



RAN 4021/9 I

286808

PATENTE
DE
INVENCION

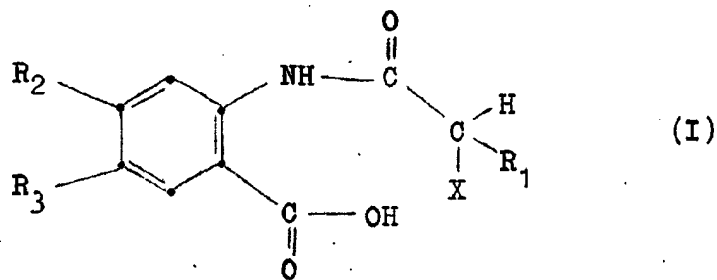
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOXAZEPIN",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada
en Basilea (Suiza).

= ! =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de derivados de benzoxazepina, que comprende
el ciclizar un compuesto de la fórmula

5.



dónde

R₁ representa hidrógeno o alquilo inferior,



286808

R₂ representa hidrógeno o halógeno,

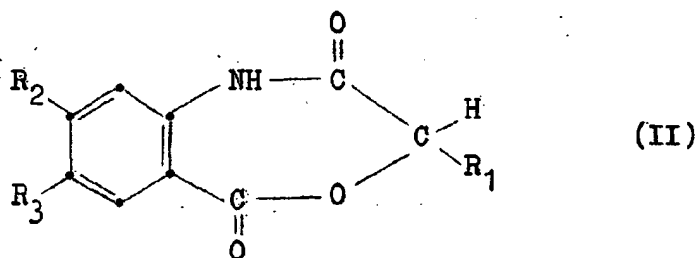
R₃ representa hidrógeno, halógeno o sulfamilo

y

X representa halógeno,

5. convirtiéndose, por eliminación intramolecular de haluro de hidrógeno, en un compuesto de la fórmula

10.



15. donde

R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que antes, y, si se desea, el convertir este último compuesto en una sal.

20. Los materiales departida de la fórmula I pueden prepararse por ejemplo mediante haloacilación de ácido antra-
nílico y sus derivados. Esta haloacilación puede efectuarse tra-
tanto el ácido antranílico con un haluro de halo-alcanoilo in-
ferior, como el cloruro de cloroacetilo, el bromuro de 2-bromo-
propionilo o análogos, en presencia de piridina, dimetilforma-
25. mida o análogos. Este tratamiento puede efectuarse en cualquier disolvente orgánico inerte, tal como el éter o análogos; o bien puede servir de medio disolvente la dimetilformamida, la piridina o análogos.



286808

El ácido N-(Alfa-halogeno-acil)-antranílico así obtenido puede ser convertido en los compuestos de la fórmula II por tratamiento con dos o más equivalentes de dimetilformamida. Este tratamiento puede efectuarse en disolventes orgánicos

5. inertes comunes, tales como el éter, el dioxano o análogos; o bien puede servir de disolvente la propia dimetilformamida. El tratamiento se efectúa convenientemente a temperaturas elevadas, pues se ha descubierto que la reacción es dependiente de la temperatura y se acelera cuando se aumenta
10. la temperatura. De preferencia, la reacción debe efectuarse por encima de unos 70°C. Es particularmente ventajoso realizar la reacción entre unos 100° C y el punto de ebullición del medio disolvente (por ejemplo, 155°C, punto de ebullición de la dimetilformamida).

15. Los compuestos de la fórmula II anterior pueden designarse como 4,1-benzoxazepin-2,5(1H, 3H)-dionas. Son de naturaleza ácida y forman sales con las bases aceptables en farmacia. Así, por ejemplo, forman sales metálicas atóxicas, como las sales de sodio, de potasio, de calcio, de aluminio, etc.

20. Estas sales de incluyen dentro de la esfera de esta invención.

25. Los compuestos de la fórmula II son sustancias de utilidad farmacéutica, por ejemplo como diuréticos. Estos compuestos y sus sales atóxicas con bases aceptables en farmacia pueden administrarse por vía interna, por ejemplo parenteral o enteral, con dosis ajustadas a los requerimientos individuales. Se los puede combinar en formas comunes de dosificación



286808

farmaceuticas, por ejemplo en forma de dosificaciones sólidas y líquidas como las suspensiones, las soluciones, las pastillas las cápsulas o análogos.

