

324363

en la cual Ph significa un resto o-fenilénico, Ph' un resto fenílico, R₁ un resto hidrocarburo de carácter alifático y R₂ un átomo de hidrógeno ó un resto de alquilo inferior.

5. Los restos Ph y Ph' ser insustituídos o estar sustituídos una o varias veces. Como sustituyentes entran aquí especialmente en consideración los restos de alquilo inferior, los radicales alcoxi inferior, los átomos de halógeno o los radicales de trifluormetilo.
- 10.

El resto hidrocarburo de carácter alifático R₁ es ante todo un resto alquilo, un resto alqueno, un resto cicloalquilo o un resto fenilalquilo.

- Restos fenilalquilo son especialmente los restos de fenil-alquilo inferior, tales como los restos 1- ó 2-feniletilo o bencilo. En estos restos de fenilalquilo pueden estar los restos fenilo sin sustituir o estar sustituídos por ej. como arriba indicado para los restos Ph y Ph',
- 15.

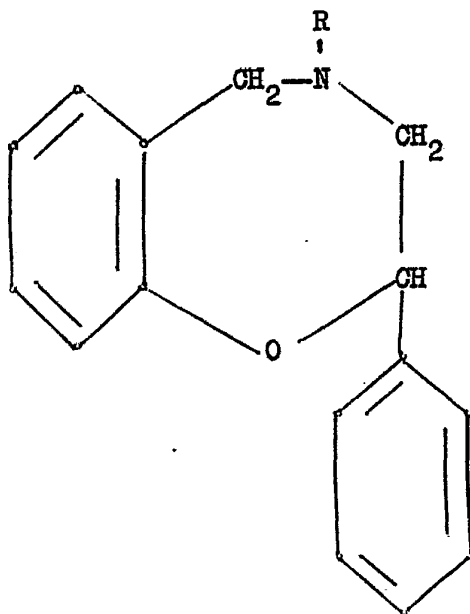
- Restos de cicloalquilo son especialmente los restos de ciclopentilo o ciclohexilo, que también pueden estar sustituídos por radicales de
- 20.

alquilo inferior.

Restos de alqueno son por ej. restos de alqueno inferior, tal como los restos de alilo o metalilo.

5. Restos alquílicos son preferentemente los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, propilo o isopropilo, o los restos butilo, pentilo, hexilo o heptilo, rectos o ramificados, ligados en posición arbitraria.
10. Restos de alcoxi inferior son ante todo los radicales metoxi, etoxi, propoxi o butoxi y como átomos de halógeno son de mencionar por ej. los átomos de fluor, cloro o bromo.
15. Las nuevas benzoxacepinas poseen valiosas propiedades farmacológicas, ante todo un pronunciado efecto sobre el sistema nervioso central. Así muestran en el ensayo con animales, por ej. en las ratas de algodón y en los monos, un efecto inhibitor de la agresión. Además son capaces, por ej. en la rata, de prolongar la duración de la narcosis con barbituratos, Poseen también un efecto analgético. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medios psicotrópicos y como analgéticos. Asimismo se pueden emplear como productos intermedios por ej. para la obtención
20. de compuestos farmacológicamente activos.
- 25.

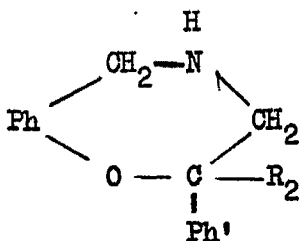
Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula



- en la cual R significa un resto alquílico con 2-4 átomos de carbono, tal como un resto etilo, propilo ó butilo, y especialmente la 2-fenil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina así como la 2-fenil-4-(n-butyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina.
- 5.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos conocidos.

Preferentemente se procede introduciendo en una tetrahydrobenzoxacepina de fórmula



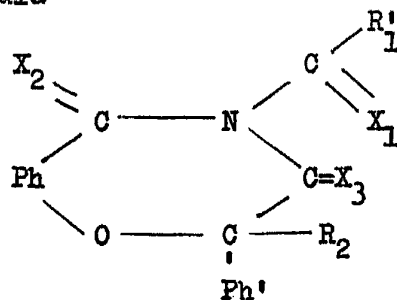
10. en la cual Ph, Ph' y R₂ tienen el significado de arriba, en la posición 4 el resto R₁ definido al principio.

La introducción del resto R₁ se efectúa

- túa en la forma usual, por ej. mediante reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1OH o mediante alquilización, es decir, mediante reacción con un compuesto oxo que por reducción dé el alcohol R_1OH y reducción simultánea o ulterior del producto de condensación así obtenido.

5. Esteres capaces de reacción son ante todo los ésteres con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, por ej. con hidrácidos halogenados, por ej. el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, el ácido sulfúrico o los ácidos sulfónicos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido p-bromobenzenosulfónico o el ácido bencenosulfónico. Como medio de reducción entra especialmente en consideración el hidrógeno catalíticamente activado, tal como el hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de níquel o de paladio, ó ácido fórmico.

10. Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que en un compuesto de fórmula



en la cual uno de los restos X_1 , X_2 y X_3 significa un resto oxo, un segundo de los restos mencionados un radical oxo o dos átomos de hidrógeno, y el tercero dos átomos de hidrógeno, $R_1'-CH_2-$ tiene el mismo significado como R_1 y Ph, Ph', R_1 y R_2 tienen los significados indicados, se reducen los radicales oxo existentes.

5.

La reducción se efectúa en la forma usual. Preferentemente se reduce con hidruro de litio-aluminio o electrolíticamente.

10.

En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de los productos finales, modificar los sustituyentes. Así se pueden, por ejemplo, los restos de hidrocarburo insaturados de carácter alifático transformar en restos de hidrocarburo saturados, tal como por ej. los restos de alqueno en restos de alquilo.

15.

Esto se puede realizar especialmente mediante reducción de la doble unión olefínica.

La reducción se efectúa en la forma usual, preferentemente mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, tales como catalizadores de níquel, platino o paladio.

20.

Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma asimilada incluida dentro de la invención de sus sales.

25.

Las sales de los productos finales se pueden transformar en forma en sí conocida por ej. con alcalis o intercambiadores de iones, en las bases libres.

30.

De estas últimas se pueden obtener sales mediante

324363

-7-

- reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la obtención de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados como ejemplos: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleíco, hidroximaleíco o pirúvico, el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico, el ácido halogenobenzenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina.

- Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ej. los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en las sales, separando éstas y de las sales liberando nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en su forma libre y en forma de sus sales se ha de entender en lo anterior y a continuación bajo bases libres según sentido y finalidad, en caso dado, también las sales correspondientes.

- La invención se refiere también a aque-

llas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o en las cuales los componentes de la reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales.

5. Para la reacción según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba indicados.

10. Los materiales de partida son conocidos, o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos conocidos.

15. Los compuestos insustituídos en la posición 4, empleados como materiales de partida, se pueden obtener por ej. mediante correspondiente modificación del procedimiento descrito, por ej. partiendo de compuestos en los cuales R_1 significa un átomo de hidrógeno.

20. Los productos de partida racémicos o bien los productos finales se pueden, asimismo según métodos conocidos, por ej. como sigue, descomponer en los antípodas ópticos; las bases racémicas, disueltas en un disolvente inerte adecuado, se hacen reaccionar con un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ej. debido a sus distintas solubilidades, en los diasterómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas de las nuevas bases mediante reacción con me-

25.

30.

324363

-9-

- dios alcalinos. Acidos ópticamente activos especialmente usados son las formas L y D del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico o ácido quínico. La separación
5. se puede efectuar, por ejemplo, también recristalizando el racemato puro obtenido en un disolvente ópticamente activo. Ventajosamente se aísla el más activo de los dos antípodas.
- Los nuevos compuestos se pueden emplear
10. por ej. en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o en caso dado en forma de sus sales en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para
15. la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos,
20. goma, glicoles propilénicos, vaselina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o
25. contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica y tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.
30. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos

usuales.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ej. en una de las formas arriba mencionadas o en forma de pienso o de aditivos para los piensos. Aquí se emplean por ej. los alargadores o diluyentes o piensos usuales.

5.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

10.

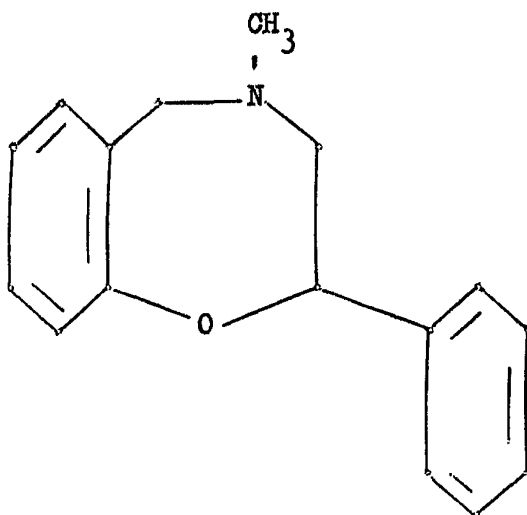
EJEMPLO 1 -

Se disuelven 22,5 g (0,1 Mol) de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina en 100 ml de ácido fórmico al 98% y después de agregar 10 g de formalina acuosa al 40% (0,125 Mol) se calienta el baño María hirviendo durante 5 horas. Después se evapora la solución en vacío al chorro de agua, el residuo se recoge en 200 ml de cloroformo y se extrae primeramente con 100 ml de solución 1N de sosa cáustica y después dos veces, cada una con 50 ml de agua. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El aceite residual dá, al destilar en alto vacío, la 2-fenil-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula

15.

20.

25.

