

400888

400888

1972



PATENTE DE INVENCION

Int. Car: <u>CO7 D // A16/153</u>	SECCION TECNICA
	CLASIFICACION I. P. C.
	CLASE _____
	SUBCLASE _____

*Memoria Descriptiva*

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOAZEPINA

-----

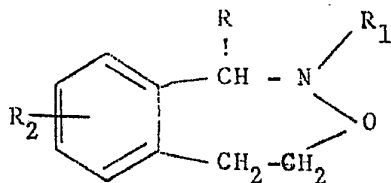
*Solicitante* GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en  
Via Durando 38, MILAN, Italia.

-----

Esta invención se relaciona con un  
procedimiento para preparar derivados de 3,2-benzoxa-  
zepina, de fórmula:

**POOR  
QUALITY**

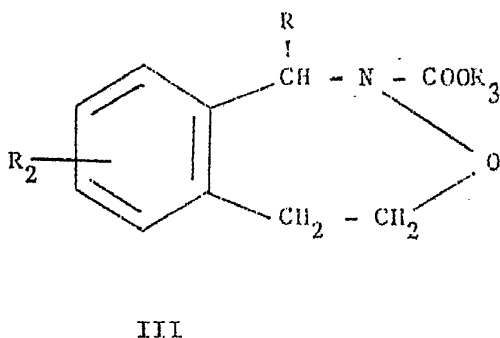
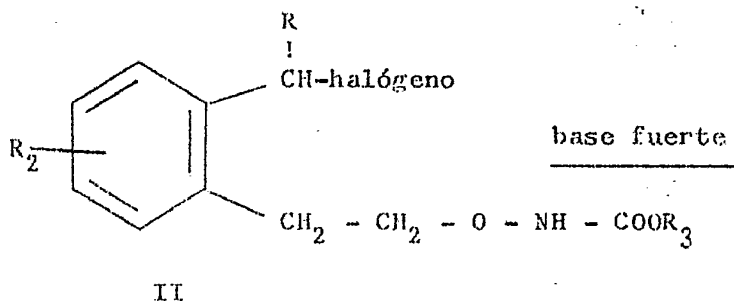
- 2 400888



5. en la que R es hidrógeno o alquilo inferior;  $R_1$  es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno, hidroxialquilo inferior, carbamiloxi-alquilo inferior, carbamiloxi sustituido-alquilo inferior, acilo, amidino, carbamilo, mono o di-carbamilo sustituido;  $R_2$  puede encontrarse en la posición 7 u 8 del anillo de benzoxazepina y representa hidrógeno, nitro, amino, acilamino y halógeno. Tal
10. como se emplea en esta memoria y en las reivindicaciones los términos "alquilo inferior" e "hidroxialquilo inferior" quieren dar a entender grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y el término "alqueno" se emplea para significar radicales alifáticos insaturados
15. que tienen de 3 a 5 átomos de carbono. Los grupos "acilo" se derivan de ácidos alifáticos que pueden contener también dobles enlaces, ácidos aromáticos que son esencialmente representados por el ácido benzoico y ácido benzoico sustituido por halógeno, nitro, amino
20. o alcoxi, ácidos heterocíclicos tales como ácido 1-piperidinacarboxílico, ácido 4-morfolina carboxílico, ácido 1-pirrolidinacarboxílico, ácido 4-metil-1-piperazinacarboxílico. Los sustituyentes presentes en la mitad carbamilo se eligen generalmente entre alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno, fenilo y fenilo
25. sustituido por halógeno, nitro o amino.



El procedimiento para preparar el anillo básico de 7 miembros fusionado con el núcleo bencénico, consiste esencialmente en la ciclización de los derivados de hidroxilamina N,O-disustituídos, correspondientes a la fórmula II;

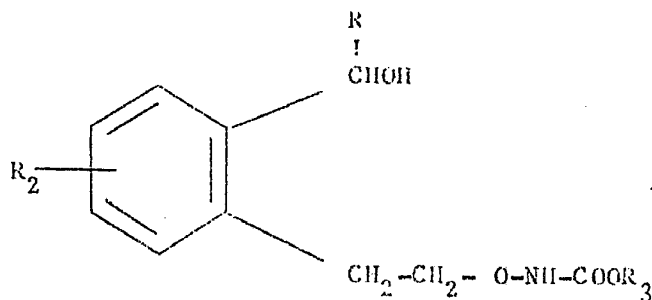


10. en donde R y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente y R<sub>3</sub> es un radical alquilo o aralquilo, para formar las correspondientes 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepinas de fórmula III. El cierre de anillo puede realizarse mediante tratamiento con una base fuerte, tal como por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino en un disolvente orgánico adecuado, el cual se elige preferiblemente entre los alcoholes inferiores.

15. Los derivados de hidroxilamina de partida se preparan haciendo reaccionar sales de metales alcalinos de hidroxiuoretanos con halogenuros de



- fenetilo que tienen la posición orto del anillo ben-  
cénico sustituyentes apropiados que pueden transfor-  
marse de modo fácil a continuación en radicales 1-haló-  
geno-alquilo inferior. Por ejemplo, cuando el compues-  
to de fórmula II en la que R es hidrógeno es el com-  
puesto deseado, se emplea el bromuro de o-acetoximetil-  
fenetilo obtenido mediante hidrogenación de o-(2-bro-  
mo-etil)-benzaldehído. La O-(o-acetoximetilfenetil)-  
N-carbetoxihidroxilamina resultante se transforma a  
continuación en el respectivo compuesto hidroximetíli-  
co mediante disociación hidrolítica con un hidróxido  
de metal alcalino. El tratamiento con un halogenuro  
de hidrógeno proporciona el compuesto de fórmula II  
en la que R es hidrógeno.
- En ciertos casos, no es necesario  
la protección del grupo o-(1-hidroxialquilo) sobre el  
halogenuro de fenetilo mediante acilación. En parti-  
cular cuando R es alquilo inferior, puede condensarse  
directamente una sal metálica de un hidroxiuretano con  
un halogenuro de o-(1-hidroxialquil)-fenetilo propor-  
cionando un compuesto de fórmula:





en la que R es alquilo inferior,  $R_2$  se define como anteriormente y  $R_3$  es alquilo o aralquilo.

