



ESPAÑA

18	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	462.838		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1-10-1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	76/10942		2-10-1976		Holanda

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D;A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TETRACICLICOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS"	

71	SOLICITANTE (S)
AKZO N.V. (3.01.2. OA/7432-975)	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

72	INVENTOR (ES)
Willem Jacob VAN DER BURG	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.984)	

jga

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

La invención descrita y reivindicada en esta memoria se refiere al campo de compuestos tetracíclicos biológicamente activos, y a los subcampos correspondientes a métodos de preparación de tales compuestos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos tetracíclicos.

10

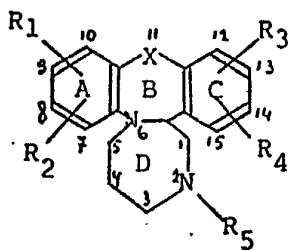
Se conocen compuestos correspondientes de 1,4-di-azaciclohexano, los cuales se describen en la Patente de EE.UU. 3.534.041 y en la Patente de EE.UU. 3.701.778. Sin embargo, estos compuestos se caracterizan por poseer actividad estimulante del CNS (sistema nervioso central) en lugar de actividad inhibidora del CNS, además de una actividad acusada anti-histamina y anti-serotonina. Por ello, un experto en la técnica podría, sin experimentación, haber esperado que los nuevos compuestos (I) descritos a continuación poseyeran propiedades similares.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

20

Se describen compuestos tetracíclicos nuevos y biológicamente activos de la fórmula



(I)

25

30

o una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 se seleccionan cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, - -

1 -alcoholo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoholtio C_1-C_6 , halógeno,
o trifluorometilo;

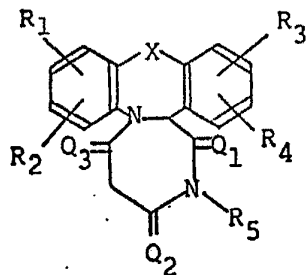
5 R_5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno o al
coholo C_1-C_6 ; y X se selecciona del grupo constituido por
metileno y oxígeno.

10 Estos derivados de 1,4-diazepina de acuerdo con la -
fórmula general (I) poseen propiedades de inhibición del
CNS inesperadas y sorprendentemente valiosas, en particu-
lar actividad tranquilizante, sedante e hipnótica. Nota-
blemente, estas propiedades inhibidoras del CNS se acen-
15 túan por el efecto hipotérmico pronunciado observado con
los compuestos a que se hace referencia a continuación. -
Comparados con los compuestos antes citados de la técnica
anterior, los compuestos de la fórmula general (I) exhi-
ben además una disociación entre la actividad antihistami-
na y antiserotonina en favor de la actividad antihistami-
na.

20 Preferiblemente, los grupos benzo de los compuestos
de la fórmula general (I) están insustituidos (R_1 a R_4 --
son hidrógeno) o están monosustituidos, en cuyo caso se -
preferirán las posiciones 8 y 14. Análogamente, se desea
que R_5 sea hidrógeno o metilo. Las notaciones A, B, C y
D designan los cuatro anillos encontrados en los compues-
tos de la invención; el anillo D es el anillo de "diazepi-
25 na", mientras que los anillos A y C están relacionados --
con el anillo B, el anillo de dibenzazepina (si X es meti-
leno) o de dibenzoxazepina (si X es oxígeno).

30 Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse -
de una diversidad de modos que se describirán en esta me-
moria.

1 Un método implica la reducción del grupo o los gru--
 2 pos oxo presentes en un compuesto de la fórmula general -
 3 (II):



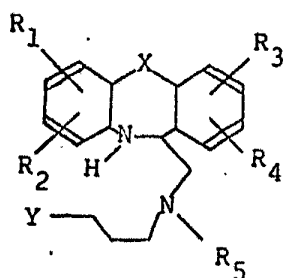
(II)

5
 10 donde Q₁, Q₂, Q₃ se seleccionan cada uno de ellos de en--
 11 tre el grupo constituido por hidrógeno (esto es, dos hi--
 12 drógenos unidos al anillo) u oxígeno, con la condición de
 13 que al menos uno de los grupos Q₁, Q₂ y Q₃ representa un
 14 oxígeno unido por un doble enlace al anillo y X, R₁, R₂,
 15 R₃, R₄ y R₅ poseen los significados dados arriba en la --
 16 fórmula anterior. Una tal reducción se lleva a cabo de -
 17 la manera usual y en las condiciones usuales para la re--
 18 ducción de un grupo amido conocidas por los expertos en -
 19 la técnica. Agentes reductores adecuados en este procedi
 20 miento son en particular diborano o hidruros metálicos --
 21 complejos, tales como hidruro de diisobutilaluminio, y, -
 22 muy preferiblemente, hidruro de aluminio y litio.