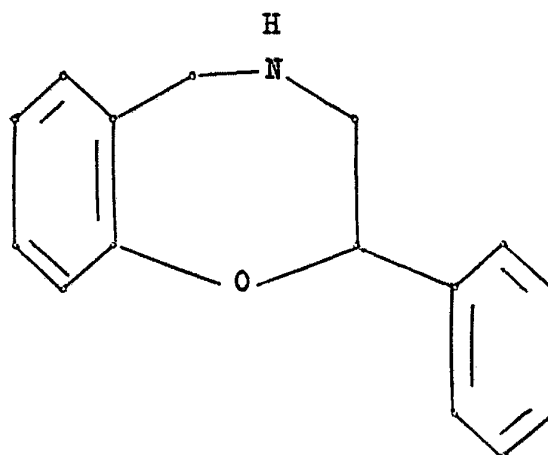


como aceite incoloro del p.e. 127-133^o/0,08 Torr.

La base dá con ácido maleico una sal cristalina: p.f. 165-167^o (en acetona).

5. La 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina empleada como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:
- Una solución de 108 g (0,427 Mol) de 2-fenil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina en 1,5 litros de tetrahidrofurano anhidro
10. se gotea agitando a una suspensión hirviendo de 39 h (1,0 Mol) de hidruro de litio-aluminio en 1 litro de tetrahidrofurano. A continuación se hierve la mezcla de reacción durante 10 horas bajo reflujo. Después de enfriar se agregan consecutivamente
15. 40 ml de agua, 40 ml de sosa cáustica al 15% y nuevamente 120 ml de agua y los componentes insolubles se filtran en vacío. El filtrado se evapora. El residuo se recoge en 600 ml de solución 1N de ácido clorhídrico y se extrae dos veces, cada una con

- 100 ml de benceno. La capa acuosa se mezcla con algo de carbón activo, se filtra a través de un filtro de pliegues y el filtrado claro se pone fuertemente alcalino mediante adición de sosa cáustica concentrada. Mediante extracción con cloroformo se obtiene un aceite viscoso, que en la destilación fraccionada en una columna de Vigreux-Hickman da la 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula



10. como aceite amarillo claro del p.e. 128-135^o/0,12 Torr, que al reposar cristaliza totalmente y muestra un punto de fusión de 79-81^o.

El hidrocloreuro funde, después de re-cristalizar en acetona a 235-237^o (bajo descomposición).

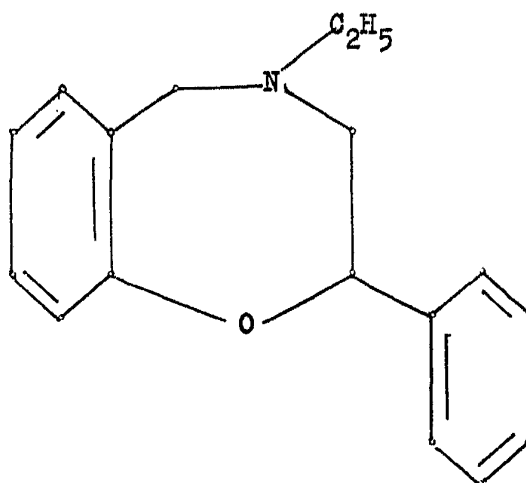
15. EJEMPLO 2 -

13,35 g (0,05 Mol) de 2-fenil-4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto y agitando se gotea a una suspensión hirviendo de 3,9 g (0,1

324363

-13-

- Mol) de hidruro de litio-aluminio en 200 ml de tetrahidrofurano. A continuación se hierve durante 10 horas bajo reflujo. Después de enfriar se agregan consecutivamente 4 ml de agua, 4 ml de sosa caústica al 15% y nuevamente 12 ml de agua y los componentes insolubles se filtran en vacío. El filtrado se evapora.
5. El residuo se recibe en 100 ml de solución 1N de ácido clorhídrico y se extrae dos veces, cada una con 30 ml de benceno. La capa acuosa se mezcla con algo de carbón activo, se filtra a través de un filtro de pliegues y el filtrado claro se pone fuertemente alcalino mediante adición de sosa caústica concentrada. Mediante extracción con cloroformo se obtiene un aceite viscoso, que en la destilación fraccionada en una columna de Vigreux-Hickmann da la 2-fenil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula
- 10.
- 15.



como aceite incoloro del p.e. 123-128° (0,05 Torr).

El maleato de la base dá, al recristalizar en acetona-éster acético, escamas incoloras

del p.f. 160-161°.

Neutralizando una solución acetónica de la base con ácido metanosulfónico se obtiene el metanosulfonato que, después de recristalizar en etanol-éter, funde a 154-155°.