Estos compuestos se pueden transformar entonces fácilmente en los compuestos de fórmula II.

5.

El radical 2-carboalcoxi de las 2-carboalcoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepinas puede dissociarse mediante rotura hidrolítica obteniendo el compuesto 3,2-benzoxazepina 2-insustituido el

10.

cual a su vez puede transformarse mediante simples reacciones químicas en los otros compuestos de la invención abarcados por la fórmula I. De este modo, los compuestos en donde  $R_1$  es un grupo alquilo o alqueni-

15.

lo inferior se obtienen mediante reacción de 1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina con halogenuros de alquilo o alqueni-

20.

lo inferior o, en el caso en donde  $R_1$  es un grupo metilo, se pueden obtener también dichos compuestos mediante calentamiento con una mezcla de ácido fórmico y formaldehído. Los compuestos en donde

25.

$R_1$  es acilo se preparan mediante acilación del átomo de nitrógeno en la posición 2 con reactivos convencionales, tales como haluros de acilo, en presencia de una base nitrogenada terciaria o de un anhídrido de ácido carboxílico. El átomo de nitrógeno del anillo de 7 miembros puede reaccionarse también con otros reactivos capaces de realizar la transformación a los compuestos finales de fórmula I. Por ejemplo, cuando  $R_1$

30.

es carbamiloxialquilo, puede emplearse óxido de alquileo en la primera etapa y a continuación el radical 2-hidroxialquilo puede convertirse en el grupo carba-



5. miloxialquilo mediante tratamiento con una mezcla de cianato sódico y cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado. Este último método puede seguirse en la preparación de la 2-carbamil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina a partir del compuesto 2-insustituido.

10. Los compuestos de la invención de fórmula I en la que  $R_1$  es un grupo carbamilo disustituido se preparan preferiblemente haciendo reaccionar el correspondiente halogenuro de carbamilo disustituido con 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina en presencia de una base orgánica fuerte.

15. Alternativamente, estos compuestos pueden prepararse mediante reacción de un cloruro de 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina-2-carbonilo seleccionado, con una amina seleccionada. Cuando la amina se elige entre anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como morfolina o piperidina, el compuesto resultante cae dentro de los términos de la fórmula I, en la que  $R_1$  representa un acilo heterocíclico.

20.

25. Pueden emplearse otros reactantes químicos conocidos para introducir en la posición 2 los sustituyentes deseados, tal como, por ejemplo, cianamida en el caso del grupo amidino y formaldehído en el caso del grupo hidroximetilo. De acuerdo con un modo preferido para llevar a cabo el cierre de anillo a los compuestos de fórmula III, se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, una solución alcohólica que contiene una cantidad equimolecular de un hidróxido de metal alcalino, a una solución alcohólica del

30.

400888



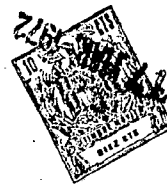
- 7 -

- derivado de hidroxilamina de fórmula II. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación, durante un periodo de tiempo que oscila preferiblemente entre 2 y 4 horas. La reacción procede con la formación de un hidrohalaruro el cual es bloqueado como una sal metálica por el hidróxido de metal alcalino. Después de agitar, la solución se deja reposar durante algunas horas a temperatura ambiente y se evapora entonces in vacuo. El residuo se recibe en éter dietílico y el precipitado inorgánico se filtra. El filtrado se evapora entonces y el residuo se destila bajo vacío desechando las primeras fracciones cuando R es un alquilo inferior puesto que pueden contener ciertas impurezas tales como derivados de (fenetil vinil-sustituido)-hidroxilamina. El residuo de la destilación puede contener otras impurezas derivadas de una ciclización intermolecular.
- 5.
- 10.
- 15.

- Cuando se desean los compuestos que tienen un sustituyente en el anillo aromático un método apropiado requiere el empleo de compuestos de partida de fórmula II, en la que  $R_2$  tiene el significado adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, nitro o acilamino.
- 20.

- Los compuestos de la invención poseen un interés farmacológico como agentes anti-inflamatorios o agentes activos del sistema nervioso central. Su acción sobre el sistema nervioso central está esencialmente caracterizada por efectos hipnóticos, sedantes o miorelajantes. En algunos casos, estos compuestos exhiben también un efecto liberador de la an-
- 25.
- 30.

- 8 -  
400888



siedad.

- Para tener cierta idea de la actividad anti-inflamatoria, se ensayan, en operaciones representativas, los compuestos de los ejemplos 7, 11, 15, 16 y 24, en ratas, contra el edema inducido por carragenina, en una dosis de 100 mg/kg per os, que corresponde a un décimo - un quinto aproximadamente de los valores LD<sub>50</sub>. La disminución en tanto por ciento del edema inducido por carragenina resultó ser del orden de 25 a 30 aproximadamente. La disminución de la actividad espontánea en los ratones, después de la administración intraperitoneal de una cantidad eficaz de los compuestos, fué tomada como una medida del efecto sedante mientras que el empeoramiento de la coordinación motora y reflejos erizantes fué relacionada con las propiedades hipnóticas. Las características miorelajantes fueron evaluadas considerando el tono corporal, mientras que el efecto liberador de la ansiedad fué medido sobre la base de la respuesta de anulación secundariamente condicionada. En operaciones representativas, las cantidades de 10 a 100 mg/kg i.p. aproximadamente, de los compuestos de los ejemplos 6, 9, 12, y 16, resultaron ser eficaces sobre los parámetros antes mencionados.
- Las favorables características biológicas de los compuestos de la invención están acompañadas generalmente con una baja toxicidad puesto que el valor LD<sub>50</sub> en los ratones resultó ser más elevado de 500 mg/kg i.p.
- Los siguientes ejemplos no limi-