25 Un segundo método fácilmente utilizable para la pre-
 26 paración de los compuestos de la fórmula (I) consiste en
 27 el cierre de anillo de un compuesto que tiene la fórmula
 28 general (IV):

30

1



(IV)

5

10

15

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la ---
 que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y X tienen los significados previa-
 mente asignados en la fórmula (I), e Y se selecciona del -
 grupo constituido por los halógenos, hidroxí ("grupo hidró-
 xi libre"), hidroxí eterificado, por ejemplo, alcoxi de 1
 a aproximadamente 6 carbonos, e hidroxí esterificado, por
 ejemplo, un aciloxi de 1 a aproximadamente 6 carbonos, tal
 como acetoxi. Los halógenos y el grupo hidroxí libre son
 valores preferidos de Y en esta reacción. Esta reacción -
 de cierre de anillo, que es conocida por los expertos en -
 la técnica, se lleva a cabo preferiblemente en un disolven-
 te no polar, tal como tolueno o xileno, o en un disolvente
 polar aprótico, tal como sulfóxido de dimetilo, dimetilfor-
 mamida o acetonitrilo, y a una temperatura elevada que pre-
 feriblemente es superior o ligeramente inferior al punto -
 de ebullición del disolvente.

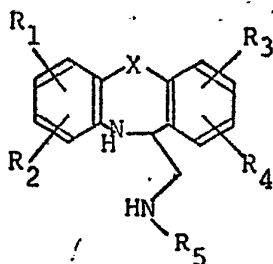
25

30

Cuando Y representa un halógeno, el cierre del anillo
 se facilita por la presencia de una base, tal como piridi-
 na o trietilamina, para separar el haluro de hidrógeno for-
 mado durante la reacción. Por el contrario, si Y es hidro-
 xi, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado, la reac-
 ción se realiza preferiblemente en presencia de un ácido
 (con inclusión de un ácido de Lewis) tal como ácido tri---

1 fluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, pentóxido
 de fósforo, poli(ácido fosfórico), oxiclорuro de fósforo,
 poli(éster de ácido fosfórico), trifluoruro de boro, tri-
 5 cloruro de aluminio, y sus equivalentes para los expertos
 en la técnica.

Una variante del método arriba mencionado, que se ex-
 plicará a continuación (sin reivindicarla por separado) --
 consiste en la reacción de una diamina o una sal de adi-
 ción de ácido de la misma de la fórmula general (III)



(III)

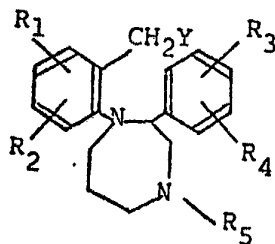
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y X poseen los significados da-
 dos arriba en la fórmula (I) anterior, con 1,3-dihalopropa-
 no, en el que cada uno de los dos halógenos se selecciona
 20 del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, y yodo. Los
 dos halógenos, como se apreciará por los expertos en la --
 técnica, pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemen-
 te, los halógenos son bromo o cloro. La condensación se -
 lleva a cabo de la manera usual para una tal condensación
 25 de una diamina con un compuesto dihalogenado conocida por
 los expertos en la técnica. La condensación se puede reali-
 zar en cualquier disolvente adecuado, donde se prefieren -
 los disolventes polares apróticos, tales como el sulfóxido
 de dimetilo, la dimetilformamida o el acetonitrilo, pero -
 30 aquélla se puede llevar también a cabo en ausencia de di-

1 solvente, lo que significa que el dihalopropano se utiliza
como reactivo y al mismo tiempo como disolvente.

5 Aunque esta reacción se lleva a cabo como una conden-
sación en una sola etapa, en realidad transcurre en dos --
etapas. En la primera etapa, el 1,3-dihalopropano reaccio-
na con el nitrógeno más alcalino (a saber, el nitrógeno de
la cadena lateral) para obtener, como un compuesto interme-
dio, un compuesto de la fórmula IV, en la que Y es halóge-
no.

10 Un tercer método que es adecuado para la preparación
de compuestos (I) en los que X representa el grupo metile-
no, consiste en el cierre de anillo de un compuesto (o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo) de la fórmula -
general (V):

15



20

25 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Y tienen los significados pre-
viamente asignados. Este cierre de anillo tiene lugar a --
temperatura elevada en presencia de un ácido (con inclu-
sión de un ácido de Lewis). Ejemplos de ácidos que son --
adecuados para este fin, se han mencionado ya en una de --
las páginas anteriores.

