



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
					464.788

PATENTE DE INVENCION

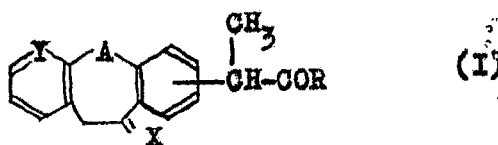
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
51-145403	3.12.1976	Japón
51-145404	3.12.1976	Japón
52-71690	17.6.1977	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DEL ACIDO PROPIONICO.		
71 SOLICITANTE (S)		
Nippon Chemiphar Co Ltd.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
nº 2-3 Iwanoto-cho, 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo (Japón)		
72 INVENTOR (ES)		
Yasuo Fujimoto - Shigeru Yamabe		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Juan Botella Pradillo		

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un nuevo derivado del ácido propiónico y a un proceso para producirlo.

Los presentes inventores examinaron una amplia variedad de compuestos y, como resultado de ello, comprobaron que los derivados del ácido propiónico de la fórmula (I),



10 donde: X representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno,

Y representa OH o N,

A representa un átomo de oxígeno o de azufre, y

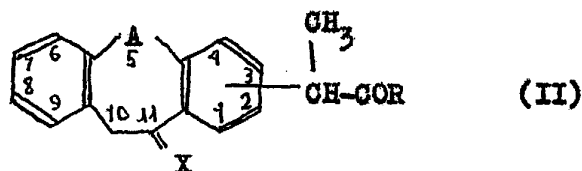
15 R representa un grupo hidroxilo, amino o alcoxilo inferior, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, poseen una excelente acción antiinflamatoria.

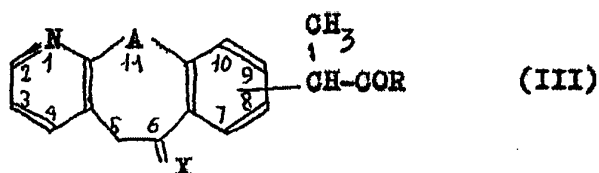
Por lo tanto, es un objetivo de esta invención proporcionar un nuevo derivado del ácido propiónico representado por la fórmula (I).

20 Es otro objetivo de esta invención proporcionar un derivado del ácido propiónico de la fórmula (I) que posee una fuerte acción antiinflamatoria.

Otro objetivo de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para producir los derivados del ácido propiónico de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) se dividen en los grupos siguientes de las fórmulas (II) y (III):



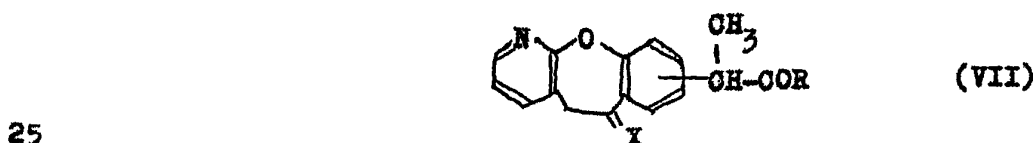
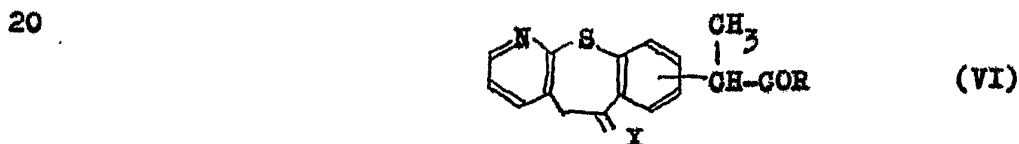
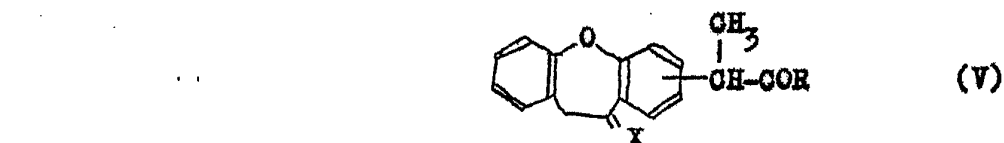
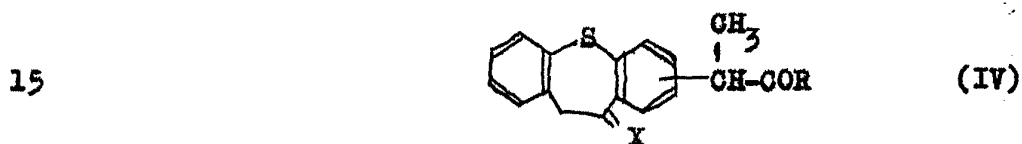


5 donde A, X y R son tal y como se definen anteriormente.

En los compuestos (II) y (III), el grupo representado por la fórmula $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COR}$ puede sustituirse en cualquiera de las posiciones 2-, 3- ó 4- de la fórmula (II), o en cualquiera de las posiciones 8-, 9- ó 10- de la fórmula -

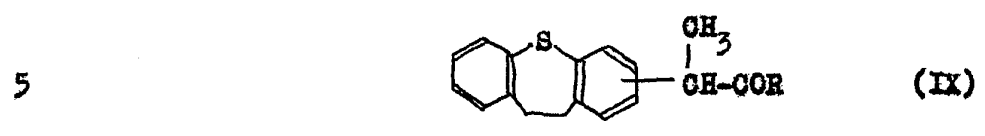
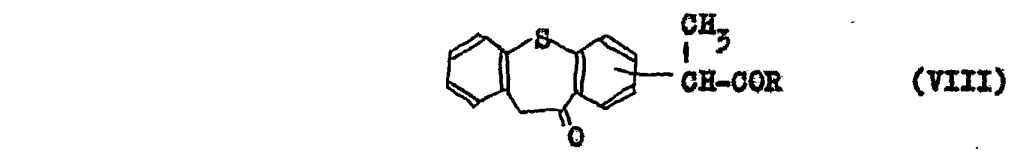
10 (III).

Los compuestos de la fórmula (II) y (III) se dividen, además, en los grupos siguientes de las fórmulas (IV) y (V); y (VI) y (VII), respectivamente.



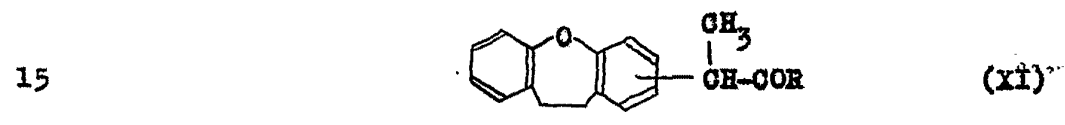
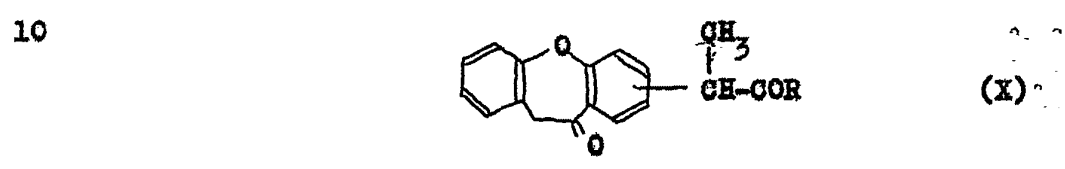
25 donde X y R son tal y como se define anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (IV) se subdividen en los grupos siguientes de las fórmulas (VIII) y (IX)



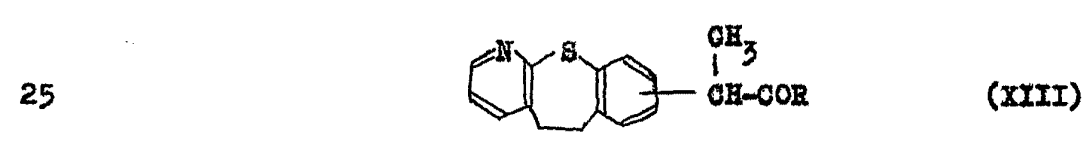
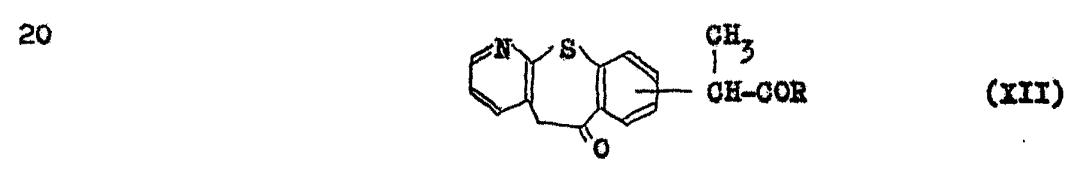
donde R es tal y como se define anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (V) se subdividen en los grupos siguientes de las fórmulas (X) y (XI):



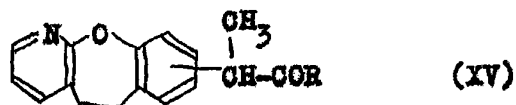
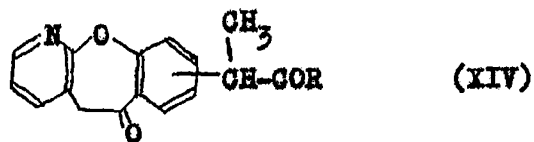
donde R es tal y como se define anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (VI) se subdividen en los grupos siguientes de las fórmulas (XII) y (XIII):



donde R es tal y como se define anteriormente.

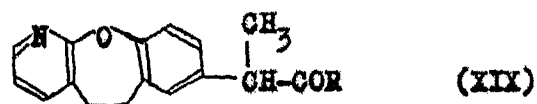
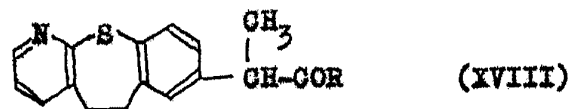
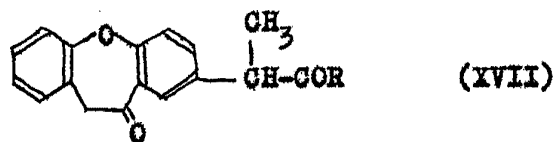
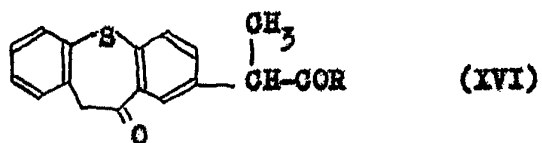
Los compuestos de la fórmula (VII) se subdividen en los grupos siguientes de las fórmulas (XIV) y (XV):



donde R es tal y como se define anteriormente.

Los compuestos de las fórmulas (VIII) a (XV) se subdividen además basados en la posición del sustituyente -CH(CH₃)COR. De los compuestos de la fórmula (I), los preferidos son los compuestos de la fórmula (VIII), (X), (XIII) y (XV).