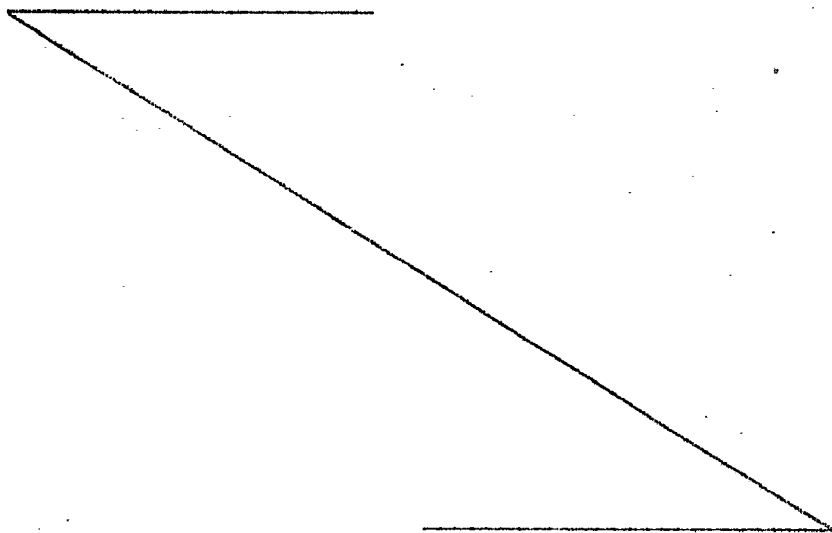


tativos describen detalladamente los compuestos ilustrativos de la presente invención, así como el método para su preparación.

EJEMPLO 1

5. 2-carbetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

Se añade, gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de 19,8 g de hidróxido potásico al 85 % (0,3 moles) en 800 ml de etanol, a una solución agitada de 90 g (0,3 moles) de 0-(o-bromometilfenetil)-N-carbetoxihidroxilamina en 2.800 ml de etanol. La agitación se continua durante 4 horas, tras lo cual la mezcla se evapora in vacuo hasta sequedad. El residuo se recibe en éter dietílico y se filtran las sales inorgánicas. El filtrado se evapora y el residuo se destila recogiendo las fracciones que hierven a 140 - 145°C/0,2 mm de Hg. Rendimiento, 53,4 g (82 %).





400888

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{15}NO_3$	C, 65,14; H, 6,83; N, 6,33
encontrado	C, 64,89; H, 6,46; N, 6,50

EJEMPLO 2

5. 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

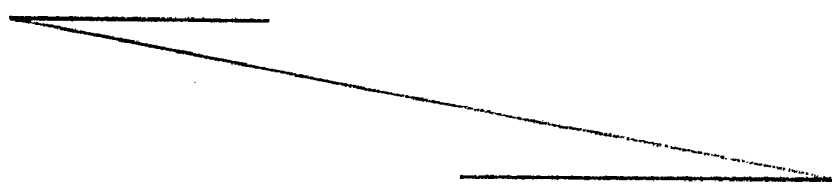
Se añade, bajo agitación, una solución de 22,5 g (0,34 moles) de hidróxido potásico en 30 ml de agua, a una solución de 49,4 g (0,22 moles) de 2-carbetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina en 300 ml de etanol. La solución se refluje durante 4 horas y el disolvente se elimina in vacuo.

10. El residuo se recibe en éter dietílico, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación proporciona un residuo que se cristaliza en éter dietílico para rendir 28,8 g (86,8 %) de 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina que funde a 87 - 88°C.

15. El hidrocioruro preparado con cloruro de hidrógeno en una solución de éter dietílico funde a 190 - 192°C.

Análisis

20. Calculado para $C_9H_{11}NO$	C, 72,45; H, 7,43; N, 9,39
encontrado	C, 72,36; H, 7,66; N, 9,59





400888

EJEMPLO 3

2-carbetoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

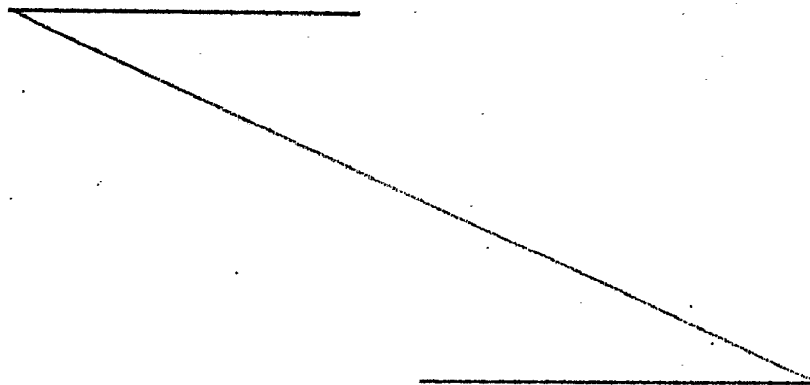
5. Una solución de 18,5 g de O-[o-(1-cloroetil)fenetil]-N-carbetoxihidroxilamina en 130 ml de etanol, se trata con 3,85 g de hidróxido potásico en 55 ml de etanol, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

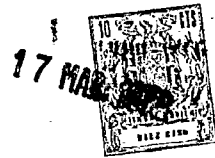
10. El producto final se recupera mediante destilación recogiendo la fracción que hierve a 115°C/0,1 mm de Hg. La fracción que hierve a 100°C/0,2 mm de Hg que contiene el producto secundario O-(o-vinil-fenetil)-N-carbetoxihidroxilamina, se desecha. De este modo, se obtienen 7,8 g de 2-carbetoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina.

15.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{17}NO_3$	C, 66,38; H, 7,28; N, 5,95
encontrado	C, 66,01; H, 7,50; N, 5,76





400888

EJEMPLO 4

1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

5. Este compuesto se obtiene operando de forma análoga a la descrita en el ejemplo 2, empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 3. La 1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina se aísla como el hidrocioruro en un rendimiento del 76 %. Punto de fusión 193 - 194°C.

10. La base libre, obtenida mediante tratamiento con bicarbonato sódico de una suspensión acuosa del hidrocioruro seguido por una extracción con éter dietílico, hierve a 70°C/0,1 mm de Hg.

