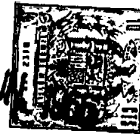


328271

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case CIN 6/1+2/E.

328271 22 JUN 1954



## Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de derivados de la oxacepina".

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a la obtención de derivados de la oxacepina, que responden a la denominación general 10-aminoalquil-11-X-10, 11-dihidrodi-benzo**[b,f]** **[1,4]**oxacepinas, en la que X significa 2 átomos de hidrógeno o un radical oxo, y el radical amino

5.

328271 - 2 -



está separado del átomo de nitrógeno del anillo por lo menos por 2 átomos de carbono, y que en por lo menos uno de los anillos de benceno contienen un radical nitró.

5. Un resto alquilénico que una el radical amino con el átomo de nitrógeno del anillo dibenzo  $\overline{b, f}$   $\overline{1, 4}$  oxacepínico es especialmente un radical alquileno inferior con máximo 7, preferentemente 2-4 átomos de carbono; restos de alquileno inferior adecuados, de esta clase, son por ejemplo los radicales 1,2-etileno, 1-metil-1,2-etileno, 2-metil-1,2-etileno-1,3-propileno, 2-metil-1,3-propileno, 1,3- ó 1,4-butileno, así como los radicales 1,5-pentileno o 1,6-hexileno.
10. El radical amino de un resto alifático amino-sustituido puede estar sin sustituir, pero en primer lugar sustituido, y representa, por lo tanto, especialmente un radical amino terciario o un radical amino secundario. Sustituyentes de un radical amino sustituido son los restos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifático, aromáticos o aralifáticos, que pueden contener
15. posteriores sustituyentes. Tales radicales son, en primer lugar, los radicales de alquilo, especialmente de alquilo inferior, por ejemplo los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo o n-heptilo, así como los radicales alquenilo, especialmente de alquenilo inferior, por
20. ejemplo los radicales alilo o metalilo, pero también radicales cicloalcoxi, preferentemente con 3-8, especialmente 5-7 átomos de carbono de anillo, por ejemplo
25. radicales ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; ra-
- 30.

32827A1

- 3 -



- dicales de cicloalquilo-alquilo inferior, preferente-  
mente con 3-8, especialmente 5-7 átomos de carbono de  
anillo, por ejemplo radicales de ciclopentilmetilo,  
ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo o cicloheptilmetilo,
5. restos de fenilo o restos de fenil-alquilo inferior,  
por ejemplo los restos bencilo, 1-feniletilo ó 2-fenil-  
etilo. Estos radicales pueden contener sustituyentes  
adicionales, tales como radicales alquilo inferior, hi-  
droxi, hidroxí eterado, tal como alcoxi inferior, tri-  
fluorometilo, nitro, amino, o radicales hidroxí esterifi-  
cados, así como átomos de halógeno, por ejemplo meti-  
lo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo- metoxi,  
etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, metilamino,  
dimetilamino, dietilamino alilamino, piperidino, morfo-  
lino o 4-alquilo inferior-piperacino, o átomos de fluor,  
15. cloro o bromo.

- En los radicales amino terciarios se pueden reu-  
nir los dos sustituyentes y representar un resto biva-  
lente que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un  
radical alquilenimino con 3-8, preferentemente 5-7 miem-  
bros de anillo, por ejemplo un radical pirrolidino, pi-  
peridino, 2-metil-piperidino, 3-etil-piperidino, hexa-  
hidroacepino ó octahidroazopino, un radical azaalquilen-  
imino con 6-8, preferentemente 6 miembros de anillo y  
especialmente un átomo de nitrógeno aza sustituido, por  
ejemplo un radical 4-metil-piperacino, 4- $\beta$ -hidroxí-etil-  
-piperacino, 4-fenil-piperacino, 4-carboetoxi-piperacino,  
4-metil-N,N-(3-aza-1,6-hexilen)-imino ó 5-metil-N,N-(4-  
-aza-1,7-heptilen)-imino, un radical oxa- ó tialquile-  
noimino con, preferentemente, 6 miembros de anillo, por  
20.  
25.  
30.

328271 - 4 -



ejemplo un radical morfolino o tiamorfolino.

- Además, uno de los sustituyentes de un radical amino sustituido puede significar un resto hidrocarburo bivalente, especialmente un resto alquileno, que con
5. tenga preferentemente 2-5 átomos de carbono, que esté unido con un átomo de nitrógeno del resto alquílico que lleva el radical amino. Tales radicales son por ejemplo los radicales 1-metilo-ó 1-etilo-3-pirrolidino, -3-piperidino ó -4-piperidino, que pueden estar unidos directamente o a través de un resto alquilénico, tal como el
10. radical metileno o 1,2-etileno, con el átomo de nitrógeno del anillo de la 10,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,f}$   $\overline{1,4}$ oxacepina.

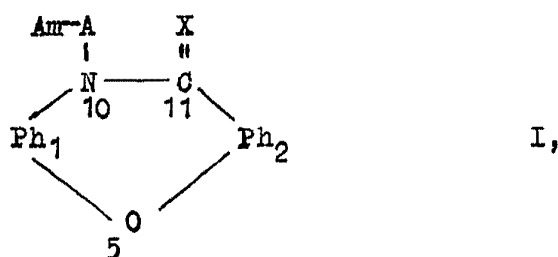
- El radical X en la posición 11 del anillo 10,11-
15. dihidro-dibenzo $\overline{b,f}$   $\overline{1,4}$ oxacepínico es preferentemente un radical oxo.

- Los compuestos de la presente invención contienen en los anillos benzoicos del sistema de anillo tricíclico de la 10,11-dihidro-dibenzo $\overline{b,f}$   $\overline{1,4}$ oxacepina
20. preferentemente uno, pero también dos o más radicales nitro, que pueden asumir cualquier posición, preferentemente la posición 2 y/o 7, pero también la posición 3. Además de nitro contienen los anillos aromáticos, en caso dado, uno, dos o varios ulteriores sustituyentes
25. iguales o distintos, tales como radicales de alquilo inferior, hidroxil eterado, por ejemplo alcoxi inferior, trifluorometilo o hidroxil esterificado, por ejemplo átomos de halógeno, así como los sustituyentes arriba indicados. Pero también pueden contener radicales de acilo,
30. tal como alcancil inferior, por ejemplo acetilo,



- propionilo o butirilo, así como radicales amino, en caso dado sustituidos, por ejemplo mono- o disustituidos, pudiendo ser los sustituyentes de los radicales amino en primer lugar radicales alifáticos, tales como radicales alquilo, especialmente alquilo inferior.
- 5.

Los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, las 10,11-dihidro-dibenzo[b,f] [1,4]oxacepinas de fórmula



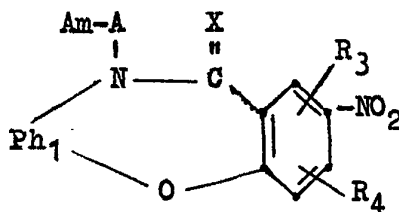
10. en la cual Am significa un radical amino, A un resto alquilénico que separa el radical Am del átomo de nitrógeno del anillo por lo menos por 2 átomos de carbono, y X 2 átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno, y por lo menos uno de los radicales 1,2-fenileno Ph<sub>1</sub> y Ph<sub>2</sub> está sustituido por un radical nitro. Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas y se pueden emplear en forma correspondiente. Así muestran, además de un efecto anti-acetilcolínico, anti-serotínico y anti-histamínico, así como propiedades antiinflamatorias y anestésico local, en primer lugar efectos anti-depresivos que se pudieron demostrar en base de ensayos con animales, por ejemplo en ratones y monos, así como otras propiedades psicofarmacológicas. Así muestran por ejemplo un efecto re-
- 15.
- 20.

328271-6 -

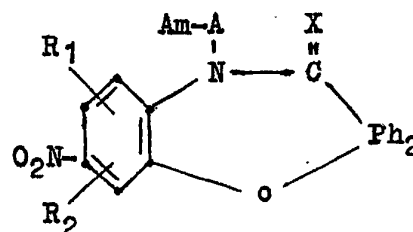


5. versible sobre la hipotermia provocada por la reser-  
pina y ptosis y/o potencian el efecto de la 3,4-dihid-  
droxi-fenilalanina en los ratones tratados con un in-  
hibidor de monoaminoxidasis. Los compuestos se pueden  
emplear por lo tanto, en primer lugar, como medios an-  
tidepressivos para el tratamiento de estados de depresi-  
ón así como también como antihistamínicos. Efectos  
antidepressivos se pueden lograr con dosis diarias de  
administración oral o parenteral de aproximadamente  
10. 0,05 g hasta aproximadamente 0,2 g de estos compuestos.  
Además pueden emplearse como productos intermedios pa-  
ra la obtención de otros compuestos de aplicación far-  
macéutica.

15. La invención se refiere en primer lugar a los  
compuestos de las fórmulas Ia y Ib



Ia



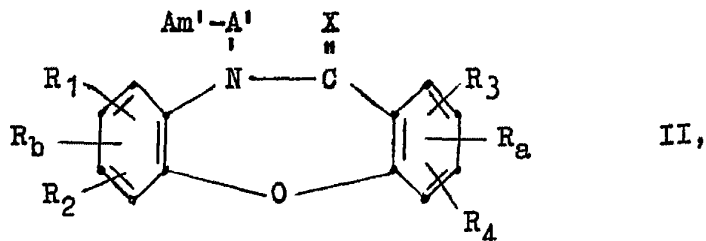
y,

Ib

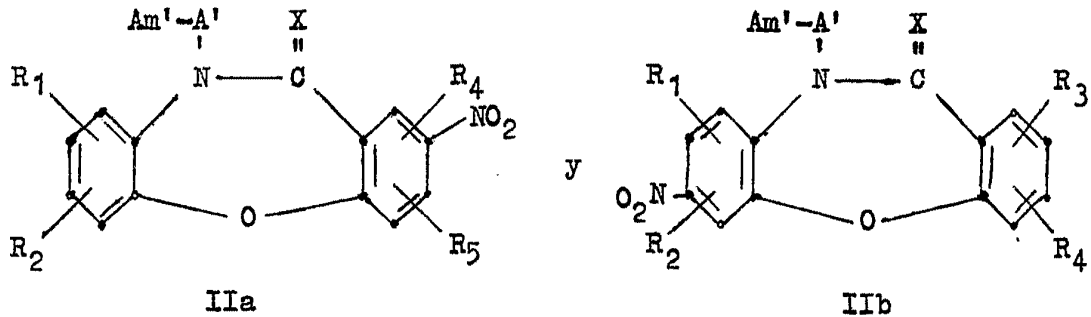
20. en las cuales Am, A y X tienen el significado arriba  
indicado, cada uno de los restos Ph<sub>1</sub> y Ph<sub>2</sub> representan  
un radical 1,2-fenileno, en caso dado sustituido como  
arriba indicado, y cada uno de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>  
y R<sub>4</sub> hidrógeno, un alquilo inferior, alcoxi inferior,  
trifluormetilo, nitro o un radical amino o un átomo de  
halógeno.



Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula II

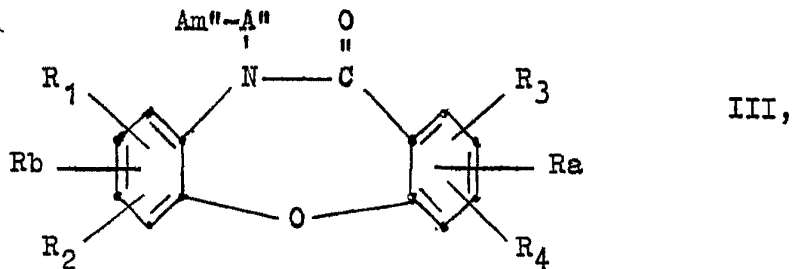


5. en la cual uno de los radicales  $R_a$  y  $R_b$  significa un radical nitro y el otro un radical nitro o un átomo de hidrógeno,  $Am'$  un radical amino terciario, especialmente un radical di-alquilo inferior-amino, un radical alquilenimino, en el cual el alquileno contienen 4-6 átomos de carbono de cadena, un radical piperacino, tal como un radical 4-alquilo inferior-piperacino, un radical morfolino o un radical tiamorfolino, pero también un radical amino secundario, especialmente un radical alquilo inferior-amino,  $A'$  un resto alquileno inferior que separa  $Am'$  por lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno del anillo 1,4-oxacepínico, cada uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado arriba indicado y  $X$  es, en primer lugar, un átomo de oxígeno, pero también puede significar dos átomos de hidrógeno. Los compuestos de esta clase con aquellos de las fórmulas IIa y IIb
- 10.
- 15.



en las cuales Am', A', X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado arriba indicado.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula III



5. en la cual Ra, Rb, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado arriba indicado, siendo R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en primer lugar átomos de hidrógeno, Am'' un radical di-alquilo inferior-amino, un radical alquilénimino con 4-6 átomos de carbono en la cadena alquilénica, un radical 4-alquilo inferior-piperacino o un radical morfolino, pero también puede significar un radical alquilo inferior-amino y A'' un resto de alquileo inferior que separa Am'' del átomo de nitrógeno del anillo por lo menos por 2, especialmente 2-3 átomos de carbono del átomo
- 10.



328271

- 10 -



5. en un resto aminoalquilo en el cual el radical amino está separado del átomo de nitrógeno del anillo por lo menos por 2 átomos de carbono, ó b) cerrando el anillo de un o-N(aminoalquil)-N-X<sub>0</sub>-amino-o'-X<sub>0</sub><sup>a</sup>-dife-  
niléter, en el cual los dos radicales amino están se-  
parados por lo menos por 2 átomos de carbono y por lo  
menos uno de los restos fenlicos contiene un radical  
nitro, y en el cual X<sub>0</sub> significa un átomo de hidróge-  
no o un radical acilo y X<sub>0</sub><sup>a</sup> representa un sustituyen-  
te que, bajo las condiciones del cierre de anillo, for-  
ma el radical de fórmula -C(=X)-, y, si se desea, un  
radical amino alquilo contenido en un compuesto obte-  
nido se transforma en otro radical aminoalquilo.

10. El radical R<sub>0</sub> representa en primer lugar un át-  
15. tomo de hidrógeno, pero puede significar también un  
resto hidroxialquilo esterificado capaz de reacción,  
o un radical R<sup>0</sup>-aminoalquilo, en el cual el radical  
R<sup>0</sup> representa un resto dissociable, y se transforma,  
en forma en si conocida, en el radical amino-alquilo  
deseado. Así se puede reaccionar un material de par-  
20. tida, en el cual R<sub>0</sub> representa un átomo de hidrógeno,  
o una sal adecuada, especialmente una sal alcalina,  
tal como una sal de litio, sodio o potasio del mismo  
(que se puede formar por ejemplo mediante tratamiento  
25. con un medio formador de sal, tal como un metal alcali-  
lino, o un hidruro, amida, alcoxiado o hidróxido de me-  
tal alcalino o un compuesto orgánico de metal alcali-  
no antes o durante la reacción, esto último por ejem-  
plo efectuando ésta en presencia de un medio formador  
30. de sal, por ejemplo de un carbonato de metal alcalino)



- con un éster capaz de reacción de un aminoalcohol o una sal de adición de ácido del mismo. Esteres capaces de reacción son aquéllos de hidrácidos halogenados por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, tal como el ácido metanosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-bromobenceno-sulfónico o 3-nitrobencenosulfónico, o ácido carbónico o especialmente con derivados del mismo, tales como ácidos alquilo inferior o halurocarbónico. Aquí se pueden formar
5. los ésteres capaces de reacción in situ, especialmente aquellos con derivados de ácido carbónico, por ejemplo mediante reacción de un aminoalcohol, en primer lugar de un aminoalcohol terciario, con un derivado ácido carbónico adecuado, tal como un dihaluro de ácido carbónico, por ejemplo fosgeno, en presencia de una 11-X-10, 11-dihidro-dibenzo**[b,f]** **[1,4]**oxacepina insustituida en 10. También se puede efectuar una de estas reacciones escalonadamente y/o invertir la secuencia; por ejemplo se puede primeramente reaccionar la 11-X-10, 11-dihidro-dibenzo**[b,f]** **[1,4]**oxacepina insustituida en 10 con un derivado de ácido carbónico, tal como fosgeno, y agregar entonces el aminoalcohol. Como producto intermedio se puede formar en una reacción de éstas un compuesto 10-R<sub>0</sub>-11-X-10, 11-dihidro-dibenzo**[b,f]** **[1,4]**oxacepina, en el cual R<sub>0</sub> significa un resto de aminoalcoxi carbonilo; se puede aislar y emplear independientemente como material de partida, del cual, preferentemente después de transformar una sal obtenida en la formación de un producto intermedio de estos en la base libre, se
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. puede disociar dióxido de carbono bajo las condiciones

328271  
- 12 -



5. de reacción, en primer lugar sin embargo mediante calentamiento por ejemplo a temperaturas de aproximadamente  $150^{\circ}$  hasta aproximadamente  $220^{\circ}$ , especialmente de aproximadamente  $150^{\circ}$  hasta aproximadamente  $180^{\circ}$ , con lo que se obtiene el compuesto 10-aminoalquílico deseado.

10. Esteres capaces de reacción preferentes de los aminoalcanoles son los amino-alquil-haluros, especialmente los aminoalquilterciario-haluros, tales como los cloruros y bromuros, o las sales de adición de ácido de los mismos.

15. Un radical hidroxialquilo esterificado, capaz de reacción,  $R_0$  es en primer lugar un radical halógeno-alquilo, por ejemplo un radical cloro- o bromo-alquilo, o un radical orgánico sulfónilo-alquilo. Este se transforma mediante tratamiento con amoníaco o un medio cedor de amoníaco, tal como hexametenotetramina, o amida de metal, por ejemplo amida sódica, en primer lugar sin embargo con una amina, como máximo secundaria,

20. en el radical aminoalquilo deseado. Un resto dissociable  $R^{\circ}$  en un radical  $R^{\circ}$ -aminoalquílico  $R_0$  es, en primer lugar, un radical acilo, especialmente un radical acilo hidrolíticamente dissociable. Este último representa especialmente el resto acílico de un ácido carbónico mono-esterificado, tal como un resto carbo-alcoxi inferior,

25. por ejemplo el resto carbometoxi, carboetoxi o carbo-butilo terc.-oxi, o un resto de carbo-2,2,2-tricloroetoxi, así como el resto acílico de un ácido carboxílico tal como del ácido fórmico, o de un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como el ácido acético o propiónico. La

30.



- unión acilamínica en un radical aminoalquilo  $R_0$  se disocia preferentemente en forma hidrolítica, especialmente en presencia de ácidos minerales acuosos o de bases acuosas; un radical carbo-butilo terc.-oxi se puede disociar por ejemplo también mediante tratamiento con ácido trifluoracético, un radical carbo-2,2,2-tricloroetoxi amínico en forma reductiva, por ejemplo mediante una sal del cromo II, por ejemplo con acetato crómico II. Otro resto  $R^0$  es por ejemplo un radical ciano, que se puede disociar hidrolíticamente, preferentemente en presencia de un ácido mineral acuoso. La última modificación del procedimiento para la obtención de los compuestos de la presente invención es adecuada para la obtención de los compuestos de la presente invención es adecuada para la obtención de compuestos con sustituyentes aminoalquílicos N-insustituídos o en primer lugar N-mono-sustituídos.
- Un radical  $X_0$  significa en primer lugar un átomo de hidrógeno, pero también puede significar el resto acílico, especialmente de un ácido carboxílico orgánico, tal como el resto benzofílico o el resto acetílico, mientras  $X_0^a$  significa un radical carboxilo libre o preferentemente funcionalmente modificada, tal como un radical carboxilo esterificado, por ejemplo un radical carbo-alcoxi inferior, tal como un radical carbometoxi o carboetoxi, así como halogenocarbonilo, por ejemplo un radical cloro carbonílico. El cierre del anillo de un material de partida con un radical de estos, que se efectúa bajo disociación de agua o bien de un alcohol, de un ácido o de un éster, en lo cual el radical  $X_0^a$  suministra bajo las condiciones de reacción el radical carbonilo en el mate-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. rial final, se puede efectuar según métodos en si conocidos, por ejemplo mediante calentamiento, preferentemente en presencia de un medio de condensación alcalino, tal como por ejemplo de carbonato, hidróxido, amida hidruro o alcoxido inferior de metal alcalino o alcalino térreo, o de un compuesto de metal alcalino orgánico, tal como fenil sódico, preferentemente en presencia de un diluyente.

10. Un radical  $X_0^a$ , que se puede transformar en un radical metileno, es por ejemplo un radical hidroximetilo esterificado en forma capaz de reacción, especialmente un radical halogenometilo, por ejemplo clorometilo. El cierre de anillo de un material de partida que contiene uno de estos radicales  $X_0^a$  se realiza por ejemplo  
15. mediante tratamiento con un medio de condensación básico.

