

434955

PATENTE DE INVENCION

Casas - 9295/1

COPIA

Int. Cl.: C07D/A61K

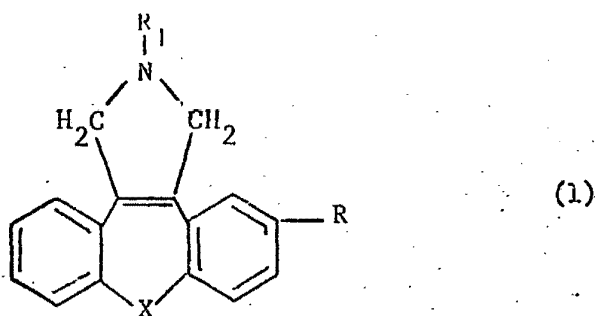
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AZATETRACICLOS

Solicitante: CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos azatetraciclos, especialmente para preparar compuestos de 2,3-dihidro-1H-dibenzo [2,3: 6,7]tiepino[4,5-c]piperrol 5-oxigenados, sustituidos en la posición 1, de fórmula



5 donde X significa oxígeno o azufre, R significa un grupo hidroxilo, en caso dado esterificado por un ácido alcanocarboxílico, y R₁ significa alquilo inferior ó alqueno inferior, y a las sales de tales compuestos, así como a procedimientos para su obtención, a preparados farmacéuticos que contengan los nuevos compuestos, y a su empleo.

10 El grupo R significa, en primer lugar, hidroxilo, pero también puede ser alcanoiloxi, donde alcanoil representa el resto acilo de un ácido alcanocarboxílico, preferentemente con hasta 20 átomos de carbono, y significa por ejemplo, alcanoil inferior con hasta 7 átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo, butirilo, pivaloil, caproilo o heptanoilo, o alcanoil superior con 8 a 20 átomos de carbono, tal como undecanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, esteroilo ó araquidoilo.

15 Un grupo alquilo inferior R₁ tiene hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo ó terc.butilo, además, pentilo, hexilo o heptilo recto o ramificado, enlazado en cualquier posición.

20 Un grupo alqueno inferior R₁ tiene hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, 2-alqueno inferior, tal como alilo o metililo.

25 Las sales de los compuestos de fórmula I son, en

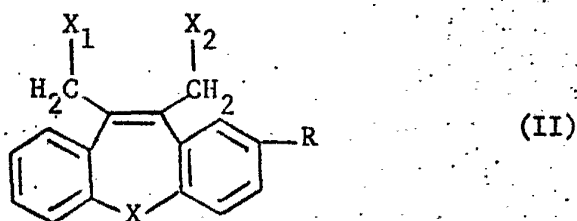
primer lugar, las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacológicamente aplicables, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, ó con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos, tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico ó ácido embónico.

Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades que actúan sobre el sistema nervioso central. De destacan, en primer lugar, por efecto amortiguadores del sistema central, inhibidores de los estados de excitación (antagónicos a la amfetamina), lo que se puede demostrar a base de ensayos farmacológicos. Así, en la rata, muestran en el ensayo de antagonismo a la amfetamina (Niemegeers y Janssen, *Arzneimittelforsch.*, tomo 24, pág. 45 (1974)) en un margen de dosificación de 3 a 10 mg/kg s.c. ó 10 a 40 mg/kg p.o. un efecto inhibidor de la excitación. En el ensayo de catalepsia (Wirth et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, tomo 115, pag. 1 (1958)) muestran en administración oral, sólo en dosis de unos 20 a 100 mg/kg p.o. efectos catalépticos; la relación entre los efectos catalépticos (extrapiramidales) y el efecto antagónico a la amfetamina se ha desplazado por lo tanto a favor de los efectos inhibidores de la excitación. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como compuestos tranquilizantes, anti-psicóticos e inhibidores de la excitación para el tratamiento

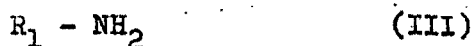
de estados de tensión y de excitación.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde X significa azufre, así como oxígeno, R significa hidroxilo, así como alcanoiloxi inferior con hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, pivaloiloxi, caproiloxi ó heptanoiloxi, y además, alcanoiloxi superior con 8 - 20 átomos de carbono, por ejemplo, lauroiloxi, miristoiloxi, palmitoiloxi ó esteroiloxi, y R₁ significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo, así como alilo, especialmente los compuestos mencionados en los ejemplos, ó las sales, especialmente las sales de adición de ácido, tales como las de adición de ácido de los mismos, no tóxicas, tales como las farmacéuticamente utilizables.

Los nuevos compuestos se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



donde X₁ y X₂ representan grupos hidroxilo esterificados, capaces de reacción, con una amina de fórmula



y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula I el grupo R se transforma en otro grupo R, y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal ó

un compuesto libre obtenido en una sal.

Un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, X_1 ó bien X_2 , es un grupo hidroxil esterificado con un ácido fuerte de carácter orgánico o inorgánico, tal como con un ácido mineral, por ejemplo, un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, ó con un ácido sulfónico orgánico fuerte, por ejemplo, con un ácido sulfónico alifático o aromático, tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico ó ácido 4-nitrobencenosulfónico. X_1 ó bien X_2 significan en primer lugar halógeno, especialmente bromo, pero también pueden representar sulfonilo orgánico, por ejemplo, p-toluenosulfonilo.