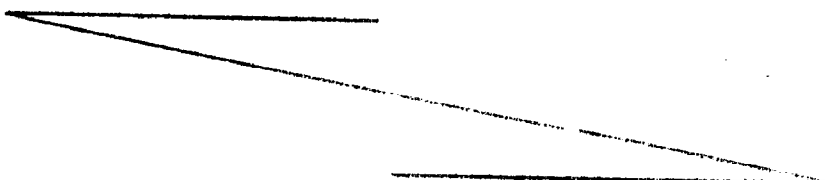
**Análisis:**

15. Calculado para  $C_{10}H_{13}NO.HCl$  Cl, 17,76; N, 7,02  
 encontrado Cl, 17,71; N, 7,13

EJEMPLO 5

2-carbamil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

A una suspensión agitada de 1,95 g (0,0296 moles) de cianato sódico en 125 ml de tolueno



400888



anhidro, se añaden, gota a gota, a -10°C aproximadamente, 0,029 moles de cloruro de hidrógeno en tolueno.

5.

Transcurridas 2 horas, se añade una solución de 3,1 g (0,0208 moles) de 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina en 30 ml de tolueno anhidro y la agitación se continua a -10°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja reposar en un refrigerador durante la noche y a continuación se recoge el precipitado, se lava completamente con agua y se recrystaliza en etanol al 80 %, rindiendo 2,35 g de 2-carbamil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina que funde a 172 - 173°C. Rendimiento, 58,7 %.

10.

Análisis:

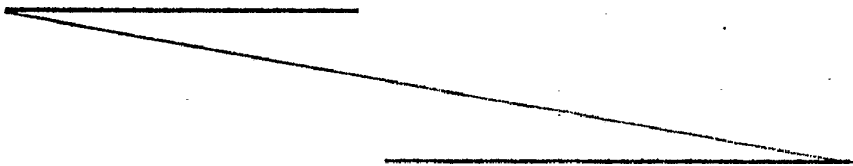
Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_2$	C, 62,50; H, 6,30; N, 14,57
15. encontrado	C, 62,20; H, 6,40; N, 14,56

EJEMPLO 6

2-carbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

20.

El compuesto se prepara de acuerdo con el método del ejemplo 5 empleando 1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina como material de partida. Rendimiento, 60 %; p.f. 128 - 129°C.





400888

Análisis

Calculado para  $C_{11}H_{14}N_2O_2$  C, 64,08; H, 6,84; N, 13,56  
encontrado C, 63,61; H, 7,08; N, 13,51

EJEMPLO 7

5. 1,2-dimetil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina

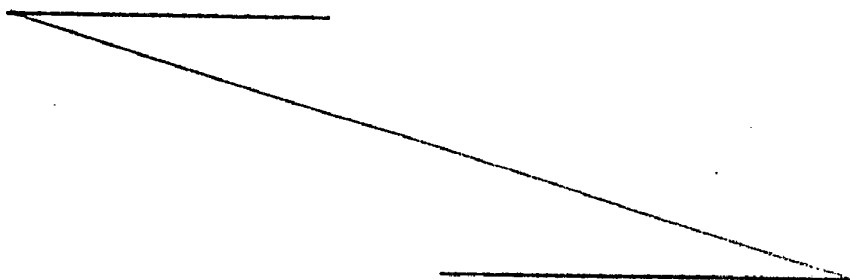
A 1,1 ml de ácido fórmico al 99 % se añaden 1 g (0,0061 moles) de 1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina y 0,45 ml de formaldehído al 48 %. Después de calentar a 60 - 70°C, durante unas 6 horas, se destila el exceso de ácido fórmico. El residuo se alcaliniza con carbonato sódico y se extrae entonces varias veces con éter dietílico. Después de lavar con agua y secar, se evapora la solución orgánica. El residuo se destila a 60°C/0,1 mm de Hg rindiendo 0,6 g de 1,2-dimetil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina.

10.

15.

Análisis:

Calculado para  $C_{11}H_{15}NO$  C, 74,58; H, 8,54; N, 7,91  
encontrado C, 74,81; H, 8,57; N, 7,70





EJEMPLO 8

2-butil-1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina

Una mezcla de 3,27 g (0,02 moles) de 1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina, 5,5 g (0,04 moles) de bromuro de butilo y 3,18 g (0,03 moles) de carbonato sódico, se calienta, bajo agitación, durante 3 horas a 90°C, y durante 4 horas más a 120°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se recibe en éter dietílico y se filtra el residuo inorgánico. El filtrado se evapora entonces in vacuo y el residuo se rectifica recogiendo la fracción que hierve a 90°C/0,1 mm de Hg. Rendimiento, 2,3 g de 2-butil-1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina.

Análisis:

15.	Calculado para C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO	C, 76,66; H, 9,65; N, 6,39
	encontrado	C, 76,63; H, 9,68; N, 6,44

EJEMPLO 9

2-(2-carbamiloxietyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina

20. Se disuelven a temperatura ambiente



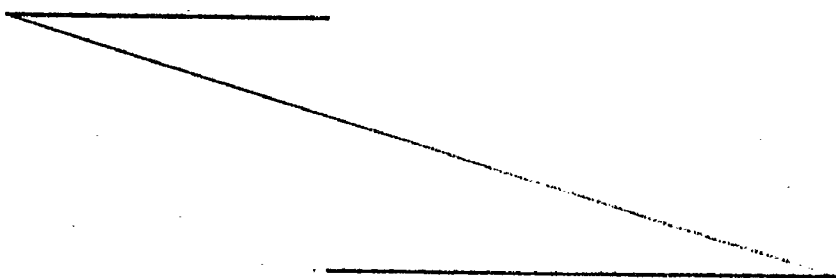
400888

- 8 g de óxido de etileno en 80 ml de metanol. A esta solución, se añaden 8 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina. Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción se refluye durante 1 hora y se evapora entonces in vacuo. El residuo se destila a 120°C/0,1 mm de Hg, proporcionando 9,3 g de 2-(2-hidroxi-etil)-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina. A 2,9 g de este último compuesto, en 160 ml de cloroformo, se añaden 2,47 g de cianato sódico y a continuación se burbujea cloruro de hidrógeno durante 30 minutos aproximadamente con agitación. La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separador y se trata con 90 ml de hidróxido sódico al 5 %. La capa orgánica se separa, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico. Después de la evaporación de la solución clorofórmica, el residuo se cristaliza en éter diisopropílico, proporcionando 1,82 g de 2-(2-carbamiloxi-etil)-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina; p.f. 110 - 111°C.