La 2-fenil-4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina empleada como material de partida se puede obtener como sigue:

10. 11,25 g (0,05 Mol) de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina se calientan con 50 ml de anhídrido acético y 10 ml de piridina anhidro durante una hora al baño María. Después se evapora en vacío al chorro de agua se recibe el residuo en 150 ml de cloroformo y se extrae dos veces con 30 ml de solución 2N de ácido clorhídrico y después con 50 ml de agua. La solución clorofórmica se evapora después de secar sobre sulfato sódico anhidro, y el residuo se recristaliza en éter-éter de petróleo. Se obtiene así la 2-fenil-4-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina como cristales incoloros del p.f. 104-106°.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3 -

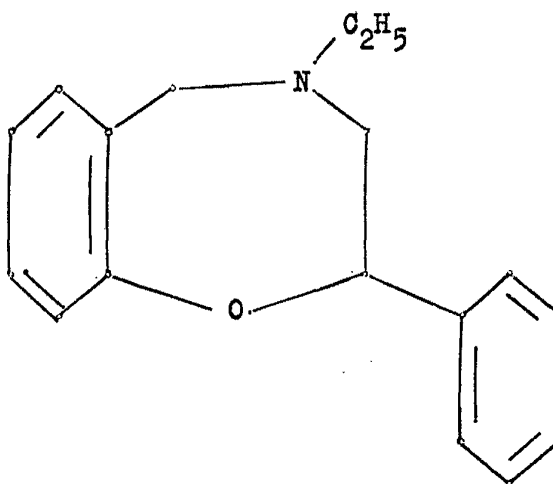
25. 8,0 g (0,035 Mol) de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina, 7,2 g (0,046 Mol) de yoduro etílico y 15 g de potasa anhidro pulverizada se agitan en 200 ml de acetona primeramente durante 4 horas a 25° y a continuación durante 10 horas a temperatura de ebullición. Se filtra en vacío, el filtrado se evapora y el residuo se recibe en una solución de 10 g de ácido metanosulfónico en 100 ml de agua. La solución se trata con
- 30.

324363

-15-

carbón activo, se filtra y después se pone alcalina con sosa cáustica. La extracción con cloroformo dá un producto aceitoso del que, por destilación, se obtiene la 2-fenil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula

5.

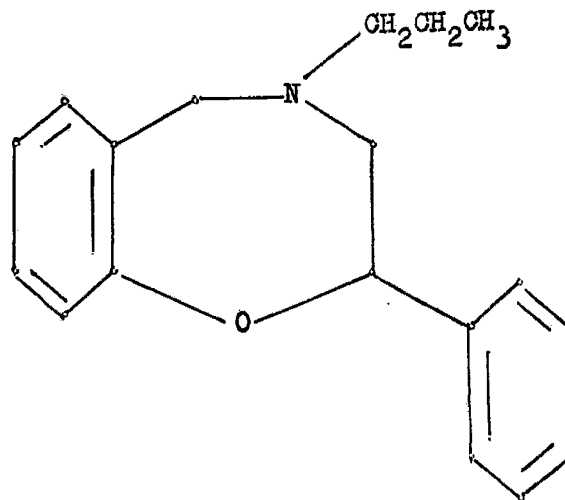


del p.e. 122-125°/0,05 Torr. El compuesto es idéntico al producto descrito en el ejemplo anterior.

EJEMPLO 4 -

10. 11,25 g (0,05 Mol) de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina, 20 g de potasa y 10 g (0,059 Mol) de yoduropropílico se hierven agitando fuertemente durante 15 horas en 200 ml de acetona. Se filtra en vacío, el filtrado se evapora y el residuo se recibe en una solución de 15 g de ácido metanosulfónico en 150 ml de agua.
15. La solución se trata con carbón activo, se filtra y después se pone alcalina con sosa cáustica. La extracción con cloroformo suministra un producto aceitoso del que, mediante destilación, se obtiene la 2-fenil-4-propil-2,3,4,5-tetrahidro-

-1,4-benzoxacepina de fórmula



como líquido viscoso incoloro del p.e. 133-140°/0,05 Torr.

5. El metanosulfonato cristaliza de etanol-éter en hojitas incoloras del p.f. 167-168°.

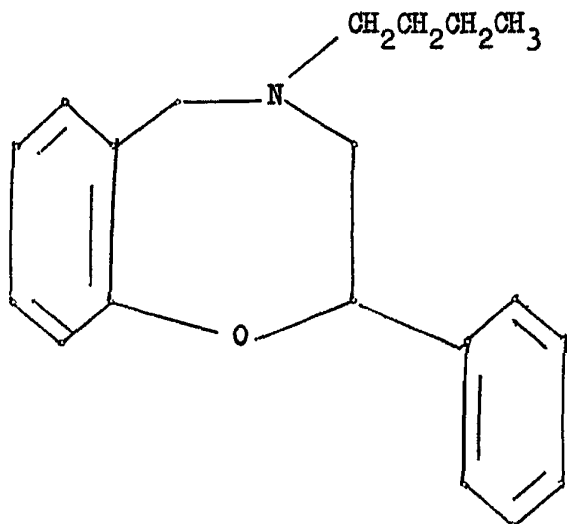
EJEMPLO 5 -

10. 10 g (0,0445 Mol) de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina, 10,7 g (0,058 Mol) de yoduro n-butílico y 19 g de potasa anhidro pulverizada se agitan en 250 ml de acetona primeramente durante 4 horas a 25° y a continuación durante 10 horas a temperatura de ebullición. Se filtra en vacío, el filtrado se evapora y el residuo se recibe en una solución de 13 g de ácido metanosulfónico
15. en 130 ml de agua. La solución se trata con carbón activo, se filtra y después se pone alcalina con sosa cáustica. La extracción con cloroformo suministra un producto aceitoso, del que por destilación