Los procedimientos de arriba se pueden realizar en presencia o bajo ausencia de diluyentes, a temperatura ambiente, bajo enfriamiento o calentamiento, bajo presión atmosférica a presión más elevada, y/o en atmósfera  
20. de un gas inerte.

La transformación de un sustituyente aminoalquílico en un compuesto obtenido en otro radical aminoalquílico se efectúa en forma en si conocida. Así se puede por ejemplo sustituir un radical amino primario o secundario  
25. mediante tratamiento con un haluro correspondiente, sulfato o sulfonato, bajo formación de un radical amino secundario o bien terciario; un radical amino primario se puede sustituir también mediante tratamiento con un aldehído o con una cetona bajo reducción simultánea o ulterior,  
30. por ejemplo con hidrógeno catalíticamente activa



do o borohidruro, sódico, al emplear formaldehído tam-  
bién con ácido fórmico.

- Además se puede en un radical amino especialmen-  
te terciario, sustituido, sustituir un sustituyente,  
preferentemente un radical alquilo, y en primer lugar  
un radical metilo, en forma en si conocida, por hidróge-  
no. Esto se puede realizar por ejemplo por vía oxidati-  
va mediante tratamiento con medios de oxidación adecua-  
dos, tales como permanganato potásico, dióxido de man-  
ganeso, ferricianuro potásico, ácido crómico, peróxido  
dibenzofílico, cloruro de oro III o acetato de mercurio  
II, pudiéndose en un radical N-acilamino, eventualmen-  
te formado, especialmente el radical N-formilamínico,  
disociar el radical acilo ulteriormente en forma hidro-  
lítica. Mediante tratamiento con un éster del ácido  
azodicarboxílico, tal como azodicarboxilato dietílico,  
se puede disociar un sustituyente, tal como un resto  
alquilo, especialmente un resto metilo de un radical  
amino sustituido, y sustituir mediante hidrógeno. En  
forma similar se puede, de un compuesto obtenido con un  
radical amino terciario, disociar uno de los sustituyen-  
tes, por ejemplo un radical alquilo, especialmente un  
radical metilo del radical amino, mediante formación  
del N-óxido, por ejemplo con agua oxigenada, ozón o  
perácidos, tales como ácido peracético, perbenzoico,  
monomerftálico o p-tolueno-persulfónico, y tratamiento  
del N-óxido, por ejemplo con un medio de oxidación ade-  
cuado, por ejemplo que contenga hierro trivalente, o  
con anhídrido del ácido acético. Además se puede, me-  
diante tratamiento de un compuesto obtenido, que con-



- tenga un sustituyente amino terc.-alquilo, en el cual el radical amino disustituido contiene como sustituyente preferentemente un resto alquilo, especialmente un resto metilo, con un halógeno ciano, especialmente bromociano, con un éster de ácido halogenoacético, tal como cloroformiato etílico, butílico terc. o bencílico, con un dihaluro de ácido carbónico, por ejemplo fosgeno, o con un ácido carboxílico adecuado o con anhídrido o un halogenuro, por ejemplo el cloruro, sustituir
5. un sustituyente, especialmente un resto alquilo, en primer lugar un resto metilo, del radical amino por un radical ciano, un radical carboxilo funcionalmente modificado, tal como esterificado, por ejemplo un radical carboetoxi, carbo-butilo terc.-oxi o carbobenzoxi, o bien
10. un radical acilo. De un producto intermedio obtenido se puede disociar un radical así introducido, como arriba descrito, por ejemplo mediante tratamiento con un reactivo ácido, un radical ciano, por ejemplo mediante ácido clorhídrico o ácido polifosfórico, un radical carboxi esterificado por ejemplo mediante ácido bromhídrico
15. en ácido acético.
- 20.

- Según las condiciones de reacción se obtienen los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sus sales. Las sales de adición de ácido son especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica, por ejemplo aquéllas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, oxálico, propiónico, pivalico, glicólico, láctico, malónico, suc
- 25.
- 30.



- cínico, maleico, hidroximaleico, málico, tartárico, cítrico-benzoico, salicílico, 2-acetoxibenzoico, nicotínico, isonicotínico, ascorbínico, metanosulfónico, etanosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, p-toluenosulfónico o naftalinsulfónico. Otras sales de adición de ácido pueden servir como productos intermedios o para la identificación; especialmente adecuados para la caracterización son aquéllas con compuestos nitro orgánicos, por ejemplo con ácido pícrico, picroloico o flávico, con ácidos de metales complejos, por ejemplo el ácido fosforotungsténico, el ácido fosforomolibdénico, el ácido cloroplatínico o el ácido de Reinecke, ó con ácido perclórico.
- Las sales obtenidas se pueden transformar en el compuesto libre, por ejemplo mediante tratamiento con una base o con un intercambiador de aniones adecuado, o en otras sales mediante tratamiento con una sal de metal, por ejemplo una sal de bario o de plata, en presencia de un diluyente, en el cual un compuesto inorgánico formado sea insoluble, o con un intercambiador de aniones adecuado. Los compuestos libres se transforman en sus sales de adición de ácidos por ejemplo mediante tratamiento con ácidos adecuados o intercambiadores de iones. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se han de entender, en lo anterior y a continuación, bajo compuestos libres o sales según sentido y finalidad, en caso dado, también las sales correspondientes o bien los compuestos libres.
- Las mezclas de isómeros se pueden, en forma en
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



si conocida, disociar en los distintos isómeros, por ejemplo mediante transformación en mezclas de sales diastereoisómeras con ácidos ópticamente activos adecuados y separación de la mezcla según diferencias de solubilidad.

5.

La invención se refiere también a aquellas 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 efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales.

10.

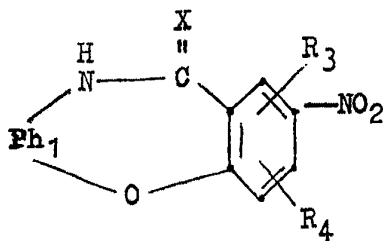
15.

Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquéllos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba mencionados.

20.

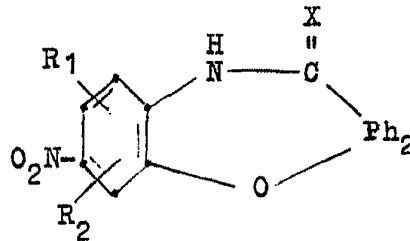
Los materiales de partida empleados en el procedimiento de la presente invención son conocidos o, si son nuevos, se pueden obtener según métodos conocidos. Nuevos son en primer lugar las 2-nitro-11-X-10, 11-dihidro-dibenzo  $\overline{b, f}$   $\overline{1,4}$  oxacepínas y las correspondientes 3-nitro- y 7-nitro-11-X-10, 11-dihidro-dibenzo  $\overline{b, f}$   $\overline{1,4}$  oxacepínas, especialmente los compuestos de fórmula IVa y IVb

25.



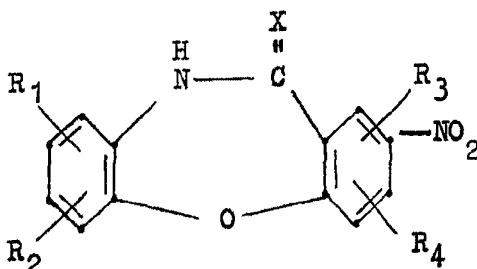
IVa

y



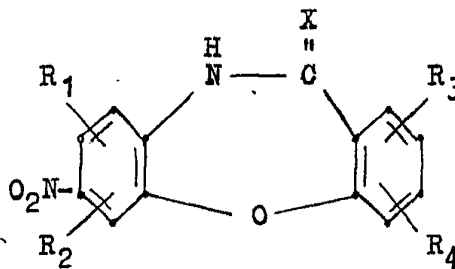
IVb

en las cuales Ph<sub>1</sub>, Ph<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y X tienen los significados arriba indicados, y en primer lugar los compuestos de fórmulas Va y Vb



Va

y



Vb

5. en las cuales X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados arriba indicados, significando X en primer lugar un átomo de oxígeno y cada uno de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> preferentemente 2 átomos de hidrógeno.

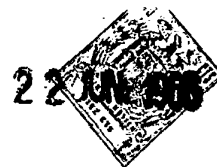
10. Los compuestos empleados como materiales de partida se pueden obtener por ejemplo c) cerrando el anillo de un éter o-(N-X<sub>0</sub>-(amino)-o'-X<sub>0</sub><sup>a</sup>-difenílico, en el cual uno de los restos aromáticos contiene un radical nitro y X<sub>0</sub> y X<sub>0</sub><sup>a</sup> tienen el significado arriba indicado,



5. ó d) en una amida del ácido N-(o-hidroxi-fenil)-o-X<sub>o</sub><sup>b</sup>-benzoico o en una N-(o-hidroxi-fenil)-N-(o-X<sub>o</sub><sup>b</sup>-bencil)-amina, en la cual por lo menos uno de los restos aromáticos contiene un radical nitro y X<sub>o</sub><sup>b</sup> significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o una sal del mismo, mediante cierre de anillo se forma el anillo 4,5-dihidro-1,4-oxacepínico, ó e) cerrando el anillo de un éter o-(N-X<sub>o</sub><sup>c</sup>-amino)-difenílico, en el cual por lo menos uno de los restos aromáticos contiene un radical nitro y X<sub>o</sub><sup>c</sup> significa un sustituyente, que bajo las condiciones del cierre de anillo forma un radical carbonilo o bien metileno y en el cual por lo menos una de las posiciones o' está sin sustituir, ó f) en una 11-X-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f] [1,4]oxacepina se introduce un radical nitro, ó g) un 9-hidroximo-xanteno, en el cual por lo menos uno de los dos anillos aromáticos carbonílicos contiene un radical nitro, se somete la transposición según Beckmann, o h) en una dibenzo[b,f] [1,4]oxacepina, en la cual por lo menos uno de los radicales benzoicos contiene un radical nitro, se satura la doble unión nitrógeno-carbono y, si se desea en una 11-X-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f] [1,4]oxacepina insustituida en 10, obtenida, se introduce un sustituyente R<sub>o</sub> distinto a hidrógeno.
- 10.
- 15.
- 20.
25. El cierre de anillo según el procedimiento o) se efectúa como aquél del método b) arriba descrito.
- El cierre de anillo de un material de partida en el cual X<sub>o</sub><sup>b</sup> significa en primer lugar un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo, según
30. d) se efectúa por ejemplo mediante tratamiento con una



- base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, especialmente con una solución de uno de estos por ejemplo en agua, trabajándose, si es necesario a temperatura más elevada o mediante calentamiento de una sal, por ejemplo de una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal sódica del material de partida, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida.
- 5.
10. Un radical  $X_0^{\circ}$  en un material de partida es un radical carboxilo funcionalmente modificado, especialmente un radical esterificado, tal como un radical carbo-alcoxi inferior, pero también puede ser un radical carbonilo que con el radical amino forma un resto isocianato. El cierre de anillo según e) se efectúa por ejemplo en presencia de un medio de condensación ácido, tal como ácido polifosfórico o ácido sulfúrico, al existir un radical isocianato también de cloruro de aluminio.
- 15.
20. La introducción de un radical nitro según f) se efectúa mediante cualquier procedimiento de nitración adecuado que sea apto para la introducción de un radical nitro en un núcleo aromático, por ejemplo ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico.
25. La transposición según Beckmann (variante g) se efectúa en forma en si conocida, en primer lugar mediante tratamiento del 9-hidroxiiminoxanteno por ejemplo con un haluro fosfórico, tal como pentacloruro fosfórico. Aquí se pueden obtener dos 10,11-dihidro-dibenzo[b,f] [1,4]oxacepinas isómeras.
- 30.