20.

Análisis

Calculado para  $C_{12}H_{16}N_2O_3$  C, 61,00; H, 6,82; N, 11,84  
encontrado C, 60,74; H, 6,93; N, 11,66



400888



EJEMPLO 10

Sulfato de 2-guanil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

5. Se refluyen 1,15 g de hidrocioruro de 1,2,4,5,-tetrahidro-3,2-benzoxazepina y 0,25 g de cianamida, en 20 ml de tolueno anhidro, bajo agitaci3n durante 6 horas. El precipitado se filtra y se disuelve entonces en 15 ml de etanol caliente. Despu3s de filtrar las impurezas insolubles, se a3ade a la soluci3n 0,6 ml de 3cido sulf3rico concentrado. Se recoge el
10. precipitado formado por adici3n de 3ter diet3lico y enfriamiento de la soluci3n. Rendimiento, 1,4 g de sulfato de 2-guanil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina; p.f. 197 - 198°C (en etanol):

An3lisis

15. Calculado para  $C_{10}H_{13}N_3OH_2SO_4$  C, 41,52; H, 5,23; N 14,5  
encontrado C, 40,97; H, 6,00; N, 13,83

EJEMPLO 11

2-dietilcarbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

20. A una soluci3n de 2,45 g de 1-metil-

17 MAR 1972



- 18 -

400888

5. 1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina y 2,02 g de trietilamina en 25 ml de benceno anhidro, se añaden, gota a gota, 2,17 g de cloruro de dietilcarbamilo a temperatura ambiente. Después de refluir durante 17 horas, la solución bencénica se lava con HCl al 2 %, a continuación con hidróxido sódico al 5 % y por último con agua. El residuo obtenido por evaporación del disolvente, se destila a 140°C/0,1 mm de Hg, proporcionando 2,2 g de 2-dietilcarbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina.
- 10.

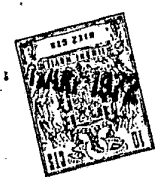
Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{22}N_2O_2$	C, 68,65; H, 8,45; N, 10,67
encontrado	C, 68,84; H, 8,60; N, 10,47

EJEMPLO 12

15. 1-metil-2-(3-metil-2-butenoil)-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina

20. A 1,55 g de cloruro de 3-metil-2-butenoil en 15 ml de diclorometano, se añaden 2,12 g de 1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina en 23 ml de diclorometano y 2,02 g de trietilamina, efectuándose la adición gota a gota y bajo agitación. La solución se



- 19 -  
400888

refluje durante unas 2 horas y se lava entonces con ácido clorhídrico al 5 %, con bicarbonato sódico acuoso y con agua. El residuo obtenido por evaporación del disolvente se destila a 145°C/0,2 mm de Hg proporcionando 2,3 g de 1-metil-2-(3-metil-2-butenoil)-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{19}NO_2$  C, 73,44; H, 7,81; N, 5,71  
encontrado C, 73,60; H, 7,90; N, 5,41

10.

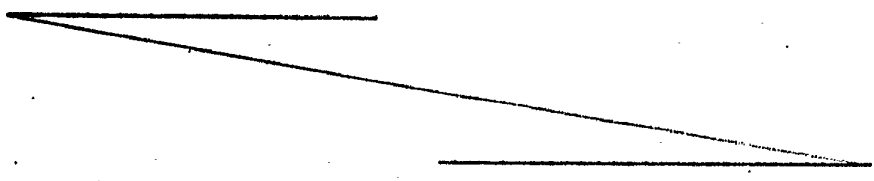
EJEMPLO 13

Cloruro de 1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina-2-carbonilo

15.

Se añade, a 0 - 5°C, una solución de 5,05 g de 1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina y 4,8 ml de trietilamina en 50 ml de tolueno anhidro, a 3,67 g de  $COCl_2$  en 200 ml de tolueno anhidro. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 6 horas y se calienta entonces a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar, la solución orgánica se lava con hidróxido amónico diluido y entonces con agua. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se destila a 130°C/

20.





- 20 - 400888

0,03 mm de Hg. Rendimiento, 5,2 g; p.f. 57 - 59°C.

Análisis:

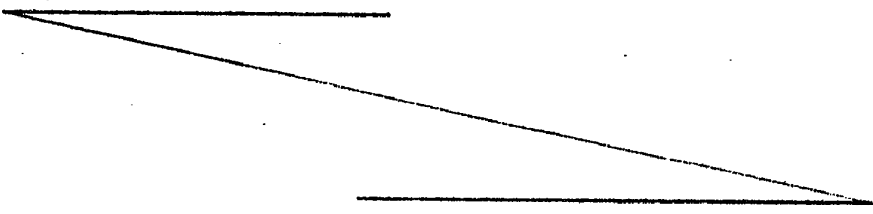
Calculado para  $C_{11}H_{12}ClNO_2$  C, 58,56; H, 5,36; N, 6,21  
Cl, 15,72

5. encontrado C, 58,46; H, 6,38; N, 6,36;  
Cl, 15,54

EJEMPLO 14

10. 2-dialilcarbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzo-  
xazepina

15. Se añade, a temperatura ambiente,  
una solución de 2,6 g de cloruro de 1-metil-1,2,4,5-  
tetrahidro-3,2-benzoxazepina-2-carbonilo al 88 %, en  
20 ml. de diclorometano, a una solución de 2,23 g de di-  
alilamina en 30 ml de diclorometano. La mezcla se refluye  
entonces durante 2 horas y después de enfriar se  
lava con ácido clorhídrico al 5 %, con una solución  
acuosa de bicarbonato sódico y con agua. La capa orgánica  
se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta  
20. sequedad. El residuo se destila a 140°C/0,02 mm de Hg.  
Rendimiento, 2,3 g.