De los mencionados compuestos, particularmente preferidos son los compuestos representados por las fórmulas - (XVI) a (XIX):

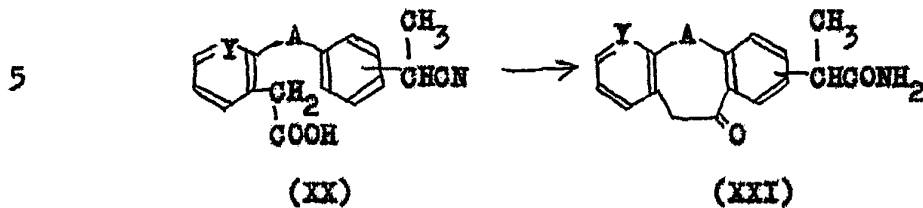


donde R es tal y como se define anteriormente.

De acuerdo con la presente invención, los presentes

compuestos de la fórmula (I) son producidos por cualquiera de los procesos que se indican a continuación.

Proceso 1:



donde Y y A son tal y como se definen anteriormente.

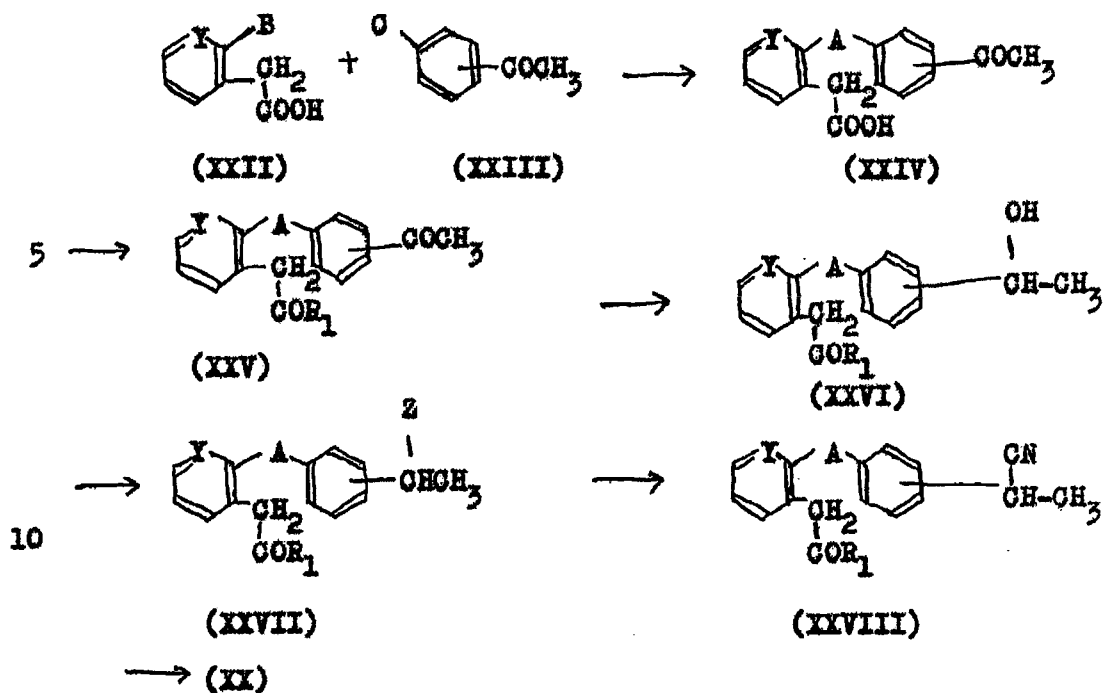
De acuerdo con el presente proceso 1, los compuestos de la fórmula (XXI) son producidos ciclando los compuestos de la fórmula (XX) o sus derivados activos, en presencia de un agente de condensación.

10

Los agentes de condensación más apropiados que pueden utilizarse comprende, por ejemplo: ácido polifosfórico, éster de ácido polifosfórico y similares. La reacción se lleva a efecto preferentemente durante 0,5 a 4 horas a una temperatura de 80°C a 150°C, con solvente o sin él.

15

Los materiales de partida de la fórmula (XX) son producidos de acuerdo con el esquema siguiente:



donde Y y A son tal y como se definen anteriormente; R₁ re-
 15 presenta un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 5 áto-
 mos de carbono; B y Q representan un átomo de halógeno, un
 grupo hidroxilo o mercaptiol o una sal metálica del mismo,
 donde B es un átomo de halógeno cuando Q es un grupo hidro-
 20 xilo o mercaptiol o una sal metálica del mismo, y B es un -
 grupo hidroxilo o mercaptiol o una sal metálica del mismo -
 cuando Q es un átomo de halógeno, y Z representa un átomo -
 de halógeno.

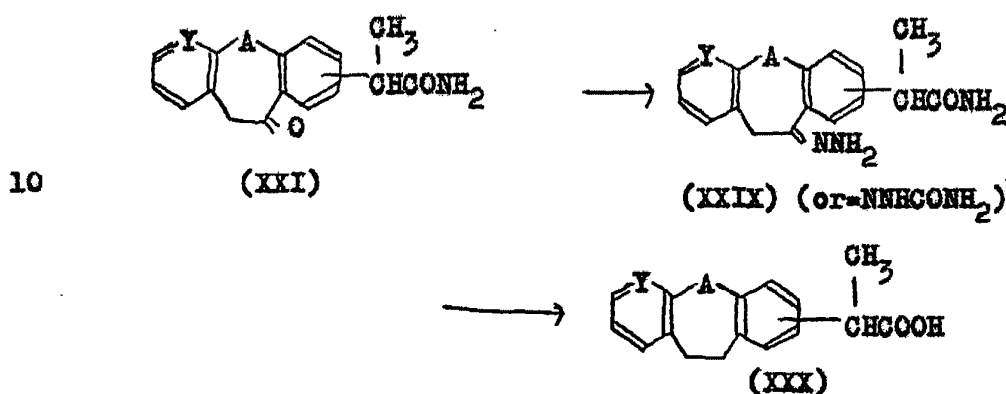
Esto es, los compuestos de la fórmula (XXII) se reac-
 25 tivan con los derivados de acetofenona de la fórmula (XXIII)
 para producir los compuestos de la fórmula (XXIV), que son
 esterificados con un alcohol inferior para producir los com-
 puestos de la fórmula (XXV), los cuales son halogenados para
 producir los compuestos de la fórmula (XXVII), que son reac-
 30 tivados con un cianuro metálico para producir los compuestos
 de la fórmula (XXVIII), que son hidrolizados, y se obtienen

los compuestos de la fórmula (XX).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (XXV) pueden ser producidos reactivando un éster de alquilo inferior de los compuestos de la fórmula (XXII) con los compuestos de la fórmula (XXIII).

5

Proceso 2:



10

15

donde Y y A son tal y como se define anteriormente.

De acuerdo con el presente proceso 2, los compuestos de la fórmula (XXX) son producidos reactivando los compuestos de la fórmula (XXI) con hidrazina o semicarbazida y reactivando la hidrazona o semicarbazona resultante de la fórmula (XXIX) con un agente alcalino.

20

En la producción de los compuestos de la fórmula (XXIX) de los compuestos de la fórmula (XXI), la reacción puede llevarse a cabo sin solvente, pero se lleva a efecto preferentemente en un solvente orgánico, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, y ésteres tales como dióxano y tetrahydrofurano, durante 1 a 8 horas en condiciones de reflujo.

25

En la producción de los compuestos de la fórmula (XXX) de los compuestos de la fórmula (XXIX), los compuestos de la fórmula (XXIX) son reactivados con un agente alca-

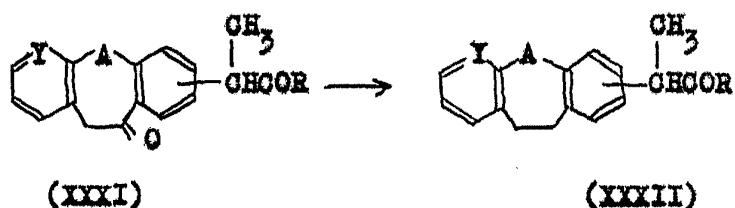
30

lino en un solvente inerte que no participa en la reacción por ejemplo: alcoholes tales como el etanol, t-butanol y dietilenoglicol, y ésteres tales como dióxano y tetrahidrofurano, preferentemente en dietilenoglicol a 100-200°C durante 1 a 5 horas.

Los agentes alcalinos a utilizar en esta reacción incluyen hidróxido potásico, hidróxido sódico y alcoholato metálico.

Proceso 3:

10



15

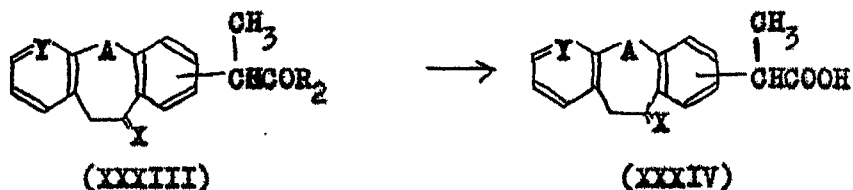
donde Y, A y R son tal y como se define anteriormente.

De acuerdo con el presente proceso 3, los compuestos de la fórmula (XXXII) son producidos reduciendo los compuestos de la fórmula (XXXI), preferentemente sometiéndolos a la reducción de Clemmensen. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte, que contenga por ejemplo una pequeña cantidad de ácido hidrocórico concentrado y agua en presencia de zinc o amalgama de zinc durante 1 a 4 horas en condiciones de reflujo.

20

Proceso 4:

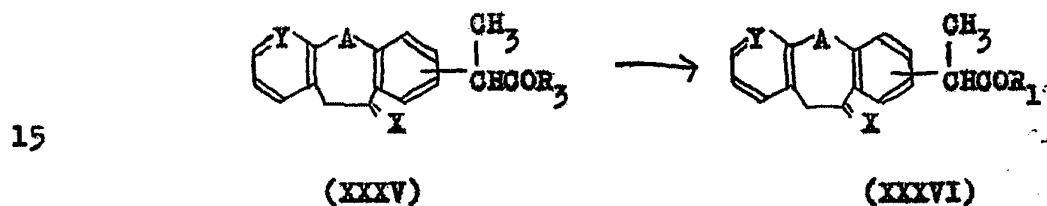
25



donde Y, A y X son tal y como se define anteriormente, y R₂ representa un grupo amino o alcoxilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Esta reacción se lleva a cabo por el procedimiento usual. Esto es, la reacción se lleva a efecto preferentemente en un solvente acuoso, por ejemplo, alcoholes tales como el metanol y el etanol conteniendo una pequeña cantidad de agua con el empleo de un catalizador como, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, ácido hidroclicórico y ácido sulfúrico a la temperatura ambiente, al punto de ebullición.

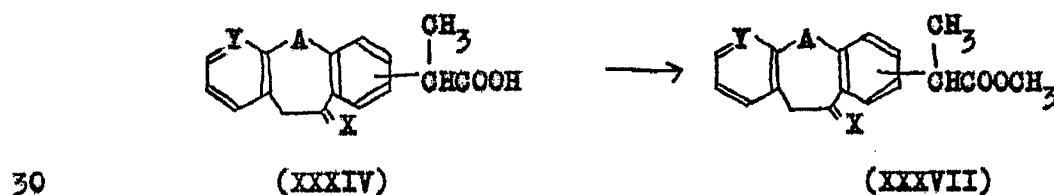
Proceso 5:



donde X, Y y A son tal y como se define anteriormente; R₁ - representa un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y R₂ representa un grupo hidroxilo o amino.

