



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	475.770	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	6-12-78	

PATENTE DE INVENCION

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

⑬ PRIORIDADES:	⑬ FECHA	⑬ PAIS
⑭ NUMERO		
860.083	13-12-77	EE.UU.

⑮ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑮ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO 7D//B61K	

⑮ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOXEPINAS"

⑮ SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

HOE 77/F 278

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

⑮ INVENTOR (ES)

Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y James Arthur Profit

⑮ TITULAR (ES)

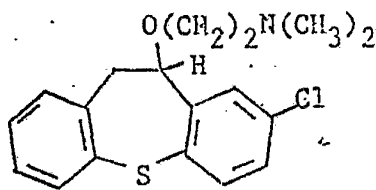
⑮ REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.- 70.406)

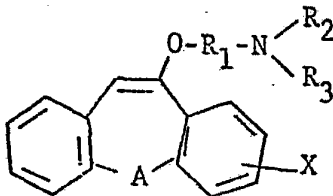
1 Este invento se refiere a un procedimiento para  
preparar nuevas aminoalcoholitiodibenzoxepinas y sus sales  
de adición de ácido fisiológicamente tolerables que son  
útiles como agentes antidepresivos, analgésicos y anticon-  
5 vulsivantes, mencionándose también composiciones farmacéu-  
ticas y veterinarias que contienen dichos compuestos como  
un ingrediente activo esencial.

Se sabe ya que la ametoclotepina de la fórmula:



posee una actividad depresiva central por M. Protvia, y  
15 otros, II Farmaco XXI, 98 (1966).

La patente japonesa Nº 47-28998 titulada "Un mé-  
todo para fabricar compuestos tricíclicos que tienen un en  
lace de éter enólico" se refiere a la preparación de com-  
puestos representados por la fórmula

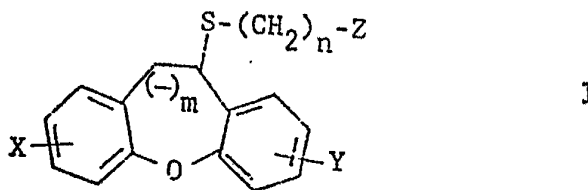


25 en la que A es alcoholimino, oxi, tio o sulfinilo, R<sub>1</sub> es

1 alcoholeno,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno un grupo alcohol  
 o pueden estar unidos ciclicamente bien a través de un gru-  
 po alcoholimino o no a través de un grupo alcoholimino y  
 X representa hidrógeno, halógeno, alcohol, alcoxi, alco-  
 5 hilitio, dialcoholo, sulfamilo o nitro.

Los compuestos del presente invento según la fór-  
 mula general

10



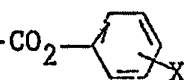
15

en la que X e Y son iguales o diferentes y cada uno puede  
 ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  
 alcoholo de  $C_1-C_6$ , alcoholitio de  $C_1-C_6$ , alcoholisulfonilo  
 de  $C_1-C_6$ , alcoholisulfinilo de  $C_1-C_6$ , amino o nitro; Z es

halógeno o N  $\begin{matrix} / R^1 \\ \backslash R^2 \end{matrix}$  ;  $R^1$  es hidrógeno, alcoholo de cadena

20

lineal o ramificada de  $C_1-C_6$ , ciano, cicloalcohol-alcoholo  
 de  $C_1-C_6$  en el que el anillo de cicloalcoholo contiene  
 de 3 a 6 átomos de carbono, fenoxicarbonilo de la fórmu-

la  $-CO_2-$   en la que X se define como anteriormente,

25

alcoxicarbonilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$  o alquino

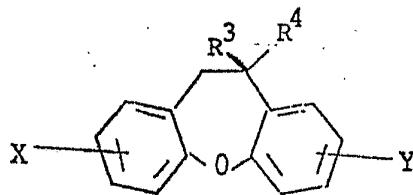
1 de  $C_1-C_6$ ;  $R^2$  es un alcoholo de  $C_1-C_6$  de cadena lineal o  
ramificada o cicloalcohol-alcoholo de  $C_1-C_6$  en el que el  
anillo de cicloalcohol contiene de 3 a 6 átomos de car-  
bono; y cuando  $R^1$  y  $R^2$  se consideran junto con el átomo de  
5 nitrógeno al que están unidos, el grupo  $R^1-N-R^2$  forman un  
heterociclo que es morfolino, piperidino, pirrolidinilo,  
piperazinilo o piperazinilo sustituido en N en el que el  
sustituyente en N es alcoholo de  $C_1-C_6$  y en el que un áto-  
mo de nitrógeno o carbono del heterociclo está unido al  
10 átomo de carbono terminal del grupo  $(CH_2)$ ; m es el núme-  
ro entero 0 ó 1; y n es un número entero de 2 a 4; y una de  
sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerable.

Los ácidos útiles para preparar las sales de adi-  
ción de ácidos farmacéuticamente aceptables del invento in  
15 cluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico,  
bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y perclórico,  
así como ácidos orgánicos tales como ácido tartárico, cí-  
trico, acético, succínico, maleico, fumárico u oxálico.

Los compuestos del invento se preparan por el mé-  
20 todo dado a continuación. Con la excepción observada, X,  
Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ , m y n son como se han definido antes.

