



336172

336172

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 (Republica Federal Alemana) por:

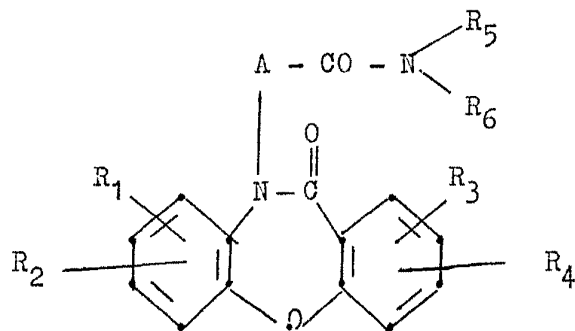
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIBENZO [b,f] [T,4]OXACEPIN-11 (10H)-ONAS SUSTITUIDAS EN POSICION 10"

Memoria descriptiva

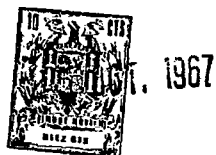
El presente invento se refiere a procedimientos para la obtención de nuevas dibenzo [b,f] [T,4]oxacepin-11 (10H)-onas sustituidas en posición 10 de la formula

5

10



!



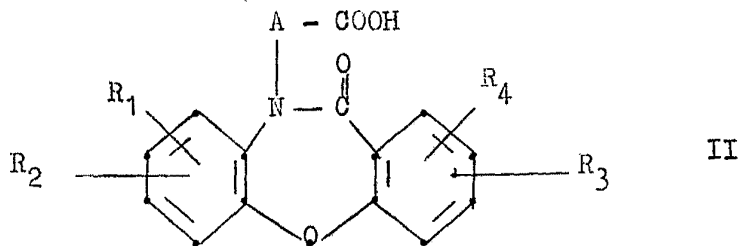
336172

así como de sus sales de adición tolerables fisiológicamente,
 con ácidos inorgánicos u orgánicos. En la formula anterior re-
 15 presentan los grupos R_1 a R_4 , que pueden ser iguales o distintos,
 átomos de hidrogeno o halógeno, o bien grupos alcoholo, alcoxi,
 alcoholmercapto, acilo, trifluorometilo o nitro.

R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, repre-
 20 sentan átomos de hidrogeno o grupos alcoholo, hidroxialcoholo,
 cicloalcoholo o alquenilo; uno de los grupos R_5 ó R_6 pueden
 ser también un grupo libre amino, carbamoilo o dialcoholamino-
 alcoholo, pudiendo los dos grupos alcoholo en el átomo de nitro-
 geno formar, junto con este, un grupo heterociclico que, eventual-
 mente, puede estar interrumpido por otro heteroátomo y/o susti-
 25 tuido por un grupo alcoholo inferior; los grupos R_5 y R_6 pueden
 formar también, junto con un átomo de nitrógeno, un anillo hete-
 rociclico de 5 a 7 eslabones que, eventualmente, puede estar in-
 terrumpido por un átomo de oxigeno, azufre o nitrogeno, y/o sus-
 tituido por un grupo inferior alcoholo, hidroxialcoholo, aceto-
 30 xialcoholo, acilo o aralcoholo. "A" representa un radical hidro-
 carburo alifático saturado bivalente, recto o ramificado, que
 puede eventualmente estar sustituido por grupos fenilo.

Los nuevos compuestos se obtienen, conforme al in-
 vento, empleando el método siguiente:

35 Transformación de una dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11
 (1OH)-ona de la formula



45 y sustituida en la posición 10 por un grupo carboxialcoholo,
 en la que los grupos R_1 a R_4 y "A" tienen los significados in-
 dicados, en un halogenuro de ácido y reacción de este halogenu-
 ro de ácido con una amina de la formula $HNR_5 R_6$ (III). La trans-



50 formación del ácido carboxílico II en su halogenuro de ácido
se lleva a cabo preferentemente con ayuda de un halogenuro de
tionilo o de un halogenuro de fósforo; el halogenuro obtenido
se hace reaccionar, convenientemente sin más purificación y
después de eliminado por destilación el exceso del agente de
55 halogenación, con ayuda de la amina de la fórmula III y en
presencia de un medio fijador del ácido, preferiblemente en
un disolvente orgánico y a temperaturas elevadas, convenientemente
a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.
Como medio fijador del ácido pueden servir bases inorgánicas
u orgánicas terciarias, si bien es posible también emplear
el exceso correspondiente de la amina de la fórmula III.
60 Otro exceso de la amina de la fórmula III puede ser utilizado
eventualmente como disolvente.