30 Los materiales de partida II, III, IV y V necesarios
para los métodos preparativos descritos arriba se preparan

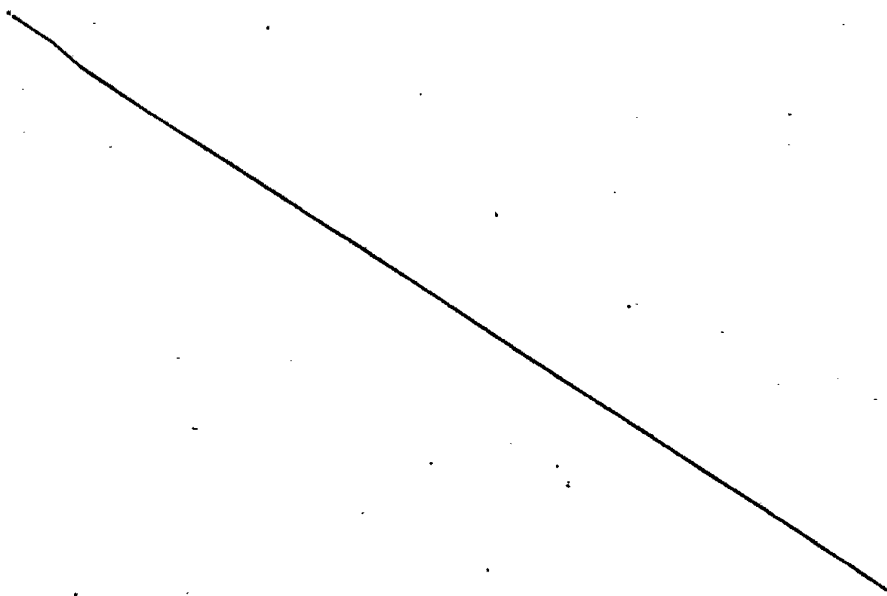
1 de maneras que son conocidas por los expertos en la técnica. Los materiales de partida de la fórmula general III -
se conocen por la bibliografía (véanse, por ejemplo, las -
Patentes de EE.UU. 3.534.041 y 3.701.778 ya citadas, las -
5 doctrinas de las cuales se incorporan aquí como si se cita
sen palabra por palabra); mientras que los materiales de -
partida (II), (IV) y (V) se describirán a continuación. --
Uno o más métodos para la preparación de los materiales de
partida (II) y (IV) se dan esquemáticamente en la página -
10 siguiente. Los materiales de partida de acuerdo con la --
fórmula general (V) se preparan de un modo que es totalmen
te análogo a los métodos que se dan en la Solicitud de Pa
tente Holandesa publicada 74.01807 (que se corresponde con
la Patente de EE.UU. 4.025.513), las doctrinas de los cua
15 les se incorporan aquí como si se copiasen literalmente.

La preparación de los materiales de partida (II) y --
(IV) se muestra en la Tabla siguiente.