5. Los ejemplos que siguen ilustran este invento sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

10. A una solución de 14 g de ácido antranílico y 9 cc de piridina en 2 litros de éter anhidro, se añadieron a gotas a 0° 12 g de cloruro de cloroacetilo disueltos en 200 cc de éter. Una vez terminado la adición, se agitó la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter para completar la precipitación del clorhidrato de piridina, 15. que fue separado por filtración y lavado con éter; después se evaporó éste. El residuo cristalino fue recristalizado de ácido acético al 50%, lo que dió el ácido N-cloroacetil-antranílico, de punto de fusión 183-187°.

20. Una solución de 5 g del ácido N-cloroacetil-antranílico en 150 cc de dimetilformamida se hirvió en reflujo durante 7 horas en un baño de aceite. Después del enfriamiento se añadió un gran exceso de agua y se separó por filtración un pequeño precipitado. El filtrado fue evaporado hasta sequedad y el residuo fue cristalizado en acetona; luego se separó por filtración la parte cristalina 25.



286808

y se evaporaron las aguas madres hasta sequedad. El residuo asi obtenido fue recristalizado de cloruro de metileno, lo que dio la 4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 200-201°.

5. EJEMPLO 2.

Se hirvió en reflujo durante 4 1/2 horas una solución de 19,3 g de ácido N-bromoacetil-antranílico en 500 cc de dimetilformamida y luego se la evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno, se sacudió la solución asi formada con agua, luego con una solución de bicarbonato sódico al 10% y por último con agua, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó hasta sequedad. El residuo fue cristalizado del cloruro de metileno y dió la 4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, fundente a 200-201°.

15. EJEMPLO 3.

Se hirvió en reflujo durante 3 horas una solución de 4 g de ácido N-(alfa-bromopioponil)-antranílico en 300 cc de dimetilformamida y luego se la evaporó. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y la solución así formada se sacudió con agua, luego con una solución al 10% de bicarbonato sódico y por último con agua, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó hasta sequedad. El residuo fue recristalizado de una mezcla de benceno/éter y dió la d,1-3-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, fundente a 194-196,5°.



286808

EJEMPLO 4.

5. A una solución de 17,2 g de ácido 5-cloro-antranilico y 8 cc de piridina en 22 litros de éter anhidro, se añadieron a gotas, a 0°, 11,5 g de cloruro de cloroacetilo disueltos en 100 cc de éter. Terminada la adición, se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter para completar la precipitación del clorhidrato de piridina, que fue separado por filtración y lavado con éter; después se evaporó éste. El residuo cristalino fue recrystalizado de ácido acético al 50% y dió el ácido M-cloroacetil-5-cloro-antranilico, fundente a 215-216,5°.

15. Se hirvió en reflujo durante media hora una solución de 4 g de ácido M-cloroacetil-5-cloro-antranilico en 60cc de dimetilformamida, se la enfrió y se la añadió un gran exceso de agua. Se separó por filtración el precipitado resultante, se le secó y se le hirvió en cloruro de metileno. Luego se separó por filtración la parte insoluble y se la recrystalizó de acetona, lo que dió la 7-cloro-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, fundente por encima de los 225°.

20.



286808

EJEMPLO 5.

5. A una solución de 17,1 g de ácido 5-cloro-antranílico en 200 cc de dimetilformamida a 0°, se añadieron 25,9 partes de bromuro de alfa-bromo-propionilo y luego se agitó esta mezcla reaccional durante 2 horas. La solución resultante fue vertida en un exceso de agua fría, y el precipitado fue recogido, lavado con agua y secado. La recristalización en cloruro de metileno dio el ácido N-(alfa-bromo-propionil)-5-cloro-antranílico, de punto de fusión 193-194°.

10. 15,3 g de este último compuesto se disolvieron en 500 cc de dimetilformamida y se hirvieron en reflujo durante 2 horas. Luego se separó la dimetilformamida por destilación y se cristalizó el residuo en metanol, lo que dio la d,l-7-cloro-3-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 242-244°.