Los compuestos obtenidos pueden eventualmente, si
los radicales R_5 ó R_6 contienen un sustituyente básico, ser
transformados por los métodos usuales en sus sales de adición
65 con ácidos inorgánicos u orgánicos, tolerables fisiológicamente.
Como ácidos pueden emplearse, por ejemplo, clorhídrico, brom-
hídrico, sulfúrico, fosfóricos tartárico, cítrico, maléico, fu-
marico, succínico, y ácidos similares.

Los materiales de partida de la fórmula II pueden ob-
70 tenerse a partir de las correspondientes a las dibenzo $[b,f]$
 $[1,4]$ oxacepina-11 (10H)-ona a través de sus compuestos con los
metales alcalinos y su reacción con ácidos halogenocarboxílicos.

Los ejemplos A - E que siguen más abajo, ilustran la
75 obtención de los materiales de partida precisos para los pro-
cedimientos conforme al invento.

Los nuevos compuestos y sus sales poseen valiosas
propiedades farmacológicas, presentando en especial una acción
sedante, anticonvulsiva, analgésica, antipirética, antiflogis-
tica, espasmolítica e hipotensora, así como un efecto anties-
80 tricnínico, a la vez que escasa toxicidad. Hipotensores son
en especial los compuestos en los que "A" representa un grupo
alifático con dos átomos de carbono.

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la obten-
ción de los materiales de partida:



1967.

336172

85

Ejemplo A

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

Este compuesto se obtiene a partir de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y clorocetato de etilo en dioxano absoluto, calentando a reflujo.

90

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

Analisis:	$C_{17}H_{15}NO_4$	Calculado:	C 68,68	Hallado:	C 68,90
			H 5,09		H 5,08
	(297,3)		N 4,71		N 4,90

95

Ejemplo B

Acido dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetico

71,9 g de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-
-etilacetato se incorporan a una solución de 14 g de hidroxido
potasico en 200 ml. de agua y 200 ml. de metanol a temperatura
ambiente. La mezcla se calienta durante una hora a reflujo, se
diluye con aproximadamente 200 ml. de agua y se filtra sobre
carbón activo. Después se agregan a la solución caliente otros
400 ml. de agua, se acidula con ácido clorhídrico diluido, y se
deja entonces enfriar lentamente. La sustancia cristalizada se
recristaliza en isopropanol o xileno.

100

105

F. = 201° C.; rendimiento: 82% del teorico.

Analisis:	$C_{15}H_{17}K_2O_4$	Calculado:	C 66,91	Hallado:	C 66,90
	(269,3)		H 4,12		H 4,21
			N 5,20		N 5,14

110

Ejemplo C

Acido dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionico

a) dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona y éster
metilacrilico son hechos reaccionar en presencia de Triton B a
40 - 50° C (bastando un tiempo de reacción de 2 - 3 horas), y
se tratan correspondientemente. Una vez separado el cloroformo
mediante destilación, se obtiene el dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-
11 (10H)-ona-10-éster metilpropionico en forma de aceite muy vis-
coso y que, sin ser purificado previamente, puede ser empleado
para reacciones subsiguientes:

115

120



T. 1967.

336172

125 b) el éster en bruto descrito en el ejemplo C a), se saponifica de la manera descrita en el ejemplo B, convirtiéndose en ácido dibenzo [b,f]/[1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propinico que, un vez recristalizado en etilacetato o benceno, funde a 140-142° C.

El rendimiento es de 85% del teorico.

