



314738

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE OXEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= , =

MEMORIA DESCRIPTIVA

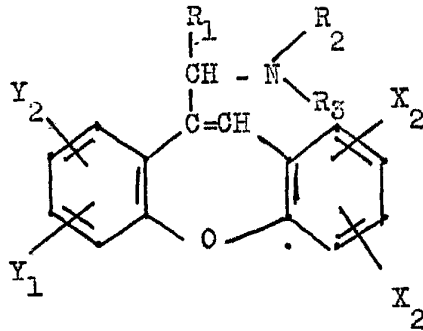
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxepina con propiedades valiosas farmacológicamente, así como a los compuestos con ello obtenibles.

5. Compuestos de la fórmula general I,



314738

5.



(I)

en la que

10.  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$  e  $Y_2$  significan hidrógeno, átomos de cloro o de bromo, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxi inferiores,
- $R_1$  significa hidrógeno o el radical metílico y  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno o un radical alquílico inferior, o
15.  $R_2$  y  $R_3$  forman junto con el nitrógeno adyacente y eventualmente bajo inclusión de oxígeno de dos enlaces, el grupo imino o un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanciloxialquilimino inferior como miembro de anillo de un radical heterocíclico saturado con 5 - 7 miembros de anillo.
- 20.

no se conocían hasta ahora. Como ahora se ha hallado, estos compuestos y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad adrenolítica y amortiguadora central, como por



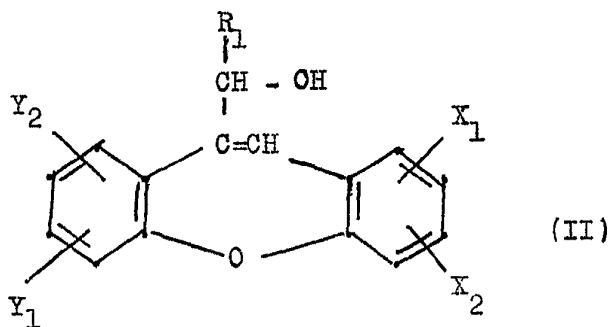
314738

ejemplo actividad sedante y narcótica. Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales toleradas y admitibles farmacológicamente pueden utilizarse por ejemplo para el tratamiento de estados de tensión y de excitación. Asimismo se pueden combinar con otros fármacos, por ejemplo con anti-depresivos.

5. En los compuestos de la fórmula general I se hallan  $X_1$  en posición 1 o 2,  $X_2$  en posición 3 o 4,  $Y_1$  en posición 6 o 7 e  $Y_2$  en posición 8 o 9. Como radicales alquílicos,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$  o  $Y_2$  son por ejemplo los grupos metilo, etilo e isopropilo, y además como radicales alcoxi, los grupos metoxi, etoxi e isopropoxi. Entre los radicales  $R_2$  y  $R_3$  se pueden formar junto con el átomo de nitrógeno adyacente, por ejemplo el radical 1-pirrolidinilo, piperdino, 1-hexahidroazepinilo, morfolino, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-(2'-hidroxi-etil)-1-piperazinilo, o 4-metil-1-homopiperazinilo.
- 10.
- 15.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un éster, apto para reacción, de un compuesto hidroxílico de la fórmula general II,

20.





314738

en la que

$R_1, X_1, X_2, Y_1$  e  $Y_2$  tienen la significación arriba  
indicada,

con un compuesto de la fórmula general III

5.



en la que

10.