17 MAR 1972

400888

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{22}N_2O_2$  C, 71,34; H, 7,69; N, 9,78  
encontrado C, 71,02; H, 7,85; N, 10,00

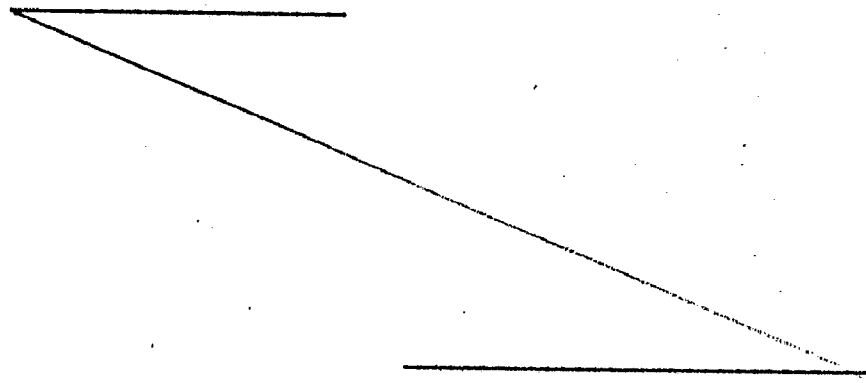
EJEMPLO 15

5. 1-metil-2-metilcarbamil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

10. Se añade, gota a gota, una solución de 1,37 g de isocianato de metilo en 10 ml de éter dietílico, a una solución de 1,96 g de 1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina en 30 ml de éter dietílico bajo agitación a 0 - 5°C. Después de reposar durante una noche, la solución se evapora a sequedad y el residuo oleoso se destila a 160°C/0,02 mm de Hg. Rendimiento, 2,41 g.

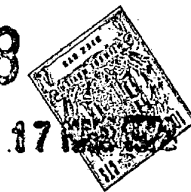
15. Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{16}N_2O_2$  C, 65,40; H, 7,32; N, 12,72  
encontrado C, 65,52; H, 7,38; N, 12,74



400888

- 22 -

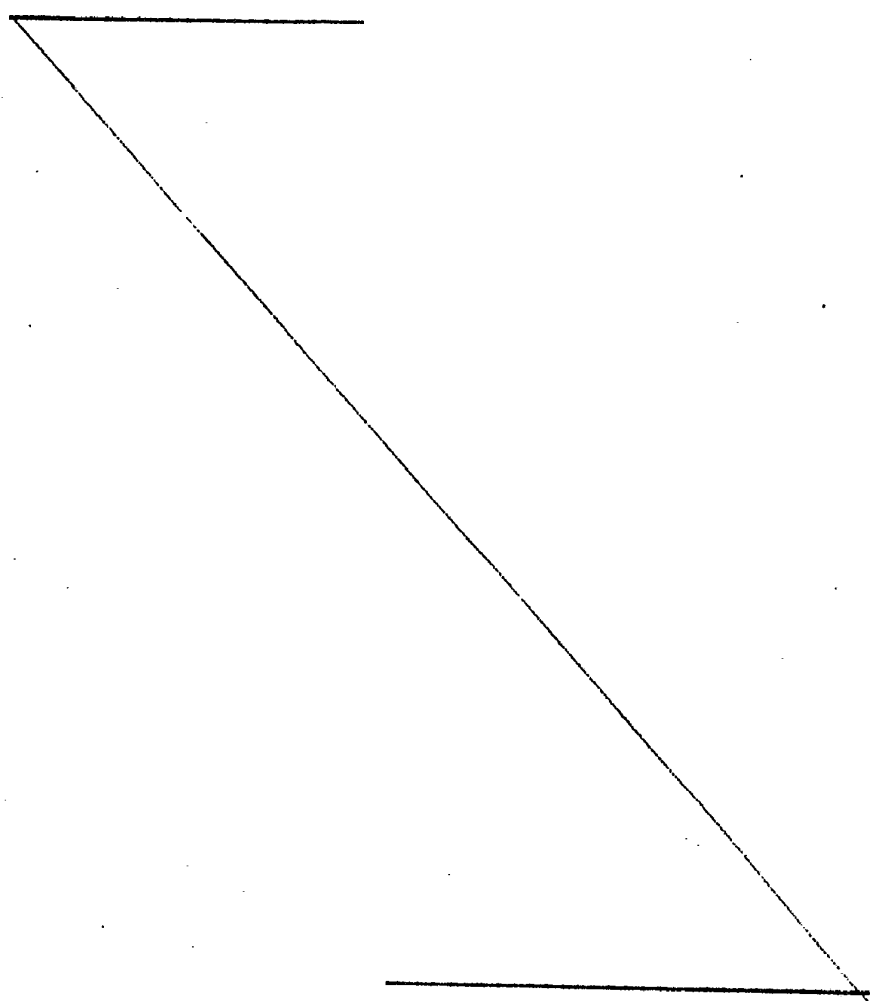
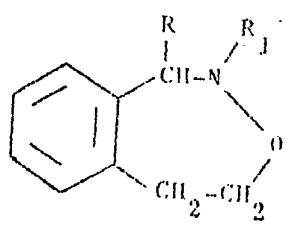


17

EJEMPLOS 16 A 25

De acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos anteriores, se preparan los siguientes compuestos.

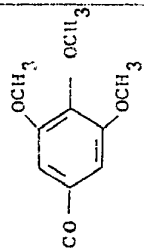
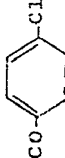
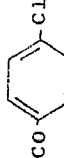
5.