Analisis: C ₁₆ H ₁₃ NO ₄	Calculado: C 67,84	Hallado: C 67,70
	H 4,63	H 4,88
(283,3)	N 4,94	N 4,89

130 Ejemplo D

Acido dibenzo [b,f]/[1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-(α-metil)-acetico

21,1 g (0,1 moles) de dibenzo [b,f]/[1,4]oxacepin-11 (10H)-ona y 8,8 g (0,12 moles) de metilato potasico se calienta a reflujo durante 15 minutos en 400 ml. de dioxano absoluto. A esta mezcla se agregan gota a gota 27,1 g (0,015 moles) de etil-α bromopropionato, calentandose a reflujo durante otras 2 horas. Después de dejarse enfriar, se separa el bromuro potasico precipitado, se concentra la solución con vacío y el residuo oleaginoso se disuelve en 300 ml. de cloroformo. Después de lavada la solución cloroformica dos veces con agua, se filtra a través de carbón activo y se evapora con vacío. El residuo oleaginoso (dibenzo [b,f]/[1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10(α-metil-etilacetato) se hierve en una solución de 33 g de hidroxido sodico en 350 ml. de agua hasta que queda disuelto, después de lo cual se filtra la solución a través de carbón activo y se acidula con ácido clorhidrico al 20%. La sustancia precipitada se disuelve en cloroformo, la solución cloroformica se lava con agua, se filtra a través de carbón activo y se evapora con vacío. El residuo se recristaliza en etilacetato. F. = 180-183° C. Rendimiento: 72% del teorico.

150 Ejemplo E

Dibenzo [b,f]/[1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-ácido(α-etil)-acetico

A partir de dibenzo [b,f]/[1,4]oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y etil-α-bromo-butirato y saponificación subsiguiente del éster, tal como ha sido descrito en el ejemplo D.

336172



F. = 175 - 176° C. (en ciclohexano/etilacetato). Rendimiento: 68% del teorico.

Analisis:	$C_{17}H_{15}NO_4$	Calculado:	C 68,68	Hallado:	C 68,70
			H 5,09		H 5,17
	(297,3)		N 4,71		N 4,69

160

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

Ejemplo 1

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

165

a) 6 g (0,025 moles) de ácido dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetico (obtenido conforme al ejemplo B) se suspenden en 100 ml. de benceno absoluto y se calientan a ebullición. En el transcurso de 30 minutos se agrega gota a gota a esta suspensión una solución de 3,1 g (0,026 moles) de cloruro de tionilo en 10 ml. de benceno absoluto, y la mezcla se calienta a reflujo durante otros 45 minutos. Se obtiene así una solución de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetilo en benceno absoluto, que es apropiada para nuevas reacciones, sin necesidad de aislar el cloruro del ácido.

170

175

b) A la solución de cloruro del ácido en benceno obtenida conforme al ejemplo A, se le agregan gota a gota, una vez dejada enfriar, 10 ml. de morfolina en el transcurso de 30 minutos. Seguidamente se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de dejarse enfriar, se lava la solución bencenica con agua, con una solución diluida de hidroxido sodico, y nuevamente con agua, secandose después sobre sulfato sodico y concentrandose con vacío. El residuo se recrystaliza en isopropanol. El dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetilmorfoluro funde a 165 - 166° C. El rendimiento es de 55% del teorico.

180

185

Analisis:	$C_{19}H_{18}N_2O_4$	Calculado:	C 67,45	Hallado:	C 67,40
			H 5,36		H 5,37
	(338,4)		N 8,28		N 8,16

Ejemplo 2

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

190

a) 14,2 g (0,05 moles) de ácido dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionico (obtenido conforme al ejemplo C)



1967

336172

195 y 6,0 g (0,05 moles) de cloruro de tionilo se calientan a reflujo en 200 ml. de benceno absoluto, hasta que cesa el desarrollo de gas. Se obtiene así una solución de cloruro de dibenzo 1,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-de propionilo en benceno absoluto que es apropiada para nuevas reacciones, sin necesidad de aislar el cloruro del ácido.

200 b) A la solución de cloruro de ácido obtenida conforme al ejemplo 2a se le agrega, una vez dejada enfriar, una solución de 12,0 g (0,38 moles) de metilamina en 200 ml. de dioxano absoluto, calentándose a reflujo durante otros 30 minutos. Los disolventes se separan mediante destilación con vacío, y el residuo se mezcla con ácido acético diluido y se agita con cloroformo. El extracto cloroformico se lava con una solución diluida de hidróxido sodico y agua, y se evapora. El residuo se re-
205 cristaliza en dimetilformamida acuosa al 25%.