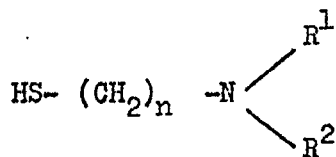
#### Método

Una 10,11-dihidro-10-hidroxi o -10-oxo-dibenz[b,f]-  
oxepina, de la fórmula



II

en la que  $R^3$  y  $R^4$  son diferentes y cada uno es hidrógeno o hidroxilo o juntos representan oxígeno, se hace reaccionar con aminoalcohol de la fórmula



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y cada uno puede ser un alcohol de  $C_1$ - $C_6$  de cadena lineal o ramificado.

Esta reacción se lleva a cabo con un catalizador/ agente de deshidratación de eterato de trifluoruro de boro y en presencia de un disolvente adecuado tal como ácido acético glacial a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la de reflujo.

Como se aprecia por los expertos en la técnica, las condiciones específicas en el método anterior dependen y están en función de los ingredientes.

Los compuestos del presente invento son útiles en el tratamiento de depresiones en mamíferos, como se demuestra por su capacidad para inhibir la depresión inducida por tetrabenacina en ratones [International Journal of

1 Neuropharmacology 8, 73 (1969)7, un ensayo normalizado pa-  
 ra propiedades antidepresivas útiles. Así por ejemplo, la  
 dosis intraperitoneal a la que los compuestos siguientes  
 efectúan una inhibición del 50% de la ptosis de la depre-  
 5 sión inducida por tetrabenazina ( $DE_{50}$ ) en ratones son:

	<u>Compuesto</u>	$DE_{50}$ <u>mg/kg</u>
	Maleato de 2-fluoro-11- $\beta$ -(metilami- no)etiltio7dibenz $\beta, f$ -oxepina	0,3
10	Oxalato de 10- $\beta$ -(metilamino)etiltio7- dibenz $\beta, f$ oxepina	3,4
	Oxalato de 2-cloro-10,11-dihidro-11- - $\beta$ -dimetilamino)etiltio7dibenz $\beta, f$ - oxepina	3,5
15	Bromhidrato de 2-fluoro-11- $\beta$ -(dimetil- amino)etiltio7-dibenz $\beta, f$ oxepina	4,3
	Oxalato de 10,11-dihidro-10- $\beta$ -(dimetil amino)etiltio7-dibenz $\beta, f$ oxepina	7,0
20	Oxalato de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- - $\beta$ -(dimetilamino)-etiltio7dibenz $\beta, f$ - oxepina	7,6 +

+ Dosis oral

1                    Estos datos ilustran que los compuestos del invento son útiles en el tratamiento de depresión en mamíferos cuando se administran en una cantidad que varía desde 0,1 hasta 50 mg por kg de peso corporal por día.

5                    Los compuestos del invento son también útiles como agentes analgésicos debido a su capacidad para aliviar el dolor en los mamíferos. La utilidad analgésica de los compuestos de este invento se demuestra en el ensayo de contorsión por fenil-p-quinona en ratones, un ensayo normalizado para analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol Med., 10 95 729 (1957)]. Así por ejemplo, la dosis subcutánea efectiva una inhibición de aproximadamente 50% de la contorsión (DE<sub>50</sub>) en ratones producida en este ensayo es como sigue:

	<u>Compuesto</u>	<u>DE<sub>50</sub> mg/kg</u>
15	Oxalato de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- - $\beta$ -(dimetilamino)-etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	1,9
20	Maleato de 2-fluoro-11- $\beta$ -(metilami- no)etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	2,3
	Oxalato de 10- $\beta$ -(metilamino)-etil- tio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	2,3

25                    Estos datos ilustran que los compuestos de este invento son útiles para aliviar el dolor en mamíferos cuando se administran en una cantidad que varía desde 0,1 has-

1 ta aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día.

Los compuestos del presente invento son todavía más útiles como agentes anticonvulsivantes para mamíferos, como se determina por el método de Woodbury, L.A. y Davenport, V.D. en Arch. Int. Pharmacodynam, Vol. 92 (1952) en las páginas 97 a 107. Así por ejemplo, las dosis intraperitoneales siguientes a las que se efectúa una protección de aproximadamente 50% (DE<sub>50</sub>) del efecto del electrochoque supramáximo en ratones son:

10	<u>Compuesto</u>	<u>DE<sub>50</sub></u> <u>mg/kg</u>
	Oxalato de 10,11-dihidro-10- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	7,7
15	Oxalato de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- $\beta$ -(dimetilamino)-etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	9,0
	Bromhidrato de 2-fluoro-11- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	9,2
20	Maleato de 2-fluoro-11- $\beta$ -(metilamino)-etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	9,9
	Oxalato de 2-cloro-10,11-dihidro-11- $\beta$ -(dimetilamino)-etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	19,4
25	Oxalato de 10- $\beta$ -(metilamino)etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina	21

1                   Estos datos ilustran la utilidad de los compues-  
tos del invento para el tratamiento de convulsión en mamí-  
feros cuando se administran en una cantidad que varía desde  
aproximadamente 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal por  
5 día.

