



336171

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

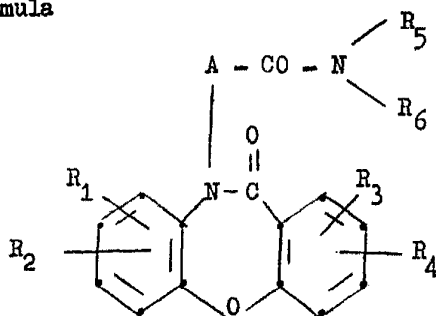
a favor de:

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



10 así como de sus sales de adición tolerables fisiológicamente, con ácidos inorgánicos u orgánicos. En la fórmula anterior representan los grupos R₁



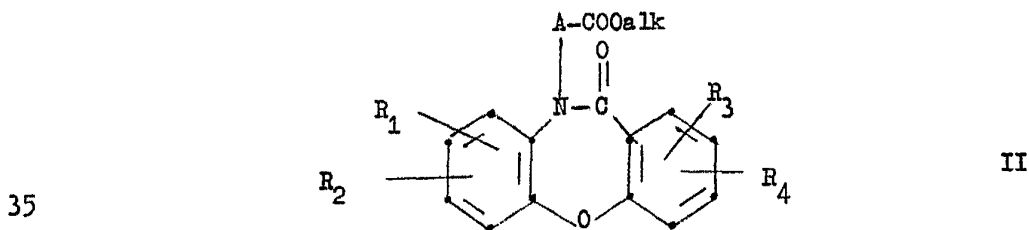
336171

15 a R₄, que pueden ser iguales o distintos, átomos de hidrógeno o halógeno o bien grupos alcohilo, alcoxi, alcohilmercapto, acilo, trifluorometilo o nitro.

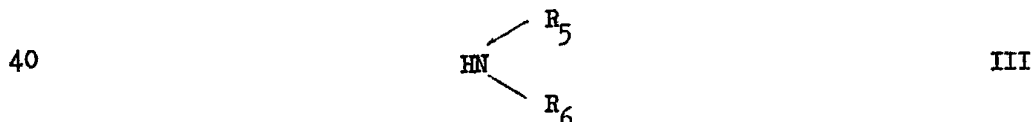
20 R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo, hidroxialcohilo, cicloalcohilo o alquenilo; uno de los grupos R₅ ó R₆ puede ser también un grupo libre amino, carba-
moilo o dialcohilaminoalcohilo, pudiendo los dos grupos alcohilo en el átomo de nitrógeno formar, junto con éste, un grupo heterocíclico que, eventualmente, puede estar interrumpido por otro heteroátomo y/o susti-
tuido por un grupo alcohilo inferior; los grupos R₅ y R₆ pueden formar
25 también, junto con un átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico de 5 a 7 eslabones que, eventualmente, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, y/o sustituido por un grupo inferior al-
cohilo, hidroxialcohilo, acilo o aralcohilo. "A" representa un radical hidrocarburo alifático saturado bivalente, recto o ramificado, que pue-
de eventualmente estar sustituido por un grupo fenilo.

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

Reacción de una dibenzo $\sqrt{b, f} / \sqrt{1, 4}$ oxacepin-11(10H)-ona de la fórmula



y sustituida en posición 10 por un grupo carbalcoxialcohilo, en la que los símbolos R₁ a R₄ tienen los significados antes mencionados y alk re-
presenta un grupo alcohilo, con una amina de la fórmula



en la que los grupos R₅ y R₆ tienen los significados indicados. La reac-



336171

45 ción se lleva a cabo en presencia de un exceso bastante grande de la amina de la fórmula III, eventualmente en presencia de un disolvente orgánico y a temperaturas elevadas, preferentemente a temperaturas de más de 150° C. Si se emplea una amina de bajo punto de ebullición de la fórmula III, o respectivamente un disolvente de bajo punto de ebullición, entonces es conveniente trabajar en un recipiente cerrado.

50 Los compuestos obtenidos pueden, si los radicales R₅ ó R₆ contienen un sustituyente básico, ser transformados eventualmente en sus sales de adición, tolerables fisiológicamente, con ácidos inorgánicos u orgánicos y de acuerdo con los métodos convencionales. Los ácidos que pueden ser empleados son, por ejemplo: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfóricos, tartárico, cítrico, maléico, fumárico, succínico y ácidos similares.

55 Las sustancias de partida II se pueden obtener por reacción de los compuestos con metales alcalinos de las dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-onas con esteres de ácidos halógeno carboxílicos.

60 El ejemplo A que sigue más abajo, ilustra la obtención de los materiales de partida necesarios para los procedimientos de acuerdo con el invento.

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

El ejemplo siguiente servirá para ilustrar la obtención de los materiales de partida:

Ejemplo A

70 Dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11(10H)-ona-10-etilacetato

Este compuesto se obtiene a partir de dibenzo $\sqrt{b,f}/\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilado potásico y cloroacetato de etilo en dioxano absoluto, calentando a reflujo.