F. = 137 - 139° C.. El rendimiento es 80% del teórico.

210 Analisis:	$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296,3)	Calculado:	C 68,91 H 5,44 N 9,45	Hallado:	C 68,80 H 5,43 N 9,53
---------------	---------------------------------	------------	-----------------------------	----------	-----------------------------

Ejemplo 3

Dibenzo 1,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-propio-ciclohexilamida

215 A partir de cloruro de dibenzo 1,4-oxacepin-11-(10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y ciclohexilamina en benceno absoluto, de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 2b.

F. 190 - 192° C. Recristalizado en isopropanol acuoso.

El rendimiento: es 80% del teórico.

220 Analisis:	$C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364,4)	Calculado:	C 72,51 H 6,64 N 7,69	Hallado:	C 72,60 H 6,70 N 7,69
---------------	---------------------------------	------------	-----------------------------	----------	-----------------------------

Ejemplo 4

Dibenzo 1,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-propion-alilamida

225 A partir de cloruro de dibenzo 1,4-oxacepin-11-(10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y alilamina el exceso en benceno absoluto, tal como ha sido descrito en el ejemplo 2a.

F. = 94 - 96° C. (en tolueno). Rendimiento: 85% del teórico.

336172



230 Analisis: $C_{19}H_{18}N_2O_3$ Calculado: C 70,79 Hallado: C 71,00
 (322,4) H 5,63 H 5,63
 N 8,69 N 8,58

Ejemplo 5

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

235 A partir de cloruro de dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y morfolina en benceno absoluto, tal como ha sido descrito en el ejemplo 2b.

P.e. 0,03 : 230 - 235° C. Rendimiento: 85% del teorico.

240 Analisis: $C_{20}H_{20}N_2O_4$ Calculado: C 68,17 Hallado: C 68,00
 (352,4) H 5,72 H 5,77
 N 7,95 N 7,94

Ejemplo 6

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

245 A partir de cloruro de dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y etilamina en benceno absoluto, tal como ha sido descrito en el ejemplo 2b.

P.e. 0,03 : 210 - 212° C. F. = 119 - 120° C. (en etilacetato/ciclohexano).

250 Rendimiento: 60% del teorico.

Analisis: $C_{18}H_{18}N_2O_3$ Calculado: N 9,03% Hallado: N 8,88%
 (310,4)

Ejemplo 7

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

255 A partir de cloruro de dibenzo /b,f/1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y dimetilamina en dioxano absoluto, tal como ha sido descrito en el ejemplo 2b.

P.e. 0,03 : 205 - 208° C. F. = 103 - 104° C. (en éter).

260 Rendimiento: 75% del teorico.

Analisis: $C_{18}H_{18}N_2O_3$ Calculado: C 69,66 Hallado: C 69,70
 (310,4) H 5,85 H 5,92
 N 9,03 N 9,14

265 Ejemplo 8



1967

336172

Dibenzo[*b,f*]7,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-propion-n-propilamida

270 A partir de cloruro de dibenzo[*b,f*]7,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y n-propilamina en benceno absoluto, tal como ha sido descrito en el ejemplo 2b.

F. = 90 - 91° C. (en tolueno) Rendimiento: 85% del teorico.

Analisis:	$C_{19}H_{20}N_2O_3$	Calculado:	C 70,35	Hallado:	C 70,60
	(324,4)		H 6,21		H 6,38
			N 8,64		N 8,51

Ejemplo 9

275 Dibenzo[*b,f*]7,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-propion-ureido

280 A partir de cloruro de dibenzo[*b,f*]7,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y urea suspendida en dioxano absoluto, tal como ha sido descrito en el ejemplo 2b. Al cabo de tres horas de calentamiento a reflujo, se evapora con vacío. El residuo se lava con una solución de carbonato sodico y se recristaliza en n-butanol.