Otros ejemplos de los compuestos del invento in-  
cluyen:

11- $\gamma$ -(dimetilamino)propiltio/2-etilsulfonildibenz $\beta$ , $f$ -  
oxepina;

10 11- $\beta$ -(bromoetil)tio/2-metoxi-10,11-dihidro dibenz $\beta$ , $f$ oxe  
pina;

2-etil-11- $\beta$ -(metilamino)etiltio/dibenz $\beta$ , $f$ oxepina;

11- $\beta$ -(etilmetilamino)etiltio/2-metilsulfonildibenz $\beta$ , $f$ -  
oxepina;

15 10,11-dihidro-10- $\beta$ -(piperidino)etiltio/dibenz $\beta$ , $f$ oxepi-  
na;

10,11-dihidro-10- $\gamma$ -(piperazinil)propiltio/dibenz $\beta$ , $f$ oxe-  
pina;

20 10,11-dihidro-10- $\delta$ -(piperidino)-n-butiltio/dibenz $\beta$ , $f$ -  
oxepina; (refiriéndose  $\delta$  a la posición en el anillo piper-  
ridino);

10- $\beta$ -(pirrolidino)etiltio/dibenz $\beta$ , $f$ oxepina;

3-cloro-10- $\beta$ -(etilmetilamino)etiltio/dibenz $\beta$ , $f$ oxepina;

25 10- $\beta$ -(etilamino)etiltio/10,11-dihidro-4-nitrodibenz $\beta$ , $f$ -  
oxepina;

- 1 8-cloro-10,11-dihidro-10- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio-7-2-metildibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 2-bromo-7-fluoro-11- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio-7-dibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 5 10- $\beta$ -(etilamino)etiltio-7-3-trifluorometildibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 2-amino-10- $\beta$ -(etilamino)etiltio-7-dibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 10- $\beta$ -(etilamino)etiltio-7-3-metoxidibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 10- $\beta$ -(diethylamino)etiltio-7-2-n-propildibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 10 10- $\beta$ -(metilamino)etiltio-7-3-metiltiodibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 3-fluoro-11- $\beta$ -(metilamino)etiltio-7-dibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 3-etil-11- $\beta$ -(metilamino)etiltio-7-dibenz $\beta$ ,f/oxepina;
- 11- $\beta$ -(etilamino)etiltio-7-4-nitrodibenz $\beta$ ,f/oxepina; y
- 2-metil-11- $\beta$ -(N-metil-N-metoxicarbonil)aminoetiltio-7-
- 15 -dibenz $\beta$ ,f/oxepina.

Pueden administrarse cantidades eficaces de los compuestos del invento a un paciente por cualquiera de los diversos métodos, por ejemplo, oralmente en forma de cápsulas o tabletas, parenteralmente en forma de soluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos intravenosamente en forma de soluciones estériles. Los productos finales de base libre, mientras sean eficaces por sí mismos, pueden formularse o administrarse en una forma de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con fines de estabilidad, conveniencia o cristalización, solubilidad creciente

1 y similares.

5 Los compuestos activos del presente invento pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible, o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para fines de administración terapéutica oral, los compuestos activos del invento pueden incorporarse a excipientes y emplearse en forma de tabletas, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Estas preparaciones deben contener al menos 0,5% de compuesto activo, pero puede variarse dependiendo de la forma particular y puede estar convenientemente entre 4% y 10 aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones es tal que se obtenga una dosificación adecuada. Composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con el presente invento se preparan de modo que una forma unitaria de dosificación oral contenga entre 1,0-300 mg de compuesto activo.

15

20 Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener los ingredientes siguientes; un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; y un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, primogel, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotex; un agente des-

25

30059

1 lizante tal como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Cuando la forma unitaria de  
5 dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, tales como  
10 revestimientos. Así tabletas o píldoras pueden estar revestidas con azúcar, laca, u otros agentes de revestimiento entéricos. Un jarabe puede contener además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservadores, tintes y colorantes y aromatizantes.

15 Los materiales empleados para preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades empleadas.

Para fines de administración terapéutica parenteral los compuestos activos del invento pueden incorporarse en una solución o suspensión. Estas preparaciones  
20 deben contener al menos 0,1% de compuesto activo, pero pueden variar entre 0,5 y aproximadamente 30% de su peso. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones es tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las  
25 composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con

1 el presente invento se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre 0,5 y 100 mg de compuesto activo.

5 Las soluciones o suspensiones pueden incluir también los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabenes; antioxidantes tales como  
10 ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes gelatizantes tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas,  
15 jeringas desechables o viales en dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

#### Ejemplo 1

20 Una mezcla de 1,6 g de 10,11-dihidro-10-hidroxi-dibenz[b,f]oxepina, 2,2 g de clorhidrato de  $\beta$ -dimetilaminoetilol y 4 ml de eterato de trifluoro de boro en 8 ml de ácido acético glacial que se dejó reposar a temperatura ambiente durante 64 horas se añade gota a gota agitando a una solución de hidróxido de sodio al 20% fría. La amina liberada se extrae con éter, se lava sucesivamente  
25 con hidróxido de sodio y una solución de cloruro sódico

1 saturada y se seca. El éter se separa a presión reducida  
dejando un aceite espeso que se disuelve en acetona y se  
convierte en su oxalato cristalino. La sal de recristali-  
za en una mezcla de metanol-acetona dejando cristales in-  
5 coloros, p. de f. 168-169°C, de oxalato de 10,11-dihidro-  
-10- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio/dibenz $\beta$ ,f/oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{21}NOS \cdot C_2H_2O_4$ : 61,68% C; 5,95% H; 3,59% N;  
8,23% S.