324363

-17-

se obtiene la 2-fenil-4-(n-butil)-2,3,4,5-tetrahidro-
-1,4-benzoxacepina de fórmula



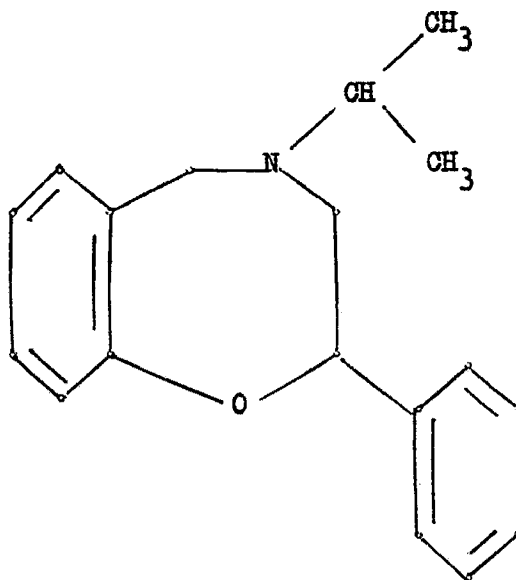
como aceite viscoso, amarillo, del p.e. 143-148°/
0,05 Torr.

5. El metanosulfonato funde a 129-131°.

EJEMPLO 6 -

- 11,25 g (0,05 Mol) de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina, 12,6 g (0,075 Mol) de yoduro isopropílico y 30 g de potasa finamente molturada se hierven en 250 ml de acetona durante 15 horas bajo agitación. Después de este período de tiempo solo se pueden demostrar cromatográficamente en capa delgada aún huellas de la amina de partida en la mezcla de reacción. Se filtra de las sales insolubles y el filtrado se evapora. El residuo se calienta con 50 ml de anhídrido acético durante una hora en el baño María. De esta manera se acetiliza

- la amina de partida aún sin propilizar. El anhídrido acético se evapora en vacío al chorro de agua, el residuo se disuelve en 200 ml de solución 0,5N de ácido clorhídrico, se extrae dos veces con 30 ml de benceno y la capa acuosa se agita entonces bien con un poco de carbón activo. Después de filtrar se pone fuertemente alcalino con sosa cáustica y la base se extrae con cloroformo. Se obtiene así la
5. 2-fenil-4-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula
- 10.



como aceite incoloro del p.e. 132-136^o/0,1 Torr.

Hidrocioruro: p.f. 190-191^o.

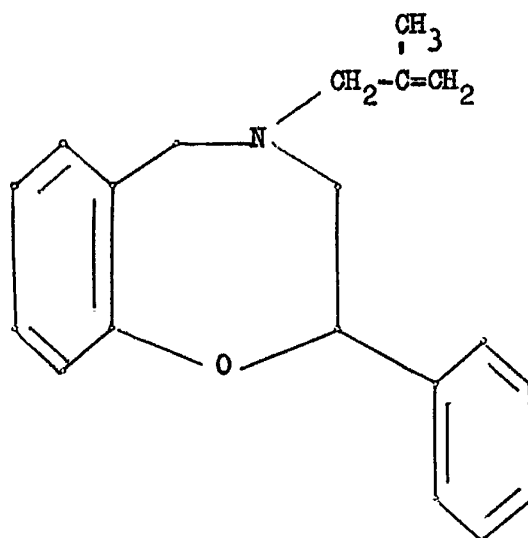
EJEMPLO 7 -

15. 7,0 g (0,031 Mol) de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina, 12,9 g de potasa, 0,3 g de yoduro potásico y 3,4 g (0,033 Mol) de cloruro metálico se hierven en 150 ml de acetona

324363

-19-

- durante 15 horas bajo agitación. Después de este período de tiempo solo se pueden demostrar cromatográficamente en capa delgada huellas del material de partida en la mezcla de reacción. Se filtra de las sales insolubles y el filtrado se evapora.
5. El residuo se calienta con 35 ml de anhídrido acético durante una hora al baño María. De esta manera se acetiliza la amina de partida sin metalizar. El anhídrido acético se evapora en vacío al chorro de agua, el residuo se disuelve en 140 ml de solución 0,5N de ácido clorhídrico, se extrae dos veces con 20 ml de benceno y después se agita bien la capa acuosa con un poco de carbón activo. Después de filtrar se pone fuertemente alcalino con sosa cáustica y la base se extrae con cloroformo. Se obtiene así la 2-fenil-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula
- 10.
- 15.