La reacción del producto de partida de fórmula II con una amina de fórmula III se efectúa en la forma usual en presencia de un agente básico, preferentemente de un exceso de la amina de fórmula III, pero también en presencia de una base inorgánica u orgánica adicional y, preferentemente, en presencia de un disolvente o diluyente, especialmente de uno que bajo las condiciones de la reacción sea inerte con respecto a los participantes en la reacción, por ejemplo, de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como benceno o tolueno, de un hidrocarburo halogenado alifático, cicloalifático o aromático, tal como cloroformo, de un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, de un éter, tal como dietiléter ó dioxano, de una alcanona inferior, tal como acetona, metiletilcetona o dietilcetona, ó de un nitrilo, tal como acetonitrilo, o de una mezcla de tales disolventes, especialmente de una mezcla de un alcohol inferior y de un hidrocarburo, por ejemplo, benceno. Aquí se trabaja, si es necesari-

rio, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperaturas desde unos -10°C hasta unos $+50^{\circ}\text{C}$, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

5 Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener en forma en si conocida, por ejemplo, transformando un ácido 2-(4- R_A -fenil-X)-fenilacético, donde R_A significa un grupo hidroxilado adecuadamente protegido, por ejemplo, un grupo hidroxilado adecuadamente esterificado, tal como esterificado por el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico, ó un grupo hidroxilado eterado, tal como eterado por un resto alquilo inferior ó 2-oxocicloalquilo, en un éster, tal como en un éster de alquilo inferior, por ejemplo, un éster de metilo o de etilo, y condensando éste en presencia de un metal alcalino, tal como sodio, con un carbonato de dialquilo inferior, por ejemplo, carbonato dietílico, el diéster del correspondiente ácido 2-(4- R_A -fenil-X)-fenilmalónico. Este se metiliza en la posición α en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un reactante metalizador, tal como un alcanolato inferior, amida o hidruro de metal alcalino, y reacción con un éster reactivo de metanol, tal como un haluro de metilo, por ejemplo, ioduro metílico. El compuesto éster malónico se transforma entonces, bajo descarboxilación simultánea, en el correspondiente ácido 2-(4- R_A -fenil-X)-hidratrópico. Este suministra bajo los efectos de un reactivo ácido adecuado, tal como ácido fluorhídrico, una 11-metil-10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]teopina ó -dibenzo[b,f]oxepina que contiene en la posición 8, según el significado del grupo R_A existente en el producto de partida, el grupo R_A o también un grupo hidroxilado liberado bajo las condiciones de la reacción; éste últi-

10

15

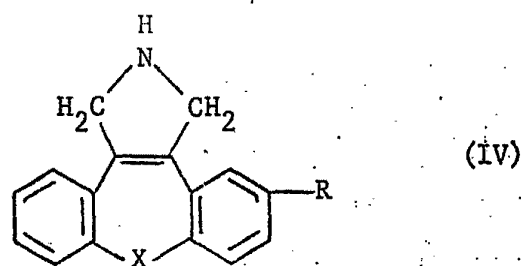
20

25

30

mo se vuelve a transformar en forma en si conocida, de nuevo en un grupo hidroxil R_A adecuadamente protegido. El compuesto ceto asi obtenido se trata con un reactivo de Grignard metálico adecuado, tal como ioduro de magnesio metálico, se disocia de la 8- R_A -10,11-dimetil-10-hidroxi-10,11-dihidro-dibenzo/ \bar{b},f /tiepina ó -dibenzo/ \bar{b},f /oxepina asi obtenible el agua, por ejemplo, por calentamiento en presencia de ácido mineral acuoso, tal como ácido sulfúrico o clorhídrico, y el compuesto de 8- R_A -11-metil-10-metilen-10,11-dihidro-dibenzo/ \bar{b},f /tiepina ó -dibenzo/ \bar{b},f /oxepina, obtenible como producto principal, se transpone, por ejemplo, por tratamiento con una base adecuada, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido potásico, en presencia de un alcohol inferior, por ejemplo, etanol, a la correspondiente 8- R_A -10, 11-dimetil-dibenzo/ \bar{b},f /tiepina ó -dibenzo/ \bar{b},f /oxepina. En éste se transforman los grupos metilo en los grupos hidroximetílicos esterificados reactivos de fórmula X_1-CH_2- ó bien X_2-CH_2- por ejemplo, por tratamiento con un agente cededor de halógeno positivo, tal como una N-halógeno-imida, por ejemplo, bromosuccinimida. En una 8- R_A -10,11-bis-halogenometil-dibenzo/ \bar{b},f /tiepina ó -dibenzo/ \bar{b},f /oxepina asi obtenible se puede transformar halógeno, especialmente bromo, en forma en si conocida, por ejemplo, bajo formación y ulterior esterificación de grupos hidroxil, en otro hidroxil esterificado capaz de reacción; además, el grupo hidroxil R_A protegido se puede transformar en forma en si conocida, por ejemplo, como descrito más abajo, en ésta o en otra etapa previa adecuada, en el grupo R.