10 Encontrado : 61,50% C; 6,01% H; 3,54% N;  
8,38% S.

#### Ejemplo 2

Una solución de 2,5 g de 10,11-dihidro-10-hidro-  
xidibenz $\beta$ ,f/oxepina, 4,01 g de clorhidrato de  $\beta$ -diethyl-  
15 aminoetiltiol, 8 ml de eterato de trifluoruro de boro en  
13 ml de ácido acético glacial que se dejó reposar duran-  
te 48 horas, se concentra y a continuación se vierte en  
una solución de hidróxido de sodio al 25% fría. El aceite  
resultante se extrae con éter. Los extractos etéreos se  
20 reunen y lavan sucesivamente con hidróxido de sodio dilui-  
do y agua, y a continuación se secan. La solución seca se  
filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad dejando un  
aceite. El aceite se agita con una solución de hidróxido  
de sodio al 40% y a continuación se extrae con éter y se  
25 seca. La solución etérea se filtra, y se separa el éter

1 dejando otro aceite que se cromatografía a través de una  
columna con gel de sílice con un metanol al 20% en cloro-  
formo como cluyente. El producto cromatografiado se con-  
vierte en su oxalato, la sal blanca, p. de f. 109-111°C,  
5 de oxalato de 10- $\beta$ -(dietilamino)etiltilio]-10,11-dihidro-  
dibenz[ $b,f$ ]-oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{24}NOS \cdot C_2H_2O_4$ : 63,44% C; 6,29% H; 3,36% N.

Encontrado : 63,54% C; 6,57% H; 3,23% N.

10

#### Ejemplo 3

Una muestra de 3,8 g de 2-cloro-10,11-dihidro-  
-11-hidroxidibenz[ $b,f$ ]-oxepina se trata con 3,3 g de clor-  
hidrato de  $\beta$ -dimetilaminoetiltiliol de una forma de acuer-  
do con el procedimiento del Ejemplo 1, proporcionando cris-  
tales granulares, p. de f. 139-141°C, de oxalato de 2-clo-  
ro-10,11-dihidro-11- $\beta$ -(dimetilamino)-etiltilio]-dibenz[ $b,f$ ]-  
15 oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{28}ClNOS \cdot C_2H_2O_4$ : 56,66% C; 5,23% H; 3,31% N.

20

Encontrado : 56,58% C; 5,27% H; 3,31% N.

#### Ejemplo 4

Una solución de 2,0 g de 10,11-dihidro-10-oxodi-  
benz[ $b,f$ ]-oxepina, 2,96 g de clorhidrato de  $\gamma$ -dimetilamino-  
propiltiol y 8 ml de eterato de trifluoruro de boro en 8  
25 ml de ácido acético glacial que se dejó reposar durante

30059

1 16 horas se lleva a reflujo en un baño de vapor durante  
 30 minutos, se enfría y se vierte en una solución de hidró-  
 xido de sodio 6N. La mezcla de reacción se extrae con éter  
 5 y los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente  
 con una solución de hidróxido de sodio al 25% y agua y se  
 secan. La solución seca se filtra y el filtrado se concen-  
 tra dejando un aceite. El aceite se cromatografía a través  
 de una columna de gel de sílice con un eluyente de metanol  
 al 10% en cloroformo. El aceite cromatografiado se convier-  
 10 te en su sal de ácido oxálico, p. de f. 151-152°C, que es  
 oxalato de 10- $\gamma$ -(dimetilamino)propiltio]-dibenz[ $\beta$ , $\gamma$ ]oxe-  
 pina.

## Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}NOS \cdot C_2H_2O_4$ : 62,82% C; 5,77% H; 3,49% N.

15 Encontrado : 62,71% C; 5,77% H; 3,43% N.

Ejemplo 5

Una mezcla de 1,2 g de 10,11-dihidro-10-oxodibenz-  
 [5,6]oxepina, 2,4 g de clorhidrato de  $\beta$ -dimetilaminoetil-  
 tiol y 2 ml de eterato de trifluoruro de boro en 10 ml de  
 20 ácido acético glacial que se agitó a temperatura ambiente  
 durante 16 horas, se calienta en un baño de vapor durante  
 30 minutos. La mezcla caliente se vierte sobre 200 g de  
 agua-hielo y la mezcla diluida se alcaliniza con una solu-  
 ción de hidróxido de sodio al 40% liberando un aceite que  
 25 se disuelve en éter. La solución en éter se seca y se con-

1 centra dejando un aceite espeso que se convierte en éter  
 en una sal de ácido oxálico cristalina. La sal se recris-  
 taliza en una mezcla de metanol-éter dando gránulos, p. de  
 5 f. 147-148°C, de oxalato de 10- $\beta$ -(dimetilamino)-etiltio/ $\beta$ -  
 dibenz/ $\beta$ ,f/oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{19}NOS \cdot C_2H_2O_4$ : 62,00% C; 5,46% H; 3,61% N;  
 8,28% S.

Encontrado : 61,88% C; 5,46% H; 3,55% N;  
 10 8,22% S.

#### Ejemplo 6

Una solución de 2,0 g de 10,11-dihidro-10-oxedi-  
 benz/ $\beta$ ,f/oxepina, 3,76 g de clorhidrato de  $\beta$ -diisopropil-  
 aminoetiltiol y 8 ml de eterato de trifluoruro de boro en  
 15 10 ml de ácido acético glacial se trata de acuerdo con el  
 Ejemplo 4 produciendo un aceite amarillo. El aceite se cro-  
 matografía a través de una columna de gel de sílice con un  
 eluyente de metanol al 5% en cloroformo. El aceite cromato-  
 grafiado solidifica al rascar en un polvo amarillo pálido,  
 20 p. de f. 65-66°C, de 10- $\beta$ -(diisopropilamino)etiltio/ $\beta$ -  
 dibenz/ $\beta$ ,f/oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{22}H_{27}NOS$ : 74,74% C; 7,70% H; 3,96% N.