$R_2$  y  $R_3$  tienen la significación arriba indicada,  
o con un compuesto metálico de un derivado N-acílico de una  
alquilamina inferior, en caso necesario se somete el producto  
reaccional a una hidrólisis para desdoblar un radical acílico  
enlazado a lo sumo en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral,

15.

se trata en caso deseado un compuesto de la fórmula general I  
con el grupo imino como miembro de anillo, con un alquilenoxi  
inferior, con un monoéster capaz de reacción, de un alcandiol  
inferior o con un éster capaz de reacción, de un alcaciloxi-  
alcohol inferior, se acila en caso deseado un compuesto de la

20.

fórmula general I, que contiene un grupo hidroxialquilimino  
inferior como miembro de anillo, para llegar a un compuesto  
con un grupo alcaciloxialquilimino inferior y se transforma  
en caso deseado un compuesto de la fórmula general I con un  
ácido inorgánico u orgánico en una sal.

25.

Como éster capaz de reacción, de compuestos hidroxílicos  
de la fórmula general II pueden entrar en consideración los  
haluros, en especial los bromuros. Otros de tales derivados

314738



se presentan en los ésteres de ácido sulfónico, como por ejemplo tosilésteres o mesilésteres.

- Las reacciones de los ésteres capaces de reacción, de los compuestos de la fórmula general II con aminas de la fórmula general III se realizan por ejemplo en disolventes inertes, como por ejemplo benceno, alcoholes inferiores o alcanonas o también en agua, para lo cual se puede utilizar un exceso en amina como agente ligador de ácido y eventualmente, también como medio exclusivamente reaccional. Según cada una de las significaciones de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , la reacción es más o menos exotérmica, en caso necesario se completa mediante calentamiento de la mezclareaccional. Los compuestos de la fórmula general II pueden hacerse reaccionar, por ejemplo con dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, di-n-propilamina, amoniaco, metilamina, etilamina, dietanolamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, pirrolidina, piperidina, hexametenimina, morfolina, 1-metilpiperazina, 1-(beta-hidroxi-etil)-piperazina o 1-metilhomopoperazina.
- 5.
- 10.
- 15.

- La reacción de un éster capaz de reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto metálico de un derivado N- acílico de una alquilamina inferior, por ejemplo con el compuesto, sódico de una N-formil- o N-alcoxicarbonilalquilamina, se efectúa, por ejemplo en caliente, en un disolvente orgánico inerte, como benceno o toluol, bajo condiciones exentas de agua. El desdoblamiento del radical acílico, existente en el producto reaccional, enlazado en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, se efectúa por ejemplo mediante tratamiento del producto del procedimiento con un hidróxido
- 20.
- 25.

314738



alcalinometálico a temperatura elevada o en un disolvente orgánico conteniendo grupos hidroxilicos, de alto punto de ebullición, como por ejemplo etilenglicol o dietilenglicol o en uno de sus monoalquiléteres inferiores, pero también en un alcohol inferior, en el último caso de preferencia en un recipiente cerrado.

5. Además se puede efectuar la hidrólisis, por ejemplo asimismo mediante ebullición con ácido clorhídrico alcohólico.

Cuando en compuestos de la fórmula general I,  $R_2$  y  $R_3$  forman junto con el nitrógeno adyacente y un grupo imino, un radical heterocíclico, entonces se trata de preferencia del radical 1-piperazinilo o 1-homopiperazinilo. Tales compuestos son objeto de introducción de un radical hidroxialquílico o alcenoiloxialquílico inferior en el grupo imino libre, es decir por ejemplo en la posición 4 del anillo de piperazina o bien de homopiperazina, se hacen reaccionar por ejemplo con beta-bromoetanol, beta-(p-toluolsulfonilo)-etanol, (beta-bromoetil)-acetato en presencia de un agente ligador de ácido, adecuado, como por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente orgánico, como por ejemplo benceno, toluol, acetona o butanona, o se tratan con etilenoxi o propilenoxi en un disolvente orgánico inerte.

10.

15.

20.

La acilación de las 10- o bien 11-(4'-hidroxialquil-1'-piperazinilmetil)-, 10- o bien 11-[1'-(4"-hidroxialquil-1"-piperazinil)-etil]-dibenz[b,f]oxepinas o los compuestos homopiperazinílicos correspondientes se efectúa, por ejemplo mediante calentamiento de estas materias en el anhídrido de un ácido alcohólico inferior, como el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico o ácido pivalínico, o mediante tra-

25.



