



CT. 1957

336173

336173

A 61 K 00/00

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

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

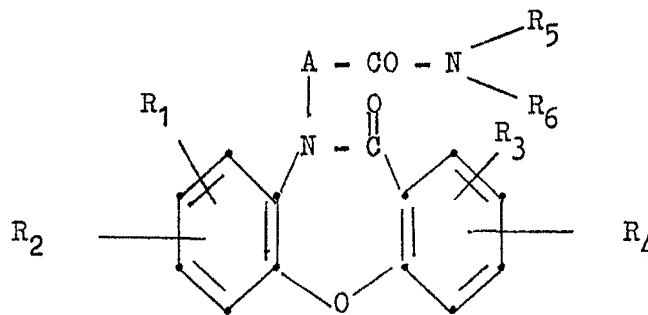
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIBENZO [b,f] [1,4] -OXACEPIN-11 (10H)-ONAS SUSTITUIDAS EN POSICION 10".

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

10



(I),



Oct. 1967

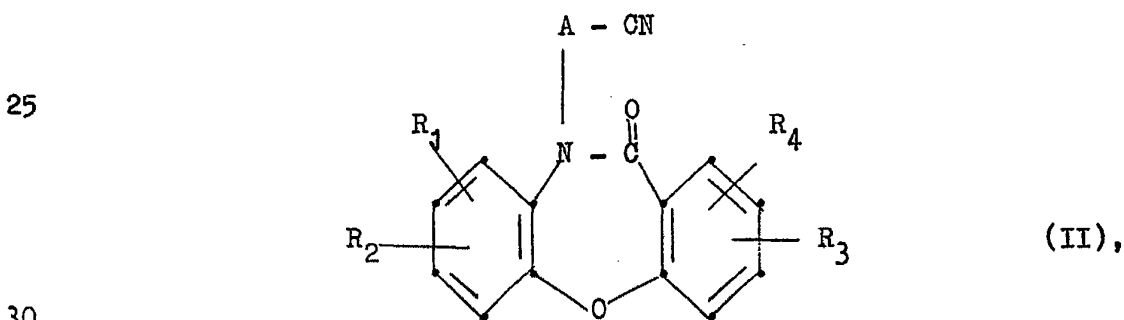
336173

En la fórmula anterior se representan los grupos R₁ a R₄, que pueden ser iguales o distintos, átomos de hidrógeno o halógeno, o bien grupos alcohol, alcoxi, alcoholmercapto, acilo, trifluorometilo o nitro.

15 R₅ y R₆ representan átomos de hidrógeno. "A" representa un radical hidrocarburo alifático saturado bivalente, recto o ramificado, que eventualmente puede estar sustituido por grupos fenilo.

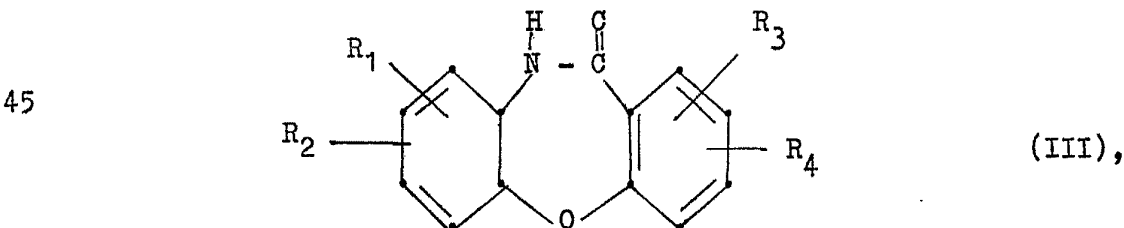
20 Los nuevos compuestos se obtienen, conforme al invento, empleando el método siguiente:

Saponificación de un nitrilo de la fórmula



35 en la que los grupos R₁ a R₄ tienen los significados antes mencionados, con ácido mineral fuerte, preferentemente con ácido sulfúrico concentrado. La reacción se inicia convenientemente bajo refrigeración con hielo, finalizándose a temperatura ambiente o moderadamente elevada.

40 Las sustancias de partida de la fórmula II pueden ser obtenidas mediante reacción de compuestos con los metales alcalinos con nitrilos de ácidos carboxílicos halogenados. Los compuestos de la fórmula II, en la que "A" representa un grupo hidrocarburo alifático saturado con dos átomos de carbono, pueden obtenerse del modo más práctico mediante adición de nitrilo acrílico a un compuesto de la fórmula





336173

50 en presencia de un catalizador básico y conforme a los métodos usuales. Los ejemplos A - V que siguen más abajo, ilustran la obtención de las sustancias de partida precisas para el procedimiento conforme al invento.