Encontrado : 74,95% C; 7,71% H; 4,06% N.

25

30059

Ejemplo 7

1  
5  
10  
15  
20  
25

A una mezcla, a una temperatura de 0°C, de 2,8 g de clorhidrato de  $\beta$ -dietilaminoetilol en 5 ml de ácido acético y 5 ml de eterato de trifluoruro de boro se añade gota a gota una solución de 2,0 g de 2-cloro-10,11-dihidro-11-hidroxidibenz[b,f]oxepina en 6 ml de ácido acético glacial. Después de la adición total, la mezcla de reacción a 0°C se agita durante 20 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla bien agitada se añade lentamente a 50 ml de una solución de hidróxido de sodio al 20% a 0°C. Después de esta adición se añade éter y la mezcla bifásica se filtra y deja que se formen capas separadas. La capa acuosa se extrae dos veces con porciones de 50 ml de éter y los extractos etéreos se reúnen con la fase orgánica (etérea). Las soluciones reunidas se lavan sucesivamente con una porción cada una de 40 ml de una solución de hidróxido de sodio al 20%, 30 ml de hidróxido de sodio al 10%, 50 ml de agua y 30 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se seca sobre carbonato de potasio y lentejas de hidróxido de potasio dejando un aceite. El aceite se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con una mezcla de metanol al 5%-cloroformo, obteniéndose un aceite purificado que se disuelve en éter y se trata con una solución etérea de ácido oxálico, obteniéndose la sal de ácido oxá-

1 lico correspondiente que se recristaliza en acetona dando un polvo blanco, p. de f. 126,5-128,5°C, de oxalato de 2-cloro-11- $\beta$ -(dietilamino)etiltilio-10,11-dihidro-dibenz- $\beta$ ,f-oxepina.

5

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{23}ClNO_5 \cdot C_2H_2O_4$ : 58,60% C; 5,59% H; 3,11% N; 7,86% Cl.

Encontrado : 58,68% C; 5,78% H; 2,95% N; 8,27% Cl.

10

Ejemplo 8

15

A una solución agitada de 2,5 g de 10,11-dihidro-10-hidroxidibenz- $\beta$ ,f-oxepina, 3,7 g de clorhidrato de  $\gamma$ -dimetilaminopropiltio en 13 ml de ácido acético glacial se añaden 8 ml de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se deja reposar durante 24 horas antes de verterse en 50 ml de una solución enfriada bruscamente de hidróxido de sodio al 25%. La mezcla básica se extrae con éter, se reúnen los extractos etéreos que se lavan sucesivamente con una solución de hidróxido de sodio al 20% y

20 agua, se secan y se filtran y el filtrado se evapora dejando un aceite. El aceite se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con un eluyente de metanol al 5% en cloroformo y el eluato se evapora dejando un aceite purificado que se convierte en una sal de ácido oxálico granular blanca, p. de f. 179-181°C, de 10,11-dihidro-10- $\gamma$ -

25

30059

1 -(dimetilamino)propiltio/β, f/oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{22}NOS \cdot C_2H_2O_4$ : 62,66% C; 6,01% H; 3,48% N.

Encontrado : 62,60% C; 6,26% H; 3,64% N.

5 Ejemplo 9

A una solución de 2,5 g de 10,11-dihidro-2-metil-  
tio-11-oxodibenz/β, f/oxepina, 2,8 g de clorhidrato de β-di-  
metilaminoetiltiliol y 24 ml de ácido acético glacial que se  
agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos se añaden,  
10 con más agitación, 8 ml de eterato de trifluoruro de boro.  
Después de la adición total, se detiene la agitación y la  
mezcla de reacción se deja reposar durante 72 horas antes  
de añadirse a 50 ml de agua-hielo. La mezcla diluida se  
hace fuertemente alcalina con una solución de hidróxido de  
15 sodio al 10% y la mezcla fuertemente alcalina se extrae  
con éter. Los extractos etéreos reunidos se secan y evapo-  
ran hasta sequedad dejando un aceite. El aceite se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con un  
eluyente de metanol al 5% en cloroformo y las fracciones  
20 deseadas se recogen y concentran dejando un aceite purifi-  
cado. El aceite se convirtió en una sal de ácido oxálico  
granular blanca de oxalato de 11-β-(dimetilamino)etiltilio/  
-2-metiltio-dibenz/β, f/oxepina.

