volátiles al vacío en el baño maria.

Al residuo se añaden 75 ml de etanol al 96% y 20 g de hidróxido potásico, se calienta la mezcla reaccionante 10 horas bajo

297979



refrigeración por reflujo y se sigue trabajando como se explica con más detalle en el ejemplo 1 b). De esta manera se obtienen 9,9 g (que equivalen al 75,0% del teórico) de 11-(3-mono-metilamino-propilideno)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina del punto de ebullición 0,01 168-172°; punto de fusión 63-65°.

2.) 11-(3-monometilamino-propilideno)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina.

a) Una solución de 5,9 g (0,02 mol) de 11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina en 10 ml de xilol se va añadiendo a gotas a una solución en ebullición de 6,5 g (=5,7 ml = 0,06 mol) de ester etílico del ácido clorofórmico en 6,0 ml de xilol y se calienta 1 hora a ebullición. Se separan las partes volátiles, y el residuo se tritura con ligroina. Rendimiento : 6,6 g (93,5% del teórico) de 11-(3-(N-metil-N-carbetoxi)-aminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina del punto de fusión 80-82°.

b) 10,6 g (0,03 mol) de 11-(3-(N-metil-N-carbetoxi)-aminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina se disuelven en 60 ml de ácido acético glacial, se deslien con 21 ml de ácido bromhídrico al 48% y se calientan durante 3 horas bajo refrigeración por reflujo. Luego se añade agua helada, se alcaliniza con lejía de sosa diluida y se extrae con éter. Después de la trituración con ligroina fría, el residuo etéreo arroja 6,5 g (77,0% del teórico referido al compuesto carbetoxi, ó 72,0% referido al compuesto dimetilamino-propilideno) de 11-(3-monometilamino-propilideno)-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]tiepina del punto de fusión 69-71° (pun-

297979^{2*}



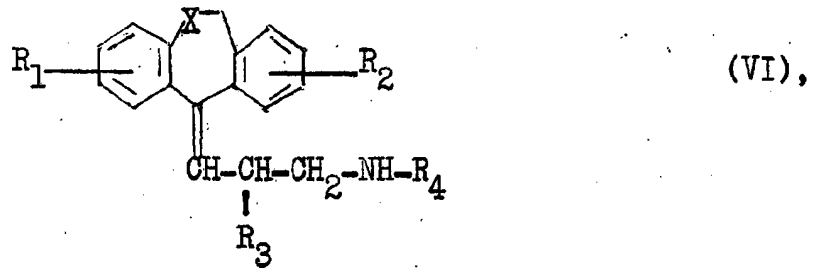
to de ebullición 0,1 177-181°). El clorhidrato preparado de esta manera funde a 234-235° (a partir de isopropanol).

c) Si se hace la reacción descrita en a) y b) como "procedimiento de un recipiente" análogamente al ejemplo 1c), se obtiene entonces 11-(β -monometilamino-propilideno)-6,11-dihidro-dibenzo β, e tiepina en un rendimiento del 79,2% del teórico.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n° 281.347 sobre "Procedimiento para la fabricación de derivados básicos de dibenzo- β, e -oxepina o de dibenzo- β, e -tiepina, caracterizado porque a partir de la fórmula general VI



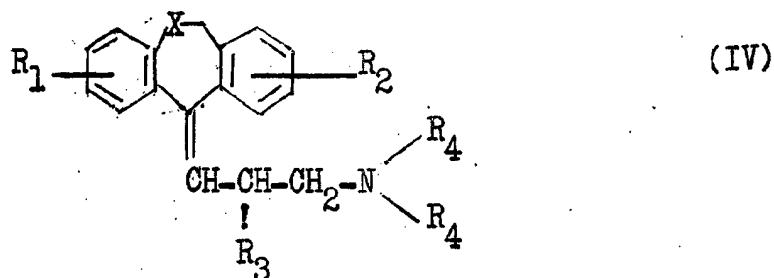
en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, R₁ y R₂ hidrógeno, halógeno, restos de trifluormetilo, alquilo, alcoxi, alquilmecapto o de acilo, R₃ hidrógeno o un resto alquilo inferior y R₄ un grupo alquilo, alquenoilo o cicloalquilo,

y de sus sales, a diferencia del procedimiento según la solicitud

297979 2



de patente 281.347 (1ª Adición nº 286.740), a derivados de dibenzo-oxepina o de tiepina de la fórmula general IV



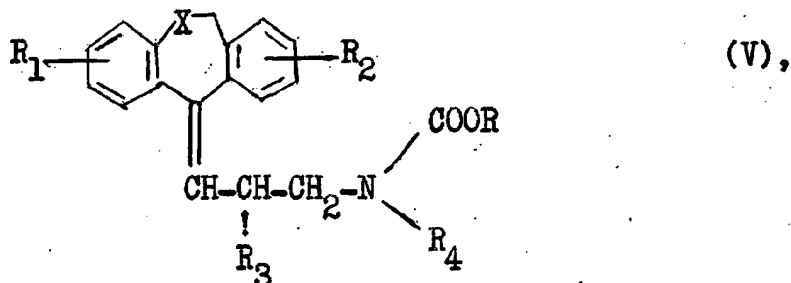
en la que X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado más arriba,

se les hace reaccionar con un éster halogenado de ácido fórmico de la fórmula



en la que R significa un resto alquilo inferior, un resto arilo o aralquilo,

y los compuestos carbalcoxi obtenidos de la fórmula V



en la que X, R₁, R₂, R₃, R₄ y R tienen el significado anterior,

297979



se someten a una disociación hidrolítica, y las aminoalquiliden-
dibenzo-oxepinas o -tiepinas N-monosustituidas obtenidas de esta
manera se traspasan, si se desea a sus sales.

2.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
5 PRINCIPAL Nº 281.347 sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE
DERIVADOS BASICOS DE DIBENZO- $\left[\begin{smallmatrix} B, E \end{smallmatrix} \right]$ -OXEPINA O DE DIBENZO- $\left[\begin{smallmatrix} B, E \end{smallmatrix} \right]$ -
TIEPINA, DE SUS SALES Y COMBINACIONES AMONICAS CUATERNARIAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memo-
ria Descriptiva, que consta de diez hojas escritas a máquina por
10 una sola cara.

Madrid, 24 MAR. 1964

ENCARGADO DE
P. P.