314738

tamiento con los haluros de ácido correspondientes en una base de nitrógeno terciaria, como piridina o sus homólogos o mediante reacción del compuesto de sodio correspondiente con un cloruro de ácido.

5. Como materiales de partida, que se definen como ésteres capaces de reacción de los compuestos hidroxílicos de la fórmula general II, se citan la 10-bromometil-diben[b,f]oxapina, sus derivados 2-cloro-, 4-cloro-, 8-cloro-, 2-metil-, 4-metil-, 8-metil-, 2-metoxi-, 4-metoxi-, 8-metoxi-, 2,3-dicloro-, 2,3-dimetil-, 2,3-dimetoxi-, 2,3,4-tricloro-, 2,3,6-trimetil-, 2,3,6-trimetoxi-, 2,3,7-tricloro-, 2,3,7-trimetil-, 2,3,7-trimetoxi-, 2,3,8-tricloro-, 2,3,8-trimetil-, 2,3,8-trimetoxi-, y 2,3,5-trimetoxi-9-metílicos, así como los compuestos correspondientes 11-clorometilo, 11-yodometilo, 11-metansulfoniloximetilo, 11-p-toluolsulfoniloximetilo, y además los derivados correspondientes sustituidos en los núcleos benzenícos mediante bromo.
- 10.
- 15.

- La 10-bromometil-dibenz[b,f]oxapina arriba citada se obtiene, al partir, por ejemplo de la 10-metil-dibenz[b,f]oxapina conocida y esta se broma con bromosuccinimida. La preparación del derivado 2-metoxi-11-bromometílico correspondiente se puede efectuar por ejemplo de la forma siguiente. Se parte del ácido 2-fenoxi-5-metoxi-benzoico conocido, que se hace reaccionar con etanol para llegar al éster etílico. El éster se deja reducir con hidruro de litio-aluminio para llegar al alcohol 2-fenoxi-5-metoxi-bencílico, que con el tribromuro de fósforo da el bromuro 2-fenoxi-5-metoxi-bencílico. El cianuro potásico transforma el bromuro en el 2-fenoxi-5-metoxi-fenilacetonitrilo. El nitrilo de hidroliza mediante hidróxido potásico para
- 20.
- 25.



714738

- llegar al ácido 2-fenoxi-5-metoxi-fenilacético, mientras que el ácido polifosfórico se cicliza para llegar a la 2-metoxi-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona. Con amida sódica se obtiene de la cetona en derivado sódico, que se alquila con yoduro metílico para llegar a la 2-metoxi-11-metil-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona. Esta se reduce mediante hidruro de litio-aluminio para llegar al 2-metoxi-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepin-10-ol y el último se transforma mediante cloruro de tionilo en la 2-metoxi-10-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepina.
5. El desdoblamiento de cloruro de hidrógeno mediante tercibutylato potásico forma de este, la 11-metil-2-metoxi-dibenz[b,f]oxepina, que seguidamente se broma con succinimida de bromo para llegar a la 2-metoxi-11-bromometil-dibenz[b,f]oxepina. Otros ésteres capaces de reacción, sustituidos en los núcleos bencénicos, de los compuestos hidroxílicos de la fórmula general II pueden prepararse análogamente. Productos intermedios ya se describen en la literatura: la 4-metoxi-, 2,3-dimetoxi-, 2,5,7-trimetoxi-, 2,3,8-trimetoxi- y 2,3,6-trimetoxi-, 9-metil-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona.
10. Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no representan las únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en Grados Celsius.
15. Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales no tóxicas de las mismas se hallan entre 10 y 300 mg para los pacientes adultos. Las formas unitarias de dosis adecuadas, como grageas, tabletas, supositorios o am-
- 20.
- 25.