Análisis:

25 Calculado para  $C_{19}H_{21}NOS_2 \cdot C_2H_2O_4$ : 58,18% C; 5,35% H;

1 Encontrado : 57,99%C; 5,26%H;

Ejemplo 10

5 A una solución de 1,0 g de 2-fluoro-10,11-dihidro-  
-11-oxodibenz[b,f]oxepina y 1,2 g de clorhidrato de dime-  
tilaminooctanotiol en 11 ml de ácido acético glacial se añan  
den 3,3 ml de eterato de trifluoruro de boro. Después de  
la adición total, la mezcla de reacción se agita a tempera-  
tura ambiente durante 64 horas y a continuación se vierte  
10 en 25 ml de solución a 0°C de hidróxido de sodio al 20% y  
la mezcla acuosa se extrae con éter. Los extractos etéreos  
reunidos se lavan sucesivamente con dos porciones de hidró-  
xido de sodio al 20%, una porción de agua y una porción de  
una solución saturada de cloruro de sodio y a continuación  
15 se secan dando un aceite. El aceite se cromatografía a tra-  
vés de una columna de gel de sílice con una solución de me-  
tanol al 5% en cloroformo dando un aceite purificado que  
se trata con una solución etérea de bromuro de hidrógeno  
proporcionando un precipitado blanco. El precipitado se la-  
va con éter y se recristaliza en acetona dando un polvo  
20 blanco, p. de f. 197-198,5°C, de bromhidrato de 2-fluoro-  
-11- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio/dibenz[b,f]oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{17}FNOS \cdot HBr$ : 54,55%C; 4,83%H; 3,54%N;  
20,17%Br.

25 Encontrado : 54,49%C; 4,80%H; 3,50%N;  
20,14%Br.

30059

1 El 2-fluoro-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxepina, material de partida del Ejemplo 10, puede prepararse por la serie de reacciones siguientes:

5 a). A 147 g de ácido yodobenzoico y 45,5 g de carbonato de potasio se añaden 57 ml de nitrobenzeno. La mezcla se calienta con agitación a 160°C durante 40 minutos. A la mezcla calentada se añaden 46,5 g más de carbonato de potasio y a continuación sucesivamente 73,1 g de 10 4-fluorofenol, otros 46,5 g de carbonato de potasio y 0,3 g de cobre en polvo. Después de estas adiciones, la mezcla se agita a 160°C durante 45 minutos y el sólido resultante se enfría a 0°C. El sólido enfriado se mezcla con 100 ml de agua y 220 ml de ácido clorhídrico 6N. La mezcla ácida se diluye con agua hasta un volumen de 1 litro y a continuación se mezcla con 450 ml de cloroformo. El sólido blanco se separa por filtración y se lava con cloroformo y 15 agua. El sólido se disuelve en acetona caliente, se enfría y se filtra dejando un producto cristalino blanco, p. de f. 146-147°C, de ácido 2-(4-fluorofenoxi)benzoico.

20 b). A 3,28 g de ácido 2-(4-fluorofenoxi)benzoico se añaden 5,6 ml de cloruro de tionilo al 97%. La mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante 10 minutos y se separa luego a presión reducida el exceso de cloruro de tionilo. El líquido residual se disuelve en 30 25 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden gota a gota durante un

1 periodo de 30 minutos a una mezcla de 1,9 g de cloruro de  
aluminio en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Después de la adi-  
ción total la mezcla de reacción se agita a reflujo duran-  
te 2 horas y se deja reposar a temperatura ambiente duran-  
5 te 64 horas. La mezcla se vierte en una mezcla de 150 ml  
de hielo y agua y 125 ml de éter. La mezcla bifásica se  
filtra a través de papel y se separa. La capa acuosa se  
recoge y se extrae dos veces con dos porciones (50 ml) de  
éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamen-  
10 te con dos porciones de 25 ml de una solución saturada de  
bicarbonato de sodio y una porción de 25 ml de una solución  
saturada de cloruro de sodio y a continuación se secan dan-  
do un aceite. El aceite se trata con hexano y la solución  
resultante se separa por decantación y se evapora dejando  
15 un sólido cristalino amarillo brillante. El sólido se cro-  
matografía a través de una columna de gel de sílice con un  
eluyente de cloroformo y se recristaliza en ciclohexano  
dando un sólido cristalino amarillo-blanco, p. de f. 85,5-  
-87,5°C, de 2-fluoro-10,11-dihidro-11-oxodibenz[b,f]oxe-  
20 pina.

Las cetonas que son materiales de partida de otros  
ejemplos pueden prepararse de forma similar al procedimien-  
to antes descrito.

#### Ejemplo 11

25 A una solución que se agitó a temperatura ambien-

1 te durante 30 minutos, de 2,5 g de 2-cloro-10,11-dihidro-  
 -11-oxodibenz[b,f]oxepina, 2,9 g de clorhidrato de  $\beta$ -dime-  
 tilaminoetiltiliol en 25 ml de ácido acético glacial se aña-  
 5 de con agitación continua 5 ml de eterato de trifluoruro  
 de boro. Después de la total adición se detiene la agita-  
 ción y la mezcla de reacción se deja reposar durante 24  
 horas. La reacción se alcaliniza con una solución al 10%  
 de hidróxido de sodio y se extrae con éter. Los extractos  
 etéreos reunidos se secan y filtran y a continuación se se-  
 10 para el disolvente dejando un aceite. El aceite se cromato-  
 grafía a través de una columna de gel de sílice con un elu-  
 yente de metanol al 5% en cloroformo obteniendo un aceite  
 purificado que se convierte en una sal de ácido oxálico  
 blanca, p. de f. 183-184°C, de oxalato de 2-cloro-11-[b,f]-  
 15 -(dimetilamino)etiltilio/dibenz[b,f]oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{18}ClNO_5 \cdot C_2H_2O_4$ : 56,93% C; 4,78% H.

Encontrado : 56,67% C; 4,70% H.