20

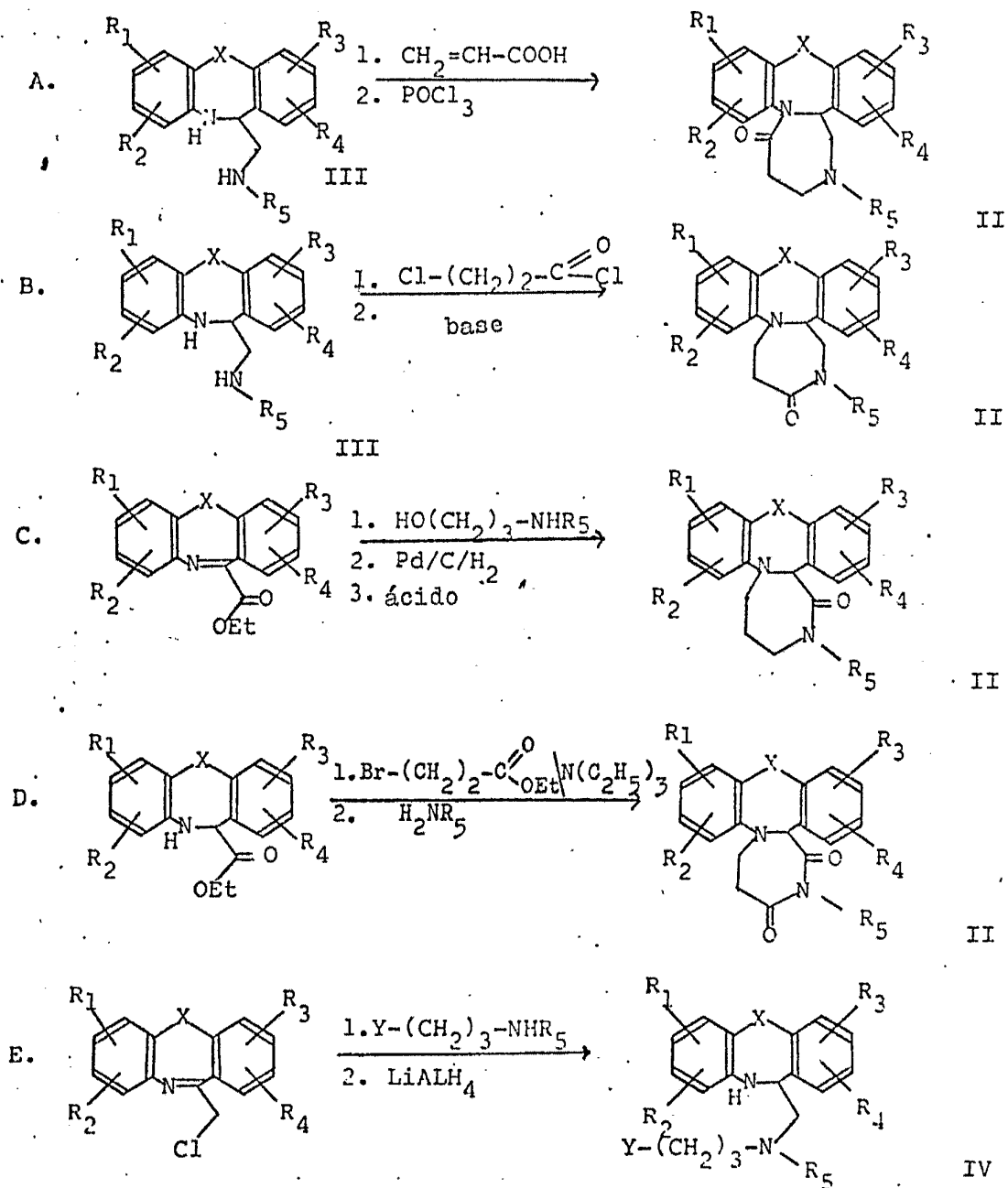
25

30



Tabla

Preparación de los Materiales de Partida II y IV



1 Los compuestos de la presente invención pueden exis--
tir en forma ópticamente activa como resultado de un átomo
de carbono asimétrico, de tal modo que son posibles produc-
tos finales ópticamente activos, así como productos fina--
5 les ópticamente inactivos. Tanto la forma ópticamente --
inactiva (racemato) como las formas ópticamente activas --
(antípodas) están incluidas entre los compuestos de acuer-
do con la invención. Los enantiómeros ópticamente activos
pueden obtenerse por resolución del racemato de acuerdo --
10 con la fórmula (I) de la manera usual con ayuda de un áci-
do ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)-tartárico ó --
ácido (-)-tartárico. Es también posible preparar un com-
puesto (I) ópticamente activo directamente, haciendo uso --
de un material de partida ópticamente activo, de las fórmu-
15 las (II), (III), (IV) ó (V).

 En los compuestos de acuerdo con la invención, se en-
tiende que un "grupo alcohol C₁-C₆" significa un grupo --
alcohol de cadena recta o de cadena ramificada con 1 a 6
átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbo-
20 no, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, --
isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, pentilo, isopentilo, --
neopentilo, hexilo, etc. El grupo alcohol en los grupos
alcoxi y alcoholito tiene el mismo significado.

 Para los compuestos de la presente invención, se en-
25 tiende que halógeno incluye cloro, flúor, bromo y yodo. --
Los halógenos preferidos son cloro y bromo.

 El grupo hidroxí esterificado en la definición de Y --
significa generalmente un grupo aciloxi de 1 a aproximada-
mente 10 átomos de carbono. El resto acilo (de dicho gru-
30 po aciloxi) se deriva preferiblemente de un ácido carboxí-

1 lico alifático (1-6 C) ó fenilalifático (7-10 C), tal como
ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido pen-
tanoico, ácido fenilacético, ácido cinámico o ácido fenil-
propiónico, o de un ácido sulfónico tal como ácido p-to-
5 luensulfónico o ácido metanosulfónico.

El grupo hidroxí eterificado usado en la definición -
de Y puede en principio ser cualquier posible resto éter.
Los restos éter preferidos se caracterizan por el grupo --
-OR, en el que R se selecciona de entre un radical hidro-
10 carburado (que está sustituido opcionalmente con sustituyentes
tales como halógeno, hidroxí, alcoxi o nitro), un radical
heterocíclico y un radical sililo. Los radicales
hidrocarbурados usuales en relación con esto son por ejem-
plo alcoholo (1-6 C), fenilalcoholo (7-10 C), cicloalcoholo
15 o cicloalcohol-alcoholo (5-10 C), o alqueno (2-6 C),
tal como metilo, etilo, isopropilo, terc.butilo, isobuti-
lo, bencilo, feniletilo, p-clorofeniletilo, o-nitrofenile-
tilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo o alilo. Un éter hete-
rocíclico bien conocido es el éter de 2-tetrahidropirano
20 y un éter de sililo bien conocido es el éter de trimetilsililo.

Por sales de los compuestos de acuerdo con la fórmula
general (I) se entienden las sales de adición de ácido no
tóxicas y las sales de amonio cuaternario.

25 Las sales de adición de ácido no tóxicas de acuerdo con
la invención se preparan de la manera apropiada dejando
que la base libre de la fórmula (I) reaccione con un --
ácido farmacéuticamente aceptable. Los ácidos usuales en
relación con esto son: ácido clorhídrico, bromuro o yoduro
30 de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propió

1 nico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido salicílico y ácido benzoico.

5 Las sales de amonio cuaternario, y en particular los compuestos de alcohol-amonio cuaternario C_1-C_4 se obtienen dejando que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) reaccionen con un haluro de alcoholo, preferiblemente yoduro de metilo, bromuro de metilo, o cloruro de metilo.

10 Por supuesto, es posible introducir o cambiar los sustituyentes en uno o ambos anillos de fenilo después de las reacciones de reducción/condensación arriba descritas. Por ejemplo, un grupo hidroxilo presente puede convertirse en un grupo alcoxi, y un grupo metoxi se puede convertir en un grupo hidroxilo.

15 La amina insustituída de acuerdo con la fórmula general (I) ($R_5 = H$) puede alcoholarse de la manera usual, por ejemplo, por reacción con un haluro de alcoholo. Para este fin, es sin embargo más usual acilar el átomo de nitrógeno en cuestión con, por ejemplo, un cloruro o anhídrido de ácido, y subsiguientemente reducir el grupo cetona del derivado acilado en N obtenido. Para la introducción de un grupo metilo en el átomo de nitrógeno, preferiblemente se usa el procedimiento Eschweiler-Clarke (calentamiento con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico) o la reacción con formaldehído y cianoborohidruro de sodio, o la reacción con formiato de metilo y reducción subsiguiente con $LiAlH_4$.

20 Es también posible convertir la amina sustituida de acuerdo con la fórmula (I) ($R_5 \neq H$) en la correspondiente

30

1 -amina insustituida ($R_5 = H$). Un método muy empleado para este fin consiste en la reacción de la amina sustituida con alcoholo (I, $R_5 = \text{alcoholo}$) con un éster del ácido -- clorofórmico, seguida por hidrólisis.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse por las vías oral, rectal, y parenteral, preferiblemente en una dosis diaria de 0,01-10 mg por kg de peso corporal.