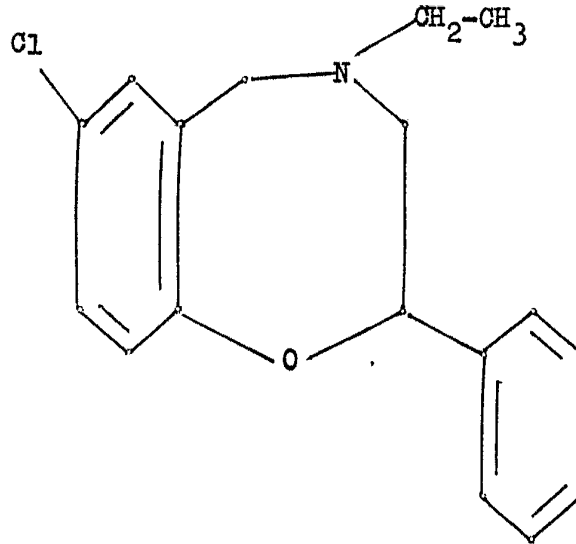
como aceite amarillento del p.e. 130-137°/0,04 Torr.

EJEMPLO 8 -

- 14,35 g (0,05 Mol) de 2-fenil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina se calientan con 50 ml de anhídrido del ácido acético durante una hora al baño María. Se evapora exactamente en vacío al chorro de agua y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución se agita con bicarbonato sódico acuoso hasta que no se presente ningún desarrollo de gas y después se lava neutro con agua. La 2-fenil-4-acetil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina en bruto, que queda después de secar sobre sulfato sódico y evaporar el cloroformo se disuelve en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto y gota a gota se vierte a una suspensión hirviendo de 4,0 g (0,1 Mol) de hidruro de litio-aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano. Se hierve entonces durante 18 horas bajo reflujo. A continuación se gotean a la mezcla de reacción, 4 ml de agua, 4 ml de sosa cáustica al 15% y nuevamente 4 ml de agua. Se filtra se recibe en 200 ml de cloroformo y se lava a fondo con agua. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y dá después de evaporar la 2-fenil-4-etil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula

324363

-21-

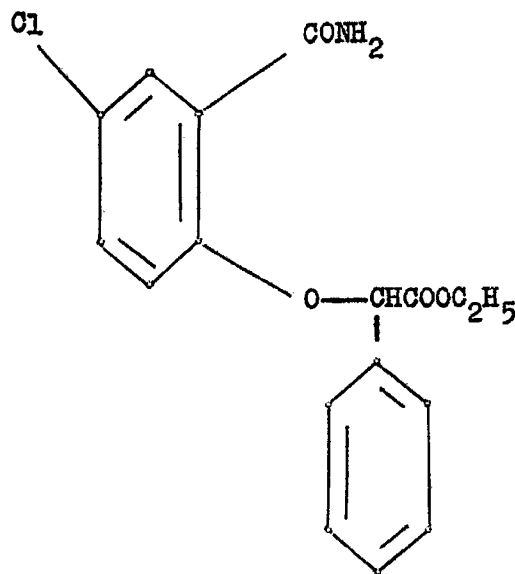


como aceite incoloro.

El hidrocioruro se puede obtener de la manera siguiente:

5. Se disuelve la base en cinco veces su cantidad de acetona caliente y se neutraliza mediante adición de una solución 2N de hidrógeno clorado en éster acético. Después se diluye con éter hasta que empiece a enturbiar. Al enfriar cristaliza el hidrocioruro en finos prismas del p.f. 223-225°.
10. La 2-fenil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina empleada como material de partida se puede obtener como sigue:
- 17,15 g (0,1 Mol) de amida del ácido 5-cloro-salicílico se disuelven en 250 ml de acetona
15. y con 18,2 g (0,115 Mol) de α -clorofenilacetato etílico, 42 g de potasa finamente molturada y 0,5 g de yoduro potásico se hierve durante 15 horas bajo agitación. Después de enfriar se filtra en vacío de

- los componentes inorgánicos, el filtrado se evapora y el residuo se recoge en 250 ml de cloroformo. La solución se agita cuatro veces, cada una con 100 ml de solución acuosa 1N de sosa cáustica y después dos veces, cada una con 50 ml de agua. La solución clorofórmica se seca entonces sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo cristalino (p.f. 135-140°) se digiere con 50 ml de éster acético, se agregan entonces 50 ml de éster de petróleo y después de algún tiempo se filtra en vacío. Se obtiene así el α -fenil- α -(2'-clorofenil-4'-clorofenoxi)-acetato etílico de fórmula
- 5.
- 10.



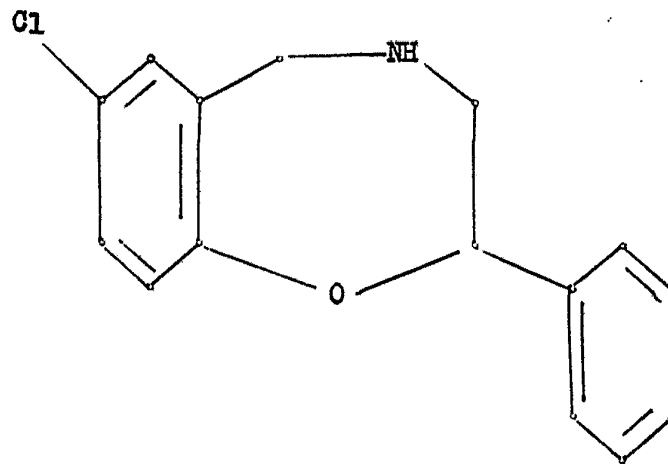
del p.f. 143-145°.