400888

- 23 -

T A B L A I

Ejemplo Nº	R	R <sub>1</sub>	P.E. SC/mm Hg δ	P.F. SC (disolvente)	Fórmula
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	80/0,1		C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO
18	CH <sub>3</sub>	CO-CH <sub>3</sub>	86-87(hexano)		C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>
19	CH <sub>3</sub>		153-55(etanol)		C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>
20	H		132-33(etanol/H <sub>2</sub> O)		C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClNO
21	CH <sub>3</sub>		200/0,4		C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN
22	CH <sub>3</sub>	CO-N(CH <sub>3</sub> )	89-90(hexano)		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O

- 23 -

400888

## Análisis

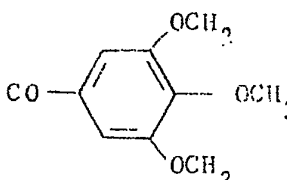
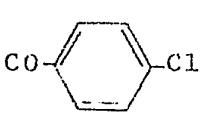
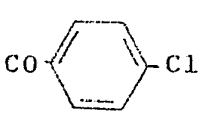
Calc.	C % Encontrado	Calc.	H % Encontrado	Calc.	N % Encontrado
73,58	73,14	8,03	8,31	8,58	8,22
76,81	76,92	8,43	8,48	6,89	6,69
70,22	70,25	7,38	7,41	6,81	6,70
67,21	67,54	6,49	6,53	3,92	3,86
66,80	66,93	4,90	4,78	4,87	4,67
67,70	67,66	5,32	5,40	4,65	4,41
66,64	66,42	7,74	7,79	11,96	11,88

17 MAR 1974  
97 MAR 1974

400888

- 23 -

T A B L A I

Ejemplo Nº	R	R <sub>1</sub>	P.E.ºC/mm Hg δ P.F.ºC (disolvente)	Fórmula	Calc
16	H	CH <sub>3</sub>	50/0,1	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO	73,58
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	80/0,1	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO	76,81
18	CH <sub>3</sub>	CO-CH <sub>3</sub>	86-87(hexano)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	70,22
19	CH <sub>3</sub>		153-55(etanol)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	67,21
20	H		132-33(etanol/H <sub>2</sub> O)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClNO	66,80
21	CH <sub>3</sub>		200/0,4	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN	67,70
22	CH <sub>3</sub>	CO-N(CH <sub>3</sub> )	89-90(hexano)	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	66,64



400888

Análisis					
Calc.	C % Encontrado	Calc.	H % Encontrado	Calc.	N % Encontrado
73,58	73,14	8,03	8,31	8,58	8,22
76,81	76,92	8,43	8,43	6,89	6,69
70,22	70,25	7,38	7,41	6,81	6,70
67,21	67,54	6,49	6,53	3,92	3,86
66,80	66,93	4,90	4,75	4,87	4,67
67,70	67,66	5,32	5,40	4,65	4,41
66,64	66,42	7,74	7,79	11,96	11,88

400888

- 24 - (130)



17 MAR 1972  
400888



Ejemplo Nº	R	K <sub>1</sub>	P.E. °C/mm Hg 6 P.F. °C (disolventes)	Fórmula	Análisis					
					C %		H %		N %	
					Calc.	Encontrado	Calc.	Encontrado	Calc.	Encontrado
23	CH <sub>3</sub>		160/0,02	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,04	70,12	8,08	8,14	10,21	10,10
24	CH <sub>3</sub>		170/0,02	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	65,22	65,29	7,26	7,35	10,14	10,20
25	CH <sub>3</sub>		180/0,01	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	61,20	61,32	7,54	7,56	9,52	9,60

400888

- 24 -

Ejemplo Nº	R	R <sub>1</sub>	P.E.ºC/mm Hg	Fórmula	Ca
			6		
			P.F.ºC (disolventes)		
23	CH <sub>3</sub>	CO-N 	160/0,02	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,2
24	CH <sub>3</sub>	CO-N 	170/0,02	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	65,2
25	CH <sub>3</sub>	CO-N CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	180/0,01	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	61,2

-24- Bei

400888



Análisis

	C %		H %		N %	
	Calc.	Encontrado	Calc.	Encontrado	Calc.	Encontrado
2	70,04	70,12	8,08	8,14	10,21	10,10
3	65,22	65,29	7,26	7,35	10,14	10,20
4	61,20	61,32	7,54	7,56	9,52	9,60

400888



EJEMPLO 26

1-metil-2-difenilcarbamil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

5. Este compuesto se prepara de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando como compuesto de partida 1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina y cloruro de difenilcarbamil. Rendimiento, 83 %; p.f. 157 - 158°C (en etanol).

10. Análisis:

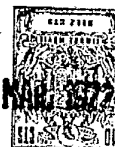
Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_4$	C; 68,48; H, 5,25; N, 10,41
encontrado	C, 67,90; H, 5,48; N, 10,26

EJEMPLO 27

15. 2-carbamil-1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina

Este compuesto se prepara de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 5 para la 2-carbamil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina. Rendimiento 60 %; p.f. 200 - 202°C (en etanol).

17 MAR 1972



400888

Análisis:

Calculado para  $C_{11}H_{13}N_3O_4$  C, 52,60; H, 5,22; N, 16,73

encontrado C, 52,35; H, 5,28; N, 16,74

EJEMPLO 28

5. 2-carbamil-7(8)-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina

Operando según el procedimiento descrito en el ejemplo 5, se obtiene el compuesto del título en un rendimiento del 50 %. Punto de fusión 160 - 162°C en etanol.

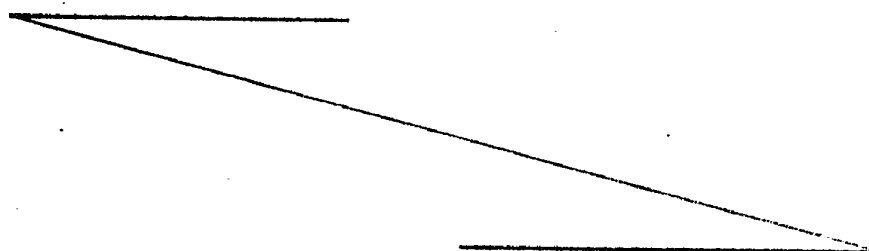
10.

EJEMPLO 29

7(8)-cloro-1-metil-2-difenilcarbamil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina

15.

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 28 empleando 7(8)-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina y cloruro de difenilcarbamil como compuestos de partida, P.f. 164 - 166°C en metanol. Rendimiento, 64 %.