Los nuevos compuestos se pueden obtener además si en un compuesto de fórmula



el grupo amino secundario se sustituye por el grupo R_1 y, si se desea, se realizan las ulteriores etapas del procedimiento.

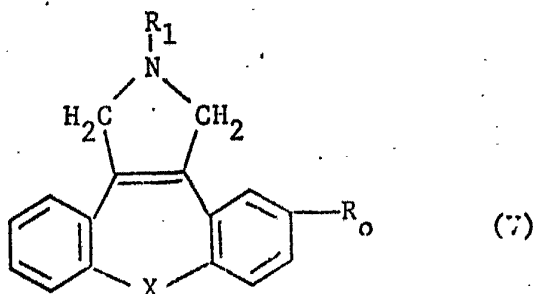
5 La sustitución del producto de partida N-insustituido de fórmula IV se realiza en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con un éster reactivo de un alcohol inferior ó alquenol inferior, donde el grupo hidroxí esterificado tiene, por ejemplo, el significado arriba indicado y significa especialmente halógeno, por ejemplo, cloro, bromo
10 ó iodo, ó sulfonilo orgánico, por ejemplo, p-toluenosulfonilo. La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base adecuada, tal como de una amina terciaria, por ejemplo, de una trialquilo inferior-amina, preferentemente estéricamente impedida, tal como etil-diisopropilamina (Base de Hünig). Un grupo metilo R_1 se puede introducir también por
15 reacción con formaldehído en presencia de ácido fórmico.

La reacción de arriba se efectúa, según los participantes de reacción empleados, en presencia de un disolvente o diluyente y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera
20 de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

El producto de partida de fórmula IV se puede obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un exceso de amoníaco. Además, en un 2-(2-alquenilo inferior)-, especialmente 2-alil-5-
25 R-2,3-dihidro-1N-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol ó -diben

zo/2,3:6,7/oxepino/4,5-c/pirrol, se puede sustituir el susti-
tuyente N-2-alquenilo inferior, especialmente N-alilo, por un
grupo acilo dissociable, especialmente un grupo alcoxi infe-
rior-carbonilo, por ejemplo, etoxicarbonilo, por ejemplo, tra-
5 tando con un haluro de ácido adecuado, tal como un halogeno-
formiato de alquilo inferior, por ejemplo, cloroformiato de
etilo. En el compuesto de 2-acilo-, tal como 2-alcoxi infe-
rior-carbonilo-, por ejemplo, 2-etoxicarbonil-5-R-2,3-dihidro-
1H-dibenzo/2,3:6,7/tiepino/4,5-c/pirrol ó -dibenzo/2,3:6,7/o-
10 xepino/4,5-c/pirrol así obtenible se disocia el grupo acilo,
tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, etoxicarbo-
nilo, hidrolíticamente, por ejemplo, por tratamiento con un
medio acuoso ácido o básico adecuado, tal como ácido bromhí-
drico acuoso ó hidróxido potásico acuoso-etanólico, ó alcohó-
15 liticamente, por ejemplo, por tratamiento con un alcohol in-
ferior, tal como etanol, en presencia de un hidróxido de me-
tal alcalino, por ejemplo, hidróxido potásico, y se sustituye
así por hidrógeno.

Los nuevos compuestos de fórmula I, donde R significa
20 nifica hidroxí se pueden obtener asimismo si en un compuesto
de fórmula



donde R₀ significa un resto transformable en un grupo hidroxí,
el grupo R₁ se transforma en el grupo hidroxí y, si se desea,
25 se realizan las etapas adicionales.

Un resto R_0 adecuado, transformable en un grupo hidroxilo libre, es, por ejemplo, un grupo hidroxilo funcionalmente modificado. Un grupo de estos es generalmente un grupo hidroxilo distinto al grupo alcanciloxi R que se presenta en caso dado en los productos finales, protegido, especialmente eterado, pero también un grupo hidroxilo esterificado. Un grupo de estos se puede transformar en forma en sí conocida, tal como por solvolisis, por ejemplo, hidrólisis, alcoholisis ó acidólisis, ó mediante reducción, por ejemplo, hidrogenolíticamente o al tratar con un agente de reducción químico, además, también fotolítico, en el grupo hidroxilo libre.

Los grupos hidroxilo eterados R_0 son en general grupos hidroxilo eterados por restos orgánicos, en primer lugar por restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, de carácter alifático, ó por restos heterocíclicos parcial o totalmente saturados. Tales grupos hidroxilo son, por ejemplo, alcoxi inferior, especialmente metoxi, así como etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi ó n-butiloxi, además, también terc.alcoxi inferior, tal como terc.butiloxi ó terc.pentiloxi, arilalcoxi inferior, tal como α -fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, benciloxi ó tritiloxi, ó 2-oxacicloalcoxi ó 2-tiacicloalcoxi, por ejemplo, 2-tetrahidrofuraniloxi, 2-tetrahidropiranioloxi ó 2-tiaciclohexiloxi.