55 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 un efecto antiestrictínico, 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.

60 Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la obtención de las sustancias de partida:

Ejemplo A

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

65 106 g (0,5 moles) de dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-ona y 42 g (0,6 moles) de metilato potásico se disuelven en un litro de dioxano absoluto caliente. A esta solución se le agrega gota a gota una solución de 38 g (0,5 moles) de cloroacetoneitrilo en 100 ml de dioxano absoluto, y seguidamente se calienta a reflujo durante 3 horas. El cloruro potásico precipitado se filtra, y el producto filtrado se concentra con vacío. El residuo
70 se disuelve en 1 l de cloroformo, se extrae con una solución de bicarbonato y se lava con agua. La solución cloroformica se concentra con vacío y se destila.

75 Punto de ebullición P.e. $0,1$: 195-200° C. punto de fusión F. = 136-137° C. recristalizado en isopropanol. El rendimiento es 45% del teórico.

Análisis: $C_{15}H_{10}N_2O_2$ Calculado: N 11,19 Hallado: N 11,04
(250,3)

Ejemplo B

80 Dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-10-propionitrilo

21, 1 g de dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-ona, se suspenden agitando a 40-50° C, en 50 ml de acrilonitrilo, incorporándose 0,3 ml de Triton B (una solución al 40% de hidróxido trimetilbenzilamónico en metanol). La mezcla se agita durante

- 4 -
336173



1967

85 aproximadamente 50 horas a 40° C., resultando una solución. El exceso de acrilonitrilo se destila con vacío, y el residuo se trata con ácido acético diluido y se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se lava con solución de bicarbonato y agua, se seca sobre sulfato sódico, el cloroformo se separa por destilación, y el residuo se destila con vacío.

90 Punto de ebullición p.e._{0,15} : 190-195° C. Rendimiento: 95% del teorico.

Analisis C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ (264,3)	Calculado: C 72,72 H 4,58 N 10,60	Hallado: C 72,70 H 4,66 N 10,92
---	---	---------------------------------------

95

Ejemplo C

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

100 Se obtiene este compuesto a partir de dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y γ -clorobutironitrilo en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo A. Punto de ebullición 190-195° C; punto de fusión 71° C (en gasolina) Rendimiento: 58% del teorico.

Analisis: C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ (278,3)	Calculado: C 73,37 H 5,07 N 10,07	Hallado: C 73,70 H 5,17 N 10,02
--	---	---------------------------------------

105

Ejemplo D

3-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo

110 Se obtiene este compuesto a partir de 3-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetoneitrilo en una mezcla de partes iguales de dioxano absoluto y butanol terciario, conforme al método descrito en el ejemplo A. Punto de fusión 150-152° C (en etanol). Rendimiento: 35% del teorico.

Analisis: C ₁₅ H ₉ ClN ₂ O ₂ (284,7)	Calculado: C 63,28 H 3,18 N 9,84 Cl 12,46	Hallado: C 63,70 H 3,47 N 9,96 Cl 12,93
---	--	--

115

Ejemplo E

3-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo

336173



CT. 1967

120

Se obtiene este compuesto a partir de 3-cloro-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y acrilonitrilo (con tritón B como catalizador, de la manera descrita en el ejemplo B.

Punto de fusión: 145-147° C (en etanol). Rendimiento: 50% del teórico.

125

Analisis: C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ (298,7)	Calculado: C 64,32 H 3,71 N 9,38 Cl 11,87	Hallado: C 64,20 H 3,84 N 9,18 Cl 11,52
--	--	--

Ejemplo F

130

8-cloro-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo

Se obtiene este compuesto a partir de 8-cloro-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetoneitrilo, de la manera descrita en el ejemplo D.

Punto de fusión: 142-143° C (en etanol). Rendimiento: 60% del teórico.

135

Analisis: C ₁₅ H ₉ ClN ₂ O ₂ (284,7)	Calculado: C 63,28 H 3,18	Hallado: C 63,80 H 3,37
---	------------------------------	----------------------------

Ejemplo G

140

2-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo

Se obtiene este compuesto a partir de 2-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetoneitrilo, conforme al método descrito en el ejemplo D.

P.e. 0,06: 190-192° C: F. = 120-121° C. (en isopropanol)

Rendimiento: 70% del teórico.

145

Ejemplo H

2-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo

a) 10 g de 2-metil-dibenzo- $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona se suspenden, agitando a 40-50° C. en 25 ml de acrilonitrilo agregandose 4 gotas de Tritón B (solución al 40% de hidroxido trimetilbenzilamónico en metanol). Una vez calentada la mezcla, se produce una solución clara al cabo de unos 10 minutos. El exceso de acrilonitrilo se separa mediante destilación con vacío, y el residuo se recristaliza en isopropanol.

F. = 106-108° C. rendimiento: 50% del teórico.

155

b) El mismo compuesto se obtiene mediante condensación

336⁻⁶⁻173



367

de 2-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y β -cloro-propionitrilo en dioxano absoluto, conforme al método descrito en el ejemplo A.

Rendimiento: 65% del teorico.

160

Ejemplo I

3-cloro-8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo

Se obtiene este compuesto a partir de 3-cloro-8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y acrilonitrilo (con Tritón B como catalizador), de la manera descrita en el ejemplo B. (tiempo de reacción: 1 hora).

165

F. = 141-144° C (en isopropanol). Rendimiento: 75% del teorico.

Ejemplo J

3-cloro-8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo

170

Se obtiene este compuesto a partir de 3-cloro-8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetonitrilo, conforme al método descrito en el ejemplo D. F. = 159-161° C (en etanol) Rendimiento: 48% del teorico.

175

Ejemplo K

8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo

Se obtiene este compuesto a partir de 8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetonitrilo, conforme al método descrito en el ejemplo D.

180

P.e. 0,05: 179 C; F. = 121-122° C (en etanol)

Rendimiento: 60% del teorico.

Ejemplo L

8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo

185

A partir de 8-metil-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y acrilonitrilo (con Tritón B como catalizador), tal como ha sido descrito en el ejemplo B (tiempo de reacción: 20 minutos). F. = 90-91° C. (en ciclohexano). Rendimiento: 68% del teorico.

Ejemplo M

190

3,8-dicloro-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo

A partir de 3,8-dicloro-dibenzo $\overline{b, f}$ $\overline{1, 4}$ oxacepin-11



336173

195 (10H)-ona y acrilonitrilo (con Tritón B como catalizador), tal como ha sido descrito en el ejemplo B (tiempo de reacción: 5 horas). F.=187-188° C. (en etanol). Rendimiento: 50% del teorico.

Ejemplo N

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

A partir de 2-nitro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y acrilonitrilo (con Tritón B como catalizador), tal como ha descrito en el ejemplo B.

200 F.= 151-153° C (en tolueno) Rendimiento: 55% del teorico.

Analisis: C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄	Calculado: C 62,14	Hallado: C 62,90
(309,3)	H 3,58	H 3,68
	N 13,59	N 13,59

Ejemplo O

205 2-cloro-4-metil-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo

9,1 g (0,035 moles) de 2-cloro-4-metil-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y 2,95 g (0,04 moles) de metilato potasico, se calientan hasta hervir en 100 ml de butanol terciario y 20 ml de tetraetilenglicoldimetileter. A esta solución se le agrega gota a gota 3,8 g (0,05 moles) de cloroacetnitrilo, agitando después a reflujo durante 6 horas. Al enfriar a temperatura ambiente, cristaliza un precipitado, que se filtra y se re-cristaliza en isopropanol/dimetilformamida.

215 F.= 199-201° C. Renimiento: 56% del teorico.

Analisis: C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	Calculado: C 64,33	Hallado: C 64,30
(298,7)	H 3,71	H 3,76
	N 9,38	N 9,59

Ejemplo P

220 2-cloro-4-metil-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo

A partir de 2-cloro-4-metil-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y acrilonitrilo al método descrito en el ejemplo B. F.= 99-103° C. (en ciclohexano). Rendimiento: 57% del teorico.

225 Analisis: C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	Calculado: C 65,28	Hallado: C 65,50
(312,8)	H 4,19	H 4,19
	N 8,96	N 8,72

Ejemplo Q

3,8-dicloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-acetonitrilo

230 A partir de 3,8-dicloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetnitrilo en butanol terciario. El tratamiento ulterior, como se ha descrito en el ejemplo A.

- 8 -
336173



1967

F. = 167-170° C (en isopropanol). Rendimiento 53% del teorico.

235 Analisis: $C_{15}H_8Cl_2N_2O_2$ Calculado: C 56,45 Hallado: C 56,00
(319,2) H 2,53 H 2,83
N 8,78 N 8,30

Ejemplo R

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

240 A partir de 2-metoxi-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetonitrilo, conforme al método descrito en el ejemplo D.

F. = 135-136° C. (en ciclohexano). Rendimiento: 60% del teorico

245 Analisis: $C_{16}H_{12}N_2O_3$ Calculado: C 68,57 Hallado: C 68,70
(280,3) H 4,32 H 4,43
N 9,99 N 10,25

Ejemplo S

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

250 A partir de 2-metoxi-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, y acrilonitrilo, conforme al método descrito en el ejemplo B.

F. = 113-114° C. (en ciclohexano). Rendimiento: 78% del teorico.

Analisis: $C_{17}H_{14}N_2O_3$ Calculado: C 69,38 Hallado: C 69,20
(294,3) H 4,79 H 4,77

Ejemplo T

255 2-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo

A partir de 2-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona, metilato potasico y cloroacetonitrilo, conforme al método descrito en el ejemplo D.

F. = 159-160° C (en etanol). Rendimiento: 65% del teorico.

260 Ejemplo U

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

A partir de 2-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y acrilonitrilo, conforme al ejemplo B.

F. = 126-128° C. (en etanol). Rendimiento: 70% del teorico.

265 Ejemplo V

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

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



1967

336173

270 F.= 159-160° C (en ciclohexano). Rendimiento: 70% del teorico.
 Analisis $C_{15}H_9ClN_2O_2$ Calculado: C 63,18 Hallado: C 63,20
 (284,7) H 3,19 H 3,37
 N 9,82 N 9,52
 Cl 12,46 Cl 12,26

275 Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar el invento, sin por ello restringirlo.

Ejemplo 1

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

280 15 g de dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo, obtenido conforme al ejemplo A, se disuelven en 150 ml de ácido sulfurico concentrado a 0° C. agitando al mismo tiempo. La solución se deja calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y reposar durante la noche. Después se vierte sobre hielo y se neutraliza con NaOH o amoniaco. El precipitado se filtra
 285 se lava con agua y se recristaliza en isopropanol. F.= 197-199° C. Rendimiento: 70% del teorico.

Analisis: $C_{15}H_{12}N_2O_3$ Calculado: C 67,16 Hallado: C 67,25
 (268,3) H 4,51 H 4,53
 N 10,44 N 10,33

290 Ejemplo 2

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

A partir de dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo (conforme al ejemplo B) y ácido sulfurico concentrado, en frio y de la manera descrita en el ejemplo 1.
 295 F.= 164-166° C. (en isopropanol). Rendimiento: 80% del teorico.
 Analisis: $C_{16}H_{14}N_2O_3$ Calculado: C 68,08 Hallado: C 68,00
 (282,3) H 5,00 H 5,09
 N 9,92 N 9,74

Ejemplo 3

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

A partir de Dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-butironitrilo y ácido sulfurico concentrado, conforme al método descrito en el ejemplo 1.
 F.= 148-151° C (en isopropanol). Rendimiento: 85% del teorico.
 305 Analisis: $C_{17}H_{16}N_2O_3$ Calculado: C 68,91 Hallado: C 68,90
 (296,3) H 5,44 H 5,66
 N 9,45 N 9,35



336173

Ejemplo 4

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

310 7,2 g de 3-cloro-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11
 (10H)-ona-10-acetonitrilo se incorporan a 50 ml de ácido sulfu-
 rico concentrado en el transcurso de 45 minutos, a una temperatu-
 315 ra de -15° C. La mezcla se agita durante 2 horas a esta tempera-
 tura, se vuelve a agitar durante 1 hora a temperatura ambiente,
 y se vierte sobre hielo. El tratamiento ulterior tiene lugar de
 la manera descrita en el ejemplo 1.

F.= 217-219° C. (en etanol). Rendimiento: 45% del teorico.

320	Analisis: C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ (302,7)	Calculado: C 59,51 H 3,66 N 9,26 Cl 11,71	Hallado: C 59,70 H 3,82 N 9,34 Cl 11,49
-----	--	--	--

Ejemplo 5

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

325 A partir de 3-cloro-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11
 (10H)-ona-10-propionitrilo y ácido sulfúrico concentrado, confor-
 me al método descrito en el ejemplo 4. F.= 182-183° C. (en iso-
 propanol). Rendimiento 65% del teorico.

330	Analisis: C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ (316,7)	Calculado: C 60,67 H 4,14 N 8,84 Cl 11,20	Hallado: C 61,00 H 4,32 N 8,65 Cl 10,95
-----	--	--	--

Ejemplo 6

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

335 A partir de 8-cloro-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11
 (10H)-ona-acetonitrilo y ácido sulfurico concentrado, conforme
 al método descrito en el ejemplo 4. F.= 179-181° C. (en acetonitri-
 lo)

Rendimiento: 30% del teorico.

340	Analisis: C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ (302,7)	Calculado: C 59,51 H 3,66 N 9,26 Cl 11,71	Hallado: C 59,20 H 3,45 N 9,15 Cl 11,56
-----	--	--	--



Oct. 1967

336173

Ejemplo 7

2-metil-dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-acetamida

345 A partir de 2-metil-dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H) -ona-10-acetonitrilo y ácido sulfurico concentrado, conforme al método descrito en el ejemplo 4. F.= 205-206° C (en etanol). Rendimiento: 58% del teorico .

350	Analisis: C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ (282,3)	Calculado: C 68,08 H 5,00 N 9,92	Hallado: C 68,00 H 4,93 N 10,05
-----	--	--	---------------------------------------

Ejemplo 8

2-metil-dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionamida

355 A partir de 2-metil-dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H) -ona-10-propionitrilo (preparado conforme al ejemplo H) y ácido sulfurico concentrado, conforme al método descrito en el ejemplo 1. F.= 163-165° C (recristalización en etanol). Rendimiento: 40% del teorico.

360	Anlisis: C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ (296,3)	Calculado: C 68,91 H 5,44 N 9,45	Hallado: C 68,70 H 5,52 N 9,19
-----	---	--	--------------------------------------

Ejemplo 9

3-cloro-8-metil-dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionimida

365 A partir de 3-cloro-8-metil-dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo (preparado conforme al ejemplo I) y ácido sulfurico concentrado, por el método descrito en el ejemplo 4. F.= 175,5 - 176,5° C. (en etanol acuoso). Rendimiento: 45% del teorico.

370	Analisis: C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ (330,8)	Calculado: C 61,73 H 4,57 N 8,47	Hallado: C 62,20 H 4,65 N 8,44
-----	--	--	--------------------------------------

Ejemplo 10

375 3-cloro-8-etil-dibenzo [b,f] [1,4]oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetamida



1967

336173

380 A partir de 3-cloro-8-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (1OH)-ona-10-acetonitrilo (preparado conforme al ejemplo J) y ácido sulfurico concentrado, conforme al método descrito en el ejemplo 4.

F.= 225-226° C (en etanol). Rendimiento: 75% del teorico.

Analisis: $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$ (316,8)	Calculado: C 60,66 H 4,14 N 8,85	Hallado: C 60,75 H 4,22 N 8,80
---	--	--------------------------------------

385 Ejemplo 11

8-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (1OH)-ona-10-acetamida

390 A partir de 8-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (1OH)-ona-10-acetonitrilo (preparado conforme al ejemplo K) y ácido sulfurico concentrado, tal como ha sido descrito en el ejemplo 4. F.= 176-177° C (en acetonitrilo).Rendimiento: 86% del teorico.

Analisis: $C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,3)	Calculado: C 68,08 H 5,00 N 9,92	Hallado: C 67,85 H 5,30 N 9,77
---	--	--------------------------------------

Ejemplo 12

395 8-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (1OH)-ona-10-propionamida

A partir de 8-metil-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (1OH)-ona-10-propionitrilo (preparado conforme al ejemplo L) y ácido sulfurico concentrado, según el método descrito en el ejemplo 1. F.= 115-117° C (en dimetilformamida acuosa) Rendimiento: 70% del teorico.

400 Analisis: $C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296,3)	Calculado: N 9,45	Hallado: N 9,18
---	-------------------	-----------------

Ejemplo 13

3,8-dicloro-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (1OH)-ona-10-propionamida

405 A partir de 3,8-dicloro-dibenzo $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxacepin-11 (1OH)-ona-10-propionitrilo (preparado conforme al ejemplo M) y ácido sulfurico concentrado, según el método descrito en el ejemplo 4. F.= 175-176° C (en isopropanol)acuoso). Rendimiento: 65% del teorico.

410 Analisis: $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_3$ (351,2)	Calculado: C 54,72 H 3,44 N 7,98	Hallado: C 54,60 H 3,48 N 7,96
---	--	--------------------------------------



1967

336173

Ejemplo 14

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

415 A partir de 2-metoxi-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo (preparado conforme al ejemplo B) y ácido sulfurico concentrado, según el ejemplo 4. F.=197-198° C. (en etanol). Rendimiento 60% del teorico.

Analisis:	$C_{16}H_{14}N_2O_4$	Calculado:	C 64,42	Hallado:	C 64,50
	(298,3)		H 4,73		H 4,73
			N 9,39		N 9,50

420

Ejemplo 15

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

425 A partir de 2-metoxi-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionitrilo (preparado conforme al ejemplo S) y ácido sulfurico concentrado, según el ejemplo 4. F.= 125-126° C. (en etanol acuoso). Rendimiento 50% del teorico.

Analisis:	$C_{17}H_{16}N_2O_4$	Calculado:	C 65,38	Hallado:	C 65,25
	(312,3)		H 5,16		H 5,37
			N 8,97		N 8,93

430

Ejemplo 16

4-metoxi-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetamida

435 A partir de 4-metoxi-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-, metilato potasico y cloroacetnitrilo, según el método descrito en el ejemplo D, y saponificación de 4-metoxi-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo, obtenido en forma de aceite, con ácido sulfurico concentrado, conforme al ejemplo 1. F.= 238-240° C. (en etanol) Rendimiento: 20% del teorico.

Analisis:	$C_{16}H_{14}N_2O_4$	Calculado:	C 64,42	Hallado:	C 64,70
	(298,3)		H 4,73		H 4,89
			N 9,39		N 9,20

440

Ejemplo 17

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

445 A partir de 2-cloro-dibenzo /b,f/ /1,4/oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo (preparado conforme al ejemplo T) y ácido sulfurico concentrado, según el ejemplo 4. F.= 234-235° C. (en etanol). Rendimiento: 50% del teorico.



T. 1967

336173

Analisis: $C_{15}H_{11}ClN_2O_3$ (302,7)	Calculado: C 59,51 H 3,66 N 9,26 Cl 11,71	Hallado: C 59,20 H 3,66 N 9,31 Cl 11,68
---	--	--

450

Ejemplo 18

2-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionamida

A partir de 2-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H) ona-10-propionitrilo (preparado conforme al ejemplo U) y ácido sulfúrico concentrado, según el ejemplo 4. F.= 178-180° C (en acetoneitrilo). Rendimiento 60% del teorico.

455

Analisis: $C_{16}N_{13}ClN_2O_3$ (316,7)	Calculado: C 60,67 H 4,14 N 8,84 Cl 11,20	Hallado: C 60,75 H 4,05 N 8,64 Cl 11,37
---	--	--

460

Ejemplo 19

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

A partir de 7-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-acetonitrilo (preparado conforme al ejemplo V) y ácido sulfúrico concentrado, según el ejemplo 4. F.= 213-214° C (en etanol) Rendimiento: 65% del teorico,

465

Analisis: $C_{15}H_{11}ClN_2O_3$ (302,7)	Calculado: N 9,25 Cl 11,71	Hallado: N 9,60 Cl 11,80
---	-------------------------------	-----------------------------

470

Ejemplo 20

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

A partir de 7-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona y acrilonitrilo conforme al ejemplo B, y saponificación del 7-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10 propionitrilo, obtenido en forma de masa resinosa con ácido sulfúrico concentrado según el ejemplo 1. F.= 157-159° C. (en acetoneitrilo). Rendimiento 50% del teorico.

475

Analisis: $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$ (316,7)	Calculado: C 60,67 H 4,14 N 8,84 Cl 11,20	Hallado: C 60,45 H 3,98 N 8,63 Cl 11,15
---	--	--

480

Ejemplo 21

8-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H)-ona-10-propionamida

A partir de 8-cloro-dibenzo $\sqrt{b,f}$ $\sqrt{1,4}$ oxacepin-11 (10H) ona-acrilonitrilo, conforme al ejemplo B, y saponificación del 8-



1.º 1967

336173

en la que los grupos $R_1 - R_4$ tienen los significados antes indicados, mediante un ácido mineral fuerte, preferiblemente con ácido sulfurico concentrado, a temperatura ambiente o mederadamente elevada.

565

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

Esta Memoria consta de 17 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

570

Madrid, 27 de Enero de 1967