#### Ejemplo 12

20 A una solución de 2,5 g de 10,11-dihidro-2-(me-  
 tiltio)-11-oxodibenz[b,f]oxepina, 3,33 g de clorhidrato de  
 $\beta$ -dietilaminoetiltiliol y 24 ml de ácido acético glacial que  
 se agitó durante 30 minutos se añaden 8 ml de eterato de  
 trifluoruro de boro. Después de esta adición se deja repo-  
 25 sar la mezcla de reacción durante 72 horas antes de su adi-

1 ción a 50 ml de agua de hielo. La mezcla diluida se hace  
fuertemente alcalina con una solución al 10% de hidróxido  
de sodio y a continuación se extrae con éter. Se secan los  
5 extractos etéreos reunidos, se filtran y se separa por fil-  
tración el éter dejando un aceite amarillo. El aceite se  
cromatografía a través de gel de sílice en una columna de  
cloroformo con un eluyente de metanol al 5% en cloroformo  
para purificar el aceite que se convierte en su sal de áci-  
do con bromuro de hidrógeno que se recristaliza en acetona  
10 dando la sal, p. de f. 184-186°C, de bromhidrato de 11- $\beta$ -  
-(dimetilamino)etil-7-2-(metiltio)-dibenz $\beta$ ,f/oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{21}H_{25}NOS_2 \cdot HBr$ : 55,74% C; 5,79% H; 3,10% N.

Encontrado : 55,83% C; 5,85% H; 3,05% N.

15

#### Ejemplo 13

A una mezcla de 1,1 g de clorhidrato de  $\beta$ -dime-  
tilaminoetanol y 2,8 ml de éterato de trifluoruro de  
boro en 5 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota  
una solución de 0,9 g de 2-fluoro-10,11-dihidro-11-hidro-  
20 xidibenz $\beta$ ,f/oxepina en 4,4 ml de ácido acético glacial.  
Después de la adición total, la mezcla de reacción se de-  
ja en agitación durante 16 horas antes de verterse sobre  
una mezcla de 30 ml de una solución al 20% de hidróxido  
de sodio y hielo. La mezcla se extrae con éter y los extrac-  
25 tos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con dos porcio-

30059

1 nes de una solución al 20% de hidróxido de sodio, una por-  
 ción de agua y una porción de una solución saturada de clo-  
 5 ruro de sodio. Los extractos lavados se secan produciendo  
 un aceite que se cromatografía a través de una columna de  
 gel de sílice con un eluyente de metanol al 5% en cloroformo  
 obteniendo un aceite purificado. El aceite se convierte  
 en su sal de ácido oxálico que se recristaliza en acetona  
 dando un polvo blanco, p. de f. 169-170,5°C, de oxalato  
 10 de 2-fluoro-10,11-dihidro-11- $\beta$ -(dimetilamino)etiltilio/di-  
 benz $\beta$ ,f/oxepina.

## Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{20}FNOS \cdot C_2H_2O_4$ : 58,96%C; 5,44%H; 3,44%N;  
 4,66%F.

15 Encontrado : 59,17%C; 5,44%H; 3,51%N;  
 4,81%F.

Ejemplo 14

A una solución agitada de 2,8 g de clorhidrato  
 de  $\beta$ -dimetilaminoetiltiliol y 7 ml de eterato de trifluoru-  
 20 ro de boro en 10 ml de ácido acético glacial se añade gota  
 a gota una solución de 2,5 g de 10,11-dihidro-11-hidroxi-  
 -2-metiltiodibenz $\beta$ ,f/oxepina en 10 ml de ácido acético  
 glacial. Después de la adición total, la mezcla de reacción  
 se dejó reposar durante 24 horas antes de añadirse a 50 ml  
 de una solución al 25% fría de hidróxido de sodio. La mez-  
 25 cla de reacción se extrae con éter y los extractos etéreos

1 reunidos se lavan sucesivamente con una solución al 20% de hidróxido de sodio y agua y se secan. La solución seca se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad dejando un aceite que se disuelve en cloroformo. La solución de cloroformo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con un eluyente de metanol al 5% en cloroformo obteniendo un aceite purificado. El producto purificado se convierte en su sal de ácido maleico, un polvo blanco, p. de f. 100-102°C, de maleato de 10,11-dihidro-11- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio-2-(metiltio)dibenz[ $b,f$ ]oxepina.

10

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{23}NOS_2 \cdot C_4H_4O_4$ : 59,84% C; 5,90% H; 3,04% N.

Encontrado : 59,92% C; 5,93% H; 3,00% N.

Ejemplo 15

15

Por el procedimiento del Ejemplo 14, se trata clorhidrato de  $\beta$ -dietilaminoetiltiol con 10,11-dihidro-11-hidroxi-2-metiltiodibenz[ $b,f$ ]oxepina para obtener un aceite de 11- $\beta$ -(dimetilamino)etiltio-10,11-dihidro-2-(metiltio)-dibenz[ $b,f$ ]oxepina. El aceite se cromatografía a través de una columna de gel de sílice-cloruro de metileno con un eluyente de metanol al 5% en cloruro de metileno para purificar el aceite. El aceite purificado se convierte en su sal de oxalato blanca, p. de f. 118-120°C.

20

Análisis:

25

Calculado para  $C_{21}H_{27}NOS_2 \cdot C_2H_2O_4$ : 59,58% C; 6,31% H; 3,02% N.