- La doble unión nitrógeno-carbono en el material de partida de la variante h) se puede saturar por ejemplo mediante tratamiento con un medio de reducción hidrúrica no reductora de un radical nitro, tal como un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro sódico.
- 5.
- Un radical  $R_0$ , distinto a hidrógeno, se introduce en forma en si conocida, un resto hidroxialquílico esterificado capaz de reacción por ejemplo mediante
10. tratamiento con un halogenoalcanol o un óxido alquilénico, así como con un haluro alquilénico y, si es necesario, esterificación del radical hidroxil libre en el producto intermedio obtenido, por ejemplo con un medio de halogenación adecuado, tal como cloruro tionílico,
15. o con un haluro ácido sulfónico, tal como el cloruro del ácido p-toluenosulfónico, y un radical acilaminoalquílico por ejemplo mediante tratamiento de la 10,11-dihidro-dibenzo[b,f] [1,4]oxacepina insustituida en N o de una sal de la misma, con un haluro acilaminoalquílico.
20. Los compuestos empleados en los procedimientos de arriba para la obtención de los materiales de partida son nuevos o se pueden obtener en forma en si conocida. Aquéllos de la variante c) se pueden formar por ejemplo mediante reacción de un o-(N- $X_0$ amino)-fenol con
25. un ácido o-halógeno benzoico, conteniendo por lo menos uno de los dos participantes en la reacción un radical nitro aromáticamente ligado; en el producto intermedio obtenido se puede transformar el radical carboxilo libre, en forma en si conocida, en otro sustituyente que
30. represente el radical  $X_0^a$ .

328271-23 -



5. Los materiales de partida empleados en la variante d) se obtienen por ejemplo haciendo reaccionar un *o*-aminofenol con un haluro del ácido *o*-X<sup>b</sup>-benzoico, especialmente un cloruro, conteniendo por lo menos uno de los dos compuestos un radical nitro aromáticamente ligado.

10. Los compuestos que se pueden emplear en la variante e) se obtienen por ejemplo mediante reacción de un éter *o*-aminodifenílico, en el cual por lo menos uno de los dos restos aromáticos contiene un radical nitro, con un compuesto de ácido halógenocarbónico adecuado, tal como cloroformiato etílico.

15. Los compuestos 9-hidroxiimino-xanténicos de la variante g), que son adecuados para la obtención de 11-*oxo*-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*] [1,4]oxacepinas, se obtienen por ejemplo mediante tratamiento de una xantona o de 9-tiono-xanteno, que por lo menos en uno de los dos anillos aromáticos contienen un radical nitro, con hidroxilaminas o con una sal de la misma, esto último en presencia de una base, tal como piridina.

25. Los materiales de partida de la variante h) se obtienen por ejemplo mediante tratamiento de un *o*-aminofenol con un *o*-halogenobenzaldehído, conteniendo por lo menos uno de los dos materiales de partida, preferentemente en *o*-halógeno-benzaldehído, un radical nitro aromáticamente ligado, y ulterior cierre del anillo de un *N*-(*o*-halógeno-benzal)-*o*-aminofenol obtenido, por ejemplo mediante tratamiento con una base adecuada, o calentamiento de una sal de la misma en un disolvente adecuado. Esta variante es especialmente adecuada para

30.



la obtención de materiales de partida de 10,11-dihidro-  
-dibenzo[b,f] [1,4]oxacepina insustituida en 11.

- Los materiales de partida de la variante del pro-  
cedimiento b) se pueden obtener por ejemplo mediante la
5. introducción de un sustituyente alquilamino en el radi-  
cal amino de un éter o-(N-X<sub>0</sub>-amino)-o'-X<sub>0</sub><sup>B</sup>-difenílico,  
en el cual por lo menos un resto fenílico contiene un  
radical nitro (pudiéndose obtener un compuesto de estos,  
por ejemplo asimismo según el procedimiento de cierre  
de anillo c) para la obtención de los materiales de par-  
10. tida para el procedimiento a), por ejemplo según el mé-  
todo arriba descrito; aquí no es necesario aislar un ma-  
terial de partida obtenido, sino que el cierre de ani-  
llo al producto final deseado se puede efectuar directa-  
15. mente bajo las condiciones de reacción, o también fomen-  
tarse, por ejemplo mediante calentamiento y/o adición  
de un medio de condensación, tal como de un metal alcal-  
lino o de un hidruro o amida de metal alcalino, ó de  
un compuesto orgánico de metal alcalino, tal como fe-  
nil sódico.
- 20.

- Los compuestos de la presente invención se pue-  
den emplear por ejemplo en forma de preparados farma-  
céuticos que sean adecuados para aplicación enteral, por  
ejemplo oral, o parenteral; estos contienen los compues-  
25. tos nuevos junto con un material vehículo sólido o lí-  
quido, orgánico o inorgánico, farmacéuticamente aplica-  
ble. Los preparados se pueden presentar en forma sólida,  
por ejemplo como cápsulas, tabletas, grageas o suposi-  
torios, o en forma líquida, por ejemplo como soluciones  
30. o suspensiones. Materiales vehículo adecuados son por



- ejemplo las féculas, tales como las féculas de maíz, trigo o arroz, el azúcar, tal como la lactosa, glucosa o sucrosa, el ácido estearínico o las sales del mismo, tales como el estearato de magnesio o de calcio,
5. el alcohol estearílico, el talco, la goma, el tragacanto, el agua el glicol propilénico o los glicoles polialquilénicos. La cantidad y clase de los materiales vehículo pueden ser muy distintas y dependen por ejemplo de las propiedades y del tamaño de los preparados así como
10. del método de obtención. Si es necesario pueden contener los preparados otros adyuvantes, tales como medios de conservación, de estabilización, de humectación o de emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden
15. contener otras sustancias terapéuticamente valiosas y su fabricación se realiza según métodos en si conocidos, por ejemplo preparando una mezcla, un granulado o una solución.

La invención se describe con más detalle en los

20. ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

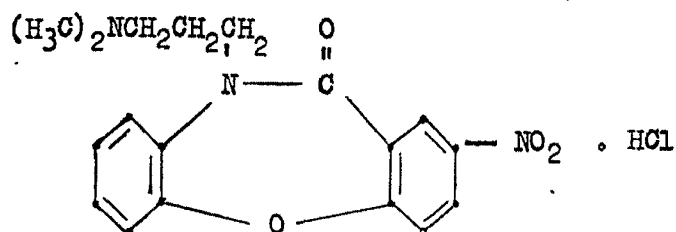
EJEMPLO 1

- Una mezcla de 3 g de 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f] [1,4]oxacepina y 4,7 g de hidrocloruro de cloruro 3-dimetilamino-propilo en 18 ml de agua,
25. que contienen 1,8 g de hidróxido sódico, y 30 ml de acetona se calientan bajo reflujo durante 5 horas. La acetona se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua. Enfriando se separa un aceite que se
30. extrae con éter. La solución etérica, que contiene la

- 26 328271

22 JUN 1968

5. 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, se lava con agua y después se agita con ácido clorhídrico concentrado, con lo que se separa la sal hidrocioruro del producto deseado. La mezcla se filtra y el residuo se lava con éter y ácido clorhídrico y se recristaliza en etanol absoluto. El hidrocioruro de la 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina deseado de fórmula



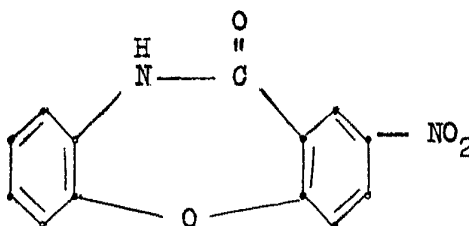
10. funde a 223-226°.
- El material de partida arriba empleado se obtiene como sigue:
- Una mezcla de una solución de 5,2 g de bicarbonato sódico en 50 ml de agua y una solución de 3,3g de o-aminofenol en 50 ml de éter se enfría con agua de hielo y agitando se mezcla lentamente con una solución de 6,6 g de cloruro 2-cloro-5-nitrobenzoilo en 50 ml de éter secado, que se agrega durante el periodo de una hora. La mezcla se agita durante varias horas y el amida cristalino se separa por filtración. La capa etérea del filtrado se separa y se lava con ácido clorhídrico
- 15.
- 20.

- 27 3282712



diluido y después con agua, se seca y se evapora hasta secar. Se obtiene así una cantidad adicional de la N-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-2-hidroxi-anilina que se recristaliza en metanol acuoso y funde a 189-192°.

5. Una solución de 4,5 g de N-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-2-hidroxi-anilina en 150 ml de agua, que contienen 0,8 g de hidróxido sódico, se calienta agitando en un baño de vapor durante 16 horas. La precipitación cristalina se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en una mezcla de acetona y metanol. Se obtiene así la 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]1,4-oxacepina de fórmula
- 10.



que funde a 258-260°.

15. El material de partida se puede obtener también como sigue:
- Una mezcla de 8,5 g de 2-nitro-xantona y 13,8 g de hidrocloreuro de hidroxilamina se suspende en 150 ml de piridina seca y durante 75 horas se calienta agitando al reflujo. La piridina se retira mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se tritura con agua fría y se filtra; el residuo de la filtración se
- 20.

32827 A2



lava varias veces con agua, con ácido clorhídrico diluido, nuevamente con agua y finalmente con una pequeña cantidad de cloroformo. Después de dos cristalizaciones en cloroformo funde el 9-hidroxiimino-2-nitro-xanteno a 210-211°.

5.

Una mezcla de 1 g de 9-hidroxiimino-2-nitro-xanteno en 150 ml de éter secado se agita durante varios días con 5 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se trata con agua y se filtra. La capa etérica se evapora

10.

y el residuo se trata con sosa cáustica acuosa diluida, se filtra y se lava con agua. Después de recrystalizar varias veces en una mezcla de acetona y metanol se obtiene la 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]

15.

oxacepina, p.f. 245-250°; esta es idéntica al producto obtenido según el procedimiento de arriba (punto de fusión mixto, cromatografía de capa delgada).

El material de partida se puede obtener también como sigue:

20.

Una suspensión de 0,7 g de cloruro de aluminio anhidro en 10 ml de o-dicloro-benceno se trata durante un periodo de 10 minutos y agitando con una solución de 1,25 g de éter 2-isocianato-4'-nitro-difenílico en 5 ml de o-dicloro-benceno, manteniéndose la temperatura a 100° (baño de aceite). La mezcla se calienta entonces lentamente a 150° (temperatura del baño de aceite) y a esta temperatura se mantiene durante una hora bajo agitación. Después de enfriar se descompone con ácido clorhídrico diluido, frío como el hielo, y se agita con cloroformo; la mezcla se filtra para retirar algo de material insoluble. La fase clorofórmica se

25.

30.

22 JUN



separa, se seca y se concentra a un volúmen pequeño.

Después de diluir con n-hexano se obtiene una precipitación que se filtra, se lava con una pequeña cantidad de metanol y se recristaliza en una mezcla de acetona

- 5. y metanol empleando carbón activo; la 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina obtenida funde a 260-261,5° y es idéntica al producto obtenido según el procedimiento de arriba.

- 10. Según el mismo procedimiento se obtienen, mediante tratamiento con un haluro adecuado o sulfato, de la 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina los compuestos siguientes:

- 15. 2-nitro-11-oxo-10-(2-piperidino-etil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, cuyo hidrocioruro funde a 235-238°;

10-(2-dimetilamino-etil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, cuyo hidrocioruro funde a 250-252°;

- 20. 10-(2-dietilamino-etil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, cuyo hidrocioruro funde a 181-184°;

10-(2-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, cuyo hidrocioruro funde a 239-241°.

25. EJEMPLO 2

Una solución de 2,56 g de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 5 ml de etanol absoluto se calienta en un baño María en presencia de 1,86 g de dihidrato del ácido oxálico. Después de enfriar la mezcla se filtra y el

30.



residuo de filtración se lava con una pequeña cantidad de etanol y éter. Mediante recristalización en metanol acuoso se obtiene el oxalato de la 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina del p.f. 212-214<sup>o</sup> (bajo descomposición).

EJEMPLO 3

Una solución de 2,56 g de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 5 ml de etanol absoluto se calienta en el baño María en presencia de 1,7 g de ácido maleico. La mezcla se enfría y se filtra; el residuo de filtración se recristaliza en una mezcla de metanol y éter y se obtiene así el maleato de la 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina del p.f. 166-168<sup>o</sup>.

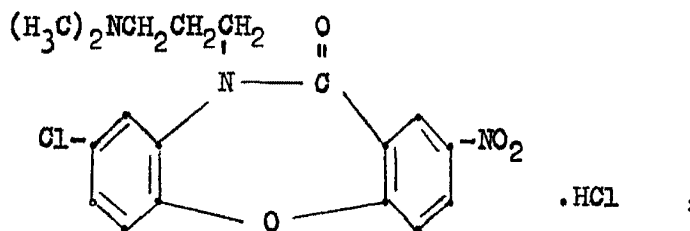
EJEMPLO 4

Una mezcla de 5,8 g de 8-cloro-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina y 12,56 g de hidrocioruro del cloruro 3-dimetilamino-propilo en 60 ml de agua, conteniendo 5,2 g de hidróxido sódico, y 140 ml de acetona se hierve al reflujo agitando, durante varias horas. La acetona se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua. Mediante enfriamiento se separa un aceite, que se extrae con éter. La solución etérea, que contiene la 8-cloro-10(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y después se satura con gas de cloruro de hidrógeno secado; la precipitación se filtra y se recristaliza en una mezcla de metanol y éter. Se obtiene así el hidro-

- 31 328271



cloruro de la 8-cloro-10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina de fórmula



que como hemihidrato funde a 198-199°.

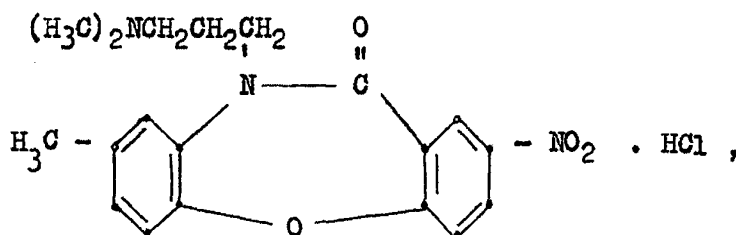
5. La 8-cloro-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina empleada como material de partida, que funde a más de 320°, se obtiene, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, empleando la 5-cloro-N-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-2-hidroxi-anilina, p.f. 221-222°, como producto intermedio.
- 10.

#### EJEMPLO 5

- Una mezcla de 5,4 g de 8-metil-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina y 9,5 g de hidrocioruro del cloruro 3-dimetilamino-propilo en 50 ml de agua, conteniendo 3,6 g de hidróxido sódico, y 100 ml de acetona se hierve durante 6 horas bajo reflujo. La acetona se retira bajo presión reducida y al residuo se le agrega agua. Después de enfriar se precipita un aceite que se extrae con éter. La solución etérea, que contiene la 10-(3-dimetilamino-propil)-8-metil-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra
- 15.
- 20.



5. por evaporación y se satura con gas de cloruro de drógeno secado. La precipitación obtenida se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de etanol absoluto y éter; se obtiene así el hidrocioruro de la 10-(3-dimetilamino-propil)-8-metil-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina de fórmula



que funde a 125-127°.

10. El material de partida se obtiene como sigue: p-toluidina se elabora según procedimientos conocidos [Ber.68,260 (1935)] a 4-hidroxi-3-nitro-tolueno. Este se hidrogena a temperatura ambiente y a una presión de 1 atmósfera en presencia de óxido de platino al 3-amino-4-hidroxi-tolueno empleado como producto intermedio.

15. Una mezcla de una solución de 8,5 g de hidrogenocarbonato sódico en 50 ml de agua y una solución de 6 g de 3-amino-4-hidroxi-tolueno en 50 ml de éter se enfría con agua de hielo y agitando se trata con una solución de 11 g de cloruro 2-cloro-5-nitro-benzoilo en 50 ml de éter secado, que se agrega durante el periodo de una hora. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y después se elabora como descrito en el ejemplo 1 bajo aislamiento de la parte

20.

22 JUN 1954

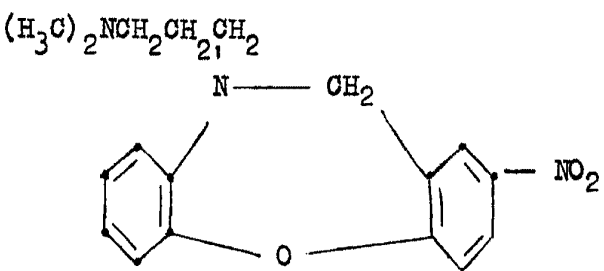
- 33 -  
328271

neutra. La N-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-2-hidroxi-5-metil-anilina en bruto funde a 200° y se emplea sin ulterior limpieza en la ciclización ulterior.

5. Una solución de 52 g de N-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-2-hidroxi-5-metil-anilina en 500 ml de agua, conteniendo 9,2 g de hidróxido sódico, se calienta durante 19 horas en el baño María a 90°. La mezcla se diluye con agua y se enfría; la precipitación cristalina se separa por filtración, se lava con agua y se reorigtaliza en una mezcla de dimetilformamida y etanol absoluto. Se obtiene así la 8-metil-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]7[1,4]oxacepina p.f. 326-327°.

EJEMPLO 6

15. Mediante tratamiento de 2-nitro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]7[1,4]oxacepina con hidrocioruro del cloruro 3-dimetilamino-propilo en presencia de un medio alcalino, según el procedimiento arriba descrito, empleando las cantidades equivalentes de los materiales de partida empleados en los ejemplos 1, 4 y 5, se obtiene la 20. 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]7[1,4]oxacepina de fórmula



que se identifica en la forma de su sal de adición de

32827122 JUN 1966



ácido, por ejemplo como hidrocioruro. El material de partida arriba empleado se obtiene como sigue:

5. Una solución de 9,3 g de 2-cloro-5-nitro-benzaldehído en 25 ml de etanol absoluto se mezcla agitando con 5,5 g de 2-hidroxi-anilina; calentando ligeramente se obtiene una solución clara, de la cual, continuando la agitación, se obtiene un preparado sólido. La mezcla se diluye con otros 50 ml de etanol absoluto y la suspensión se hierve al reflujo durante 6 horas. El disolvente se retira parcialmente bajo presión reducida; la mezcla se enfría y se diluye con agua. El producto cristalino se separa por filtración y se recrystaliza en etanol absoluto; se obtiene así la N-(2-cloro-5-nitro-bencilideno)-2-hidroxi-anilina del p.f. 161-163°.
10. Una suspensión de N-(2-cloro-5-nitro-bencilideno)-2-hidroxi-anilina en 5 ml de sosa cáustica acuosa aproximadamente 2,3N se mezcla con 10 ml de etanol y se calienta hasta completar la solución. Esta se evapora bajo presión reducida hasta secar; el residuo se recoge en 100 ml de dimetilformamida y la mezcla se hierve bajo reflujo durante 5 minutos. Después de enfriar se diluye con agua fría y después se extrae con 150 ml de éter. El extracto etérico se lava con agua, con 15 ml de sosa cáustica al 10 % fría y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta secar. Mediante recrystalización en una mezcla de éter y n-hexano se obtiene del residuo la 2-nitro-dibenzo**[b,f]****[1,4]**oxacepina, que funde a 155°.
15. Una solución de 2,2 g de 2-nitro-dibenzo**[b,f]****[1,4]**oxacepina en 10 ml de dioxano se mezcla con 15 ml de me-
- 20.
- 25.
- 30.

22 JUN 1954



tanol; a esta solución se agrega agitando, en pequeñas porciones, 0,5 g de borohidruro sódico. La mezcla se deja reposar agitando ocasionalmente, durante una hora a temperatura ambiente y después se vierte en agua fría como el hielo. La precipitación se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de éter y n-hexano; la 2-nitro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina obtenida funde a 140-141°.

5.

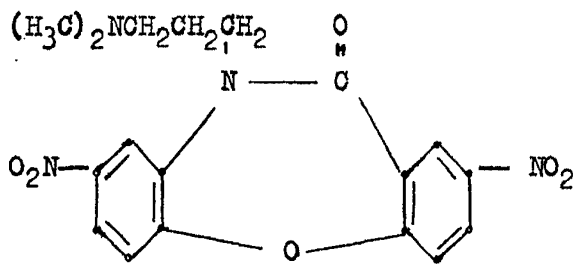
EJEMPLO 7

10.

Mediante tratamiento de 2,8-dinitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina con hidrocloreto de cloruro 3-dimetilamino-propilo en presencia de un medio alcalino, tal como hidróxido sódico, según el procedimiento arriba descrito y explicado, empleando los ma-

15.

teriales de partida de manera que sean equivalentes a las cantidades empleadas en los ejemplos 1, 4 y 5, se obtiene la 10-(3-dimetilamino-propil)-2,8-dinitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina de fórmula



20.

que se caracteriza como sal de adición de ácido, por ejemplo como hidrocloreto.



En forma similar se obtienen también los compuestos siguientes:

La 10-(3-dimetilamino-propil)-2,7-dinitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina;

5. la 8-acetil-10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina y la 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-6,8,9-triciclo-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina.

10. El material de partida se prepara como arriba indicado tratando una solución etérea de 9,2 g de 2-amino-4-nitrofenol con una solución etérea de 13,2 g de cloruro 2-cloro-5-nitrobenzoilo en presencia de una solución acuosa de 11 g de bicarbonato sódico. La n-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-2-hidroxi-5-nitro-anilina, recristalizada en una mezcla de acetona y etanol, funde a 239-244°.

15. Una solución de 20 g de N-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-2-hidroxi-5-nitro-anilina en 60 ml de solución 1N de sosa cáustica se evapora hasta secar. Las últimas huellas de agua se retiran mediante destilación azeotrópica con benceno, la sal sódica secada se suspende en 150 ml de dimetilformamida y se hierve durante 2 horas bajo reflujo; durante esta operación se forma una precipitación cristalina. Después de enfriar se diluye la mezcla con agua y se filtra. La precipitación se lava con agua y se recristaliza en una mezcla de formamida dimetíllica y etanol. Se obtiene así la 2,8-dinitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina que funde a más de 330°.

20. En forma similar se obtienen también los siguientes materiales de partida:

25.

30.

- 37 - 328271



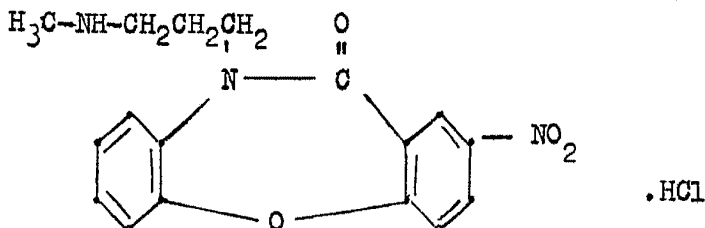
La 2,7-dinitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, p.f. 285-290°, al emplear N-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-2-hidroxi-4-nitro-anilina, p.f. 201-204°, como producto intermedio;

5. la 8-acetil-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, p.f. superior a 330°, bajo empleo de N-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-2-hidroxi-5-acetil-anilina, p.f. 230-231°, como producto intermedio; y

10. la 2-nitro-6,8,9-triciclo-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, p.f. 320-322°, bajo empleo de N-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-2-hidroxi-3,5,6-triciclo-anilina, p.f. 199-202°, como producto intermedio.

#### EJEMPLO 8

15. Una suspensión de 3 g de 10-(3-N-cian-N-metil-aminopropilo)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 75 ml de una solución aproximadamente 4N de ácido clorhídrico se hierve al reflujo durante 4 horas. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción con éter y se separan las distintas fases; la solución acuosa se pone básica con amoníaco líquido y se extrae con cloruro metilénico. El extracto cloruro metilénico, que contiene la 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina se lava con agua, se seca y se concentra a un volumen pequeño. La
20. sal hidrocioruro se obtiene mediante saturación de la solución cloruro metilénica con gas de cloruro de hidrógeno seco; la precipitación se filtra y se recristaliza en una mezcla de etanol y éter; con lo que se obtiene
25. el hidrocioruro de 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina de fórmula
- 30.



que funde a 215-217°.

El material de partida empleado en el procedimiento de arriba se obtiene como sigue:

- Una solución de 2,6 g de cianuro de bromo en 15 ml de éter secado se vierte gota a gota en un plazo de 15 minutos y agitando a una solución de 5,6 g de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 25 ml de éter seco. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y después se mezcla con 25 ml de agua; el material sólido se filtra, representa la 10-(3-N-cian-N-metil-aminopropil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina cristalina. La solución etérica del filtrado se separa y se agita con ácido clorhídrico diluido, después se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene así una cantidad ulterior del compuesto deseado, que, después de recristalizar en una mezcla de cloroformo y n-hexano, funde a 135-136°.

EJEMPLO 9

20. Una mezcla de 2 g de 10-(3-N-cian-N-metil-aminopropil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina y 25 g de ácido polifosfórico se calienta agi



- tando durante 30 minutos a 140° (temperatura del baño de aceite); la temperatura se aumenta entonces a 160° y se mantiene durante casi 3 horas. Después de enfriar se diluye la mezcla con agua fría como el hielo y se
5. trata con 25 ml de solución 3N de ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se pone básica con amoníaco líquido y el aceite precipitado se extrae con cloruro metilénico; la solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y después se satura con gas de
10. cloruro de hidrógeno secado. El hidrocloreto de la 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo b,f/1,4oxacepina se filtra, se lava con una pequeña cantidad de una mezcla de etanol y éter y después se recristaliza en una mezcla de etanol y éter, p.f.
15. 215-217°.

EJEMPLO 10

- Una mezcla de 1,4 g de 10-(3-N-carboetoxi-N-metil-aminopropil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo b,f/1,4oxacepina y 12 ml de una solución al 48 % de
20. ácido bromhídrico en ácido acético se deja reposar durante 3 días, agitando ocasionalmente y bajo exclusión de humedad, a temperatura ambiente. Se diluye con 100 ml de éter, se enfría y el líquido se decanta. El residuo sólido, viscoso, se agita con 100 ml de agua y se
25. filtra; el filtrado se pone básico con amoníaco líquido y se extrae con cloruro metilénico. La solución orgánica se lava con agua, se seca y después se satura con gas de cloruro de hidrógeno secado. El hidrocloreto de la 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo b,f/1,4oxacepina deseado se separa como
- 30.

328271



precipitación cristalina y se recristaliza en una mezcla de etanol y éter, p.f. 215-217°.

El material de partida se obtiene como sigue:

5. Una solución de 3,4 g de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 20 ml de xilol secado se mezcla en el periodo de 10 minutos, agitando, con una solución de 4,3 g de cloroformiato etílico en 5 ml de xilol seco. La mezcla se hierve durante 6 horas agitando bajo reflujo;
10. después de enfriar se agita con 50 ml de éter y 25 ml de ácido clorhídrico diluido y las fases se separan. La fase orgánica se evapora bajo presión reducida y el residuo aceitoso, que representa la 10-(3-N-carboetoxi-N-metil-aminopropil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, se emplea sin ulterior limpieza.
- 15.

EJEMPLO 11

20. Una solución de 4,6 g de 10-(3-N-formil-N-metil-aminopropil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 70 ml de etanol se mezcla con 30 ml de solución 6N de ácido clorhídrico y se hierve durante 6 horas bajo reflujo. Al enfriar cristaliza el hidrocloreuro de 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, se filtra y se lava con una pequeña cantidad de una mezcla de etanol y éter.
25. La fase acuosa del filtrado se pone básica con amoníaco líquido y se extrae con cloruro metilénico; el extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro y se satura con gas de cloruro de hidrógeno seco; se obtiene así una cantidad adicional del producto deseado que,
30. después de recristalizar en una mezcla de etanol abso-



luto y éter, funde a 215-217°.

El material de partida se obtiene como sigue:

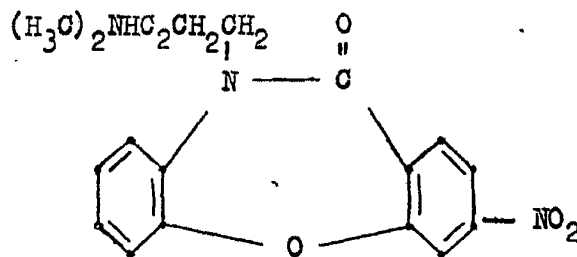
- Una suspensión de 1 g de amida sódica en forma de polvo en 25 ml de dioxano seco se mezcla con una
5. solución caliente de 5,1 g de 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 125 ml de dioxano seco; la mezcla se agita durante  $\frac{1}{2}$  hora y después se mezcla con 3,4 g de cloruro 3-N-formil-N-metil-aminopropilo [obtenido por reacción de N-metilformamida y 3-bromo
10. -1-cloro-propano en presencia de amida sódica según el procedimiento descrito en Chem. Abstr.,62, 1363e (1965)7, que se agrega durante un periodo de 10 minutos. Después de hervir durante 6 horas bajo reflujo y agitación se retira el disolvente mediante destilación bajo presión
15. reducida y el residuo se agita con agua y cloruro metilénico; el material de partida no reaccionado se separa por filtración. La fase cloruro metilénica del filtrado se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida hasta secar. Se obtiene la 10-(3-N-formil-N-
20. metil-aminopropil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina como aceite marrón, que se emplea sin ulterior limpieza.

#### EJEMPLO 12

- Una suspensión de 2,55 g de 3-nitro-11-oxo-10,11-
25. dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 150 ml de acetona se calienta durante 10 minutos en el baño María a 70° y se mezcla con 4,5 ml de una solución acuosa 2,28N de sosa cáustica. Agitando se obtiene una solución clara, que se mezcla con otros 4,5 ml de solución acuosa
30. 2,28N de sosa cáustica seguido de 1,5 g de hidrocioruro



de cloruro 3-dimetilamino-propilo. La mezcla se hierve durante una hora bajo reflujo (baño María a 80-85°) y agitando. La adición de 4,5 ml de solución acuosa de sosa cáustica y 1,5 g del hidrocioruro de cloro 3-dimetilamino-propilo, seguido de un hervido de una hora al reflujo, se repite aún otras 2 veces. Finalmente se hierve la mezcla durante 3¼ horas al reflujo y la acetona se retira bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua y mediante enfriamiento se precipita un aceite que contiene la 10-(3-dimetilamino-propil)-3-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina de fórmula



y se reparte entre éter y ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa ácida se pone básica con amoniaco líquido y se extrae con éter; la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se satura con gas de cloruro de hidrógeno seco. La precipitación se separa y después de decolorar se cristaliza 2 veces de una mezcla de etanol y éter y después de etanol; se obtiene así el hidrocioruro de la 10-(3-dimetilamino-propil)-3-nitro-11-oxo-10,11-dih



dro-dibenzo**[b, f]**7/7,4/oxacepina del p.f. 246-249°.

5. Según el procedimiento de arriba se obtiene, bajo empleo de los correspondientes materiales de partida, asimismo la 10-(3-dimetilamino-propil)-7-metoxi-2-nitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo**[b, f]**7/7,4/oxacepina que se identifica en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo como hidrocloruro.

El material de partida empleado en el procedimiento de arriba se obtiene como sigue:

10. La N-(cloro-4-nitro-benzoil)-2-hidroxi-anilina se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 mediante tratamiento de una solución etérica de 5,5 g de 2-aminofenol con una solución etérica de 10 g de cloruro 2-cloro-4-nitro-benzoilo en presencia de una solución acuosa de 8,4 g de hidrógenocarbonato sódico.
15. Después de cristalizar en metanol funde la N-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-2-hidroxi-anilina a 199-200°.

20. Una solución de 10,5 g de N-(2-cloro-4-nitro-benzoil)-2-hidroxi-anilina en 15 ml de una solución acuosa aproximadamente 2,3N de sosa cáustica se evapora hasta secar. Después de retirar los últimos restos de agua mediante destilación azeotrópica con benceno, se suspende la sal sódica seca en 100 ml de dimetil-formamida y se hierve durante 20 minutos bajo reflujo. Después de enfriar se agrega agua a la mezcla y ésta se filtra. El residuo de filtración se lava con agua y se recristaliza en una mezcla de dimetilformamida en etanol; la 3-nitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo**[b, f]**7/7,4/oxacepina, así obtenida, funde a 295-297°.

30. Según el procedimiento de arriba se obtiene asimismo



- mo la 7-metoxi-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]****[1,4]**oxacepina, p.f. 292-294°, después de recristalizar en una mezcla de dimetilformamida y etanol, empleándose como producto intermedio la N-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-2-hidroxi-4-metoxi-anilina, p.f. 195-197°, después de recristalizar de etanol.
- 5.

EJEMPLO 13

- Mediante tratamiento de 10-(3-cloropropil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]****[1,4]**oxacepina con dimetilamina en una recipiente de reacción cerrado se obtiene la 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]****[1,4]**oxacepina que como hidrocloruro, después de recristalizar en etanol absoluto, funde a 223-224°.
- 10.

- El material de partida empleado en el procedimiento de arriba se obtiene como sigue:
- 15.

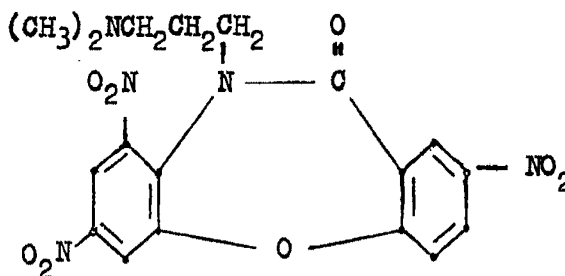
- Una suspensión de 21 g de carbonato potásico anhidro en 350 ml de acetona caliente, que contiene 10,3 g de 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]****[1,4]**oxacepina, se trata bajo agitación con 14 g de 3-bromopropanol; la mezcla se hierve durante 4 horas bajo reflujo y agitación. Después de enfriar se filtran las sales inorgánicas, la acetona se evapora del filtrado y el residuo se recibe en 50 ml de éter, se enfría bien y se filtra para retirar el material de partida sin reaccionar. El éter del filtrado se evapora y el 3-bromopropanol no reaccionado se separa por destilación bajo presión reducida a 50-60°/3 mm Hg. El residuo aceitoso se disuelve en 100 ml de benceno y la solución se trata enfriando y agitando con 20 ml de cloruro tiónílico.
- 20.
- 25.
- 30.



Durante este tratamiento se presenta una fuerte reacción que es seguida de un desarrollo de gas de cloruro de hidrógeno. Después de 15 minutos se hierve la mezcla durante 3 horas bajo reflujo y el cloruro tionílico sin reaccionar y el benceno se retiran bajo presión reducida. Una solución clorofórmica del residuo se decolora con carbón activo, la solución se evapora hasta secar y el aceite obtenido se extrae con éter. La solución clara se decanta y dá, mediante concentración por evaporación y enfriamiento, la 10-(3-cloro-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina deseada, que funde a 105-107°.

EJEMPLO 14

Mediante tratamiento de 11-oxo-2,7,9-trinitro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina con hidrocloreuro de cloruro 3-dimetilamino-propilo en presencia de un medio alcalino, tal como hidróxido sódico, según el procedimiento arriba descrito, empleando cantidades de material de partida que correspondan a los equivalentes de los ejemplos 1, 4 y 5, se obtiene la 10-(3-dimetilamino-propil)-11-oxo-2,7,9-trinitro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina de fórmula



22 JUN 1954  
328271



que se caracteriza en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo como hidrocioruro.

de partida  
El material/empleado en el ejemplo de arriba

se obtiene como sigue:

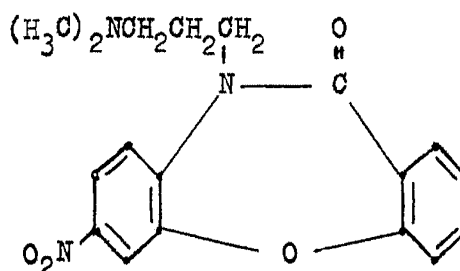
- 5. 5 g de 2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina se tratan en una mezcla fría como el hielo de 50 ml de ácido nítrico concentrado y 50 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla obtenida se calienta hasta formar una solución amarillo oscura a 60-70°, después se deja reposar durante 1/2 hora a temperatura ambiente y se vierte en una cantidad de agua en exceso. El material sólido, ligeramente amarillento, se separa por filtración, se cristaliza de una mezcla de acetona y etanol y se obtiene así una dinitro-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, probablemente la 2,7,9-trinitro-11-oxo-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina que funde a 232-235° (bajo descomposición).

EJEMPLO 15

- 20. Una solución de 0,65 g de 7-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina en 15 ml de acetona y 1,15 ml de solución acuosa 2,28N de sosa cáustica se mezcla agitando con 1,15 ml de solución 2,28N de sosa cáustica y 0,4 g de hidrocioruro de cloruro 3-dimetilamino-propilo. La mezcla de reacción se hierve durante una hora al baño María bajo agitación y al reflujo. La adición de otros 1,15 ml de solución 2,28N de sosa cáustica y 0,4 g del hidrocioruro de cloruro 3-dimetilamino-propilo y el hervor bajo reflujo agitando durante una hora se repite aún dos veces; se deja entonces a temperatura ambiente durante la noche. La acetona se



5. evapora y el residuo se acidifica hasta un pH de 4. Después de enfriar se separa por filtración material de partida sin reaccionar y el filtrado ácido claro se pone básico con amoníaco líquido y se extrae con éter. El residuo aceitoso obtenido después de evaporar el éter se recibe en éter seco, la solución se filtra y se satura con gas de cloruro de hidrógeno seco. El producto aceitoso se tritura con una mezcla de etanol y acetato etílico y cristaliza, fundiendo el
10. hidrocloruro deseado de la 10-(3-dimetilamino-propil)-7-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina de fórmula



- después de recristalizar en una mezcla de etanol, acetato etílico y éter a 198-200°.
15. El material de partida se obtiene como sigue:  
A 10 ml de ácido nítrico concentrado, previamente calentado a 60° se agregan agitando, en pequeñas porciones, 1 g de 11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina; la adición dura 10 minutos y se forma una
20. solución clara que enturbia después de 5 minutos. La mezcla se mantiene agitando durante otros 10 minutos a

328271



- 60° y se sigue agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de diluir con 25 ml de agua fría como el hielo se separa por filtración la precipitación y se recristaliza en una mezcla de dimetilformamida y etanol; la 7-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina así obtenida funde a 315-318°.
- 5.

EJEMPLO 16

Tabletas conteniendo 0,025 g del compuesto farmacológicamente activo se obtienen como sigue:

10. Componentes (para 1000 tabletas):

Hidrocloruro de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[ <u>b</u> , <u>f</u> ][ <u>1,4</u> ]oxacepina	25 g
Fécula de maiz	155 g
Talco	14 g
Estearato de magnesio	6 g
Agua destilada	q.s.

15. El hidrocloruro de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina se mezcla bien con 125 g de fécula de maiz y la mezcla se trata con una pasta preparada de 30 g de fécula de maiz y 100 g de agua destilada. La masa se amasa bien, se granula y se seca a 45°. Una mezcla del talco y del estearato de magnesio se vierte al granulado; éste se mezcla bien y después se elabora a tabletas de 0,2 g de peso.

20. Tabletas conteniendo 0,05 g de material activo se obtienen elaborando el granulado arriba preparado a tabletas de 0,4 g de peso.



Tabletas que contienen 0,025 g de la substancia farmacológicamente activa se obtienen como sigue:

Componentes (para 5000 tabletas):

Hidrocloruro de 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo <b>[b,f]</b> <b>[1,4]</b> oxacepina	125 g
Fécula de maiz	775 g
Talco	70 g
Estearato de magnesio	30 g
Agua destilada	q.s.

5. Las tabletas se preparan como descrito en el ejemplo de arriba.

Tabletas conteniendo 0,025 g de la substancia farmacológicamente activa se obtienen como sigue:

Componentes (para 10.000 tabletas):

Hidrocloruro de 10-(3-dimetilamino-propil)-7-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo <b>[b,f]</b> <b>[1,4]</b> oxacepina	250 g
Fécula de maiz	1550 g
Estearato de magnesio	60 g
Talco	140 g
Agua destilada	q.s.

10. Las tabletas se preparan como descrito en el ejemplo de arriba.

EJEMPLO 17

Una solución inyectable, conteniendo 0,01 g/ml de la substancia farmacológicamente activa se obtiene como sigue:



Hidrocloruro de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo**[b, f]****[1, 4]**oxacepina.

50 g

Agua destilada

q.s.

5. Una solución del hidrocloruro de 10-(3-dimetilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo**[b, f]****[1, 4]**oxacepina en agua destilada se diluye con agua destilada adicional a 5000 ml y se filtra a través de filtros de cristal sinterizado. El filtrado se llena en cantidades de 1 ml, 2 ml ó 5 ml en ampollas de cristal; éstas se cierran y se esterilizan en un autoclave a 120° durante 30 minutos.

10. Una solución inyectable conteniendo 0,01 g/ml de la substancia farmacológicamente activa se obtiene como sigue:

Componentes (para 10.000 ml)

Hidrocloruro de 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo**[b, f]****[1, 4]**oxacepina

100 g

Agua destilada

q.s.

15. Una solución del hidrocloruro de 10-(3-metilamino-propil)-2-nitro-11-oxo-10, 11-dihidro-dibenzo**[b, f]****[1, 4]**oxacepina en agua destilada se diluye con agua destilada adicional a 10.000 ml. y se filtra a través de filtros de cristal sinterizado. El filtrado se llena en ampollas de cristal en cantidades de 1 ml, 2 ml ó 5 ml; estas se cierran y se esterilizan en un autoclave a 120° durante 30 minutos.

20. Una solución inyectable conteniendo 0,01 g/ml de la substancia farmacológicamente activa se obtiene

328271



como sigue:

Componentes (para 1000 ml)

Hidrocloruro de 10-(3-dimetilamino-propil)-7-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo <b>[b,f]</b> <b>[1,4]</b> oxacepina	10 g
Agua destilada	q.s.

- Una solución del hidrocloruro de 10-(3-dimetilamino-propil)-7-nitro-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo**[b,f]****[1,4]**oxacepina en agua destilada se diluye con agua destilada adicional a 1000 ml y se filtra a través de filtros de cristal sinterizado. El filtrado se llena en cantidades de 1 ml, 2 ml ó 5 ml en ampollas de cristal; estas se cierran y en un autoclave se esterilizan a 120<sup>o</sup> durante 30 minutos.
- 5.
- 10.


N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, con fechas 23 de junio de 1965, nº 8805/65; 27 de abril de 1966, nº 6092/66 y 23 de mayo de 1966, nº 7375/66; acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA OXACEPINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
- 25.

328271



- 1a.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la oxacepina", que responden a la denominación general 10-aminoalquil-11-X-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, en la cual X significa 2 átomos de hidrógeno o un radical oxo y el radical amino está separado del átomo de nitrógeno del anillo por lo menos por 2 átomos de carbono, y en la cual por lo menos uno de los anillos de benceno contiene un radical nitro, o las sales de la misma, caracterizado porque en las 10-R<sub>0</sub>-11-
5. X-10, 11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxacepina, que en por lo menos uno de los anillos de benceno contienen un radical nitro y en las cuales R<sub>0</sub> significa un resto transformable en un radical aminoalquilo, o sales de las mismas, el radical R<sub>0</sub> se transforma en un resto aminoalquílico en el cual el radical amino está separado del átomo de nitrógeno del anillo por lo menos por 2 átomos de carbono, ó b) en un éter o-N-(aminoalquil)-N-X<sub>0</sub>-amino-o'-X<sub>0</sub><sup>a</sup>-difenílico, en el cual los dos radicales amino están separados por lo menos por 2 átomos de carbono y por lo menos uno de los restos fenílicos contiene un radical nitro, y en el cual X<sub>0</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo y X<sub>0</sub><sup>a</sup> un sustituyente que bajo las condiciones del cierre de anillo forma el radical de fórmula -C(=X)-, se cierra el anillo y, si se desea, en un compuesto obtenido un radical aminoalquilo se transforma en otro resto aminoalquilo, y/o, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en una sal <sup>o una sal</sup> /obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se transforma en los distintos isómeros.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- 53 3282721 

- 2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_0$  significa un átomo de hidrógeno.
5. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado, porque se emplea una sal de metal alcalino del material de partida.
- 4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea una sal sódica del material de partida.
10. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el material de partida, en el cual  $R_0$  significa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un aminoalcohol.
15. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplea un éster capaz de reacción de un aminoalcohol con un hidrácido de halógeno, especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico.
20. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplea un éster capaz de reacción de un aminoalcohol con un ácido sulfónico orgánico fuerte.
25. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplea un éster capaz de reacción de un aminoalcohol con ácido carbónico o un derivado del ácido carbónico.
30. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 6-8, caracterizado porque un éster capaz de reacción de un aminoalcohol se forma in situ.
- 10<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación

32827



- 9, caracterizado porque un éster capaz de reacción de un aminoalcanol con un derivado de ácido carbónico se forma in situ.
5. 11ª.- Procedimiento, según la reivindicación 10, caracterizado porque intermediariamente se obtiene un compuesto con un sustituyente aminoalcoxycarbonilo, del cual se disocia dióxido de carbono mediante calentamiento.
10. 12ª.- Procedimiento, según la reivindicación 11, caracterizado porque el dióxido de carbono se disocia mediante calentamiento a 150-220°, especialmente a 150-180°.
15. 13ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sub>0</sub> significa un radical hidroxialquilo esterificado capaz de reacción.
- 14ª.- Procedimiento, según la reivindicación 13, caracterizado porque R<sub>0</sub> significa un radical halogenoalquilo.
20. 15ª.- Procedimiento, según la reivindicación 13, caracterizado porque R<sub>0</sub> significa un radical sulfoniloalquilo orgánico.
25. 16ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 13-15, caracterizado porque el material de partida se hace reaccionar con amoníaco o un medio cededor de amoníaco o con una amina como máximo secundaria.
- 17ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sub>0</sub> significa un radical R<sup>0</sup>-aminoalquílico en el cual R<sup>0</sup> es un resto dissociable.
30. 18ª.- Procedimiento, según la reivindicación 17, caracterizado porque R<sup>0</sup> significa un radical acilo, es-

328271

- 55 -



pecialmente un resto acilo hidrolíticamente dissociable, tal como el resto acilo de un ácido carbónico monoesterado, por ejemplo un radical carbo-alcoxi inferior o un ácido carboxílico.

5. 19<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 18, caracterizado porque el resto acilo se disocia por hidrólisis.
- 20<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 17, caracterizado porque R<sup>o</sup> significa un radical ciano.
10. 21<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 20, caracterizado porque R<sup>o</sup> se disocia hidrolíticamente.
- 22<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque X<sub>o</sub> significa hidrógeno.
- 23<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 22, caracterizado porque X<sub>o</sub><sup>a</sup> en el material de partida significa un radical carboxilo libre o funcionalmente modificado.
15. 24<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 23, caracterizado porque X<sub>o</sub><sup>a</sup> significa un radical carboxilo esterificado, especialmente un radical carbo-alcoxi inferior, tal como un radical carbometoxi o carboetoxi.
20. 25<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 23, caracterizado porque X<sub>o</sub><sup>a</sup> significa un radical halogeno-carbonilo, tal como clorocarbonilo.
25. 26<sup>a</sup>.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 ó 22-25, caracterizado porque mediante calentamiento se cierra el anillo.
- 27<sup>a</sup>.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 ó 22-26, caracterizado porque se cierra el anillo en presencia de un medio de condensación bá-
- 30.



sico.

5. 28<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-27, caracterizado porque en un compuesto obtenido un radical amino primario o secundario se transforma en un radical amino secundario, o bien terciario, mediante tratamiento con un éster capaz de reacción de un alcohol, especialmente de un haluro correspondiente.
10. 29<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-27, caracterizado porque en un compuesto obtenido un radical amino primario se sustituye mediante tratamiento con un aldehído o una acetona bajo reducción simultánea o ulterior.
15. 30<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-27, caracterizado porque en un compuesto obtenido un sustituyente, tal como un radical alquilo, especialmente un radical metilo, en un radical amino sustituido, especialmente en un radical amino terciario, se sustituye por hidrógeno.
20. 31<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado porque el sustituyente se reduce en forma oxidativa, por ejemplo mediante tratamiento con permanganato potásico, dióxido de manganeso, ferricianuro potásico, ácido crómico, peróxido dibenzofílico, cloruro de oro III o acetato de plata II, si es necesario
25. seguido de disociación hidrolítica de un radical acilo de un radical acilamino formado.
- 32<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 30, caracterizado porque el sustituyente se retira mediante tratamiento con un ácido azodicarboxílico.
30. 33<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 30,

328272



5. caracterizado porque el sustituyente se retira, mediante transformación del compuesto obtenido en el N-óxido, y tratamiento de éste con un medio de oxidación adecuado, especialmente con un reactivo que contenga hierro trivalente.
10. 34ª.- Procedimiento, según la reivindicación 30, caracterizado, porque el sustituyente se retira mediante tratamiento de un compuesto obtenido con un cianuro de halógeno, especialmente cianuro de bromo, un éster de ácido halógenoformico, un dihaluro de ácido carbónico o un ácido carboxílico adecuado, con un anhídrido o un haluro del mismo, y disociación hidrolítica del radical ciano introducido, de un radical carboxílico funcionalmente modificado o de un radical acilo.
15. 35ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque como material de partida se emplea un producto intermedio obtenido durante el procedimiento, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
20. 36ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-35, caracterizado porque los materiales de partida se forman durante la reacción o se emplean en forma de sus derivados.
25. 37ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la oxacepina", tal y como queda sustancialmen-

328271

- 58 -

22 JUN 1968



te descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 58 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

22 JUN. 1968

5.

CIBA SOCIETE ANONYME

A. GÓMEZ AGUIRO Y MODEI  
Dr. K. Hernández F. Hernández Riba