75 Punto de ebullición: 180 - 182° C; punto de fusión: 126 - 127° C (en isopropanol); rendimiento: 80% del teórico.

Análisis: C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ (297,3)	Calculado: C 68,68	Hallado: C 68,90
	H 5,09	H 5,08
	N 4,71	N 4,90



336171

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, sin por ello restringirlo.

80

Ejemplo 1.

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

4,0 g de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-etilacetato (obtenido conforme al ejemplo A) y 20 ml de di-n-butilamina, se calientan en tubo cerrado durante 7 horas a 240 - 250° C. El exceso de amina se separa mediante destilación, y el residuo se destila con vacío.

85

P.e. 0,2: 250 - 252° C; rendimiento: 58 % del teórico.

Análisis:	$C_{23}H_{28}N_2O_3$ (380,5)	Calculado:	C 72,61 H 7,42 N 7,36	Hallado:	C 72,80 H 7,42 N 7,13
-----------	---------------------------------	------------	-----------------------------	----------	-----------------------------

90

Ejemplo 2.

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

10 g de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11(10H)-ona-10-etilacetato y 10 ml de hidrato de hidrazina al 80%, se calientan a reflujo durante 1,5 horas en 50 ml de etanol. Después de separar mediante destilación el disolvente y el exceso de hidrato de hidrazina, se recristaliza el residuo en etanol acuoso. F. = 160 - 162° C; rendimiento: 95% del teórico.

95

Análisis:	$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283,3)	Calculado:	C 63,60 H 4,63 N 14,83	Hallado:	C 63,90 H 4,73 N 14,57
-----------	---------------------------------	------------	------------------------------	----------	------------------------------

100

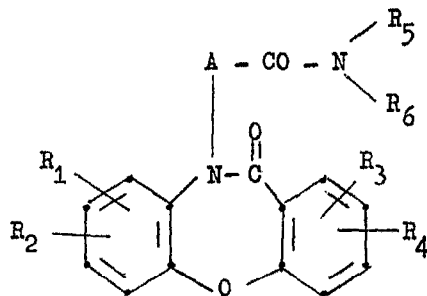
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 28 de Enero de 1.966, bajo el número T 30 351 IVd/12 p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

105

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

110

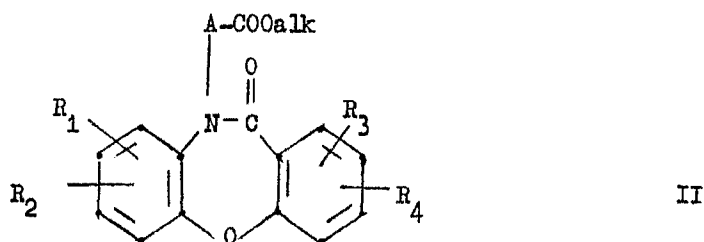


I



336171

115 en la que los grupos R_1 a R_4 , que pueden ser iguales o diferente, repre-
 120 sentan átomos de hidrógeno o halógeno, o bien grupos alcoholo, alcoxi, al-
 cohilmercapto, acilo, trifluorometilo o nitro, y en la que los grupos R_5
 y R_6 , que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de hidrógeno
 o grupos alcoholo, hidroxialcoholo, cicloalcoholo o alqueniolo, pudiendo
 también uno de los grupos R_5 ó R_6 ser un grupo libre amino, carbamilo o
 dialcoholaminoalcoholo, en el que los dos grupos alcoholo en el átomo de
 125 nitrógeno pueden formar, junto con éste, un grupo heterocíclico que even-
 tualmente, puede estar interrumpido por otro heteroátomo y/o sustituido por
 un grupo alcoholo 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 es-
 labones que, eventualmente, puede estar interrumpido por un átomo de
 130 oxígeno, azufre o nitrógeno, y/o sustituido por un grupo alcoholo, hi-
 droxialcoholo, acetoxialcoholo, acilo o aralcoholo inferior, y en la que
 "A" representa un grupo hidrocarburo alifático saturado bivalente, recto
 o ramificado, que eventualmente puede ser sustituido por grupos fenilo,
 así como de sus sales de adición ácidas inorgánicas u orgánicas, tolera-
 bles fisiológicamente, caracterizado por la reacción de una dibenzo [b,f]
 [1,4]oxacepin-11(10H)-ona de la fórmula



y sustituida en posición 10 por un grupo carbalcoxialcoholo, en la que R_1
 a R_4 y "A" tienen los significados indicados anteriormente y alk represen-
 ta un grupo alcoholo, con un exceso de una amina de la fórmula



en la que los grupos R_5 y R_6 tienen los significados indicados anterior-
 mente, todo ello a temperaturas elevadas, preferentemente a temperaturas



336171

145 superiores a 150° C y, eventualmente, 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.

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

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

Madrid, 27 de Enero de 1.967