Esta reacción se lleva a cabo por el procedimiento usual. Esto es, la reacción se lleva a efecto preferentemente en alcohol R₁H (donde R₁ es tal y como se define anteriormente) con el empleo de un ácido mineral como son el ácido sulfúrico y el ácido hidroclicórico, a la temperatura ambiente, al punto de ebullición, durante 1 a 5 horas.

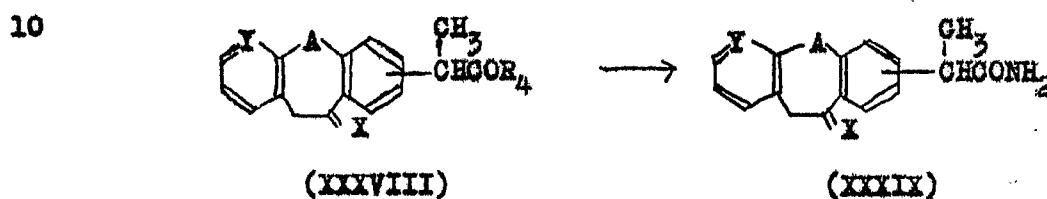
Proceso 6:



donde X, Y y A son tal y como se define anteriormente.

En la producción de los compuestos de la fórmula --
(XXXVII) de los compuestos de la fórmula (XXXIV), se utiliza
preferentemente diazometano. Esto, es a una solución de
los compuestos de la fórmula (XXXIV) se añade diazometano -
5 disuelto en éter dietílico y se agita la mezcla a la temperatura ambiente, y se obtienen los compuestos de la fórmula (XXXVII) en una buena producción o rendimiento.

Proceso 7:



15 donde X, Y y A son tal y como se define anteriormente, y R₄ representa un grupo hidroxilo o alcoxilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

De acuerdo con el presente proceso 7, los compuestos de la fórmula (XXXVIII), sus haluros de ácido, sus anhídridos de ácido o un éster activado de los mismos, se hacen
20 reaccionar con amoníaco en un solvente que no participa en la reacción, por ejemplo, cloruro de metileno, benceno, tolueno o cloroformo a la temperatura ambiente o en condiciones de reflujo. En caso de utilizar derivados libres de ácido propiónico de la fórmula (XXXIV), pueden utilizarse agentes de condensación como, por ejemplo, carbodiimida dicitclohexílico.

25 Los compuestos de esta invención exhiben una actividad tanto oral como parenteral y pueden formularse en formas de dosificación para su administración oral, parenteral, rectal o tópica. Las formas de dosis sólidas para la administración oral comprenden cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y
30

gránulos. En estas formas sólidas de dosificación, el com-
puesto activo se mezcla con, por lo menos, un diluyente iner-
te como es la sacarosa, lactosa o el almidón. Estas formas
de dosificación también pueden comprender, como es práctica
5 normal, sustancias adicionales que no sean diluyentes iner-
tes, por ejemplo: agentes lubricantes como es el estearato
de magnesio. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, -
las formas de dosificación también pueden comprender agen-
tes tamponados. Las tabletas y las píldoras pueden prepararse
10 se adicionalmente con un revestimiento entérico.

Las formas líquidas de dosificación para administra-
ción oral comprenden emulsiones, soluciones, suspensiones,
jarabes y elixires conteniendo diluyentes inertes (farmacéu-
ticamente aceptables), corrientemente utilizados en el gre-
15 mio, como son el agua purificada y alcoholes. Además de los
diluyentes inertes, estas composiciones también pueden in-
cluir adyuvantes, como son los agentes humectantes, agentes
emulsionantes y de suspensión, y agentes endulzantes, aroma-
tizantes y perfumantes. Las preparaciones de acuerdo con es-
20 ta invención para administración parenteral comprenden solu-
ciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones o emul-
siones. Ejemplos de agentes o vehículos no acuosos son el
glicol de propileno, el glicol de polietileno, aceites vege-
tales como el aceite de oliva y ésteres orgánicos inyecta-
25 bles, como el oleato etílico.

Las composiciones para la administración rectal son
supositorios que pueden contener además de la sustancia ac-
tiva, excipientes tales como la manteca de cacao o una cera
para supositorios.

30 La dosificación del ingrediente activo en las compo

siciones de esta invención puede ser variada; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea de tales proporciones que se obtenga una forma de dosificación apropiada. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. Generalmente, niveles de dosificación de entre 0,4 a 20 mg/kg. de peso corporal se administran diariamente a los mamíferos para conseguir un alivio efectivo de la inflamación.

10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) poseen efectos antiinflamatorios excelentes.

Este es, a ratas machos Wistar, que pesaban alrededor de 100 gramos, que formaban parte de un grupo consistente en 5 a 7 animales, se les administró oralmente los compuestos de acuerdo con la presente invención y después se les provocó además en las patas posteriores mediante inyecciones subcutáneas de 0,1 ml. de carragenán al 1%, una hora después de la medicación de los compuestos de ensayo, y los volúmenes de las patas traseras fueron medidos por medio de un contador diferencial de volúmenes. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuestos de ensayo.	Dosis, mg/kg.	Inhibición (%)						
		1 Hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas	
5	Compuesto 1	10	47,1	66,7	70,5	73,6	68,0	66,0
	2	10	55,0	76,3	78,0	78,5	74,8	72,0
	2	1	53,8	57,3	70,9	69,6	68,7	65,6
	3	10	62,3	72,0	79,9	78,2	74,5	64,5
	4	10	47,2	58,8	54,6	48,3	41,0	35,0
10	5	10	56,6	68,0	67,4	52,2	38,7	29,3
	6	10	65,9	41,5	31,8	26,1	22,3	20,5
	7	10	58,7	39,6	31,2	25,9	22,3	18,8
	8	10	43,2	37,8	26,9	20,1	15,8	15,1
	9	10	52,1	41,0	27,5	21,3	16,6	16,3
15	10	10	71,2	69,3	76,3	76,7	56,4	34,4
	11	10	21,2	56,8	64,9	70,0	62,8	52,6
	12	10	34,2	58,3	79,4	63,1	71,1	51,4
	13	10	42,4	55,5	65,4	63,3	49,1	33,3
	14	10	48,6	67,6	60,4	53,2	35,8	26,0
20	15	10	36,1	44,1	53,3	48,7	33,0	27,2
	16	10	53,6	49,9	50,7	46,2	37,0	26,2
	17	10	65,9	49,4	35,4	29,0	17,2	13,0
	18	8	34,3	36,4	38,3	36,1	36,1	35,1
	19	10	45,1	51,3	28,2	25,1	18,7	10,2
25	20	10	45,0	54,3	47,5	33,8	28,9	24,3
	21	10	69,5	75,6	69,0	67,0	70,3	64,6
	22	10	29,6	51,7	59,1	57,0	45,9	42,8
	23	5	22,6	53,8	60,9	64,1	51,8	37,5
	24	10	19,6	52,1	49,9	38,3	28,2	27,2
30	25	10	42,8	57,7	61,0	52,7	33,4	29,2
	26	5	55,7	52,6	40,0	32,2	29,7	24,0

	27	5	68,0	83,5	79,0	81,0	70,6	61,5
	28	5	11,7	35,1	50,9	55,4	47,1	37,7
	29	5	18,1	38,3	53,5	53,8	46,2	42,9
	30	5	21,4	56,4	59,0	52,8	38,6	27,3
5	Butazona							
	de fenilo	10	12,4	23,7	27,4	20,0	14,4	8,6
	"	5	-	22,7	21,1	22,2	13,1	13,6
	Acido flu							
	fenámico	10	42,9	23,9	26,8	29,5	23,8	25,4
10	"	5	6,8	25,9	26,2	25,3	16,0	10,6
	Indometacina	10	64,4	59,8	52,1	63,8	54,4	50,3
	"	5	38,3	51,7	59,2	58,4	48,7	41,0
	"	1	21,6	39,6	29,9	36,4	28,9	28,7

15 Compuesto 1: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo (b,f) tiepin-2-yl)-propionamida.

2: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo (b,f) tiepin-2-yl)ácido propiónico.

3: Etil 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo (b,f) tiepin-2-yl)-propionato.

20 4: 2-(10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-ácido propiónico.

5: Etil 2-(10,11 dihidrodibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-propionato.

25 6: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-ácido propiónico.

7: Etil 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo(b,f)tiepin 3-yl)-propionato.

8: Etil 2-(10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-propionato.

30 9: 2-(10,11-dihidrodibenzo(b,f)tiepin-3-yl)ácido-

propiónico.

10: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo (b,f)oxepin-2-yl)
-propionamida.

5

11: Etil 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo (b,f)oxepin-
2-yl)-propionato.

12: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-
ácido propiónico.

13: 2-(10,11-dihidrodibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-ácido
propiónico.

10

14: Etil 2-(10,11-dihidrodibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-
propionato.

15: 2-(10,11-dihidrodibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-propio
namida.

15

16: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo(b,f)oxepin-3-yl)
-ácido propiónico.

17: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo(b,f)oxepin-4-yl)
-propionamida.

18: 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenzo(b,f)oxepin-4-yl)
-ácido propiónico.

20

19: 2-(10,11-dihidrobzeno(b,f)oxepin-4-yl)-ácido -
propiónico.

20: 2-(5,6-dihidro-6-oxobenzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-
8-yl)-ácido propiónico.

25

21: 2-(5,6-dihidrobzeno(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)
-ácido propiónico.

22: Etil 2-(5,6-dihidrobzeno(b)pirido(3,2-f)tiepin
8-yl)-propionato.

23: 2-(5,6-dihidrobzeno(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)
propionamina.

30

24: 2-(5,6-dihidrobzeno(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)

-ácido propiónico.

25: Etil-2-(5,6-dihidrobenczo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionato.

5 26: 2-(5,6-dihidro-6-oxobenczo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-ácido propiónico.

27: 2-(5,6-dihidrobenczo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-ácido propiónico.

28: Etil 2-(5,6-dihidrobenczo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionato.

10 29: 2-(5,6-dihidrobenczo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionamida.

30: 2-(10,11-dihidrobenczo(b,f)tiepin-2-yl)-propionamida.

15 Como puede verse de los resultados de la Tabla I, 1 los presentes compuestos poseen efectos significativos, particularmente los compuestos representados por las fórmulas (XVI), (XVII), (XVIII) y (XIX) ejercen excelentes efectos en comparación con la butazona de fenilo, el ácido flufenámico y la indometacina, que se utilizan profusamente como droga -
20 antiinflamatoria.

La invención se ilustra a continuación con mayor detalle, haciendo referencia a los Ejemplos, pero la invención no se limita a los ejemplos.

Ejemplo 1.