Los grupos hidroxilo R_0 esterificados están preferentemente esterificados con un ácido orgánico ó con un semiderivado del ácido carbónico. Grupos hidroxilo esterificados con un ácido orgánico son los grupos aciloxi, donde acilo significa preferentemente el resto de cualquier ácido carboxílico orgánico, especialmente de un ácido carboxílico ó sulfónico alifático, aromático o aralifático; representan, entre

otros, alcanoiloxi, por ejemplo, alcanoiloxi inferior, tal como acetiloxi, propioniloxi ó pivaloiloxi (pudiéndose presentar un grupo R_0 de estos, si se desea, también como grupo R), aroiloxi, por ejemplo, benzoiloxi, arilalcanoiloxi inferior, por ejemplo, fenilacetiloxi, alquilo inferior-sulfoniloxi, por ejemplo, metilsulfoniloxi, o arilsulfoniloxi, por ejemplo, 4-metilsulfoniloxi. Los grupos hidroxí esterificados con un semi-derivado del ácido carbónico están especialmente esterificados por un semi-éster del ácido carbónico, donde la parte esterificante presenta carácter alifático, es decir, esta parte está enlazada a través de un átomo de carbono de carácter alifático con el átomo de oxígeno de la agrupación carboxilo del ácido carbónico. Los grupos hidroxí así esterificados son fenilo, en caso dado sustituido en la posición α de la parte esterificante, por ejemplo, por arilo, tal como en caso dado por alquilo inferior, tal como terc.butilo, hidroxí, alcoxi inferior, tal como metoxi, nitro y/o fenilo, ó feniloxi sustituido por ariloxi, tal como en caso dado, por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi, ó por acilo, tal como benzoilo en caso dado sustituido por ejemplo por halógeno, tal como bromo, alcoxi inferiorcarboniloxi mono- o polisustituido, o entonces alcoxi inferiorcarboniloxi sustituido en la posición β de la parte esterificante, por ejemplo, por ejemplo por halógeno, tal como cloro, bromo ó iodo. Los grupos hidroxí así esterificados son, entre otros, alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxi ó etoxicarboniloxi, además, también terc.alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, terc.butiloxicarboniloxi ó terc.pentiloxicarboniloxi, α -fenilalcoxi inferior-carboniloxi en caso dado conteniendo alcoxi inferior y/o nitro, por ejemplo, benciloxicarboniloxi, 4-meto-

xi-benciloxicarboniloxi, 4-nitro-benciloxicarboniloxi ó 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarboniloxi, difenilmetoxicarboniloxi, en caso dado conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, benzhidriloxicarboniloxi, benzoilmetoxicarboniloxi, en caso dado conteniendo halógeno, por ejemplo, fenaciloxicarboniloxi, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-bromoetoxicarboniloxi ó 2-iodoetoxicarboniloxi.

La disociación de un grupo hidroxil funcionalmente modificado R_0 se puede efectuar en forma conocida, generalmente por hidrólisis, si es necesario en presencia de agentes ácidos o básicos, tal como de ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico (siendo este último especialmente adecuado para la disociación de un grupo alcoxi inferior R_0 , tal como metoxi), ó hidróxidos o carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico. Ciertos grupos hidroxil eterados o esterificados adecuados se puede disociar también con ayuda de otros métodos, así, por ejemplo, terc.-alcoxi inferior- ó terc.-alcoxi inferiorcarboniloxi ó difenilmetoxicarboniloxi, en caso dado conteniendo alcoxi inferior, por acidólisis (por ejemplo, por tratamiento del correspondiente producto de partida con un ácido carboxílico ó sulfónico protónico, orgánico fuerte, como máximo poco nucleófilo, por ejemplo, ácido fórmico ó ácido trifluoroacético), α -fenilalcoxi inferior en caso dado sustituido, ó α -fenilalcoxi inferior-carboniloxi, por hidrogenólisis (por ejemplo, por tratamiento del correspondiente producto de partida con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal adecuado para fines de hidrogenación, tal como paladio), 2-nitro-4,5-dimetoxi-benciloxicarboniloxi fotolíticamente (por

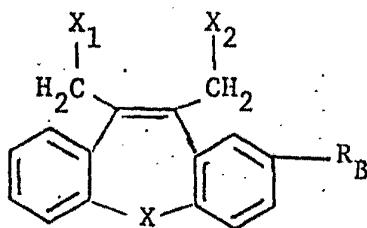
ejemplo, por irradiación del producto de partida correspondiente con luz ultravioleta, por ejemplo, con una longitud de onda superior a 290 nm), ó en caso dado benzoilmetoxicarbonilo conteniendo en caso dado halógeno, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxi mediante tratamiento con un agente de reducción químico (es decir, mediante hidrógeno nascente, por ejemplo por tratamiento del producto de partida correspondiente con un metal adecuado, por ejemplo, zinc, o una sal de metal adecuada, por ejemplo, cloruro de cromo-II, en presencia de un donador de hidrógeno, por ejemplo, ácido acético acuoso, transformándose por ejemplo, un 2-bromoetoxicarboniloxi antes del tratamiento con el agente de reducción químico, ventajosamente, por ejemplo, por tratamiento con una sal de iodo adecuada, tal como ioduro sódico, en el grupo 2-iodoetoxicarboniloxi).