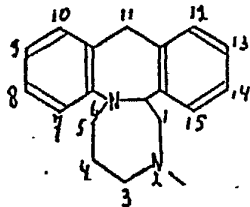
10 Cuando se mezclan con excipientes adecuados, tales como lactosa, almidón, estearato de magnesio, masa para supositorios (ésteres de ácidos grasos), etc., los compuestos pueden comprimirse para dar formas de dosificación sólidas tales como píldoras, tabletas, supositorios o grageas. Mezclados opcionalmente con excipientes, aquéllos
15 pueden prepararse también en forma de cápsulas. Con ayuda de líquidos adecuados, por ejemplo agua, aceites naturales, tales como aceite de soja, aceite de cacahuete, -- aceite de semillas de girasol, aceite de ricino, aceite de oliva, etc., los compuestos se pueden emplear también
20 como preparaciones inyectables en forma de soluciones, -- emulsiones o suspensiones.

En los ejemplos siguientes se hace uso de la nomenclatura dada a continuación con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula general I:

25

30

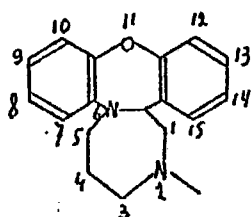
1



2,3,4,5,11,15b-hexahidro-1H-
dibenz [3,4:6,7]azepino [1,2-a]
(1,4)diazepina

5

10



1,2,3,4,5,15b-hexahidro-1,4-
diazepino [1,2-d]dibenz [b,f]
(1,4)oxazepina

EJEMPLOS

15

Los ejemplos de trabajo siguientes se refieren a diversos aspectos de la invención tal como se describe generalmente aquí, y no tienen la intención de restringir la invención a tales aspectos exclusivamente. Pueden utilizarse técnicas alternativas fácilmente, y la invención debe restringirse al alcance de las reivindicaciones que aparecen más adelante en esta memoria.

20

Ejemplo I

1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-metil-1,4-diazepino [1,2-d]-
-dibenz [b,f] (1,4) oxazepina.

25

3,8 g de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-metil-5-oxo-1,4-
-diazepino [1,2-d]dibenz [b,f]-(1,4)oxazepina, de punto de
fusión 99-104°C, se disuelven en 300 ml de tetrahidrofura-
no seco (THF), y subsiguientemente se hace pasar diborano
gaseoso a través de la solución durante 1,5 horas. La mez-
cla se hierve luego a reflujo durante otros 30 minutos, des

30

1 -pués de lo cual se enfría aquélla y el exceso de diborano
se descompone por adición de un poco de etanol al 96%. La
mezcla se evapora después a sequedad, tras de lo cual se
añaden 45 ml de ácido clorhídrico concentrado y 45 ml de
5 agua y la mezcla se calienta subsiguientemente en un baño
de vapor de agua durante 30 minutos. Después de enfriar,
la mezcla se alcaliniza con amoníaco concentrado y se ex-
trae con éter. Las capas etéreas se lavan con agua, se se-
can y se evaporan a sequedad. Rendimiento, 1,6 g de un
10 aceite; R_f en metanol:acetona (9:1) = 0,45 sobre SiO_2 .

El producto se convierte en el clorhidrato por trata-
miento con una solución alcohólica de ácido clorhídrico. -
Punto de fusión de la sal de HCl: 220-222°C.

Ejemplo II

15 Los compuestos siguientes se preparan de una manera -
correspondiente a la descrita en el ejemplo I:

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-1H-dibenz [3,4:6,7]azepino [1,2-a]
(1,4)diazepina, punto de fusión 116-118°C;

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz [3,4:6,7]azepino
20 [1,2-a](1,4)diazepina, punto de fusión 103-105°C;

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-9-hidroxi-2-metil-1H-dibenz [3,4:
6,7]azepino [1,2-a](1,4)diazepina (aceite), R_f en me-
tanol:acetona (9:1) = 0,33 (SiO_2);

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2,8-dimetil-1H-dibenz [3,4:6,7]aze-
25 pino [1,2-a](1,4)diazepina;

clorhidrato de 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2,14-dimetil-1H-
-dibenz [3,4:6,7]azepino [1,2-a](1,4)diazepina, punto
de fusión 223-226°C;

maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-metil-14-metiltio-
30 -1,4-diazepino [1,2-d]dibenz [b,-f](1,4)oxazepina, pun

- 1 to de fusión 199-201°C;
maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-14-metoxi-2-metil-1,4-
-diazepino [1,2-d] dibenz [b,f]-(1,4) oxazepina, punto
de fusión 186-188°C;
- 5 maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,14-dimetil-1,4-diaze
pino [1,2-d] dibenz [b,f] (1,4)-oxazepina, punto de fu--
sión 170-172°C;
- 10 clorhidrato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,12-dimetil-1,4-
-diazepino [1,2-d] dibenz [b,f]-(1,4) oxazepina, 1,5 H₂O,
punto de fusión 235-237°C;
- maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,12,14-trimetil-1,4-
-diazepino [1,2-d] dibenz [b,f]-(1,4)-oxazepina, punto
de fusión 192-195°C;
- 15 maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-14-cloro-2-metil-1,4-
-diazepino [1,2-d] dibenz [b,f]-(1,4) oxazepina, punto -
de fusión 171-173°C;
- 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,8-dimetil-1,4-diazepino [1,2-d] di
benz [b,f] (1,4) oxazepina (aceite), Rf en tolueno:eta-
nol (8:2) = 0,42 sobre SiO₂;
- 20 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2,14-dimetil-1H-dibenz [3,4:6,7]
azepino [1,2-a] (1,4) diazepina.