15. EJEMPLO 6.

20. A una solución de 20 g de ácido 4-cloro-5-sulfanil-antranílico en 150 cc de dimetilformamida a 0°, se añadieron 11,2 partes de cloruro de cloroacetilo y luego se agitó la mezcla reaccional durante 2 horas a temperatura ambiente; a continuación se añadió un gran exceso de agua fría, se separó por filtración el precipitado resultante, se le lavó con agua y se le secó. La recristalización del residuo en acetona/agua dió el ácido 4-cloro-M-cloroacetil-5-sulfmil-antranílico, fundente



286808

a 263-265°.

Una solución de 12 g del ácido 4-cloro-M-cloroacetyl-5-sulfamil-antranílico en 300 cc de dimetilformamida se hirvió en reflujo durante 1 y media horas y luego se evaporó hasta sequedad. La recristalización del residuo en metanol dió la 8-cloro-7-sulfamil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, fundente por encima de los 310°.

EJEMPLO 7.

A una solución enfriada de 20 g de ácido 4-cloro-5-sulfamil-antranílico en 150 cc de dimetilformamida se añadieron 21,5 partes de bromuro de 2-bromo-propionilo y se agitó esta mezcla reaccional durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió un gran exceso de agua, se separó por filtración el precipitado cristalino y se le secó. La recristalización en acetato de etilo/hexano dió el ácido M-(2-bromo-propionil)-4-cloro-5-sulfamil-antranílico, fundente a 240-242°.

Una solución de 7 partes de ácido M-(2-bromo-propionil)-4-cloro-5-sulfamil-antranílico en 300 partes de dimetilformamida se hirvió en reflujo durante una hora y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo fue cristalizado del metanol y dió la d,1-8-cloro-3-metil-7-sulfamil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, fundente por encima de los 330°.

= . =



EJEMPLO 8.

Se preparan las pastillas siguientes:

	<u>mg por pastilla</u>
5. d,1-8-cloro-3-metil-7-sulfamil- -4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)- -diona	51,0
Lactosa	200,0
Almidón de maíz	120,0
Almidón de maíz pregelatinizado	17,0
10. Talco	9,0
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	400,0

15. El medicamento, la lactosa y el almidón de maíz pregelatinizado se combinan en una mezcladora apropiada.

La mezcla resultante se granula con agua hasta la consistencia de una masa espesa, húmeda.

20. Esta masa húmeda se pasa por un tamiz apropiado y los gránulos húmedos se esparcen en bandejas forradas de papel y se secan a 43° durante la noche.

25. Los gránulos secos se pasan por un tamiz apropiado, se trasladan a una mezcladora conveniente y se les añaden el talco y el estearato de magnesio. Después de mezclar hasta uniformidad, se comprimen los gránulos en pastillas que contienen 51 mg de compuesto activo.



286808

EJEMPLO 9.

Se preparan las pastillas siguientes:

	<u>mg por pastilla</u>
5. 8-cloro-7-sulfamil-4,1-benzoxa- zopin-2,5(1H,3H)-diona	51,0
Lactosa	200,0
Almidón de maíz	120,0
Almidón de maíz pregelatinizado	17,0
10. Talco	9,0
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	400,0

15. El medicamento, la lactosa y el almidón de maíz pregelatinizado se combinan en una mezcladora apropiada.

La mezcla resultante se granula con agua hasta la consistencia de una masa espesa, húmeda.

20. Esta masa húmeda se pasa por un tamiz apropiado y los gránulos húmedos se esparcen en bandejas forradas de papel y se secan a 43° durante la noche.

25. Los gránulos secos se pasan por un tamiz apropiado, se transfieren a una mezcladora conveniente y se les añaden el talco y el estearato de magnesio. Después de mezclar hasta uniformidad, se comprimen los gránulos en pastillas que contienen 51 mg de compuesto activo.



286808

EJEMPLO 10.

Se preparan las cápsulas siguientes:

	<u>mg por cápsula</u>
5. d,1-8-cloro-3-metil-7-sulfamil-	
-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona	25,5
Lactosa	85,0
Almidón de maíz	85,0
Estearato de magnesio	<u>9,5</u>
10.	205,0

Se mezcla el medicamento con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio en una mezcladora apropiada.