La reacción de disociación de arriba se efectúa generalmente en presencia de un disolvente o diluyente, o de una mezcla de los mismos, empleándose el reactivo de disociación en exceso puede servir este simultaneamente como tal. Además se trabaja, si es necesario o si se desea, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperatura desde unos -10°C hasta unos 120°C , en un recipiente cerrado bajo presión y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Otro resto R_0 transformable en el grupo hidroxil es el grupo amino que, en forma en si conocida se puede transformar en el grupo hidroxil por diazotación, por ejemplo, por tratamiento con ácido nitroso en un medio ácido, por ejemplo en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y generalmente de agua, pudiéndose emplear

también sales de nitrito adecuadas, tales como los nitritos de metal alcalino, por ejemplo, nitrito sódico, ó por tratamiento con un haluro nitrosílico, por ejemplo, cloruro nitrosílico, ó un nitrito orgánico, por ejemplo, pentilnitrito, en presencia de un disolvente inerte y ulterior hidrólisis del compuesto diazónico así obtenible con agua, en caso dado en presencia de un ácido, tal como de un ácido mineral, y en caso dado bajo adición de un catalizador adecuado, por ejemplo, sulfato de cobre, y/o bajo calentamiento, por ejemplo, hasta unos 80°C, pudiéndose realizar la hidrólisis directamente en la mezcla de diazotación acuosa.

Los productos de partida de fórmula V son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



(VI)

donde X₁ y X₂ tienen el significado arriba indicado y R_B significa el resto R₀ ó un resto transformable en éste, con una amina de fórmula R₁-NH₂ (III), y, si es necesario o si se desea, en un compuesto obtenido el grupo R_B se transforma en el resto R₀.

Los grupos X₁ y X₂ significan especialmente halógeno y, en primer lugar, bromo, mientras R_B significa preferentemente R⁰ y, especialmente, alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, pero también, por ejemplo, un grupo amilo protegido, tal como acilado, donde el resto acilo represente por ejemplo

uno de los restos correspondientes que se presentan en un resto aciloxi R_0 .

La reacción de un compuesto de fórmula VI con una amina de fórmula III se puede realizar en la forma descrita más arriba para la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Si es necesario, en un compuesto obtenido, un grupo R_B , por ejemplo, un grupo amino R_B acilado se transforma en el grupo amino libre, tal como un grupo alcanoilamino inferior en forma en sí conocida, por ejemplo, por hidrólisis en medio ácido o alcalino en el grupo R_0 , por ejemplo, en el grupo amino libre.

En un compuesto obtenible según el presente procedimiento de fórmula I, se puede transformar un grupo alcanoiloxi R en forma en sí conocida, por ejemplo, por sálvolisis, tal como hidrólisis o alcoholisis, en caso dado en presencia de un agente básico o ácido, tal como un hidróxido de metal alcalino acuoso, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, en el grupo hidroxilo R libre. Por otra parte, en un compuesto obtenible según el presente procedimiento, se puede transformar el grupo hidroxilo R libre por acilación, por ejemplo, por tratamiento con un anhídrido simétrico o mixto de un ácido alcanocarboxílico, tal como con un haluro de ácido alcanocarboxílico, por ejemplo, el cloruro, generalmente en presencia de un agente básico, tal como de una base inorgánica, por ejemplo, de un agente formador de fenolato, tal como de un metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, o de un compuesto de metal alcalino adecuado, por ejemplo, un compuesto de sodio o potasio, tal como un hidruro, amida o hidróxido correspondiente, ó de una base de nitrógeno orgánica adecuada, tal como diisopropiletilamina o piridina, inclusive una

base amónica cuaternaria, en un grupo alcancilloxi R.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen productos finales en caso dado formadores de sal en forma libre o en forma de sus sales que, en la forma usual, se pueden transformar entre si o en otras sales. Asi se forman compuestos libres de fórmula I de sales de adición de ácido obtenidas, por ejemplo, por tratamiento con bases ó intercambiadores de iones básicos, mientras las bases libres de fórmula I se transforman en las sales de adición de ácido, por ejemplo, por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica tales como los arriba mencionados.

Las sales de los nuevos compuestos se pueden emplear también para fines de purificación, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sales, aislando éstas y en caso dado purificándolas, y transformandolas de nuevo en los compuestos libres. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en su forma libre y en forma de sus sales, se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las que un componente de la reacción se presenta en gaso dado en forma de sus sales.