- 33,35 g (0,1 Mol) de este éster se disuelven en 100 ml de etanol y 250 ml de metanol y después de agregar 60 ml de solución acuosa 2N de sosa cáustica (0,12 Mol) se deja reposar durante 12 horas a 25°. Se diluye entonces con 400 ml de
- 15.

324363

-23-

- agua, durante lo cual la solución se mantiene clara. Al neutralizar con solución 5N de ácido clorhídrico cristaliza el ácido α -fenil- α -(2'-carbamil-4'-clorofenoxi)-acético. Se filtra en vacío y el material filtrado se lava bien con agua. El ácido funde a 206-208°.
5. 30,55 g (0,1 Mol) de este ácido se calientan con 110 ml de clorobenceno y 16 ml de cloruro acético en el baño de aceite (temperatura del baño 120°). Al enfriar cristaliza la 2-fenil-3,5-dioxo-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-benzoxacepina. Se filtra en vacío y se lava bien con éter-éter de petróleo (1:1). Después de recristalizar en éster acético funde el producto a 173-174°.
10. A una suspensión hirviendo de 15 g (0,38 Mol) de hidruro de litio-aluminio en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto se gotean 50 g (0,18 Mol) de 2-fenil-3,5-dioxo-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina disueltos en 500 ml de tetrahidrofurano. A continuación se hierve durante otras 18 horas bajo reflujo. Después de enfriar se agregan consecutivamente 15 ml de agua, 15 ml de sosa caústica al 15% y nuevamente 15 ml de agua. Se filtra entonces en vacío de la parte insoluble y el filtrado se evapora. El residuo se recoge en 200 ml de cloroformo y se agita a fondo con agua. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La 2-fenil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina, que queda como aceite viscoso incoloro de fórmula
- 20.
- 25.



se disuelve en 150 ml de acetona y se neutraliza con una solución 2N de hidrógeno clorado en éster acético. El hidrocloruro cristaliza aquí en agujas incoloras del p.f. 230-233°.

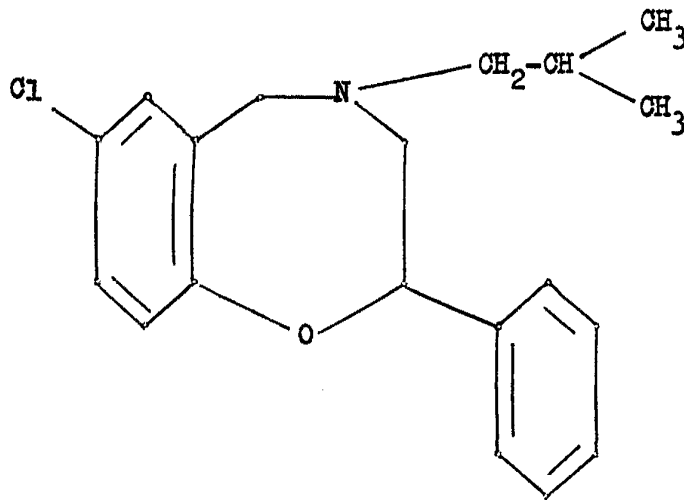
5. EJEMPLO 9 -

13,0 g (0,05 Mol) de 2-fenil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina se disuelven en 150 ml de acetona y después se mezcla con 20 g de potasa finamente molturada y 0,3 g de yoduro potásico. Agitando fuertemente se gotean 7,5 g (0,055 Mol) de bromuro isobutílico. Se deja reaccionar durante 10 horas a temperatura ambiente y se hierve a continuación aún durante 5 horas bajo reflujo. Después se filtra en vacío del material inorgánico y el filtrado se evapora. El residuo se agita con una solución de 5 g de ácido metanosulfónico en 200 ml de agua. El poco material sin disolver se retira mediante tratamiento con carbón activo y ulterior filtración. El filtrado claro se

324363

-25-

pone alcalino con sosa cáustica y la base libre se extrae con cloruro metilénico. La 2-fenil-4-isobutil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina de fórmula



5. es un aceite altamente viscoso, casi incoloro, que en la destilación muestra un punto de ebullición de 140-144^o/0,06 Torr. El hidrocloreuro funde, después de la recristalización en acetona, a 211-213^o.

EJEMPLO 10 -

10. Tabletetas conteniendo 50 mg de hidrocloreuro de la 2-fenil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina se pueden obtener en la siguiente composición:

Por tableta

15.	Hidrocloreuro de la 2-fenil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina	50 mg
	Fécula de trigo	40 mg
	Lactosa	70 mg
	Acido silícico coloidal	10 mg

Fécula de maranta	19 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	<hr/>
	200 mg

5. Preparación:

El hidrocloreuro de la 2-fenil-4-etil-
-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxacepina se mezcla
con una parte de la fécula de maiz, con la lacto-
sa y con el ácido silícico coloidal y la mezcla
se pasa a través de un tamiz. El resto de la fécu-
la de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de
agua en el baño María y la mezcla en polvo se ama-
sa con este engrudo hasta que se haya formado una
masa ligeramente plástica.