F. = 207 - 209° C. Rendimiento: 85% del teorico.

Analisis:	$C_{17}H_{15}N_3O_4$	Calculado:	C 62,76	Hallado:	C 62,65
285	(325,3)		H 4,65		H 4,92
			N 12,92		N 12,38

Ejemplo 10

Dibenzo[*b,f*]7,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10propion-(N'-metil)-piperazida

290 A una solución de 20 g (0,2 moles) de N-metilpiperazina en 100 ml. de benceno absoluto se le agrega gota a gota una solución de 0,05 moles de cloruro de dibenzo[*b,f*]7,4-oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) en 100 ml. de benceno absoluto, y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de separado el benceno mediante destilación, se disuelve el residuo en cloroformo y se lava con una solución de carbonato sodico y agua. El residuo liberado del cloroformo, se destila con vacío. P.e. 0,01 : 220 - 225° C. Rendimiento: 75% del teorico.

Analisis:	$C_{21}H_{23}N_3O_3$	Calculado:	C 69,02	Hallado:	C 68,75
300	(365,4)		H 6,34		H 6,45
			N 11,50		N 11,58

336172



1967

Ejemplo 11

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

305

A partir de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y hexametilenimida en benceno absoluto, de la manera descrita en el ejemplo 2b.

P.e. 0,02 : 220-225° C. Rendimiento: 66% del teorico.

310

Analisis:	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	Calculado:	C 72,51	Hallado:	C 72,60
	(364,4)		H 6,64		H 6,75
			N 7,69		N 7,44

Ejemplo 12

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propion-(β)-dietilamino-etilamida

315

A partir de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo y β-dietilaminoetilamina, conforme al método descrito en el ejemplo 10 P.e. 0,01: 220 - 225° C. Rendimiento: 50% del teorico.

320

Analisis:	$C_{22}H_{27}N_3O_3$	Calculado:	C 69,27	Hallado:	C 69,00
	(381,5)		H 7,13		H 7,09
			N 11,02		N 10,82

Ejemplo 13

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

325

A una suspensión de urea en benceno absoluto se le agrega gota a gota un solución de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetilo (obtenido conforme al ejemplo 1a) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1/2 hora. Después de separado el benceno mediante destilación, se lava el residuo con cloruro de metileno y agua, y se recristaliza en dimetilformamida/agua.

330

F. = 249 - 250° C. Rendimiento: 50% del teorico.

Analisis:	$C_{16}H_{13}N_3O_4$	Calculado:	C 61,73	Hallado:	C 61,60
	(311,3)		H 4,21		H 4,37
			N 13,50		N 13,65

Ejemplo 14

336172



335 Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetil-γ-pipecolida

A partir de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetilo (obtenido conforme al ejemplo 1a) y γ-pipecolina, de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b. F. = 117-118° C (en dimetilformamida/agua) Rendimiento: 35% del teorico.

Analisis:	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	Calculado:	C 71,98	Hallado:	C 71,70
	(350,4)		H 6,33		H 5,82
			N 7,99		N 8,01

Ejemplo 15

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

A partir del cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetilo (obtención conforme al ejemplo 1a) y piperidina, según el método descrito en el ejemplo 1b. f. = 110-112° C. (en ciclohexano).

350 Rendimiento: 50% del teorico.

Analisis:	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	Calculado:	C 71,41	Hallado:	C 71,35
	(336,4)		H 5,99		H 6,27
			N 8,33		N 7,75

Ejemplo 16

355 Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propion-γ-dimetilamino-propilamida

A partir de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) y γ-dimetilaminopropilamina en benceno, de la manera descrita en el ejemplo 10. P. e. 0,01 : 230 - 240° C. El producto destilado se disuelve en la cantidad calculada de ácido clorhídrico diluido. Después de filtrar, se alcaliniza de nuevo y se extrae con éter. El residuo etérico se seca con alto vacío a 150° C.

360 Rendimiento: 52% del teorico.

Analisis:	$C_{21}H_{25}N_3O_3$	Calculado:	C 68,64	Hallado:	C 68,60
	(367,5)		H 6,86		H 7,01
			N 11,44		N 11,38

Ejemplo 17



1967

336172

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

370 A partir de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a) e hidrato de hidrazina al 80% en benceno de la manera descrita en el ejemplo 2b.