Convenientemente se seleccionan para la realización del procedimiento de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y en especial a los productos finales especialmente descritos o destacados.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de sustancia activa, en caso dado con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos ó líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados, por ejemplo, para aplicación enteral, por ejemplo, oral, ó parenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maiz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa de sodio carboximetílico y/o polivinilpirrolidona, y, si es necesario, agentes disgregadores, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico y/o mezclas de efervescencia, o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Además, los nuevos compuestos farmacológicamente activos se pueden emplear en forma de preparados inyectables, por ejemplo, de administración intravenosa o de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, pudiéndose preparar éstas, por ejemplo, como preparados liofilizados

que contienen la sustancia activa sola o junto con un material soporte, por ejemplo, manita, antes de su empleo. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

Los preparados farmacéuticos presentes pueden contener, si se desea, ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas y se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageamiento, disolución o liofilización y contienen desde un 0,1 % a un 100 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

La dosificación depende de la forma de aplicación de las especies, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de la base libre o de las sales farmacéuticamente aplicables de la misma oscilan entre unos 0,05 g y unos 0,3 g para los seres de sangre caliente con un peso de unos 70 kg.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

Una mezcla de 23,0 g de 2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol y 115 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 % se hierve durante 3 horas bajo agitación al reflujo, después se enfría a 20°. El hidrobromuro del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol se separa por filtración y se disuelve en 250 cc de metanol acuoso al 60 %. La solución se pone alcalina mediante adición de solución acuosa concentrada de amoníaco

(fenolftaleina), después de lo cual cristaliza el 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol libre. El producto funde, después de recrystalizar en metanol, a 242 - 245°.

5 Ejemplo 2

Una suspensión de 14,5 g de 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol en una mezcla de 50 cc de etanol absoluto y 100 cc de acetona se neutraliza con 4,95 g de ácido metanosulfónico, después de lo cual la base se disuelve y después de algun tiempo cristaliza el 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol. La sal funde, después de recrystalizar en etanol absoluto, a 194 - 195°.

15 Ejemplo 3

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene por hervor de 11 g de 2-etil-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol en 55 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 % el 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol que, después de recrystalizar en etanol funde a 224 - 227°. La sal del ácido metanosulfónico del 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol se obtiene análogo al procedimiento del ejemplo 2; funde, después de recrystalizar en etanol al 80 %, a 252 - 255°.

25 Ejemplo 4

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene por hervor de 14 g de 2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-

1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol en 70 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 % el 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol que, después de recrystalizar en metanol, funde a 244 - 250°. La sal ácido metanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol se obtiene análogo al procedimiento del ejemplo 2; funde, después de recrystalizar en metanol, a 235 - 238°.

Ejemplo 5

10 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 2 se obtiene, por hervor de 14,7 g de 2-etil-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol en 73,5 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 % el 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol que, después
15 de recrystalizar en metanol, funde a 172 - 174°. La sal ácido metanosulfónica del 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol se obtiene análogo al procedimiento del ejemplo 2; funde, después de recrystalizar en etanol, a 219 - 222°.

Ejemplo 6

20 A una solución de 8,4 g de 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol en 150 cc de piridina absoluta se gotea en el transcurso de una hora, bajo agitación, una solución de 4,7 g de cloruro acetílico en 20 cc
25 de benceno absoluto, manteniéndose la temperatura entre 0° y 5°. A continuación se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente, se vierte entonces la mezcla de reacción en agua de hielo y se extrae con éter. La solución etérica se se-

para, se lava con agua y después de secar sobre sulfato sódico se evapora, obteniéndose el 2-metoxi-5-acetoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol como aceite.

5 9,5 g de la base en bruto oleaginosa se disuelven el 50 cc de acetona y se neutraliza con la solución de 2,7 g de ácido oxálico anhidro en 10 cc de etanol absoluto, cristalizando así el oxalato que, después de recrystalizar en etanol absoluto/éter absoluto funde a 117 - 120°.

Ejemplo 7

10 Análogo al ejemplo 6 se preparan los siguientes productos finales:

a) de 5,6 g de 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol en 120 cc de piridina absoluta y 5,9 g de cloruro heptanoílico en 10 cc de benceno absoluto el 2-metil-5-heptanoiloxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol, cuyo oxalato, después de recrystalizar en etanol absoluto, funde a 195 - 197°;

15 b) de 5,6 g de 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol en 120 cc de piridina absoluta y 3,1 g de cloruro acetílico en 10 cc de benceno absoluto el 2-etil-5-acetoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol, cuyo oxalato, después de recrystalizar en etanol absoluto/acetona, funde a 152 - 155°.

Ejemplo 8

25 Tabletatas, conteniendo 0,02 g de la sal ácido metanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol se preparan de la manera siguiente:

Composición (para 10 000 tabletas)

	Sal ácido metanosulfónica de 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,7/7tiepino/4,5-c/7pirrol	200,00 g
5	Lactosa	200,80 g
	Fécula de patata	354,70 g
	Acido estearínico	10,00 g
	Talco	200,00 g
	Estearato de magnesio	2,50 g
10	Dióxido de silicio coloide	32,00 g
	Etanol	q.s.

Una mezcla de la sal ácido metanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,7/7tiepino/4,5-c/7pirrol, de lactosa y 194,70 g de fécula de patata se humedece con una solución etanólica del ácido estearínico y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla la restante fécula de patata, el talco, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloide y la mezcla se prensa a tabletas de cada una 0,1 g de peso, en caso dado con muesca de rotura para adaptar mas finamente la dosificación.