25 2-(10,11-dihidro-11-oxodibenczo(b,f)tiepin-2-yl)-propionamida:

30 A 289 mg. de 2-(4'-(α -cianoetil)-feniltio)-ácido fenilacético se añadieron 5,8 grs. de ácido polifosfórico y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 minutos. A ésta, se añadió agua de hielo y la mezcla fué extraída con acetato etílico y

el extracto fué lavado con una solución de hidrogenocarbonato
sódico saturado; después, una solución de cloruro sódico sa-
turada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente
fué destilado para obtener 207 mg. de aceite castaño pálido,
5 que fué cromatografiado sobre gel de sílice y fué eluido con
n-hexano/acetona (3/1). Se obtuvieron 110 mg. de 2-(10,11-
dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-propionamida como -
cristales de color amarillo pálido con una temperatura de
fusión de 180,82-184,82°C. Estos cristales fueron recristali-
10 zados de la cetona/n-hexano para dar cristales con una tem-
peratura de fusión de 190,02-192,52°C.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$): 3530, 3420 (NH₂), 1660 (C=O)

NMR(CDCl₃) δ : 1,42 (3H, d, J=8Hz, = CH-CH₃)

1,52 (1H, q, J:8Hz, =CH-CH₃)

15 4,28 (2H, s, -CH₂-CO-)

5,30 - 5,82 (2H, ancho, -CONH₂)

7,0 - 7,64 (6H, m, protones aromáticos)

8,01 (1H, s, C₁-H)

Ejemplo 2.

20 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)

ácido propiónico:

A 105 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo (b,f)
tiepin-2-yl)-propionamida se añadieron 150 mg. de hidróxido
potásico, 1 ml. de etanol y 1 ml. de agua, y la mezcla resul-
25 tante fué dejada en reflujo durante 6 horas. Después de en-
friarse, se le añadió agua y la mezcla fué extraída con ace-
tato etílico. La capa acuosa fué acidificada con ácido hi-
droclórico, extraída con acetato etílico y el extracto se -
lavó con una solución de cloruro sódico saturada y se secó
30 sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para

obtener un aceite castaño rojizo, que fué cromatografiado a
 sobre gel de sílice, y se eluyó con n-hexano/acetona (15/2).
 Se obtuvieron 45 mg. de aceite de color amarillo pálido que
 fué cristalizado del n-hexano para dar 28 mg. de 2-(10,11-
 5 dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-ácido propiónico -
 como cristales blancos con una temperatura de fusión de 141a
 -146aC. Parte de los cristales se recrystalizó ulterioxman-
 te del benceno/n-hexano para dar cristales con una tempera-
 tura de fusión de 155a - 156,5aC.

10 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) : 1710, 1675 (C=O)
 NMR(CDC₃) δ : 1,39(3H,d,J=8Hz,-CHCH₃)
 3,62(1H,q,J=8Hz,-CHCH₃)
 4,22(2H,s,-CO-CH₂-)
 6,89 - 7,53 (6H,m,protones aromáticos)
 15 7,95 (1H,d,J=2Hz,Cl-H)
 9,81 - 10,09 (1H,b.s,-COOH)

Ejemplo 3.

Etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo (b,f)tiepin-2-
 yl)-propionato:

20 A 200 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)
 tiepin-2-yl)-propionamida en 4 ml. de etanol, se añadieron
 0,4 ml. de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se some-
 tió a reflujo con agitación durante una hora. El solvente -
 fué destilado para obtener el residuo, el cual se añadieron
 25 trozos de hielo, y la mezcla fué extraída con acetato etíli-
 co y el extracto fué lavado con carbonato de hidrógeno sódi-
 co saturado, después con una solución de cloruro sódico sa-
 turada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente
 fué destilado para obtener un aceite de color castaño, que
 30 fué cromatografiado sobre gel de sílice, y fué eluido con -

benceno-cloroformo. Se obtuvieron 141 mg. de etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)-tiepin-2-yl)própionato como aceite de color amarillo pálido.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}) : 1730, 1680 (C=O)

5 NMR(CDCl_3): : 1,06 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1,34 (3H, d, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
3,58 (1H, q, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
3,98 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
4,23 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$)
10 6,96 - 7,70 (6H, m, protones aromáticos)
8,02 (1H, d, J=2Hz, O_1-H)
MS(m/e): 326 (M^+)

Ejemplo 4.

15 2-(10,11-dihidro-11-hidrazo dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)propionamida:

A 30 mg de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-pripiönamida en 2 ml. de etano, se añadieron 0,3 ml. de hidrato de hidrazina y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, el solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué extraído con cloroformo y el extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para dar 32 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-hidrazo dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)pripiönamida, como cristales amarillos.

25 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3400 - 3100 (NH_2), 1660 (C=O)

MS(m/e): 311 (M^+)

Ejemplo 5.

30 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-ácido pripiönico:

La mezcla de 32 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-hidrazo dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-propionamida, 800 mg. de hidróxido de potasio y 8 ml. de glicol de dietileno fué agitada a - 150°C durante 1,5 horas. Después de enfriarse, a esta mezcla se añadió agua y la mezcla fué acidificada con ácido hidroc-
5 clórico, extraída con acetato etílico, y el extracto fué la- vado con una solución de cloruro sódico saturado y secado - sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color castaño, que fué sometido a una
10 cromatografía de capa fina para obtener 10 mg. de 2-(10,11- dihidro dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-ácido propiónico como un - aceite de color amarillo pálido. Este fué cristalizado del benceno-n-hexano para proporcionar cristales incoloros con una temperatura de fusión de 103,2 - 104,5°C.

15 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 1705 (C=O)
MS (m/e) : 284(M⁺)

Ejemplo 6.

Etil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-pro-
pionato:

20 A 100 mg. de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-2- yl)-ácido propiónico, se añadieron 2 ml. de etanol contien- do un 17% de cloruro de hidrógeno y la mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fué des- tilado para obtener el residuo, al cual se añadió agua de -
25 hierlo y se extrajo con acetato etílico, y el extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color castaño pálido, el cual fué crom-
30 tograficado sobre gel de sílice y eluido con benceno-cloro- formo. Se obtuvieron 96 mg. de etil 2-(10,11-dihidro dibenzo

(b,f)tiepin-2-yl)-propionato, como aceite de color amarillo pálido.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) : 1730 (C=O)

NMR(CDCl_3) δ : 1,16 (3H,t,J=7Hz,-CH₂CH₃)

5 1,43 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)

3,28 (4H,s,-CH₂CH₂-)

3,60 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)

4,07 (2H,q,J=7Hz,-CH₂CH₃)

6,80 - 7,50 (7H,m,protones aromáticos)

10 MS(m/e) : 312 (M⁺)

Ejemplo 7.

2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-2-yl)-propionamida:

Una cantidad de 55 mg de 2-(10,11-dihidro dibenzo
15 (b,f)tiepin-2-yl)-ácido propiónico fué disuelta en 0,5 ml de
una solución de cloroformo, conteniendo 0,02 ml de trieti-
lamina y la mezcla resultante fué añadida en forma de gotas
con enfriamiento con hielo durante un período de 5 minutos a
0,5 ml de solución de cloroformo conteniendo 0,02 ml. de -
20 clorocarbonato etílico. La mezcla fué agitada durante 10 mi-
nutos a la misma temperatura, luego a la temperatura ambien-
te durante 30 minutos después de la introducción de gas de
amoníaco. Después de realizarse la reacción, a esta se aña-
dió agua y la mezcla resultante fué extraída con cloroformo.
25 El extracto fué lavado con una solución de hidróxido sódico
diluido, después con una solución de cloruro sódico satura-
da y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué
destilado para obtener cristales de color castaño pálido, q
que fueron cromatografiados sobre gel de sílice, eluido con
30 cloroformo, y se obtuvo una cantidad de cristales de color

amarillo pálido. Estos cristales fueron recristalizados del benceno-n-hexano para dar 26 mg de 2-(10,11-dihidro dibenzo (b,f)tiopin-2-yl)-propionamida, como cristales incoloros con una temperatura de fusión de 135^o - 135,5^oC.

- 5 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 3380,3180 (NH_2), 1650 (C=O)
 NMR(CDCl_3) $^{\delta}$: 1,47 (3H,d,J=7Hz,- CHCH_3)
 3,32 (4H,s,- CH_2CH_2 -)
 3,49 (1H,q,J:7Hz,- CHCH_3)
 5,34 (2H,b,s,- CONH_2)
 10 6,80 - 7,60 (7H,m,protones aromáticos)
 MS(m/e): 283 (M^+)

Ejemplo 8.

2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiopin-3-yl)-propionamida:

- 15 A 1,8 grs. de 2-(3'-(α -cianoetil)-feniltio-ácido fenilacético se añadieron 36 grs. de ácido polifosfórico y la mezcla fué agitada de 100^o a 105^oC durante 1. hora. Después de enfriarse, a esta mezcla se añadió agua de hielo y la mezcla resultante fué extraída con acetato etílico. El extracto
 20 fué lavado con solución de carbonato sódico saturado; después, con una solución de cloruro sódico saturado, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 1,64 grs. de aceite de color castaño pálido, q
 25 ue fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con n-hexano/acetona (5/1-1/1), y se obtuvieron 990 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiopin-3-yl)-propionamida, como cristales de color naranja pálido. Estos fueron recristalizados de la acetona para proporcionar cristales de color
 amarillo pálido con una temperatura de fusión de 178^o -
 30 179^oC.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 3350 (CONH₂), 1680 (C=O)
NMR(CDC₃) δ : 1,50 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)
3,57 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)
4,32 (2H,s,-CO-CH₂-)
5,24 - 5,82 (2H,b.s,CONH₂)
7,02 - 7,72 (6H,m,protones aromáticos)
8,12 (1H,d,J=8Hz,O₁-H).

5

Ejemplo 9.

2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-ácido propiónico:

10

A 250 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-propionamida, se añadieron 3 ml. de etanol, 400 mg. de hidróxido potásico y 2 ml. de agua y la mezcla fué sometida a reflujo con agitación durante 4,5 horas. Después de enfriarse, el solvente fué destilado para obtener el residuo, al cual se añadió una solución de hidróxido de 15
LN-sodio y la mezcla fué extraída con acetato etílico. La capa acuosa fué adificada con ácido hidroclicórico y extraída con acetato etílico. Este extracto fué lavado con una
20 solución de cloruro sódico saturado y se dejó secar sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 250 mg. de un aceite de color castaño pálido, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice y se obtuvieron 117 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-ácido propiónico, como un aceite de color amarillo pálido.

25

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}}$) : 1715, 1675 (C=O)
NMR(CDC₃) δ : 1,50 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)
3,76 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)
4,30 (2H,s,-CO-CH₂-)
7,02 - 7,65 (6H,m,protones aromáticos)

30

8,87 (1H, b.s., COOH)

MS (m/e) : 298 (M⁺)

Ejemplo 10.

Etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)propionato:

5

A 300 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-propionamida en 3 ml. de etanol, se añadieron 0,3 ml. de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se sometió a reflujo durante 3,5 horas. El solvente fué destilado para obtener el residuo, al cual se añadieron trozos de hielo, y la mezcla fué extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color castaño, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo y se obtuvieron 277 mg. de etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-propionato como aceite de color castaño pálido.

10

15

IR(ν_{max} cm^{-1}) : 1730, 1675 (C=O)

20

NMR(CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1,48 (3H, d, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)

3,66 (1H, q, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)

4,08 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

4,30 (2H, s, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$)

25

7,00 - 7,66 (6H, m, protones aromáticos)

8,08 (1H, d, J=8Hz, C₁-H)

Ejemplo 11.