314738



pollas, contienen de preferencia 5-50 mg de una materia activa de acuerdo con la invención o una sal no tóxica de las mismas.

- Entre las sales no-tóxicas de las bases utilizables de acuerdo con la invención son de comprender sales con aquellos ácidos, cuyos aniones son admisibles farmacológicamente en las dosificaciones que entran en consideración, es decir no ejercen acciones tóxicas. Además es ventajoso, cuando las sales a utilizar son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Como sales no tóxicas pueden entrar en consideración por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, y ácido mandélico, como materias activas en lugar de las bases libres.

- Las formas unitarias de dosificación para la aplicación peroral contienen, como materia activa, de preferencia entre 1% y 90% de un compuesto de la fórmula general I o de una sal no tóxica de uno de tales compuestos. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con materias portadoras sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patatas, almidón de maíz, o amilopectina, además polvos de laminaria o polvo de pulpa de limón; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o

314738



- cálcico o polietilenglicoles (Carbowax) de pesos moleculares adecuados a las tabletas o a los núcleos de grageas. Por último se recubren, por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o anhídrico titánico, o con un barniz disuelto en un disolvente orgánico fácilmente fluido o mezclas de disolventes. A estos recubrimientos se les puede adicionar colorantes, por ejemplo para indicar dosis diferentes en materia activa.
- 5.
10. Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa o de una sal adecuada de la misma con un excipiente graso neutro, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o de una sal adecuada de la misma, con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular adecuado.
- 15.
- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal soluble en agua de una materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 - 5%, eventualmente junto con los agentes de estabilización adecuados y sustancias tampón, en solución acuosa.
- 20.
- Las siguientes recetas explican más de cerca la preparación de las tabletas y grageas:
25. a) 250 g de clorhidrato de 10-dimetilaminometil-dibenz[b,f]oxapina se mezclan con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula median-

314738



te un tamiz. Tras el secado se mezclan 160 g de almidón de patata, 200 g de talco, 250 g de estearato magnésico y 32 g de anhídrido silícico coloidal, y la mezcla se prensa para formar 10 000 tabletas de 100 mg de peso cada una y 25 mg de contenido de materia activa (clorhidrato), que pueden estar provistas en caso deseado con ranuras para división para el ajuste de la dosificación.

b) A partir de 250 g de clorhidrato de 10-dimetilaminometil-dibenz[b,f]oxepina.

10. De 175,90 g de lactosa y de la solución alcohólica de 10 g de ácido estearico se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 56,60 g de anhídrido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato magnésico y se prensa para formar 10 000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábica, 0,22<sup>g</sup> de colorante y 1,5 g de anhídrido titánico y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 120 mg y contienen 25 mg cada una de materia activa.

20. E J E M P L O 1

a) 151,5 g de 10-bromometil-dibenz[b,f]oxepina se disuelven en 380 cc de benceno absoluto y se introducen en una solución de 45 g de dimetilamina en 450 cc de benceno absoluto. La mezcla reaccional se calienta a continuación durante una hora a 50-60°. Luego se enfría a 20°, se lava a fondo con agua, se seca sobre carbonato potásico y el disolvente se

314738



evapora en vacío. Se destila el residuo al alto vacío, con lo que pasa en la destilación a 128-130°/0,004 torr, la 10-dimetilaminometil-dibenz[b,f]oxepina. La base se transforma con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato, que re-

5. cristalizado en etanol, funde a 234-236°.

b) a partir de la 10-bromometil-dibenz[b,f]oxepina análogamente se obtienen según el procedimiento a)

b<sup>1</sup>) con metilamina, la 10-metilaminometil-dibenz[b,f]oxepina, punto de ebullición 145° / 0,004 torr, clorhidrato, punto de fusión 185 - 188° en etanol absoluto,

10.