Ejemplo III

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-1H-dibenz [3,4:6,7] azepino
[1,2-a] (1,4) diazepina.

- 25 Una solución de 7,5 g de 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-3-
-oxo-1H-dibenz [3,4:6,7] azepino [1,2-a] (1,4) diazepina en 200
ml de THF se añade a una suspensión agitada fuertemente -
de 5 g de LiAlH₄ en 400 ml de THF seco. La mezcla se hier
ve a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se enfría
30 aquélla a aproximadamente 0°C. Se añaden luego lentamente

1 -20 ml de agua a la mezcla, y el precipitado inorgánico --
que se forma se separa por filtración. El filtrado se --
evapora a sequedad, dejando un residuo cristalino. Rendi
miento: 5,3 g.

5 La recristalización en metanol da un producto puro -
de punto de fusión 117-119°C.

El compuesto 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-1,4-diazepino
[1,2-d]dibenz [b,f] (1,4)oxazepina se prepara de una manera
correspondiente.

10 Ejemplo IV

Los compuestos siguientes se preparan por reducción
de los correspondientes derivados oxo en la posición 1 --
con hidruro de aluminio y litio de la manera descrita en
el ejemplo III:

15 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz [3,4:6,7]azepino
[1,2-a](1,4)diazepina, punto de fusión 103-105°C;
maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,14-dimetil-1,4-diaze-
pino [1,2-d]dibenz [b,f] (1,4)-oxazepina, punto de fu--
sión 170-172°C;

20 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-8-cloro-2-metil-1H-dibenz [3,4:6,7]
azepino [1,2-a] (1,4) diazepina;
1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-metil-1,4-diazepino [1,2-d]dibenz
[b,f] (1,4) oxazepina.HCl, punto de fusión 220°C.

Ejemplo V

25 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz [3,4:6,7] azepino
[1,2-a] (1,4) diazepina.

30 0,8 g del producto obtenido en el ejemplo III (punto
de fusión 117-119°C) se disuelven en 30 ml de formiato de
metilo. La solución se calienta en un baño de agua a 40°C
durante 20 horas, después de lo cual se separa el exceso -

1 de formiato de metilo por evaporación. El residuo cristali-
lino resultante se recristaliza en etanol, dando 0,4 g de
2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-formil-1H-dibenz[3,4:6,7]azepi-
no [1,2-a](1,4)-diazepina de punto de fusión 146-148°C. Es
5 te derivado de formilo se disuelve subsiguientemente en -
100 ml de THF, y la solución se añade luego con agitación
a una suspensión de 1 g de LiAlH_4 en 200 ml de éter seco,
después de lo cual la mezcla se hierve a reflujo durante
1 hora más. Después de enfriar, se añaden lentamente 4 -
10 ml de agua y el precipitado inorgánico formado se separa
por filtración. El filtrado se evapora a sequedad a va-
cío, dando un residuo cristalino que se recristaliza en -
tolueno. Rendimiento, 320 mg; punto de fusión 103-104°C.

Los compuestos

15 2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-propil-1H-dibenz[3,4:6,7]azepi-
no [1,2-a](1,4)diazepina y
1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2-propil-1,4-diazepino [1,2-d]di-
benz [b,f](1,4)oxazepina,
se preparan de una manera correspondiente reemplazando el
20 formiato de metilo por cloruro de propionilo y una canti-
dad equimolar de trietilamina.

Ejemplo VI

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz[3,4:6,7]azepi-
no [1,2-a](1,4)diazepina.
25 4,76 g de 5,6-dihidro-6-metilaminometil-1H-dibenzo -
[b,e]azepina se disuelven en 125 ml de dibromopropano, y
se añaden 5 ml de trietilamina a la solución. La mezcla
se hierve a reflujo con agitación durante 2 horas, después
de lo cual aquella se enfría. Se añaden luego 150 ml de
30 agua y se agita el todo durante un pequeño lapso de tiem-

1 po, después de lo cual la capa acuosa se separa de la ca-
pa de dibromopropano. La capa orgánica se seca subsiguien-
temente sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad a
vacío. El residuo se purifica además por cromatografía -
5 en una columna de gel de sílice con metanol-acetona como
eluyente. Rendimiento 1,1 g; punto de fusión 101-103°C.

Ejemplo VII

Maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-2,12,14-trimetil-1,4-
-diazepino[1,2-d]dibenz[b,f]-(1,4)oxazepina.