Etil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-propionato:

30

A 172 mg de etilo 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo -

(b,f)-tiepin-3-yl)-propionato en 1 ml. de tolueno, se añadieron una pequeña cantidad de amalgama de zinc, 0,5 ml. de ácido hidroxilórico concentrado y 0,4 ml. de agua y la mezcla se dejó refluir durante 4 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue extraído con benceno. El extracto fue lavado con una solución de cloruro sódico saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fue destilado para obtener un aceite de color amarillo, el cual fue sometido a cromatografía de capa fina y se obtuvieron 26 mg de etil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-propionato, como aceite de color amarillo pálido.

NMR(CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1,40 (3H, d, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
3,20 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)
3,50 (1H, q, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
3,98 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
6,80 - 7,36 (7Hm, protones aromáticos)

Ejemplo 12.

2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-ácido propiónico:

La mezcla de 26 mg de etil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)-propionato, 1 ml. de etanol, 200 mg. de hidróxido potásico y 1 ml. de agua, fue agitada a la temperatura ambiente durante una hora. El solvente fue destilado para obtener el residuo, el cual fue acidificado con ácido hidroxilórico y la mezcla resultante fue extraída con acetato etílico. El extracto fue lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fue destilado para obtener 24 mg. de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)tiepin-3-yl)ácido propiónico como un aceite de

color amarillo pálido.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1}) : 1715 (C=O)

NMR(CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, J=7Hz, =CHCH₃)

3,26 (4H, s, :CH₂CH₂)

3,60 (1H, q, J=7Hz, =CHCH₃)

6,88 - 7,44 (7H, m, protones aromáticos)

9,72 (1H, b. s, COOH)

MS(m/e): 284 (M⁺)

Ejemplo 13.

10 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)tiopin-4-yl)-
ácido propiónico:

La mezcla de 83 mg de etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo
dibenzo(b,f)tiopin-3-yl)propionato, 0,8 ml. de etanol, 120
mg. de hidróxido potásico y 0,8 ml. de agua, se agitó a la
15 temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fué desti-
lado para obtener el residuo, el cual fué acidificado con -
ácido hidroclórico y la mezcla resultante fué extraída con
acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de
cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhi-
20 dro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de co-
lor castaño, el cual fué cromatografiado sobre gel de síli-
ce, eluido con cloroformo para dar 59 mg de 2-(10,11-dihidro
-11-oxo dibenzo(b,f)tiopin-3-yl)-ácido propiónico como un -
aceite de color amarillo pálido. El resultado en su espectro
25 IR está de acuerdo con el del compuesto obtenido en el Ejem-
plo 9.

Ejemplo 14.

2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-pro-
pionamida:
30 A 730 mg. de 2-(4'-(α -cianoetil)-fenoxi)-ácido feni-

lacético, se añadieron 15 grs. de ácido polifosfórico y la mezcla fué agitada a 100°C durante 0,5 horas. Después de enfriarse, se le añadieron trozos de hielo y la mezcla fué extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado, después con una solución de cloruro de sodio saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color amarillo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo, y se obtuvieron 378 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)-oxepin-2-yl)-propionamida como aceite amarillo. Este fué cristalizado del acetato etílico-n-hexano para dar cristales de color amarillo pálido con una temperatura de fusión de 154° - 155°C.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 3400, 3200 (NH_2), 1670(C=O)
NMR(CDCl_3) δ : 1,42 (3H, d, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
3,58 (1H, q, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
4,02 (2H, s, CHCH_2)
6,08, 6,52 (2H, b.s., $-\text{CONH}_2$)
6,84-7,62 (6H, m, protones aromáticos)
7,92 (1H, d, J=3Hz, O_1-H)
MS(m/e) : 281 (M^+)

Ejemplo 15.

Etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-2-yl) propionato:

A 62 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-propionamida en 2 ml. de etanol se añadieron tres gotas de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de terminar la reacción, el solvente fué destilado para obtener el resi-

duo, el cual fué añadido hielo y la mezcla resultante fué -
 extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una
 solución de hidrogenocarbonato sódico saturado, después con
 una solución de cloruro sódico saturado y se secó sobre sul-
 5 fato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener
 un aceite castaño, que fué cromatografiado sobre gel de síli-
 ce, eluido con cloroformo y se obtuvieron 58 mg de etil 2-(
 (10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-propionato -
 como un aceite de color amarillo pálido.

10 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 1730, 1680 (C=O)
 NMR(CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,48 (3H, d, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
 3,72 (1H, q, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
 4,08 (2H, s, $-\text{CH}_2$)
 15 4,10 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 7,10-7,64 (6H, m, protones aromáticos)
 7,97 (1H, d, J=3Hz, C₁-H)
 MS(m/e): 310 (M⁺)

Ejemplo 16.

20 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-
 ácido propiónico:

A 151 mg de etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo
 (b,f)oxepin-2-yl)-propionato en 2ml. de etanol, se añadi-
 rán 400 mg de hidróxido potásico en 2 ml de agua y la mez-
 25 cla se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas.
 Después de terminar la reacción, a ésta se añadió agua y la
 mezcla fué extraída con benceno. La capa acuosa fué acidi-
 ficada con ácido hidrocilárico y extraída con acetato etili-
 co. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico
 30 saturado y secada sobre sulfato sódico anhidro. El sol-

vente fué destilado para obtener un aceite de color casta-
ño pálido, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice
eluido con cloroformo y se obtuvieron 112 mg. de 2-(10-11-
dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-ácido propiónico -
5 como un aceite de color amarillo pálido. Este fué cristali-
zado del solvente mezclado de acetato etílico-n-hexano para
dar cristales de color amarillo pálido con una temperatura
de fusión de 156^o - 157^oC.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 1700(saliente), 1680 (C=O)

10

NMR(CDCl₃) δ : 1,48 (3H,d,J=7Hz,-CHOH₃)

3,72 (1H,q,J=7Hz,-CH₂CH₃)

4,04 (2H,s,-CH₂)

7,05 - 7,74 (6H,m,protones aromáticos)

7,92 (1H,d,J=3Hz,H₁-H)

15

MS(m/e): 282 (M⁺)

Ejemplo 17.

2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-ácido pro-
piónico:

20 A 245 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)
oxepin 2-yl)-propionamida en 5 ml de etanol, se añadieron -
10 gotas de hidrato de hidrazina y la mezcla se dejó refluir
con agitación durante 3 horas. Después de terminar la reac-
ción, el solvente fué destilado para obtener el residuo, al
cual se añadieron 10 ml. de glicol de dietileno y 500 mg. -
25 de hidróxido sódico, y la mezcla resultante fué agitada
a 132^o - 133^oC durante 1 hora. La mezcla de reacción fué a-
cidificada con ácido hidroc্লórico y extraída con acetato e-
tílico. El extracto fué reextraído con una solución de hidro-
gencarbonato sódico saturado. Este extracto alcalino fué -
30 acidificado con ácido hidroc্লórico y extraído con acetato -

etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color castaño, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluído con cloroformo, y se obtuvieron 65 mg. de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-ácido propiónico como aceite de color amarillo pálido.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 1710 (C=O)

NMR(CDCl₃) δ : 1,44 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)

10 3,10 (4H,s,-CH₂CH₂-)

3,63 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)

6,8-7,28 (7H,m,protones aromáticos)

MS(m/e) : 268 (M⁺)

Ejemplo 18.

15 Etil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-propionato:

Se disolvió una cantidad de 190 mg de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)-oxepin-2-yl)-ácido propiónico en 5 ml de etanol conteniendo un 10% de cloruro de hidrógeno y la mezcla resultante fué agitada a la temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué extraído con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color castaño pálido, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice eluído con benceno, y se obtuvieron 185 mg de etil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-propionato, como aceite de color amarillo pálido.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 1730 (C=O)

30 NMR(CDCl₃) δ : 1,18 (3H,t,J=7Hz,-CH₂CH₃)

1,42 (3H, d, J=7Hz, -CHCH₃)

3,12 (4H, s, -CH₂CH₂-)

3,62 (1H, q, J=7Hz, -CHCH₃)

4,10 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃)

5 6,86 - 7,28 (7H, m, protones aromáticos).

MS(m/s): 296 (M⁺)

Ejemplo 19.

2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-propionamida:

10 A 132 mg de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-ácido propiónico en 2 ml de benceno, se añadieron 0,6 ml de cloruro tionílico y tres gotas de piridina y la mezcla -
15 fué agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora; después se sometió a reflujo durante 1 hora. El solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué disuelto en 2 ml de cloroformo y la solución resultante fué añadida a 2 ml -
20 de agua amoniacal al 28%. La mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fué acidificada con ácido hidroclicórico y extraída con acetato -
25 etílico. El extracto fué lavado con una solución de hidroxina de 1N-sodio, después con una solución de cloruro sódico saturado, y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color castaño amarillo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo/etanol (200/1). El producto eluido fué -
30 cristalizado del benceno-n-hexano para dar 115 mg. de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-2-yl)-propionamida, como cristales de color amarillo pálido con una temperatura de fusión de 122,5° - 123°C.

IR(^v KBr max cm⁻¹) : 3320, 3160 (NH₂), 1660 (C=O)

5 NMR(CDC₃) δ : 1,48 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)
 3,12 (4H,s,-CH₂CH₂-)
 3,52 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)
 5,10, 5,90 (2H,b.s,-CONH₂)
 6,90 - 7,60 (7H,m,protones aromáticos)

MS(m/e) : 267 (M⁺)

Ejemplo 20.

2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-propionamida:

10 A 1,1 g. de 2-(3'-(ω -cianoetil)-fenoxi)-ácido fénilacético, se añadieron 22 grs. de ácido polifosfórico y la mezcla fué agitada a 100 \pm - 105 \pm durante 5 horas. Después de enfriarse, a esta mezcla se añadió agua de hierlo y la mezcla fué extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de carbonato sódico saturado; después con una solución de cloruro sódico saturado, y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color castaño, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con n-hexano/acetona (5/1-1/1),
 15 y se obtuvieron 680 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-propionamida, como aceite de color castaño pálido. Este fué cristalizado del cloroformo y lavado con n-hexano/acetona (2/1) para dar cristales incoloros con una temperatura de fusión de 159 \pm - 160 \pm .

25 IR(ν $\frac{CH_3}{3}$ cm^{-1}) : 3500, 3400 (CONH₂), 1680 (C=O)
 max
 NMR(CDC₃) δ : 1,50 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)
 3,67 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)
 4,03 (2H,s,-CO-CH₂-)
 6,18, 6,48 (2H,b.s,-CONH₂)
 30 7,04-7,48 (6H,m,protones aromáticos)

7,98 (1H,d,J=8Hz,G₁-H)

Ejemplo 21.

2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-ácido propiónico:

5 Una mezcla de 340 mg de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-propionamida, 3 ml de etanol, 500 mg. de hidróxido potásico y 3 ml. de agua fué sometida a reflujo durante 8 horas. Después de enfriarse, el etanol fué destilado para obtener el residuo, al cual se añadió una solución
10 de hidróxido de 1N-sodio, y la mezcla fué extraída con acetato etílico. La capa acuosa fué acidificada con ácido hidróclórico y extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para ob
15 tener 380 mg de aceite de color castaño, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice para dar 157 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-ácido propiónico, como aceite de color amarillo.