20

Ejemplo 9

Grageas, conteniendo 0,02 g de la sal ácido metanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,7/7tiepino/4,5-c/7pirrol se preparan como sigue:

25 Composición (para 10 000 grageas)

	Sal ácido metanosulfónica de 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,7/7tiepino/4,5-c/7pirrol	100,00 g
	Lactosa	175,90 g

	Acido estearínico	10,00 g
	Dióxido de silicio coloide	56,60 g
	Talco	165,00 g
	Fécula de patata	20,00 g
5	Estearato de magnesio	2,50 g
	Sacarosa (cristalizada)	502,28 g
	Goma laca	6,00 g
	Goma arábica	10,00 g
	Colorante	0,22 g
10	Dióxido de titanio	1,50 g
	Etanol	q.s.

Del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo
[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol, la lactosa y una solución
etanólica del ácido estearínico se prepara un granulado que
15 después de secar se mezcla con el dióxido de silicio coloide,
el talco, la fécula de patata y el estearato de magnesio y
se prensa a núcleos de grageas. Estas se recubren a continua-
ción con un jarabe concentrado de la sacarosa, la goma laca,
la goma arábica, el colorante y el dióxido de titanio y se
20 secan. Se obtienen así grageas con un peso de 0,105 g cada
una.

Ejemplo 10

Cápsulas, conteniendo 0,02 g de la sal ácido me-
tanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo-
25 [2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol se preparan de la manera siguien-
te:

Composición (para 1 000 cápsulas)

Sal ácido metanosulfónica de 2-metil-
5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:

	6,77tiepino/4,5-c/pirrol	20,00 g
	Lactosa	253,00 g
	Gelatina	2,00 g
	Fécula de maiz	10,00 g
5	Talco	15,00 g
	Agua	q.s.

La sal ácido metanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,77tiepino/4,5-c/pirrol se mezcla con la lactosa, la mezcla se humedece igualmente con una solución acuosa de la gelatina y se granula a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, tamiz III según Ph. Helv. V). El granulado se mezcla con la fécula de maiz seca y el talco y se lleva en forma igualada en cápsulas de gelatina dura (Tamaño 1).

15 Ejemplo 11

Una solución de inyección acuosa, conteniendo 0,01 g/cc de la sal ácido metanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,77tiepino/4,5-c/pirrol se prepara de la manera siguiente:

20 Composición (para 1000 ampollas)

	Sal ácido metanosulfónica del 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,77tiepino/4,5-c/pirrol	10,00 g
	Agua	q.s.

25 Una solución de la sal ácido metanosulfónica de 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo/2,3:6,77tiepino/4,5-c/pirrol en 1000 cc de agua se llena en ampollas y se esteriliza. La ampolla contiene una solución al 1% de la sustancia activa.

Ejemplo 12

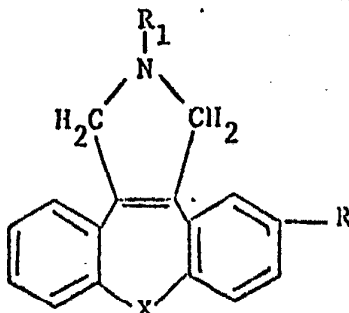
Como sustancia activa para las tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ampollas, etc. se pueden emplear también los siguientes compuestos:

- 5 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol o una sal, por ejemplo, la sal ácido metanosulfónica del mismo;
- 2-metil-5-acetoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol o una sal del mismo, y
- 10 2-metil-5-heptanoil-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol o una sal del mismo.

NOTA

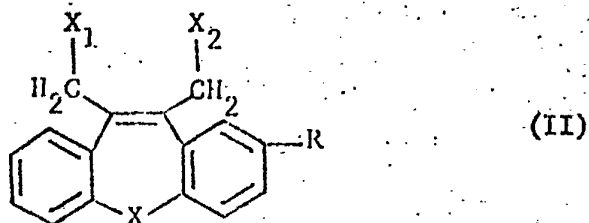
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, nº 2545/74 en fecha 22 de febrero de 1974, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AZATETRACICLOS, caracterizándose por lo siguiente:

- 25 1. Procedimiento para la obtención de azatetraciclos de fórmula



donde X significa oxígeno o azufre, R significa un grupo hidroxilo, en caso dado esterificado por un ácido alcanocarboxílico, y R_1 significa alquilo inferior, alqueno inferior ó alilo, o las sales del mismo, caracterizado por un compuesto de fórmula

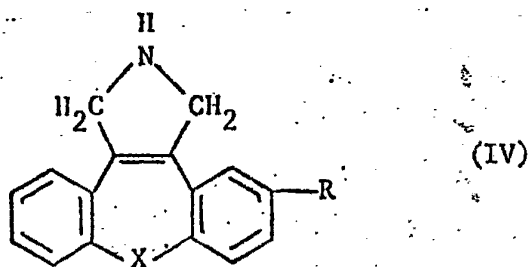
5



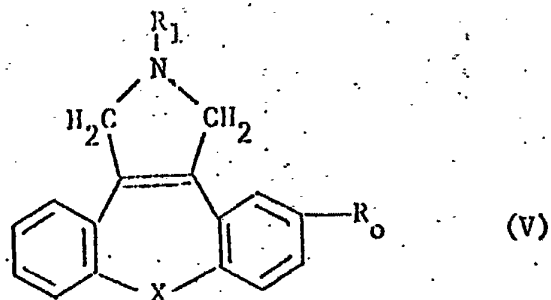
donde X_1 y X_2 significan grupos hidroxilo esterificados, capaces de reacción, se hace reaccionar con una amina de fórmula



10 ó en un compuesto de fórmula



el grupo amino secundario se sustituye por el grupo R_1 , ó en un compuesto de fórmula



donde R_0 representa un resto transformable en un grupo hidroxilo, el grupo R_0 se transforma en el grupo hidroxilo y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula I el grupo R se transforma en otro grupo R, y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal, ó un compuesto libre obtenido se transforma en una sal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un grupo hidroxilo X_1 ó bien X_2 esterificado, capaz de reacción, es un grupo hidroxilo esterificado con un ácido inorgánico u orgánico de carácter fuerte.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque un grupo hidroxilo X_1 ó bien X_2 esterificado, capaz de reacción, es un grupo hidroxilo esterificado con un ácido mineral, por ejemplo, un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido sulfúrico, ó con un ácido sulfónico orgánico fuerte, por ejemplo, un ácido sulfónico alifático o aromático, tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-bromobenzenosulfónico o ácido 4-nitrobenzenosulfónico.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de partida N-insustituído de fórmula IV se hace reaccionar con un éster reactivo de un alcohol inferior, alqueno inferior o del alcohol alílico.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción representa halógeno o sulfonilo orgánico.

6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una base.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de partida N-insustituido de fórmula IV se trata con formaldehído en presencia de ácido fórmico.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_0 en un producto de partida de fórmula V es un grupo hidroxil funcionalmente modificado, tal como un grupo hidroxil eterado o esterificado, que por solvolisis, por ejemplo, hidrólisis, alcoholisis o acidólisis, o mediante reducción, así como fotolíticamente, se puede transformar en el grupo hidroxil libre.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un grupo hidroxil R_0 eterado representa alcoxi inferior y por hidrólisis en presencia de un ácido mineral se transforma en el grupo hidroxil.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_0 en un producto de partida de fórmula II representa el grupo amino que por diazotación y ulterior hidrólisis se transforma en el grupo hidroxil.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque en un compuesto de fórmula I, obtenible según el presente procedimiento, un grupo alcanciloxil

R se transforma por solvólisis, tal como hidrólisis o alcoholí-
lisis, en un grupo hidroxilo R libre.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 11, caracterizado porque un compuesto de fórmula I obte-
5 nible según el presente procedimiento un grupo hidroxilo R li-
bre se transforma por acilación, por ejemplo, por tratamiento
con un anhídrido simétrico o mixto de un ácido alcanoilcarboxí-
lico, en caso dado en presencia de un medio básico, en un gru-
po alcanoiloxi.
- 10 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 12, caracterizado porque se parte de un compuesto obteni-
ble en cualquier etapa del procedimiento como producto inter-
medio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan,
o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
- 15 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 13, caracterizado porque un producto de partida se forma
bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción
se emplea en caso dado en forma de sus sales.
- 20 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 14, caracterizado porque se preparan los compuestos de
fórmula I según la reivindicación 1 o las sales de los mismos,
donde X y R tienen los significados indicados en la reivindi-
cación 1, y R₁ significa alquilo inferior con hasta 4 átomos
de carbono, ó alilo.
- 25 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones

1 - 14, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales de los mismos, donde X significa azufre, R significa hidroxilo o alcanoiloxi inferior con hasta 7 átomos de carbono, y R₁ significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, 13 y 14, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, o las sales de los mismos, donde X significa azufre, R significa hidroxilo, y R₁ significa metilo o etilo.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, 13 y 14, caracterizado porque se prepara el 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol o las sales del mismo.

19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, 13 y 14, caracterizado porque se prepara el 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol o las sales del mismo.

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10 y 12 - 16, caracterizado porque se prepara el 2-metil-5-acetoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pirrol o las sales del mismo.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10 y 12 - 14, caracterizado porque se prepara el 2-metil-5-heptanoiloxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]-

pirrol ó las sales del mismo.

5 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10 y 12 - 14, caracterizado porque se prepara el 2-etil-5-acetoxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5]-pirrol o las sales del mismo.

23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, 13 y 14, caracterizado porque se prepara el 2-metil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol o las sales del mismo.

10 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, 13 y 14, caracterizado porque se prepara el 2-etil-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol o las sales del mismo.

15 25. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los compuestos de fórmula I se preparan como sales de adición de ácido no tóxicas de aplicación farmacéutica.

20 26. Procedimiento para la obtención de azatetraciclos tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 31 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

21 FEB. 1975

CIBA-GEIGY, A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y NUÑEZ
P. B. Madrid L. García Fernández