10 A. Una solución de 2,7 g de 11-clorometil-2,4-dimetil-di-
benz[b,f] (1,4)oxazepina en 24 ml de tolueno se añade a la
temperatura ambiente con agitación a una solución de 10,9
g de γ -metilaminopropanol en 17 ml de tolueno. La mez-
cla se agita durante 6 horas, después de lo cual se añaa-
15 den 10 ml de agua durante un período de 15 minutos. La -
capa de tolueno se separa subsiguientemente, se lava con
agua y se seca sobre sulfato de sodio. La solución así -
obtenida se agita durante un período de 15 minutos en una
suspensión de 1,4 g de LiAlH_4 en 36 ml de éter seco. La
20 mezcla se enfría después a aproximadamente 0°C. Después
de la adición de 6 ml de agua, la mezcla se filtra y el -
filtrado se evapora a sequedad a vacío. Rendimiento, 3,2
g de 10,11-dihidro-11-{N-(3-hidroxipropil)-N-metil}amino-
metil-2,4-dimetil-dibenz[b,f] (1,4)oxazepina como un acei-
25 te incoloro. Rf en tolueno:etanol (9:1) = 0,16 (SiO_2).

B. Una suspensión de 1,5 g de Hyflo y 2,9 g de P_2O_5 en -
18 ml de xileno se calienta hasta el punto de ebullición,
después de lo cual se añade una solución de 0,65 g del --
producto de A, en 3 ml de xileno. La mezcla se hierve a
30 reflujo durante 2 horas, después de lo cual se enfría y -

1 se filtra. La solución en xileno se hace alcalina subsi-
 guientemente con 6 ml de solución de NaOH al 33%, tras de
 lo cual la mezcla se extrae con tolueno. Los extractos --
 toluénicos reunidos se lavan con agua hasta neutralidad, --
 5 se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad.
 El residuo (0,055 g) se disuelve subsiguientemente en 1 ml
 de etanol al que se han añadido 0,021 g de ácido maleico.
 Después de la adición de un poco de éter, se forma un pre-
 cipitado, el cual se purifica ulteriormente por cristaliza-
 10 ción en etanol:éter (1:1). Rendimiento 60 mg; punto de fu-
 sión de la sal maleato 192-193°C. Rf en cloruro de meti--
 lo:metanol (95:5) = 0,28 sobre SiO₂.

Ejemplo VIII

15 Los compuestos siguientes se preparan de una manera --
 correspondiente a la descrita en el ejemplo VII:

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-2-metil-1H-dibenz [3,4:6,7]azepino
 [1,2-a](1,4)diazepina;

2,3,4,5,11,15b-hexahidro-8-metoxi-2-metil-1H-dibenz [3,4:
 6,7]azepino [1,2-a](1,4) diazepina;

20 maleato de 1,2,3,4,5,15b-hexahidro-14-metoxi-2-metil-1,4-
 -diazepino [1,2-d]dibenz [b,f]-(1,4)oxazepina.

Ejemplo IX

25 Se añaden 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, gota a
 gota y con agitación, a 5,38 g de 1-(2-hidroximetil)fenil-
 -4-metil-2-fenil-1,4-diaza-cicloheptano a la temperatura am-
 biente. La temperatura se eleva durante la adición a 40-45°C.
 El todo se agita subsiguientemente durante 2 horas más has-
 ta que se ha obtenido una mezcla de reacción homogénea, y
 se añaden después 100 g de hielo, después de lo cual la mez-
 30 cla se alcaliniza con amoníaco concentrado (40 ml). La fa-

1 - se alcalina se extrae con cloroformo, y las fases orgáni--
cas reunidas se secan y se evaporan a un volumen pequeño.
El producto de reacción bruto cristaliza y, después de la
separación por filtración, se recristaliza en acetato de -
5 etilo. Rendimiento, 3,8 g; punto de fusión, 102-103°C.

La reacción de este producto con yoduro de metilo da
el yodometilato correspondiente.

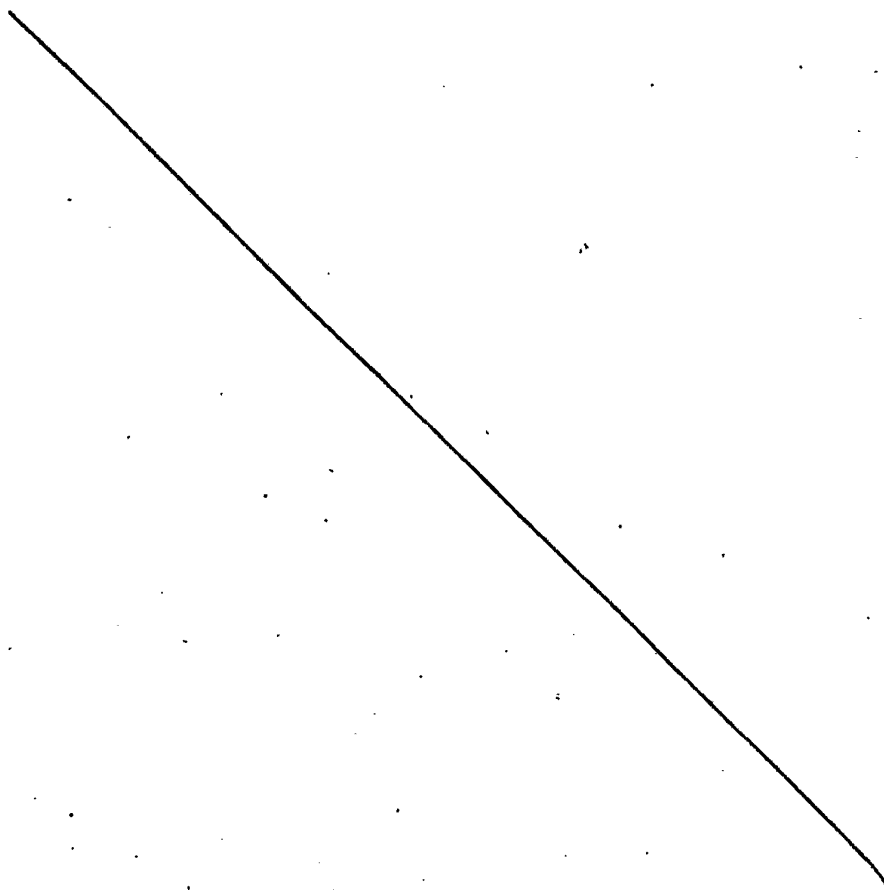
10 Cuando se utiliza en lugar del compuesto de partida -
hidroximetilado en la posición, el correspondiente compues-
to de partida sustituido en la posición 2 con hidroximeti-
lo o con acetoximetilo, se obtiene el mismo producto fi--
nal aproximadamente con el mismo rendimiento.