20 IR(^ν_{max} CHCl₃) : 1715, 1680 (C=O)
NMR(CDCl₃) : 1,52 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)
3,76 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)
4,00 (2H,s,-CO-CH₂-)
7,01-7,40 (6H,m,protones aromáticos)
7,92 (1H,d,J=8Hz,G₁-H)
25 10,36 (1H,b.s,COOH)
MS (m/e) : 282 (M⁺)

Ejemplo 22.

Etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-propionato:

30 A 50 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxe-

pin-3-yl)-propionamida en 2ml. de etanol, se añadieron 0,2 ml. de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla fué sometida a reflujo con agitación durante 5 horas. El solvente fué -
 5 destilado para obtener el residuo, el cual fué extraído con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite amarillo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluído con cloroformo y se obtuvieron 55 mg de etil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-propionato como aceite
 10 te amarillo pálido.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 1730,1680 (C=O)

NMR(CDCl₃) δ : 1,10 (3H,t,J=7Hz,-CH₂CH₃)

1,52 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)

15 3,74 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)

4,6 (2H,s,-COCH₂)

4,11 (2H,q,J=7Hz,-CH₂CH₃)

7,04-7,36 (6H,m,protones aromáticos)

8,00 (1H,d,J=8Hz,C₁-H)

20 MS (m/e) : 310 (M⁺)

Ejemplo 23.

Metil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-propionato:

A 100 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-propionamida en 2ml de metanol, se añadieron 0,2 ml. de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla fué sometida a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de enfriarse, el solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual se añadió hielo y la mezcla fué extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro
 25
 30

sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 95 mg. de metil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)propionato, como aceite amarillo pálido.

5 IR(ν_{max} CHCl_3 $^{-1}$) : 1730, 1680 (C=O)

Ejemplo 24.

Metil 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)propionato en 1 ml. de tolueno, se añadió una pequeña cantidad de amalgama de zinc, 0,3 ml de ácido hidroclórico concentrado y 0,2 ml de agua, y la mezcla fué sometida a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla fué filtrada y el filtrado fué extraído con benceno. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color amarillo pálido, el cual fué sometido a cromatografía de capa fina para dar 30 mg. de metil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)propionato, como aceite amarillopálido.

20 NMR(CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
3,12 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)
3,56 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$)
3,60 (1H, q, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)
6,72-7,14 (7H, m, propiones aromáticos)

Ejemplo 25.

25 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-ácido propiónico:

Una mezcla de 30 mg. de metil 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)propionato, 1 ml. de etanol, 200 mg. de hidróxido potásico y 1 ml. de agua, fué agitada a la temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente fué desti

30

lado para obtener el residuo, el cual fué acidificado con ácido hidrocblórico y la mezcla resultante fué extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 28,4 mg de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-3-yl)-ácido propiónico, como aceite de color amarillo pálido.

5
10
IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 1705 (C=O)
NMR (CDCl_3) δ : 1,42 (3H, d, J=7Hz, =CHCH₃)
2,99 (4H, s, =CH₂CH₂-)
3,56 (1H, q, J=7Hz, =CHCH₃)
6,70-7,14 (7H, m, protones aromáticos)
MS (m/e) : 268 (M⁺)

Ejemplo 26.

15 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-4-yl)-propionamida:

A 349 mg. de 2-(2'-(=acetoetil)-fenoxi)-ácido fenilacético fueron añadidos 7 grs. de ácido polifosfórico y la mezcla fué agitada a 87^o - 89^oC durante dos horas. A este, se añadieron trozos de hielo de hielo y la mezcla fué extraída con acetato etílico y el extracto fué lavado con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado, despues con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener un aceite amarillo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo y cristalizado de la acetona-hexano para dar 292 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-4-yl)-propionamida, como cristales amarillos pálido con una temperatura de fusión de 177^o - 178,5^o C.

25
30 IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 3430 (NH₂), 1670 (C=O)

MS (m/e) : 281 (M⁺)

Ejemplo 27.

2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-4-yl)-
ácido propiónico:

5 A 100 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)
oxepin-4-yl)-propionamida en 2 ml de etanol, se añadieron
400 mg. de hidróxido de potasio en 2 ml. de agua y la mez-
cla fué sometida a reflujo con agitación durante 6,5 horas.
Después de terminar la reacción, el solvente fué destilado
10 para obtener el residuo, al cual se añadió una solución de
hidróxido de 2N-sodio, y la mezcla resultante fué extraída
con acetato etílico. La capa acuosa fué acidificada con áci-
do hidroc্লórico y extraída con acetato etílico. El extracto
fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y se
15 cado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destila-
do para obtener un aceite de color castaño, el cual fué -
cromatografiado sobre gel de sílice, aluido con cloroformo
y cristalizado de la cetona-n-hexano para dar 85 mg. de 2-
(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-4-yl)-ácido propió-
20 nico, como cristales de color amarillo pálido con una tempe-
ratura de fusión de 159^o - 160^oC.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 1710, 1680 (G=O)

NMR((CD₃)₂CO)δ : 1,59 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)

4,10 (2H,s,-CH₂CO-)

25 4,54 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)

7,12-802(7H,m,protones aromáticos)

MS (m/e) : 282 (M⁺)

Ejemplo 28.

2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-5-yl)-ácido pro-
30 piónico:

A 80 mg. de 2-(10,11-dihidro-11-oxo dibenzo(b,f)oxepin-4-yl) propionamida en 4 ml. de etanol, se añadieron 0,3 ml. de hidrato de hidrazina y la mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 8 horas. El solvente fué destilado para obtener un aceite de color amarillo pálido, al cual se añadieron 3 ml. de glicol de dietileno y 400 mg. de hidróxido sódico y la mezcla resultante fué agitada a 125°C durante una hora. A la mezcla se añadió agua y la solución resultante fué acidificada con ácido hidroclórico y extraída con acetato -
10 etílico. La capa orgánica fué extraída con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado. La capa acuosa fué acidificada con ácido hidroclórico y extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener cristales de color amarillo pálido, los cuales fueron recrystalizados del benceno-n-hexano, y se obtuvieron 37 mg. de 2-(10,11-dihidro dibenzo(b,f)oxepin-4-yl)-ácido propiónico como cristales de color amarillo pálido con una temperatura de fusión de 133,2 - 133,5°C.

20 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) : 1700 (C=O)
NMR(CDCl_3) : 1,50 (3H, d, J=7Hz, -CHCH₃)
3,10 (4H, s, -CH₂CH₂-)
4,30 (1H, q, J=7Hz, -CHCH₃)
6,80-7,30 (7H, m, protones aromáticos)
25 9,48 (1H, b. s., -COOH)
MS (m/s) : 268 (M⁺)

Ejemplo 29.

2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-propionamida:

30 La mezcla de 101 mg. de 2-(4'-(α -cianoetil)-fenilitio)

-ácido 3-piridilacético y 2 grs. de ácido polifosfórico, fué agitada a 150°C durante 65 minutos. Después de enfriarse, se le añadió agua de hielo y la mezcla fué neutralizada con una solución de hidróxido sódico concentrado y un 3% de solución de hidróxido sódico, haciéndose luego alcalina con ellas. -
5 La mezcla resultante fué extraída con acetato etílico y el extracto fué lavado con una solución de hidróxido de sodio al 3% y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 36 mg. de sustancia glutinosa amarilla, la cual fué cromatografiada sobre gel de sílice, eluido con n-hexano/acetona(2/1) y se obtuvieron 25 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)-tiepin-8-yl)propionamida como sustancia glutinosa incolora. Esta fué solidificada con etanol para obtener cristales j con una temperatura de fusión de 175°C - 180°C. Estos cristales fueron recristalizados del etanol para dar cristales con un punto de fusión de 190°C - 192,5°C.

IR(ν_{max} cm^{-1}) : 3520, 3420 (NH_2), 1680 (C=O)

NMR($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 1,23 (3H, d, J=8Hz, $-\text{CHCH}_3$)

20

3,12 (2H, s, $-\text{CONH}_2$)

3,54 (1H, q, J=8Hz, $-\text{CHCH}_3$)

4,16 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$)

6,40-8,40 (6H, m, protones aromáticos)

Ejemplo 30.

25

2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-ácido propiónico:

A 101 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-propionamida, se añadieron 0,4 grs. de hidróxido potásico, 1 ml. de agua y 4 ml. de etano, y la mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 5 horas. Des

30

pués de enfriarse, se le añadió agua y una solución de hidróxido sódico al 3% y, luego, una pequeña cantidad de éter dietílico, y se agitó la mezcla. La capa acuosa fué recogida y acidificada con ácido acético y a ella se añadió cloruro sódico, y la mezcla resultante fué extraída con cloroformo. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 115 mg. de sustancia glutinosa de color castaño, la cual fué cromatografiada sobre gel de sílice, eluido con cloroformo/metanol (100/1-20/1), y se obtuvieron 83 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiopin-8-yl)-ácido propiónico como sustancia glutinoso incolora. Esta sustancia fué solidificada mediante lavado con n-hexano y se obtuvieron cristales incoloros con una temperatura de fusión de 141^o - 143^oC.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 1720, 1670 (C=O)
 NMR(CDCl₃) δ : 1,46 (3H, d, J=8Hz, -CHCH₃)
 3,70 (1H, q, J=8Hz, -CHCH₃)
 4,24 (2H, s, -COCH₂)
 7,00-8,40 (6H, m, protones aromáticos)
 MS (m/e) : 299 (M⁺)

Ejemplo 31.
 Metil 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiopin-8-yl)-propionato:

A 54 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiopin-8-yl)-ácido propiónico en etano, se añadieron 5 ml. de una solución etereal de diazometano y la mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante una hora. A ella se añadió ácido acético para descomponer un exceso de reactivo; después, una solución de hidrogenocarbonato sódico se

turado para hacer alcalina la solución, y la mezcla fué extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 51 mg. de una sustancia aceitosa, la cual fué cromatografiada sobre gel de sílice, eluido con benceno/cloroformo (1/1) para obtener la sustancia aceitosa incolora, incolora, la cual fué cristalizada del etanol para dar 40 mg. de metil 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)-tiepin-8-yl)-propionato, como cristales incoloros con una temperatura de fusión de 98 α - 99,5 α C.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm $^{-1}$) : 1730, 1680 (C=O)

NMR(CDCl_3) δ : 1,45 (3H,d,J=8Hz,-CHCH $_3$)
3,60 (3H,s,-COOCH $_3$ y 1H,m,-OCH $_3$)

15

4,22 (2H,s,-COCH $_2$ -)

7,20-8,02 (6H,m,protones aromáticos)

MS (m/e) : 313 (M $^+$)

Ejemplo 32.

20 2-(5,6-dihidro-6-hidrazo benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-propionamida:

Una mezcla de 134 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)-tiepin-8-yl)-propionamida, 1,5 ml. de hidrato de hidrazina y 10 ml. de etanol, fué sometida a reflujo con agitación durante 1,5 horas, El solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué disuelto en cloroformo, y la mezcla resultante fué lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 139 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-hidrazo benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-propionamida como cristales de color amarillo pálido.

30

IR($\frac{KBr}{max} cm^{-1}$) : 3600 - 3300 (NH₂), 1660 (C=O)

MS (m/e) : 312 (M⁺)

Ejemplo 33.

5 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-
ácido propiónico:

Una mezcla de 74 mg. de 2-(5,6dihidro-6-hidrazo ben
zo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-propionamida, 1,8 g. de hidró
xido potásico y 18 ml. de glicol de dietileno, fué agitada
a 130^o - 140^o durante 4 horas. Después de enfriarse, se le
añadió agua y la mezcla fué acidificada con ácido acético y
extraída con cloroformo. Después de lavarla con agua, la mez
cla fué secada sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué
destilado para obtener un aceite de color castaño, el cual
fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloro-
formo-metanol, y se obtuvieron 36 mg. de 2-(5,6-dihidro ben
zo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-ácido propiónico como aceite
de color amarillo pálido. Este aceite fué cristalizado del
acetato etílico para dar cristales incoloros con una tempe
ratura de fusión de 181^o - 183^o.

20 IR($\frac{KBr}{max} cm^{-1}$) : 1700 (C=O)

NMR((CD₃)₂SO) δ : 1,30 (3H, d, J=8Hz, CHCH₃)

3,12 (4H, m, -CH₂CH₂-)

3,58 (1H, q, J=8Hz, -CHCH₃)

7,00-8,40 (6H, m, protones aromáticos)

25 Ejemplo 34.

Etil 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-
yl)-propionato:

Una cantidad de 30 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)
pirido(3,2-f)-tiepin-8-yl)-ácido propiónico fué disuelta en
30 2 ml. de etanol saturado con cloruro de hidrógeno y la mez-

5 cla fué agitada a la temperatura ambiente durante una hora.
Después de terminar la reacción, la mezcla fué hecha alcali
na con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado y
extraída con cloroformo, y el extracto fué lavado con agua,
10 después, con una solución de cloruro sódico saturado y seca
do sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado
para obtener un aceite de color amarillo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con benceno-cloroformo, y se obtuvieron 27 mg. de etil 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)-8-yl)-propionato como aceite incoloro.

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{CHO}} \text{ cm}^{-1}$) : 1725 (C=O)

NMR (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1,42 (3H, d, J=7Hz, $-\text{CHCH}_3$)

3,20 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

15 3,58 (1H, m, $-\text{CHCH}_3$)

4,10 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

7,00-8,30 (6H, m, protones aromáticos)

MS (m/e) : 313 (M^+)

Ejemplo 25.

20 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-propionamida:

Una cantidad de 50 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)-tiepin-8-yl)-ácido propiónico fué disuelta en los solventes mezclados de 20 ml. de cloruro de metileno y
25 20 gotas de cloroformo mediante caldeo, y a ello se añadieron 50 mg. de dicitclohexilcarbodiimida con enfriamiento con hielo; después, se vertieron gotas por una cantidad de 3 ml. de cloruro de metileno saturado con amoníaco líquido. La mezcla resultante fué agitada durante 1,5 horas bajo una
30 corriente de nitrógeno. Después de terminar la reacción, a la

mezcla se añadieron trozos de hielo y ácido acético y la mezcla resultante fué extraída con cloroformo. El extracto fué lavado con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado; después, con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con n-hexano/acetona (4/1-1/1), y se obtuvo un sólido incoloro. Este sólido fué recristalizado del acetato de etilo para dar 38 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-8-yl)-propionamida, como cristales incoloros con una temperatura de fusión de 173,52 - 17500.

IR(ν_{max} KBr cm^{-1}) : 3350, 3160 (NH_2), 1680 (C=O)

NMR(CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, J=7Hz, $-\text{OCH}_3$)

3,04 - 3,25 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

3,45 (1H, q, J=7Hz, $-\text{OCH}_3$)

5,50 (2H, b.s., $-\text{CONH}_2$)

6,80-8,10 (6H, m, protones aromáticos)

MS (m/e) : 284 (M^+)

Ejemplo 36.

2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionamida:

Una mezcla de 6 grs. de 2-(3'-(α -cianoetil)-feniltio)-ácido 3 piridilacético y 120 grs. de ácido polifosfórico, fué agitada a 16000 durante dos horas. Después de enfriarse, se le añadió agua de hielo y la mezcla resultante fué alcalificada con amoníaco concentrado y extraída con cloroformo. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener la sustancia glutinosa, la cual fué cromatografiada sobre gel de sílice, eluido con cloroformo

mo/etanol (50/1) y se obtuvo una sustancia sólida. Esta sustancia fué recristalizada del cloroformo-n-hexano para dar 1,8 grs. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)-pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionamida, como un polvo de color amarillo pálido con una temperatura de fusión de 161^o - 162^oC.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1}) : 3540, 3420 (NH₂), 1680 (C=O)

NMR((CD₃)₂SO) δ : 1,30 (3H, d, J=7Hz, =CHCH₃)

3,22 (2H, s, =CONH₂)

3,61 (1H, q, J=7Hz, =CHCH₃)

4,24 (2H, s, -COCH₂-)

6,70-8,36 (6H, m, protones aromáticos)

MS (m/e) : 298 (M⁺)

Ejemplo 37.

2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-ácido propiónico:

Una mezcla de 100 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)-tiepin-9-yl)-propionamida, 170 mg. de hidróxido potásico, 1,5 ml. de agua y 3 ml. de etanol, fué sometida a reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse, el solvente fué destilado para obtener el residuo, al cual se añadió agua de hielo y la mezcla resultante fué acidificada con ácido acético y extraída con cloroformo. El extracto fué lavado con agua y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener la sustancia sólida, la cual fué recristalizada del benceno para dar 70 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo-benzo (b)pirido-(3,2-f)-tiepin-9-yl)-ácido propiónico como un polvo de color amarillo pálido con una temperatura de fusión de 150^o - 151^oC.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 1720, 1680 (C=O)

NMR((CD₃)₂SO) δ : 1,36 (3H, d, J=7Hz, =CHCH₃)

3,73 (1H, q, J=7Hz, -CHCH₃)

4,22 (2H, s, -COCH₂-)

7,12-8,04 (5H, m, protones aromáticos)

8,32 (1H, d, J=5Hz, protón aromático)

5 MS(m/e): 299 (M⁺)

Ejemplo 38.

Metil 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo (b)pirido(3,2-f) tiepin-9-yl)-propionato:

A 30 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido (3,2-f)tiepin-9-yl)-ácido propiónico en 5 ml. de etanol se añadió, por medio de gotas, una solución esterial de diazometano a O°C. Al cabo de 2 minutos, se le añadió ácido acético para descomponer todo exceso del reactivo, añadiendo, - luego, cloroformo y agua. La capa orgánica fué recogida, la vada con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5%, - después con una solución de cloruro sódico saturado, y seca da sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con benceno/cloroformo (4/1) y se obtuvieron 30 mg. de metil 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido (3,2-f)tiepin-9-yl)-propionato, como sustancia glutinosa in colora.

IR(^{max} CCl_4 cm^{-1}): 1740, 1680 (C=O)

NMR(CDC₂H₂) δ : 1,50 (3H, d, J=7Hz, -CHCH₃)

25 3,70 (3H, s, -COOCH₃)

3,76 (1H, q, J=7Hz, -CHCH₃)

4,31 (2H, s, -COCH₂-)

7,20-8,24 (5H, m, protones aromáticos)

8,40 (1H, d, J=4Hz, protón aromático)

30 MS (m/e) : 313 (M⁺)

Ejemplo 39.

2-(5,6-dihidro-6-hidrazo benzo(b)pirido (3,2-f)tiepin-9-yl)-propionamida:

Una mezcla de 400 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo
5 (b)pirido(3,2-f)-tiepin-9-yl)-propionamida, 1 gr. de hidra-
to de hidrazina y 10 ml. de etanol, fué sometida a reflujo
durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla fué libe-
rada de solvente por secado mediante evaporación para obte-
ner el residuo, el cual fué recristalizado del benceno/eta-
10 nol (10/1) para dar 350 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-hidrazo ben-
zo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionamida, como polvo ama-
rillo pálido.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 3400 - 3170 (NH_2), 1670 (C=O)

MS (m/e) : 312 (M^+)

15

Ejemplo 40.

2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-áci-
do propiónico:

Una mezcla de 300 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-hidrazo
benzo(b)pirido-(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionamida, 15 ml. de
20 glicol de dietileno y 1,5 grs. de hidróxido potásico fué agi-
tada a 130°C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mez-
cla fué acidificada con ácido acético y extraída con cloro-
formo, y el extracto fué lavado con una solución de cloruro
sódico saturado y secado con sulfato sódico anhidro. El sol-
25 vente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué -
cromatizado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo y se
obtuvo la sustancia sólida. Esta sustancia fué recristaliza-
da del benceno para dar 150 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)
pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-ácido propiónico como cristales in-
30 coloros, con una temperatura de fusión de 161°C - 162°C.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$) : 1720 (C=O)

NMR($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 1,30 (3H,d,J=7Hz,-CH $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$)

2,90-3,32 (4H,doble ancho,-CH $\underline{\text{O}}$ $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$ -)

3,56 (1H,q,J=7Hz,-CH $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$)

6,96-7,52 (5H,m,protones aromáticos)

8,14 (1H,d,J=5Hz,protón aromático)

MS (m/e) : 285 (M $^+$)

Ejemplo 41.

Etil 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionato:

A 40 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-ácido propiónico, se añadieron 15 ml. de etanol conteniendo cloruro de hidrógeno y la mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fué destilado para obtener el residuo, al cual se añadió agua de hielo, y la mezcla resultante fué alcalificada con hidrogenocarbonato sódico al 5% y extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con agua y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener una sustancia aceitosa, la cual fué cromatografiada sobre gel de sílice, eluido con benceno/cloroformo (1/1), y se obtuvieron 35 mg. de etil 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionato como aceite.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4 \text{ cm}^{-1}}$) : 1735 (C=O)

NMR(CCl_4) δ : 1,17 (3H,t,J=7Hz,-CH $\underline{\text{O}}$ $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$)

1,40 (3H,d,J=7Hz,-CH $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$)

2,94-3,28 (4H,m,-CH $\underline{\text{O}}$ $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$ -)

3,51 (1H,q,J=7Hz,-CH $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$)

4,00 (2H,q,J=7Hz,-CH $\underline{\text{O}}$ $\underline{\text{O}}$ CH $\underline{\text{O}}$)

6,70-7,36 (5H,m,protones aromáticos)

8,07 (1H,d,J=4Hz,C₂-H)

MS (m/e) : 313 (M⁺)

Ejemplo 42.

2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionamida:

5 Una mezcla de 80 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-ácido propiónico, 120 mg. de dicitclohexilcarbodiimida y 5 ml de cloroformo, fué agitada a OSG durante 20 minutos, bajo una corriente de nitrógeno. Se le
10 añadió 1 ml. en gotas de cloroformo conteniendo una cantidad excesiva de amoníaco y la mezcla resultante fué agitada durante 2 horas a OSG; después, a la temperatura ambiente - durante una hora. Se le añadió 50 grs. de agua de hielo y -
15 la mezcla fué acidificada con ácido acético y extractada con cloroformo. El extracto fué lavado con agua, una solución al 5% de hidrogenocarbonato sódico y, después, con agua, y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué
20 destilado para obtener el residuo, el cual fué disuelto en acetato etílico y filtrado. El filtrado fué liberado del solvente para obtener el residuo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo/etanol (100/1) y se obtuvieron 63 mgs. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)tiepin-9-yl)-propionamida como sustancia glutinosa incolora.

25 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{CHO}}$) : 3530, 3400, (NH₂), 1680 (C=O)
NMR(CDCl₃) δ : 1,44 (3H,d,J=7Hz,-CH₃)
3,00 - 3,30 (4H,m,-CH₂CH₂-)
3,48 (1H,q,J=7Hz,-CH₃)
5,60-6,08 (2H,amplio s,-CONH₂)
30 6,80-7,40 (5H,m,protones aromáticos)

8,16 (1H,d,J=4Hz,protón aromático)

MS (m/e) : 284 (M⁺)

Ejemplo 43.

5 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionato:

A 147 mgs. de 2-(4'-(α -cianoetil)fenoxi)-3-ácido piri
dilacético se añadieron 3 gramos de ácido polifosfórico y la
mezcla fué agitada a 130°C durante 3 horas. Después de enfr
friarse, se le añadió agua de hielo y la mezcla resultante
10 fué alcalificada con hidróxido sódico y extraída con acetato
etílico. El extracto fué lavado con agua y secado sobre sul
fato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener
32 mgs. de un sólido de color castaño, el cual fué cromato
15 grafiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo y someti
do a la cromatografía de capa fina, y se obtuvieron 15 mg.
de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)-oxepin-8-yl)-
propionamida como cristales incoloros con una temperatura -
de fusión (descomposición) de 200°C - 220°C.

20 IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) : 3440, 3180 (NH₂), 1680 (C=O)

NMR((CD₃)₂SO) δ : 1,30 (3H,d,J=7Hz,-CH₂CH₃)

3,66 (1H,q,J=7Hz,-CH₂CH₃)

4,10 (2H,s,-COOCH₂)

6,80 (1H,s,-CONH₂)

7,30-8,40 (7H,m,protones aromáti-

25 cos y -CONH₂)

MS (m/e) : 282 (M⁺)

Ejemplo 44.

2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-ácido propiónico:

30 Una mezcla de 100 mgs. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo

(b)pirido-(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionamida, 400 mg. de hidróxido potásico, 1,25 ml. de agua y 3,75 ml. de etanol, fué sometida a reflujo con agitación durante 6 horas. Después de enfriarse, se le añadió agua y la mezcla resultante fué lavada con acetato etílico. La capa acuosa fué acidificada con ácido acético y extraída con acetato etílico. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener 106 mg. del residuo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo, y se obtuvieron 52 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)-pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-ácido propiónico como aceite de color amarillo pálido.

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1710, 1685 (C=O)
NMR (CDCl_3) δ : 1,50 (3H, d, J=8Hz, $-\text{CHCH}_3$)
3,74 (1H, q, J=8Hz, $-\text{CHCH}_3$)
4,03 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$)
7,20-8,30 (6H, m, protones aromáticos)
MS (m/e) : 283 (M^+)

20 Ejemplo 45.

2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-ácido propiónico:

A 300 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)-oxepin-8-yl)-propionamida en 30 ml. de etano, se añadieron 5 ml. en gotas de hidrato de hidrazina y la mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de terminar la reacción, el solvente fué destilado para obtener la sustancia sólida, a la cual se añadieron 30 ml. de glicol de dietileno y 700 mg. de hidróxido sódico, y la mezcla resultante fué agitada a 130°C durante 3 horas bajo una corriente

te de nitrógeno. Después de enfriarse, se le añadió agua y la mezcla fué lavada con acetato etílico. La capa acuosa fué acidificada con ácido acético y extraída con acetato etílico, y el extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con n-hexano/acetona (5/1-2/1), y se obtuvieron 29 mg. de aceite. Este aceite fué cristalizado del acetato etílico para dar 17 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)-oxepin-8-yl)-ácido propiónico como agujas incoloras con una temperatura de fusión de 182,5^o - 184^o C.

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1710 (C=O)
NMR(CDC₃) δ : 1,50 (3H, d, J=8Hz, -CHCH₃)
3,04 (4H, s, -CH₂CH₂-)
3,65 (1H, q, J=8Hz, -CHCH₃)
6,90-8,10 (6H, m, protones aromáticos)
MS (m/e) : 269 (M⁺)

Ejemplo 46.

20 Etil 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionato:

Una mezcla de 30 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)-oxepin-8-yl)-ácido propiónico en 0,5 ml. de etanol y 2 ml. de etanol saturado con cloruro de hidrógeno en forma de gas, fué agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fué alcalificada con hidrogenocarbonato sódico saturado y extraída con cloroformo. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener una sustancia aceitosa, la cual fué cromatografiada so-

bre gel de sílice, eluido con cloroformo/benceno (1/4-1/3), y se obtuvieron 30 mg. de etil 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionato como aceite incoloro.

IR(CCl_4) cm^{-1} : 1730 (C=O)

5

$\text{NMR}(\text{CCl}_4) \delta$: 1,10 (3H,t,J=8Hz,-CH₂CH₃)

1,35 (3H,d,J=7Hz,-CHCH₃)

2,94 (4H,s,-CH₂CH₂-)

3,33 (1H,q,J=7Hz,-CHCH₃)

3,84 (2H,q,J=8Hz,-CH₂CH₃)

10

6,50-7,78 (6H,m,protones aromáticos)

MS (m/e) : 297 (M⁺)

Ejemplo 47.

2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionamida:

15

A 10 ml. de una solución de cloruro de metileno con teniendo 50 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-ácido propiónico y 50 mg. de dicitclohexilcarbodiimida, se añadieron 5 ml. de cloruro de metileno saturado con amoniaco, y la mezcla fué agitada con refrigeración por hielo durante 2 horas. Se le añadió ácido acético y hielo y la mezcla resultante fué extraida con cloroformo. El extracto fué lavado con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado, después con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener el residuo, el cual fué extraido con acetato etílico y el extracto fué liberado del solvente. El residuo resultante fué cromatografiado sobre gel de sílice eluido con n-hexano-acetona (4/1-1/1), y se obtuvieron 22 mg. de 2-(5,6-dihidro benzo(b)-pirido(3,2-f)oxepin-8-yl)-propionamida como cristales blancos. Estos cristales se re-

20

25

30

cristalizaron del acetato etílico para dar cristales incolores con una temperatura de fusión de 162° - 165°C.

IR($\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1}) : 3350, 3180 (NH_2), 1680 (C=O)

NMR(CDCl_3) δ : 1,50 (3H,d,J=7Hz,- CHOH_3)

5

3,11 (4H,s,- CH_2CH_2 -)

3,55 (1H,q,J=7Hz,- CHOH_3)

5,75 (2H, amplio s,- NH_2)

6,95-8,15 (6H,m,protones aromáticos)

MS (m/e) : 268 (M^+)

10

Ejemplo 48.

2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b) pirido (3,2-f)oxepin-9-yl)-propionamida:

15

Una mezcla de 1,3 grs. de 2-(3'-(α -cianoetil)-fenoxi)-3-ácido piridilacético y 30 grs. de ácido polifosfórico, -
 fué agitada a 150°C durante dos horas. Después de enfriarse, se le añadió agua de hielo y la mezcla fué alcalificada con un 10% de agua amoniacal y extraída con cloroformo. El extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico saturado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué destilado para obtener el aceite, el cual fué cromatografiado sobre gel de sílice, eluido con cloroformo/etanol (50/1), y se obtuvo una sustancia sólida. Esta sustancia fué recristalizada del metanol para dar 250 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b) pirido(3,2-f)oxepin-9-yl)-propionamida como un polvo de color amarillo pálido con una temperatura de fusión de 89° - 90°C.

20

25

IR($\frac{\text{CHO}}{\text{max}}$ cm^{-1}) : 3540, 3420 (NH_2), 1680 (C=O)

MS (m/e) : 282 (M^+)

Ejemplo 49.

30

2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,2-f)oxepin-9-

yl)-ácido propiónico:

Una mezcla de 40 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo
(b)pirido(3,2-f)-oxepin-9-yl)-propionamida, 180 mg. de hi-
dróxido de potasio, 1,5 ml. de agua y 5 ml. de etanol, fué
5 sometida a reflujo con agitación durante 5 horas. Después
de enfriarse, el solvente fué destilado para obtener el re-
siduo, al cual se le añadió agua de hielo, y la mezcla fué
acidificada con ácido acético y extraída con cloroformo. El
extracto fué lavado con una solución de cloruro sódico satu-
10 rado y secado sobre sulfato sódico anhidro. El solvente fué
destilado para obtener el aceite, el cual fué cromatografía
do sobre gel de sílice, eluido con cloroformo-etano, y se -
obtuvieron 20 mg. de 2-(5,6-dihidro-6-oxo benzo(b)pirido(3,
2-f)oxepin-9-yl)-ácido propiónico como polvo de color ama-
15 rillo pálido

IR($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) : 1710, 1680 (C=O)

MS (m/e) : 283 (M⁺)

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para producir derivados del ácido propiónico de la fórmula



en el que Y representa OH o N, y A representa un átomo de oxígeno o azufre, que comprende la ciclización de un compuesto de la fórmula,

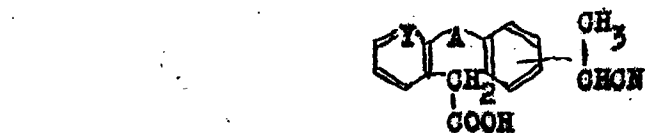


en la que Y y A son iguales que las definidas más arriba, o derivados activos de la misma.

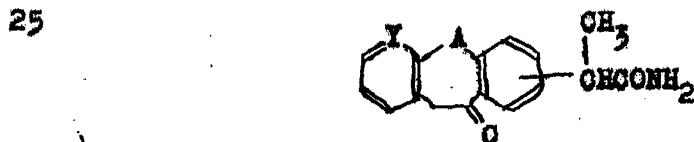
2.- Procedimiento para producir derivados del ácido propionico conforme reivindicación anterior de la fórmula



en el que Y representa OH o N y A representa un átomo de oxígeno o azufre, que comprende la ciclización un compuesto de la fórmula.



para producir un compuesto de la fórmula



en el que Y y A son iguales que las definidas más arriba, y reactivando el compuesto de la fórmula tercera con hidracina o un derivado de la misma, y reactivando subsiguientemente

30

el compuesto resultante con un agente alcalino.

3.- Procedimiento para producir derivados del ácido propionico, conforme las reivindicaciones 1 o 2 en el que - la reacción es realizada en la presencia de ácido fosfórico.

5

4.- PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DEL ACIDO PROPIONICO.

Todo conforme se describe en la memoria que antecede y se reivindica.

10

Esta memoria consta de cincuenta y ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 de Diciembre de 1977

NIPPON CHEMIPHAR CA LTD.

F.A.