Rendimiento: 90% del teorico. Masa resinosa.

375 Analisis: $C_{16}H_{15}N_3O_3$ (297,3) Calculado: C 64,64 H 5,09 N 14,13 Hallado: C 64,40 H 5,31 N 13,97

Hidrocioruro : A partir de la base, con ácido clorhídrico etérico, después de recristalización en metanol. F.= 197° C. (bajo descomposición).

380 Ejemplo 18

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

385 A partir de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetilo (obtenido conforme al ejemplo 1a) y dietanolamina, según método descrito en el ejemplo 1b. La solución de reacción en benceno se extrae con ácido clorhídrico diluido, el extracto se alcaliniza por medio de una solución de hidroxido sodico, y se extrae con cloruro de metileno. Después de eliminado el cloruro de metileno mediante destilación, se pasa el residuo oleaginoso, junto con metanol, por una columna llena de oxido de aluminio neutro. El residuo restante después de la evaporación del eluato, se recristaliza en metanol. F. = 105 - 110° C. Rendimiento: 40% del teorico.

395 Analisis: $C_{19}H_{20}N_2O_5$ (356,4) Calculado: N 7,86 Hallado: 7,60

395 Ejemplo 19

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

400 A partir de cloruro de dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionilo (obtenido conforme al ejemplo 2a, si bien en dioxano absoluto en lugar de benceno) con dietanolamina en dioxano absoluto, tal como ha sido indicado en el ejemplo 2b. Masa resinosa. Rendimiento: 89% del teorico.

405 Analisis: $C_{20}H_{22}N_2O_5$ (370,4) Calculado: N 7,56 Hallado: N 7,07

405 Ejemplo 20

336172



1307.

Dibenzo/b,f/1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetil-(4'-bencil)-pipe-razida

410 A partir de cloruro de dibenzo [b,f/1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-acetilo (obtenido conforme al ejemplo 1a) y bencilpiperazina, de la manera descrita en el ejemplo 1b. F.=170-171° C. (en isopropanol). Rendimiento: 20% del teorico.

Analisis:	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃	Calculado:	C 73,05	Hallado:	C 72,40
	(427,5)		H 5,89		H 5,89
			N 9,83		N 9,64

415 Ejemplo 21

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

420 a) A partir de ácido de dibenzo [b,f/1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-(α-metil)-acético (obtenido conforme al ejemplo D) y cloruro de tionilo en benceno absoluto. El cloruro de dibenzo [b,f/1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-(α-metil)-acetilo se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 2a.

425 b) La solución del cloruro del ácido en benceno obtenida conforme al ejemplo 21a se agregara, a gotas , agitando a temperatura ambiente, a una solución de 2,4 g de amoniaco en 200 ml. de dioxano absoluto, se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante una hora. El tratamiento ulterior se realiza de la manera descrita en el ejemplo 2b. F.= 184,5 - 185° C. (en acetona/éter de petróleo). Rendimiento: 25% del teorico.

430 Analisis:	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	Calculado:	C 68,06	Hallado:	C 67,80
	(282,3)		H 5,00		H 5,04
			N 9,92		N 9,52

Ejemplo 22

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

435 A partir de cloruro de dibenzo [b,f/1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-(α-metil)-acetilo (obtenido conforme al ejemplo 21 a) y metilamina en dioxano, de la manera descrita en el ejemplo 21b.

440 F.= 138 -140° C. (en ciclohexano). Rendimiento: 40% del teorico.



1967

Analisis: C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	Calculado: C 68,91	Hallado: C 69,00
(296,3)	H 5,44	H 5,34
	N 9,45	N 9,45

445

Ejemplo 23

Dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-(α-etil)-acetil-
-metilamida

450

A partir de ácido dibenzo [b,f][1,4]oxacepin-11 (10H)-
-ona-10-(α-etil)-acético (obtenido conforme al ejemplo E) y
a través del cloruro del ácido correspondiente, mediante reac-
ción con metilamina, de la manera descrita en el ejemplo 22.

P.e. 0,01: 172 - 173° C. F.= 71 - 76° C.

Rendimiento: 50% del teorico.

455

Analisis: C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	Calculado: C 69,66	Hallado: C 69,80
(310,4)	H 5,85	H 5,95
	N 9,03	N 9,19

460

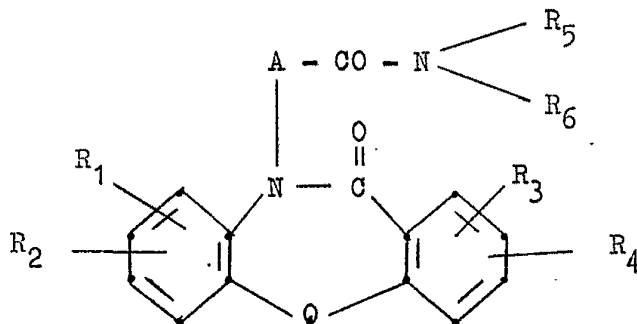
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alema-
nia el día 28 de Enero de 1966, bajo el numero T 30 351 IVd/12p,
se acoge a los beneficios del articulo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial y del articulo 4º del Convenio de la
Unión.

REIVINDICACIONES

465

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

470



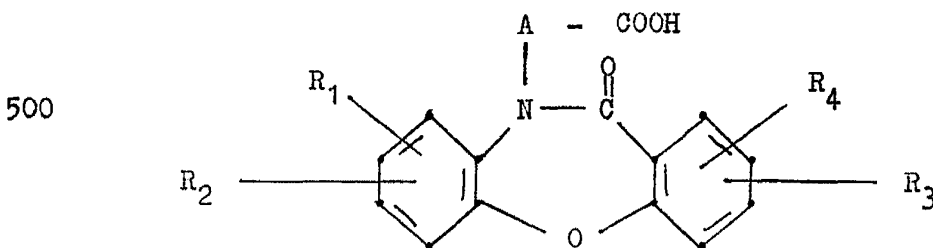
475

en la que los grupos R₁ a R₄, que pueden ser iguales o diferen-
tes, representan átomos de hidrogeno o halogeno, o bien grupos
alcoholo, alcoxi, alcoholmercapto, acilo, trifluorometilo, o
nitro, y en la que los grupos R₅ y R₆, que pueden ser iguales
o distintos, representan átomos de hidrogeno o grupos alcoholo,

480



hidroxialcohilo, cicloalcohilo o alquenilo, pudiendo también uno
 de los grupos R_5 ó R_6 ser un grupo libre amino, carbamoilo o dial-
 cohilaminoalcohilo, en el que los dos grupos alcoholo en el átomo
 485 de nitrógeno forman, junto con este, un grupo eterocíclico que,
 eventualmente, puede estar interrumpido por otro heteroátomo y/o
 sustituido por un grupo alcoholo inferior, o en la que los dos gru-
 pos R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno, representan un ani-
 llo heterocíclico con 5 a 7 eslabones que, eventualmente, puede
 490 estar interrumpido por un átomo de oxígeno, azúfre o nitrógeno, y/o
 sustituido por un grupo alcoholo, hidroxialcohilo, acetoxialcohi-
 lo, acilo o aralcohilo inferior, y en la que "A" representa un gru-
 po hidrocarburo alifático saturado bivalente, recto o ramificado,
 que eventualmente puede ser sustituido por grupos fenilo, así como
 de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, tole-
 495 rables fisiológicamente, caracterizado por transformarse una diben-
 zo [b,f] [1,4]-oxacepin-11 (10H)-ona de la fórmula



505 sustituida en posición 10 por un grupo carboxialcohilo, en un halo-
 genuro de ácido, haciéndose reaccionar este último con una amina
 de la fórmula NHR_5R_6 (III), en la que R_5 y R_6 tienen los significa-
 dos antes indicados, en presencia de un agente fijador del ácido o
 en presencia de un exceso de la amina, a temperaturas elevadas, y
 porque en el caso de que los radicales R_5 y R_6 contengan un susti-
 510 tuyente básico, los compuestos obtenidos pueden, si se desea, ser
 transformados por métodos usuales en sus sales de adición, tolera-
 bles fisiológicamente, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

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



1967

336172

Esta Memoria consta de 16 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 27 Enero de 1.967

[Handwritten signature]