b<sup>2</sup>) con piperazina-1-etanol, la 10-[4'-(2"-hidroxi-etil)-1'-piperazinilmetil]-dibenz[b,f]oxepina, diclorhidrato, punto de fusión 220-225° en etanol absoluto,

b<sup>3</sup>) con pirrolidina, la 10-pirrolidinometil-dibenz[a,f]oxepina, punto de ebullición 150-155° / 0,01 torr, clorhidrato, punto de fusión 193 - 196° en etanol absoluto y

15.

b<sup>4</sup>) con 1-metil-piperazina, la 10-(4'-metil-1'-piperazinilmetil)-dibenz[b,f]oxepina, punto de fusión 82-83° en pentano, diclorhidrato, punto de fusión 210-215° en etanol absoluto.

20.

### EJEMPLO 2

Análogamente el ejemplo 1 se obtienen

a<sup>1</sup>) a partir de la 10-bromoetil-dibenz[b,f]oxepina con dimetilamina, la 10-dimetilaminoetil-dibenz[b,f]oxepina, punto de ebullición 135-140° / 0,005 torr, clorhidrato, punto de fusión 130-132° y

25.



314738

a<sup>2</sup>) a partir de la 10-bromoetil-dibenz[b,f]oxepina con metilamina, la 10-metilaminoetil-dibenz[b,f]oxepina, punto de ebullición 140-145° / 0,005 torr, clorhidrato, punto de fusión 235-237°.

5. La 10-bromometil-dibenz[b,f]oxepina utilizada como material de partida para la preparación de los compuestos citados bajo el ejemplo 1, puede prepararse como sigue:

- 100 g de 10-metil-dibenz[b,f]oxepina se disuelven en 100 cc de tetracloruro de carbono y se trata con 86,5 g de N-bromosuccinimida. La mezcla reaccional se calienta bajo reflujo y agitación durante 3 horas y se expone a dos lámparas de 200 vatios o a una lámpara de rayos ultravioleta hasta que toda la succinimida flota sobre la solución. Luego se enfría la mezcla a 20°, la succinimida se succiona y se lava con tetracloruro de carbono. Lo filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío, con lo que se separa por cristalización la 10-bromometil-dibenz[b,f]oxepina, punto de fusión 88-90° en dietiléter-pentano.

20. En forma análoga se obtiene la 10-bromoetil-dibenz[b,f]oxepina, que se utiliza como materia de partida para la preparación de los compuestos citados bajo el ejemplo 2.

### EJEMPLO 3

a) análogamente al ejemplo 1a) se prepara a partir de la 2-metoxi-11-bromometil-dibenz[b,f]oxepina:

25. a<sup>1</sup>) con la dimetilamina, la 2-metoxi-11-dimetilaminometil-dibenz[b,f]oxepina, se trata en isopropanol con ácido.



clorhídrico etanólico, clorhidrato, punto de fusión 204 - 208,5°,

5. a<sup>2</sup>) con la metilamina, la 2-metoxi-11-metilaminometil-dibenz[b,f]oxepina, se prepara el clorhidrato análogamente a a<sup>1</sup>), punto de fusión 151,5 - 154°,

a<sup>5</sup>) con el piperazin-1-etanol, la 2-metoxi-11-[4'-(2"-hidroxietil)-1'-piperazinilmetil]-dibenz[b,f]oxepina,

10. a<sup>4</sup>) con la 1-metil-piperazina, la 2-metoxi-11-(4'-metil-1'-piperazinil-metil)dibenz[b,f]oxepina, de punto de fusión 92 -94,5°, se prepara el diclorhidrato análogamente a a<sup>1</sup>), punto de fusión 232,3-236°.

La 2-metoxi-11-bromometil-dibenz[b,f]oxepina utilizada como material de partida, puede prepararse como sigue:

15. b) 24,4 g del ácido 2-fenoxi-5-metoxi-benzoico se hierven a reflujo durante 20 horas con 100 cc de benceno absoluto, 12,5 cc de etanol absoluto y 2,4 cc de ácido sulfúrico concentrado, eliminando el agua que se forma. La mezcla reaccional se enfría a 10°, se añade agua, hielo y bajo agitación, solución de carbonato sódico 2n hasta reacción alcalina. Luego se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre cloruro sódico y se concentra en vacío. La destilación del residuo al alto vacío forma el éster etílico del ácido 2-fenoxi-5-metoxi-benzoico de punto de ebullición 126-129° / 0,007 torr.

25. c) Se disuelven 27,2 g del éster obtenido según b) en 100 cc de éter dietílico absoluto y la solución se introduce a gotas en el término de media hora a 2,4 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter dietílico absoluto. La mezcla reaccional se hierve bajo reflujo durante 5 horas, se enfría

314738



a 15° y se trata lentamente con 19 cc de agua. Se succiona del precipitado originado y se le lava con éter dietílico. Lo filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Se destila el residuo al alto vacío con lo que se obtiene el alcohol 2-fenoxi-5-metoxi-bencílico de punto de ebullición 137-139° / 0,001 torr., que solidifica y recristaliza en ciclohexano y funde a 53 - 55,4°.

5. d) Se disuelven 23 g de derivado en alcohol bencílico obtenido según c) en 70 cc de benceno absoluto, se introduce a gotas en la solución en el término de una hora a -10°, 12 g de tribromuro de fósforo y la mezcla se calienta durante una hora a 50 - 55°. Luego se enfría a 15°, se trata con hielo y agua y se separa la fase orgánica. Esta se lava hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico 2-n y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo, el bromuro 2-fenoxi-5-metoxi-bencílico, cristaliza y funde a 92°.

10. e) Se adicionan 29,3 g del derivado de bromuro bencílico bruto obtenido según d) en el término de una hora a una mezcla hervida a reflujo, de 15 g de cianuro potásico pulverizado en 130 cc de etanol y luego se hierve otras 3 horas bajo reflujo. La mezcla reaccional se enfría a 15°, se concentra en vacío, se vierte sobre agua y se extrae con éter dietílico. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación del residuo en alto vacío a 134-138° / 0,005 torr produce el 2-fenoxi-5-metoxi-fenilacetnitrilo, que cristaliza en metilciclohexano, punto de fusión 47 - 49°.

20.  
25.



- f) Se hierven durante 21 horas bajo reflujo, 23,9 g del derivado fenilacetoneitrilo bruto, obtenido según e), con 24 cc de lejía potásica al 50% y 100 cc de etanol. Luego la mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo se disuelve en agua. La solución acuosa se extrae con éter dietílico y se acila con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción ácida congo. Con esto se separa un precipitado, que se lava con agua y se seca en vacío a 70°. La recristalización en ciclohexano conduce al ácido 2-fenoxi-5-metoxi-fenilacético de punto de fusión 92 - 95,5°.
- 5.
- 10.
- g) Se disuelven a 60°, 25,8 g de ácido 2-fenoxi-5-metoxi-fenilacético en 235 g de ácido polifosfórico, se eleva la temperatura a 90-95°, se mantiene durante 20 minutos y luego la mezcla reaccional se enfría a 70°. Luego se introduce en agua y se extrae con éter dietílico. La solución de éter se lava hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico saturada y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío; De la solución etérica cristaliza al enfriar a 0°, la 2-metoxi-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona de punto de fusión 75,8 - 78,5°.
- 15.
- 20.
- h) Se gotea una suspensión de 4 g de amida sódica en 12 cc de toluol absoluto bajo agitación en el término de 15 minutos para llegar a una solución de 24 g de 2-metoxi-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona en 140 cc de benceno absoluto y se hierve a reflujo durante 2 horas. La mezcla reaccional se enfría a 45° y en el término de una hora a esta temperatura se trata en forma de gotas con 18 g de yoduro metílico y se agita de nuevo 72 horas. Luego se hierve a reflujo durante 4 horas, se enfría a 15° y se vierte sobre agua y hielo. La fa-
- 25.

314738



se orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. La destilación del residuo al alto vacío forma la 2-metoxi-11-metil-dibenz[b,f]oxepin-10(11H)-ona de punto de ebullición 163 - 165° / 0,015 torr.

5. i) Una solución de 184 g de 2-metoxi-11-metil-dibenz [b,f]oxepin-10(11H)-ona en 500 cc de éter dietílico absoluto se adiciona a gotas en el término de una hora a una suspensión de 22 g de hidruro de litio-aluminio en 400 cc de éter dietílico absoluto. Luego la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 5 horas. Tras el enfriado se trata cuidadosamente con 40 cc de agua, se succiona el precipitado originado, y se le lava con éter dietílico. Lo filtrado se purifica y se elabora el precipitado y lo filtrado.
- 10.

- Se adiciona al precipitado, bajo agitación, hielo y ácido clorhídrico concentrado. Se succiona la parte orgánica no disuelta y se lava con agua. La recristalización en etanol forma un 2-metoxi-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepin 10-ol, probablemente la forma cis que funde a 132 - 132,5°.
- 15.

- Al elaborar la solución etérica se lava esta con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo oleoso contiene una mezcla de isómeros de la 2-metoxi-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepin-10-oles, que se trata ulteriormente como producto bruto.
- 20.

- j) A una solución de 40,7 g de 2-metoxi-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepin-10-ol en 400 cc de benceno absoluto y 48 g de piridina absoluta se adiciona gota a gota a 10 -20°, bajo buena agitación y en el término de media hora, una solución de 22 g de cloruro de tionilo en 200 cc de benceno ab-
- 25.



soluto. Luego la mezcla reaccional se agita a una temperatura de 40-50° durante 4 horas, se enfría, la solución reaccional se vierte sobre agua y se separa la fase orgánica. Esta se lava con ácido clorhídrico 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío a 50°. Permanece la 2-metoxi-10-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepina bruta.

5. k) una solución de 40 g de 2-metoxi-10-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepina y 21 g de tercibutilato potásico en 250 cc de toluol absoluto se hierven durante 16 horas a reflujo. Tras el enfriado a 20° se vierte la mezcla reaccional sobre agua, la base orgánica se separa, se lava a fondo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo obtenido se destila al alto vacío. La 2-metoxi-11-metil-dibenz[b,f]oxepina hierve a 144-146,5° / 0,001 torr.

10. l) 10 g de 2-metoxi-11-metil-dibenz[b,f]oxepina se disuelven en 80 cc de tetracloruro de carbono y se trata con 8,0 g de N-bromosuccinimida pulverizada. La mezcla reaccional se calienta durante una hora a reflujo bajo agitación y se expone a dos lámparas de 200 vatios, hasta que toda la succinimida flota sobre la solución. Luego se enfría a 20°, la succinimida se succiona y se lava con tetracloruro de carbono. Lo filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío, con lo que se separa por cristalización la 2-metoxi-11-bromometil-dibenz[b,f]oxepina, punto de fusión 115 - 117° en benceno.

20. Otra 2-metoxi-11-bromometil-dibenz[b,f]oxepina bruta se puede obtener, al transformar la mezcla isómera, obtenida según i), de los 2-metoxi-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]

25.

314738



oxepin-10-oles en la 2-metoxi-10-cloro-11-metil-10,11-dihidro-dibenz[b,f]oxepina bruta análoga a j), transformar esta en la 2-metoxi-11-metil-dibenz[b,f]oxepina bruta análogamente a k) y transformar la última análogamente a l).

5. EJEMPLO 4

Análogamente al ejemplo 3 se prepara la 2-cloro-11-bromometil-dibenz[b,f]oxepina, de la que se obtienen

a<sup>1</sup>) con la dimetilamina, la 2-cloro-11-dimetilaminometil-dibenz[b,f]oxepina, punto de fusión 68 - 69° (base),  
10. clorhidrato - punto de fusión 242 - 244°, y

a<sup>2</sup>) con la dietilamina, la 2-cloro-11-dietilaminometil-dibenz[b,f]oxepina, punto de ebullición 155 - 157° / 0,04 torr, clorhidrato - punto de fusión 182 - 184°.



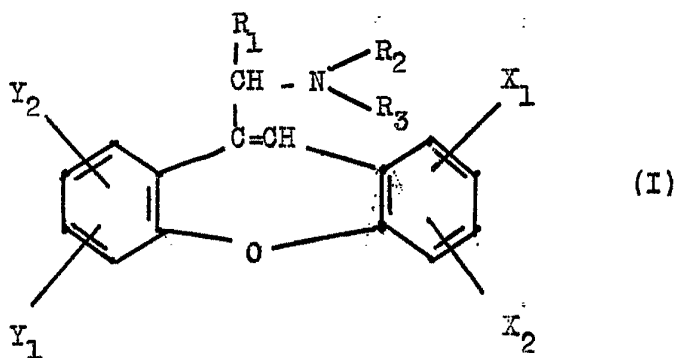
314738

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 84 7/64 del 29.6.64.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxepina de la fórmula general I,

10.



15. en la que

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$  e  $Y_2$  significan hidrógeno, átomos de cloro o de bromo, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxi inferiores,

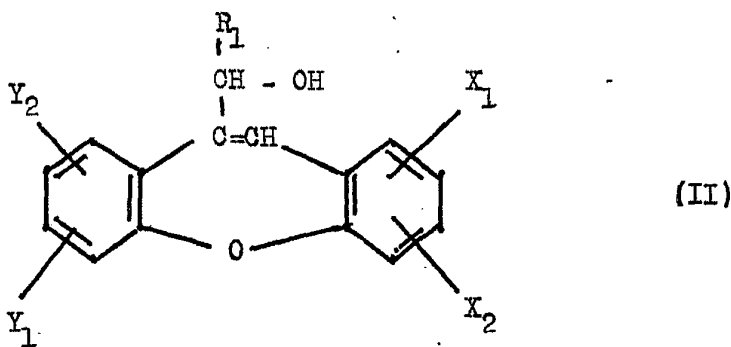
$R_1$  significa hidrógeno o el radical metílico y

20.  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores o  $R_2$  y  $R_3$  forman un radical



5. heterocíclico saturado con 5 - 7 miembros de anillo, junto con el nitrógeno adyacente y eventualmente bajo inclusión de oxígeno bienlazado, el grupo imino o un grupo alquilimino, hidroxialquilimino o alcanciloxialquilimino inferior como miembro del anillo, y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un éster capez para reaccionar, de un compuesto hidroxílico de la fórmula general II,

10.



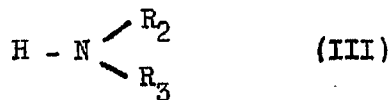
15.

en la que

R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> tienen la significación arriba indicada,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III,

20.



en la que

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación arriba indicada,



- o con un compuesto metálico de un derivado N-acílico de una alquilamina inferior, y en caso deseado el producto racional se somete a una hidrólisis para desdoblar un radical acílico enlazado a lo sumo en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I con el grupo imino como miembro del anillo se trata con un óxido alquilénico inferior, con un monoéster capaz de reacción de un alcandiol inferior o con un éster capaz de reacción de un alcancioxialcohol inferior, y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I con un grupo hidroxialquilimino inferior como miembro del anillo se acila con un grupo alcancioxialquilimino inferior para llegar a uno de tales compuestos y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal.
- 5.
  - 10.
  - 15.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxepina.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 20.

28 JUN 1965

Madrid, a  
 p. a. **JAIME ISERN**  
 P. P. *Quero*