15. Luego se refina la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora y se la envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura, que contienen 25,5 mg de ingrediente activo.

20. EJEMPLO 11.

Se preparan las cápsulas siguientes:

	<u>mg por cápsula</u>
8-cloro-7-sulfamil-4,1-benzoxa-	
25. zepin-2,5(1H,3H)-diona	25,5
Lactosa	85,0
Almidón de maíz	85,0
Estearato de magnesio	<u>9,5</u>
	205,0



286808

Se mezcla el medicamento con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio en una mezcladora apropiada.

5. Luego se refina la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora y se la envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura que contienen 25,5 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO 12.

10. Se preparan los supositorios siguientes:

para 100 g de mezcla

	d,1-8-cloro-3-metil-7-sulfamil-	
	-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona	9,0
	Monoestearato de propilenglicol	74,5
15.	Cera de abejas	1,5
	Petrolato	8,0
	Polisorbato 80 USP	2,0
	Estearato de polioxi-etileno	5,0

20. Se funden y se mezclan los ingredientes inertes en un recipiente de tamaño apropiado y luego se enfrían hasta 45-50°.

25. Se añade el medicamento y se agita y mezcla hasta dispersión completa, manteniendo la temperatura a 45-50°.

La composición resultante se vierte en moldes para supositorios, lo que proporciona supositorios que contienen 25 mg de ingrediente activo.



286808

EJEMPLO 13.

Se preparan los supositorios siguientes:

Para 100 g de mezcla

	8-cloro-7-sulfamil-4,1-benzoxa-	
5.	zepin-2,5(1H,3H)-diona	9,0
	Monoestearato de propilenglicol	74,5
	Cera de abejas	1,5
	Petrolato	8,0
	Polisorbato 80 USP	2,0
10.	Estearato de polioxietileno	5,0

Se funden y mezclan los ingredientes inertes en un recipiente de tamaño apropiado y se enfrían hasta 45-50°.

15. Se añade el medicamento y se agita y mezcla hasta dispersión completa, manteniendo la temperatura a 45-50°.

La composición resultante se vierte en moldes para supositorios, lo que proporciona supositorios que

20. contienen 25 mg de ingrediente activo,



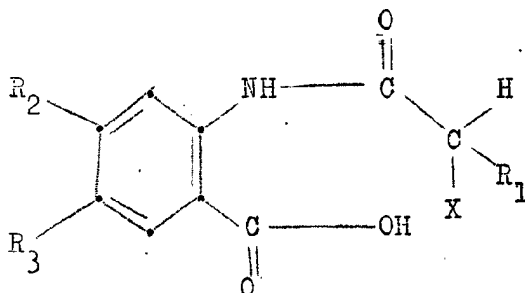
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 185.512 del 6 de abril de 1962.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzoxazepina, caracterizado por comprender la ciclización de un compuesto de la fórmula

10.



15.

donde

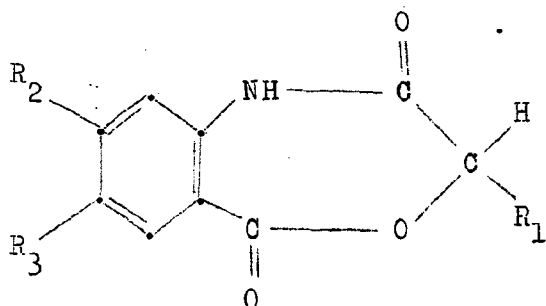
- R₁ representa hidrógeno o alquilo inferior,
R₂ representa hidrógeno o halógeno,
20. R₃ representa hidrógeno, halógeno o sulfamilo y
X representa halógeno,

por eliminación intramolecular de haluro de hidrógeno, convirtiendolo en un compuesto de la fórmula



286808

5.



(II)

10.

donde

R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes,

y, si se desea la conversión de este último compuesto en una sal.

15.

2. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la ciclización se efectúa con dimetilformamida.

20.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por emplearse 2 equivalentes, por lo menos, de dimetilformamida.

25.

4. Un procedimiento según se ha definido en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por efectuarse la ciclización a temperatura superior a 70° .



286808

5. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzoxazepina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de abril de 1963.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.