15

20

25

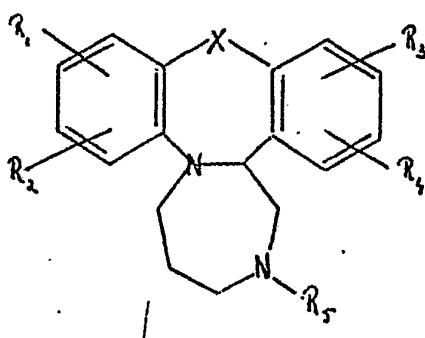
30



REIVINDICACIONES

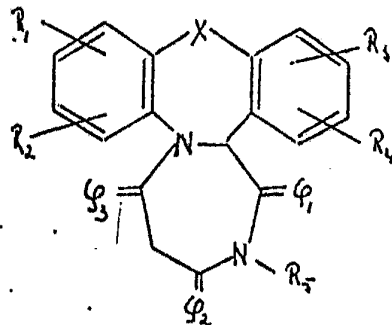
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos tetracíclicos biológicamente activos de la fórmula general (I)



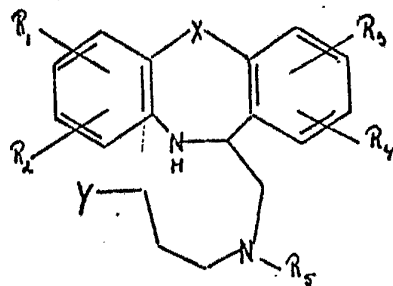
o una sal del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno hidrógeno, hidroxilo, alcoholo (1-6 C), alcoxi (1-6 C), alcoholtilo (1-6 C), halógeno o trifluorometilo, R_5 representa hidrógeno o un grupo alcoholo (1-6 C), y X representa un grupo metileno u oxígeno, caracterizado por el hecho de que tal compuesto se prepara de una manera bien conocida para compuestos análogos.

1 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª caracterizado por el hecho de que dicho compuesto se prepara por a) reducción de un compuesto de la fórmula general (II)



(II)

15 donde X, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados asignados en la reivindicación 1ª y Q₁, Q₂ y Q₃ representan cada uno hidrógeno (2H) u oxígeno con la condición de que al menos uno de los símbolos Q₁, Q₂ ó Q₃ represente oxígeno; b) cierre de anillo de un compuesto de la fórmula general (IV)

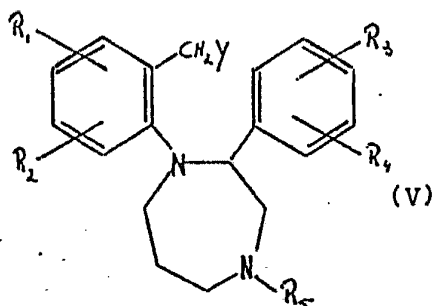


(IV)

30 o una sal del mismo, donde X, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados asignados en la reivindicación 1ª e Y -- representa hidroxilo, halógeno o un grupo hidroxilo eterificado

Handwritten signature or mark.

1 do o esterificado, o c) cierre de anillo de un compuesto
de la fórmula general (V)



10

o una sal del mismo, donde Y, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los mismos significados que se han asignado arriba, después de lo cual el compuesto obtenido por una de las variantes a), b) ó c), en el que R₅ es hidrógeno, puede alcoholarse, o el compuesto en el que R₅ es alcoholo puede desalcoholarse, y/o el compuesto así obtenido puede resolverse en sus antípodas ópticos separados y/o puede convertirse en una sal.

20

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a o la reivindicación 2^a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, en la que X es metileno.

25

4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a ó 2^a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, en la que X es oxígeno.

30

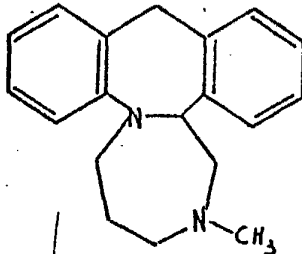
5^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3^a ó 4^a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula general I o una sal del mismo, en la que los restos fenilo están insustituídos o mo-

Handwritten signature

1 no-sustituídos y R_5 representa hidrógeno o metilo.

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula

5



o una sal del mismo.

7ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TETRACICLICOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS".

15

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 02. NOV. 1977

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder

25

30

ARS/.

26107

46