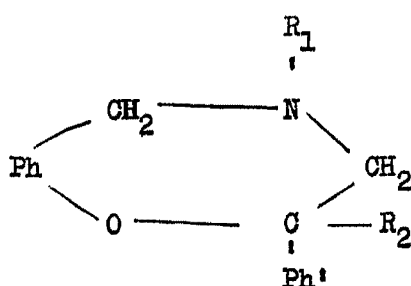
15. La masa plástica se pasa a través de
un tamiz de aprox. 3 mm de ancho de malla se seca
y el granulado secado se pasa nuevamente a través
de un tamiz. Después se agregan y mezclan la fécu-
la de maranta, el talco y el estearato de magnesio
y la mezcla se prensa a tabletas de 200 mg de pe-
so.

N O T A

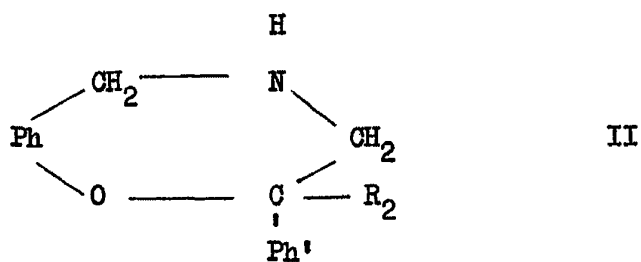
25. Descrita suficientemente la naturaleza
del invento, así como la manera de realizarlo en
la práctica, debe hacerse constar que las disposi-
ciones anteriormente indicadas son susceptibles de
modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
principio fundamental, siendo lo que constituye la
esencia del referido invento y por lo que se solici-

ta Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA BENZOXACEPINA"; caracterizándose por lo siguiente:

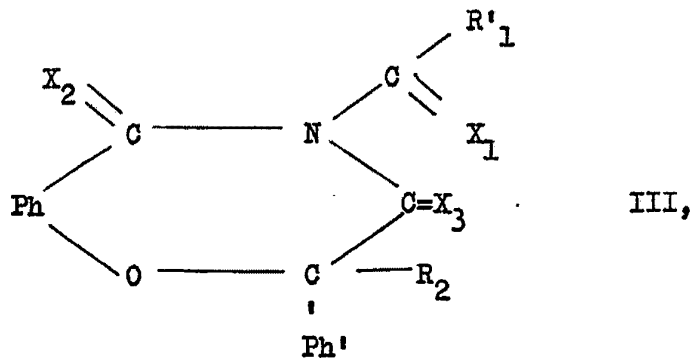
5. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de la benzoxacepina de fórmula



10. en la cual Ph significa un resto *o*-fenílico, en caso dado sustituido, Ph' un resto fenílico, en caso dado sustituido, R₁ un resto hidrocarburo de carácter alifático y R₂ un átomo de hidrógeno o un resto de alquilo inferior, caracterizado porque en una tetrahydrobenzoxacepina de fórmula general



en la cual Ph, Ph' y R₂ tienen el significado de arriba, en la posición 4 se introduce el resto R₁ arriba definido, o en un compuesto de fórmula



5. en la cual uno de los restos X_1 , X_2 y X_3 significa un radical oxo, un segundo de los restos mencionados un radical oxo o dos átomos de hidrógeno y el tercero dos átomos de hidrógeno, R'_1-CH_2- tiene el mismo significado como R_1 y Ph, Ph' , R_1 y R_2 tienen el significado indicado, los radicales oxo existentes se reducen.

10. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la introducción del resto R_1 se efectúa mediante reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1OH .

3ª - Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplean halogenuros.

15. 4ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 2ª y 3ª, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplean cloruro o bromuros.

20. 5ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la introducción resto R_1 se efectúa mediante reacción con un compuesto oxo que dé por reducción el alcohol R_1OH o ulterior ...

324363

-29-

reducción del producto de condensación así obtenido.

5. 6ª - Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque la reducción con hidrógeno se efectúa en presencia de un catalizador de hidrogenación.
- 7ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 3ª y 4ª, caracterizado porque como catalizador de hidrogenación se emplea un catalizador de níquel o de paladio.
10. 8ª - Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque como medio de reducción se emplea ácido fórmico.
- 9ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula III se reduce con hidruro de litio-aluminio.
15. 10ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula III se reduce electrolíticamente.
- 11ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque los restos insaturados en los compuestos obtenidos se transforman en restos saturados.
20. 12ª - Procedimiento según la reivindicación 11ª, caracterizado porque los restos alquénicos en los compuestos obtenidos se reducen a restos alquílicos.
25. 13ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan
- 30.

324363

-30-

las etapas del procedimiento que faltan, o porque los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o porque los componentes de reacción se emplean en caso dado en forma de sus sales.

5. 14^a - Procedimiento para la obtención de derivados de la benzoxacepina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 MAR 1954

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz