

336170



336170

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

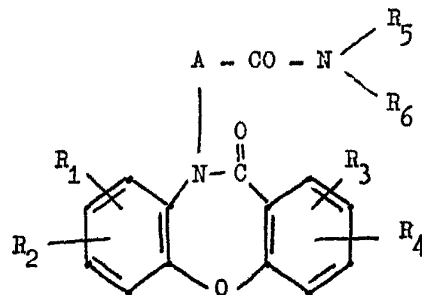
DR. KARL THOMAE. G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIBENZO [b,f][1,4]OXACEPIN-11(10H)-ONAS SUSTITUIDAS EN POSICION 10".

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a procedimientos para la obtención de nuevas dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-onas sustituidas en posición 10, de la fórmula

5



I

10

asi como de sus sales tolerables fisiológicamente, con ácidos inorgánicos u orgánicos. En la fórmula anterior respresentan los grupos R₁ a R₄,



OCT. 1937

336170

que pueden ser iguales o diferentes, átomos de hidrógeno o halógeno, o bien grupos alcoholilo, alcoxi, alcoholilmercapto, acilo, trifluorometilo o nitro.

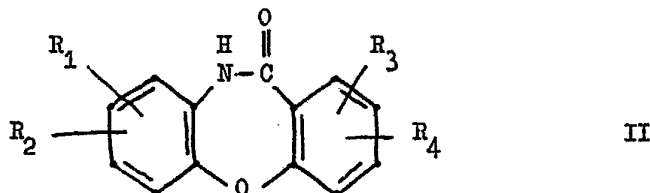
15 R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de hidrógeno o grupos alcoholilo, hidroxialcoholilo, cicloalcoholilo o alquenilo; uno de los grupos R_5 ó R_6 puede ser asimismo un grupo libre amino, carbonilo o dialcoholilaminoalcoholilo, pudiendo los dos grupos alcoholilo en el

20 átomo de nitrógeno formar, junto con éste, un grupo heterocíclico que, eventualmente, puede estar interrumpido por otro heteroátomo y/o sustituido por un grupo alcoholilo inferior; los grupos R_5 y R_6 pueden formar también, junto con un átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico de 5 a 7 eslabones que, eventualmente puede estar interrumpido por un átomo

25 de oxígeno, azufre o nitrógeno, y/o sustituido por un grupo alcoholilo, hidroxialcoholilo, acetoxialcoholilo, acilo o aralcoholilo inferiores, "A" representa un radical hidrocarburo alifático saturado bivalente, recto o ramificado, que puede estar sustituido eventualmente por un grupo fenilo.

Los nuevos compuestos se obtienen, conforme al invento, empleando el método siguiente:

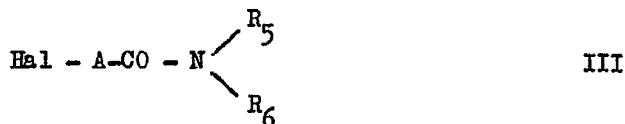
30 Transformación de una dibenzo $[b,f][1,4]$ oxacepin-11(10H)-ona de la fórmula



35

en la que R_1 a R_4 tienen los significados antes indicados, en un compuesto alcalino metálico, y reacción de este compuesto alcalino metálico con una amida de un ácido carboxílico halogenado de la fórmula

40



en la que A, R_5 y R_6 tienen los significados antes indicados y representando Hal un átomo de cloro, bromo o iodo.



OCT: 1967

336170

45 La transformación del compuesto de la fórmula II en un compuesto con un metal alcalino se obtiene, por ejemplo, por medio de un hidróxido alcalino, un alcoholato alcalino, una amida alcalina o un hidruro alcalino. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas elevadas y en presencia de un disolvente orgánico. Si se emplea un hidróxido alcalino, puede utilizarse también un disolvente orgánico acuoso.

50 La solución o suspensión del compuesto alcalino se hace reaccionar en tonces directamente con el compuesto de la fórmula III a temperaturas elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. La mezcla de la reacción se sigue tratando después de la manera usual.

55 Los compuestos obtenidos pueden, en el caso de que los radicales R₅ ó R₆ contengan un sustituyente básico, ser convertidos eventualmente en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables de acuerdo con los métodos conocidos. Los ácidos que pueden ser utilizados son, por ejemplo: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfó-
60 ricos, tartárico, cítrico, maleico, fumárico, succínico y ácidos similares.

Las sustancias de partida de la fórmula II son conocidas de la bibliografía.

65 Los nuevos compuestos y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas, presentando en especial una acción sedante, anticonvulsiva, analgésica, antipirética, antiflogística, espasmolítica e hipotensora, así como una acción antiestricnina, y a la vez acusan una escasa toxicidad. Hipotensores son en especial los compuestos en los que A representa un grupo alifático con dos átomos de carbono.

70 Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar el invento, sin por ello restringirlo:

Ejemplo 1.

Acetato de dibenzo $\sqrt{b, f} / [1,4]$ oxacepin-11(10H)-ona-10-etilamida

75 16,8 g (0,08 moles) de dibenzo $\sqrt{b, f} / [1,4]$ oxacepin-11(10H)-ona y 6,0 g (0,08 moles) de metilato potásico al 95% se disuelven en 100 ml de dioxano absoluto. A esta solución se agrega gota a gota una solución de 10,0 g (0,08 moles) de acetato de cloroacetiletilamida en 10 ml de dioxano absoluto. Se calienta entonces durante 3 horas a reflujo. El cloruro potásico



1967

336170

P. e. 0,2: 200 - 205° C; rendimiento: 62,5 del teórico.

Análisis: C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	Calculado: C 70,35	Hallado: C 70,20
(324,4)	H 6,21	H 6,41
	N 8,64	N 8,76

120 Ejemplo 6.

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-dialilacetilamida

A partir de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetildialilamida en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo 1.

125 P. e. 0,02: 210 - 215° C; F. = 82 - 83° C (en metanol acuoso)

Rendimiento: 45,5 del teórico.

Análisis: C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	Calculado: C 72,40	Hallado: C 72,30
(348,4)	H 5,79	H 6,03
	N 8,04	N 8,21

130 Ejemplo 7.

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-di-n-butilacetilamida

A partir de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona metilato potásico y cloroacetil-di-n-butilamida en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo 1.

135 P. e. 0,2= 250 - 252° C; rendimiento: 65,5 del teórico.

Ejemplo. 8.

3-cloro-dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-dimetilacetilamida

A partir de 3-cloro-dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetildimetilamida en una mezcla a partes iguales de dioxano absoluto y butanol terciario, conforme a la manera descrita en el ejemplo 1. F. = 175 - 176° C (en etanol). Rendimiento: 50,5 del teórico.

140

Análisis: C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	Calculado: C 61,73	Hallado: C 61,50
(330,8)	H 4,57	H 4,54
	N 8,47	N 8,28
	Cl 10,72	Cl 10,79

145

Ejemplo 9.

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-acetil-(N'-metil)-piperazida

A partir de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetil-(N'-metil)-piperazida en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo 1. La solución clorofórmica, lavada con bicarbonato y agua, se extrae con ácido clorhídrico al 10,5, y el extracto ácido se concentra en vacío.

150



ACT. 1967

336170

Punto de fusión del hidrocioruro en bruto: F. = 110 - 115° C. (descomposición).

155 Para la obtención de la base, se disuelve el hidrocioruro en agua, se alcaliniza y se extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se evapora, y el residuo se recristaliza con éter absoluto. F. = 157 - 158° C.

160 Análisis: C₂₀H₂₁N₃O₃ (351,4) Calculado: C 68,36 H 6,02 N 11,96 Hallado: C 68,40 H 6,27 N 12,13

Ejemplo 10.

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10- alilacetilamida

165 A partir de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetilalilamida en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo 1. F. = 207 - 208° C (recristalizado en metanol).

Rendimiento: 65% del teórico.

170 Análisis: C₁₈H₁₆N₂O₃ (308,3) Calculado: C 70,12 H 5,23 N 9,09 Hallado: C 70,00 H 5,27 N 9,12

Ejemplo 11.

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-hexametilenacetilimida

175 A partir de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetil-hexametilenimida en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo 1. p.e. 0,02: 210° C.

F. = 92 - 96 C. Rendimiento: 35% del teórico.

Análisis: C₁₆H₁₃ClN₂O₃ (316,8) Calculado: C 60,66 H 4,14 N 8,85 Hallado: C 60,75 H 4,22 N 8,80

180 Ejemplo 12.

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-acetil-(N-metil-N-ciclohexil)-amida.

185 A partir de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetil-(N-metil-N-ciclohexil)-amida en dioxano absoluto, como en el método descrito en el ejemplo 1. P.e. 0,03: 245 - 248° C.

F. = 101 - 103° C. Rendimiento: 60% del teórico.

Análisis: C₂₂H₂₄N₂O₃ (364,4) Calculado: C 72,51 H 6,64 N 7,69 Hallado: C 72,80 H 6,50 N 7,70



336170

190 Ejemplo 13.

Dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona-10-acetil-(α-etil-piperidida)

A partir de dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetil-(α-etilpiperidida) en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo 1. P. e. 0,07: 230° C.

195 F. = 96 - 98° C. Rendimiento: 55% del teórico.

Análisis:	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	Calculado:	C 72,51	Hallado:	C 72,30
	(364,4)		H 6,64		H 6,85
			N 7,69		N 7,55

Ejemplo 14.

200 Dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona-acetilpirrolidida

A partir de dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetilpirrolidida, conforme al método descrito en el ejemplo 1.

F. = 150 = 152° C (en ciclohexano). Rendimiento: 60% del teórico.

205 Análisis:	$C_{19}H_{18}N_2O_3$	Calculado:	C 70,79	Hallado:	C 70,80
	(322,4)		H 5,63		H 5,73
			N 8,69		N 8,78

Ejemplo 15.

Dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona-10-acetil-(α-pipecolida)

210 A partir de dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetil-(α-pipecolida), conforme al método indicado en el ejemplo 1.

P. e. 0,08: 237 - 242° C. F. = 88 - 90° C, con descomposición (en ciclohexano.) Rendimiento: 40% del teórico.

215 Análisis:	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	Calculado:	C 71,98	Hallado:	C 72,00
	(350,4)		H 6,33		H 6,52
			N 7,99		N 8,17

Ejemplo 16.

2-cloro-dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona-10-acetilmetilamida

220 A partir de 2-cloro-dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetil-metilamida, conforme al ejemplo 1. F. = 230 - 232° C. (en etanol). Rendimiento: 48% del teórico.

Análisis:	$C_{16}H_{13}ClN_2O_3$	Calculado:	C 60,67	Hallado:	C 61,00
	(316,7)		H 4,14		H 4,18
			N 8,84		N 8,48
			Cl 11,20		Cl 11,13

225 Ejemplo 17.

3-cloro-dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona-10-acetilmetilamida

A partir de 3-cloro-dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetilmetilamida, de la manera descrita en el ejemplo 1.



336170

F. = 248 - 250° C (en etanol). Rendimiento: 75% del teórico.

230	Análisis: $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$ (316,7)	Calculado	C 60,67 H 4,14 N 8,84 Cl 11,20	Hallado: C 60,95 H 4,25 N 8,78 Cl 11,35
-----	---	-----------	---	--

Ejemplo 18.

235 7-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11(10H)-ona-10-acetilmetilamida

A partir de 7-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetilmetilamida, conforme al ejemplo 1.

F. = 252 - 253° C (en etanol). Rendimiento: 80% del teórico.

240	Análisis: $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$ (316,7)	Calculado:	C 60,67 H 4,14 N 8,84 Cl 11,20	Hallado: C 60,65 H 4,10 N 8,86 Cl 11,16
-----	---	------------	---	--

Ejemplo 19.

240 7-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11(10H)-ona-10-acetil-dimetilamida

A partir de 7-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11(10H)-ona, metilato potásico y cloroacetildimetilamida, conforme al ejemplo 1.

F. = 167 - 168° C (en etanol). Rendimiento: 25% del teórico.

245	Análisis: $C_{17}H_{15}ClN_2O_3$ (330,8)	Calculado:	C 61,73 H 4,57 N 8,47 Cl 10,72	Hallado: C 61,60 H 4,56 N 8,46 Cl 11,00
-----	---	------------	---	--

Ejemplo 20.

250 2-nitro-dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11(10H)-ona-10-acetilmetilamida

A partir de 2-nitro-dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11(10H) y cloroacetil metilamida en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo 1.

F. = 286 - 287° C (en dimetilformamida). Rendimiento: 66% del teórico.

255	Análisis: $C_{16}H_{13}N_3O_5$ (327,3)	Calculado:	C 58,72 H 4,00 N 12,84	Hallado: C 58,50 H 3,72 N 12,95
-----	---	------------	------------------------------	---------------------------------------

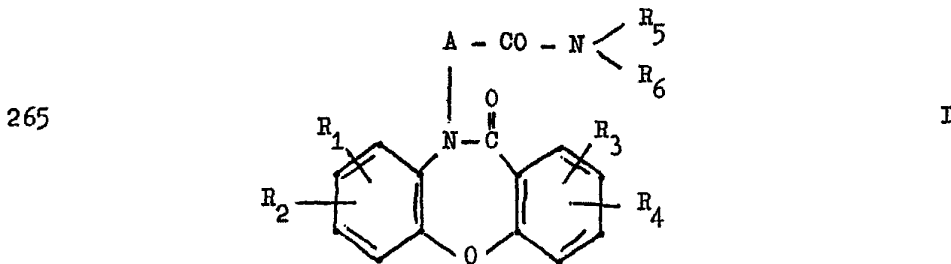
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 28 de Enero de 1.966, bajo el número T 30 351 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

336170



REIVINDICACIONES

260 1). Un procedimiento para la obtención de nuevas dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-onas sustituidas en posición 10, de la fórmula

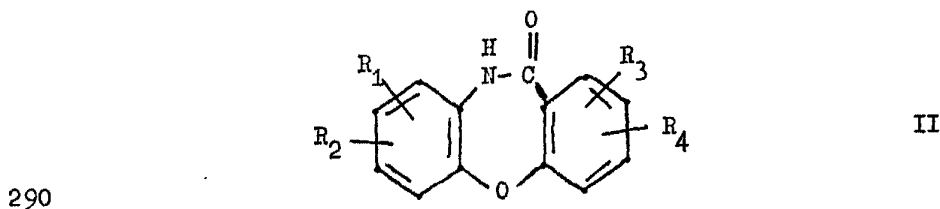


270 en la que los grupos R_1 a R_4 , que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de hidrógeno o halógeno, o bien grupos alcohilo, alcoxi, alquilmercapto, acilo, trifluorometilo o nitro, mientras que los grupos R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo, hidroxialcohilo, cicloalcohilo o alquenoilo, pudiendo también uno de los grupos R_5 ó R_6 ser un grupo libre amino, carba-

275 moilo o dialcoholaminoalcohilo, en el que los dos grupos alcohilo en el átomo de nitrógeno pueden formar también, junto con éste, un grupo heterocíclico que, eventualmente, puede estar interrumpido por otro heteroátomo y/o sustituido por un grupo alcohilo inferior, o en la que los dos grupos R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno, representan un anillo heterocíclico con 5 a 7 eslabones que, eventualmente, pueden estar interrumpidos por un

280 átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno y/o sustituidos por un grupo alcohilo, hidroxialcohilo, acetoxialcohilo, acilo o aralcohilo inferiores, representando A un grupo hidrocarburo alifático saturado bivalente, recto o ramificado, que eventualmente puede estar sustituido por grupos fenilo, así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, tolerables fisiológicamente, caracterizado por transformarse una dibenzo [b,f]

285 [1,4]oxacepin-11(10H)-ona de la fórmula

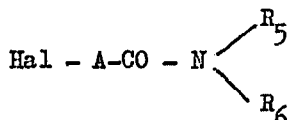




OCT. 1967

336170

en la que los grupos R₁ - R₄ tienen los significados antes indicados, en un compuesto con un metal alcalino y ser hecho reaccionar éste con una amida de ácido carboxílico halogenado de la fórmula



III

295

en la que A, R₅ y R₆ tienen los significados antes indicados y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo, todo ello a temperaturas elevadas y preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico, y porque en el caso de que los radicales R₅ ó R₆ contengan un sustituyente básico, los compuestos obtenidos pueden, si así se desea, ser transformados por métodos usuales en sus sales de adición, tolerables fisiológicamente, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

300

2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIBENZO [6,7][1,4]-OXACEPIN-11(10H)-ONAS SUSTITUIDAS EN POSICION 10"

305

Esta Memoria consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 27 de Marzo de 1.967