30059

1 Encontrado : 59,30% C; 6,32% H; 2,93% N.

Ejemplo 16

5 a. Una solución de 28,4 g de 2-(4-metilsulfonilfenoxi)bencilnitrilo, 99 ml de etanol al 95%, 15,2 g de hidróxido de potasio al 85% y 25 ml de agua se agita a 115°C durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta un aceite. El aceite se disuelve en agua y la solución acuosa se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico diluido proporcionando un aceite. Este aceite se disuelve en cloruro de metileno y la solución, sucesivamente, se seca, filtra y concentra hasta sequedad dando un sólido amarillo ligero. El sólido se cromatografía a través de una columna de gel de sílice/éter con metanol al 10% en éter como eluyente proporcionando el producto ácido 2-(4-metilsulfonilfenoxi)fenilacético, p. de f. 125-127°C.

10 b. Una mezcla de 1,0 g de ácido 2-(4-metilsulfonilfenoxi)-fenilacético y 10 ml de ácido polifosfórico bajo nitrógeno se agita a 90-100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y a continuación se vierte en 100 ml de una suspensión de hielo-agua. La solución acuosa se alcaliniza con hidróxido de sodio al 20% antes de extraerse con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan y a continuación se evaporan hasta sequedad dejando un aceite. El aceite se cromatografía a través de una columna de

1 gel de sílice/cloruro de metileno con metanol al 2% en clo-  
 5 dro de metileno. La solución cromatografiada se evapora  
 hasta sequedad dejando un aceite que solidifica al reposar.  
 El sólido se tritura con petano proporcionando 10,11-dihid-  
 5 dro-2-metilsulfonil-11-oxodibenz[b,f]oxepina, p. de f.  
 105-106°C.

c. Una solución agitada de 4,4 g de 10,11-dihid-  
 dro-2-metilsulfonil-11-oxodibenz[b,f]oxepina, 4,3 g de clor-  
 hidrato de dimetilaminoetiltiliol y 37 ml de ácido acético  
 10 glacial se trata con 15 ml de eterato de trifluoruro de  
 boro. A continuación la mezcla de reacción se vierte en  
 300 ml de una solución al 10% fría de hidróxido de sodio y  
 la solución resultante se extrae con cloruro de metileno.  
 Los extractos reunidos se lavan con agua y se secan antes  
 15 de filtrarse. El filtrado se evapora hasta sequedad dejan-  
 do un aceite que se cromatografía a través de una columna  
 de gel de sílice/cloruro de metileno con un cloruro de me-  
 tanol al 2-4% como eluyente. La solución cromatografiada  
 se evapora hasta sequedad y el aceite resultante se convier-  
 20 te en una sal de ácido maleico blanca, p. de f. 137-139°C  
 de maleato de 11-[( $\beta$ -dimetilamino)etiltilio]-2-metilsulfo-  
 nildibenz[b,f]oxepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}NO_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$ : 56,19% C; 5,13% H; 2,85% N.

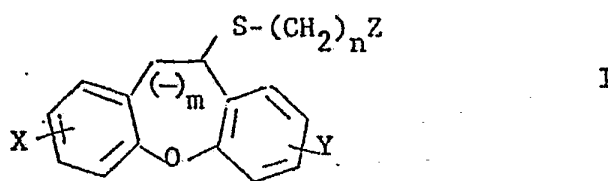
25 Encontrado: 56,24% C; 5,15% H; 2,86% N.

30059

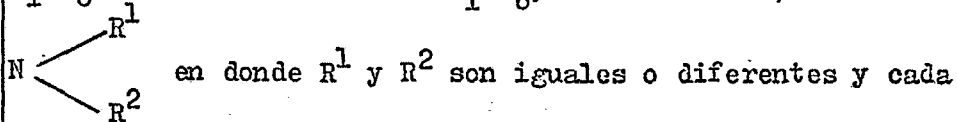
REIVINDICACIONES

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 preparar benzoxepinas de la fórmula I



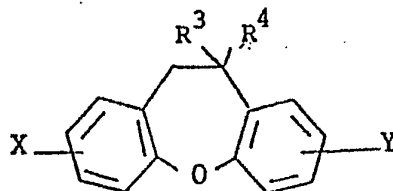
en la que X e Y son iguales o diferentes y cada uno puede ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoholo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoholtilio de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoholisulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoholisulfinilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino o nitro; Z es



uno es alcoholo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, m es el número entero 0 ó 1; y n es un número entero de 2 a 4; y una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerable

1 de las mismas, que comprende: hacer reaccionar un compues-  
to de la fórmula:

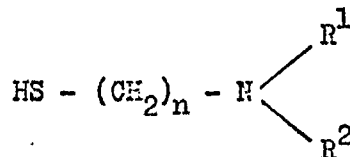
5



II

10 en la que X e Y son como se han definido en la fórmula I y  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son diferentes y cada uno es hidrógeno o hidroxilo, o  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos son oxígeno, con un aminoalcohol de la  
fórmula

15



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno puede  
ser alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, en pre-  
sencia de un catalizador/agente de deshidratación y un di-  
solvente.

20

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZOXEPI-  
NAS".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-  
de y con los fines que se han especificado.

25

30059

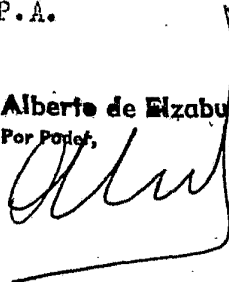
1 Esta Memoria consta de TREINTA Y UNA hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01 JUN 1979

P.A.

5 **Alberto de Elzaburu**

Por Poder,



10

15

20

25

30059

VAL