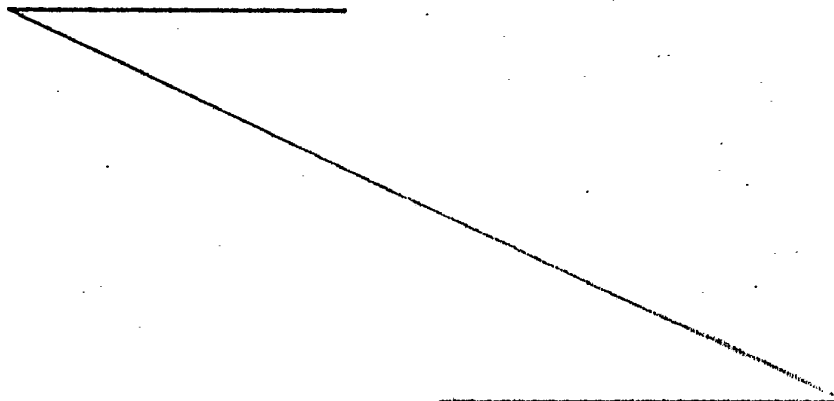
400888



EJEMPLO 30

Bromuro de o-acetoximetilfenetilo

- Una solución de 66 g de o-(2-bromo-  
etil)benzaldehído en 1,2 litros de etanol y 310 ml de  
5. agua, se sacude con hidrógeno a temperatura ambiente  
y presión atmosférica en presencia de 7 g de  $\text{PtO}_2$  y al-  
gunos cristales de  $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  hasta completarse la  
absorción de un equivalente molar de hidrógeno. La  
mezcla se filtra entonces a través de carbón vegetal  
10. y se evapora el etanol. El residuo se extracta varias  
veces con éter dietílico. Los extractos combinados se  
secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo  
se suspende en 200 ml de hexano y éter diisopropílico  
(1 : 1,5) y se enfria para proporcionar 52,5 g (78,8 %)  
15. de bromuro de o-hidroximetilfenetilo, p.f. 61 - 62°C.  
El compuesto se acetila mediante tratamiento con un  
exceso de anhídrido acético en un baño de vapor de agua  
durante 2 horas. El compuesto final se recupera por  
destilación a 110°C/0,2 mm de Hg.





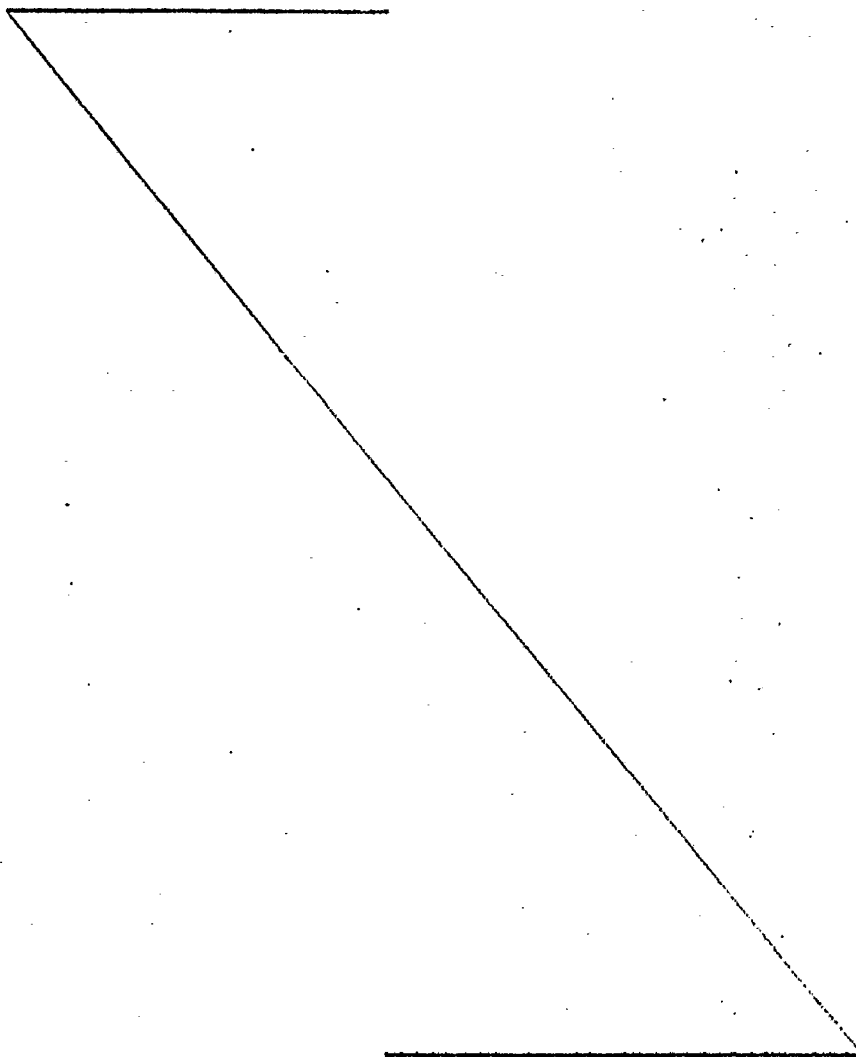
EJEMPLO 31

O-(o-hidroximetilfenetil)-N-carbetoxihidroxilamina

- Se agita a temperatura ambiente, durante 10 minutos, una mezcla de 75,2 g de N-hidroxiuretano potásico bruto (0,33 moles) y 35,45 g de N-hidroxiuretano (de una pureza del 80 %; 0,27 moles) en 280 ml de dimetilformamida. A continuación, se añade gota a gota, en 15 minutos, una solución de 70 g (0,27 moles) de bromuro de o-acetoximetilfenetilo en 58 ml de dimetilformamida. La agitación se continua durante 1 hora aproximadamente a 75°C (pH final = 7). El disolvente se evapora in vacuo y el residuo se recibe en 3 litros de éter dietílico. Después de lavar con hidróxido sódico al 5 % y con agua hasta neutralidad, la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El residuo oleoso se introduce en un bulbo y se calienta gradualmente a 150°C/0,5 mm de Hg para eliminar el producto secundario de acetato de alcohol o-vinilbencílico y el exceso de N-hidroxiuretano. El residuo de la destilación de un peso de 36,7 g conteniendo un 85 % aproximadamente de O-(o-acetoximetilfenetil)-N-carbetoxihidroxilamina, se disuelve en 320 ml de eta-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



5. nol y se añaden 138 ml de hidróxido sódico dejando la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora entonces in vacuo y se disuelve el residuo en éter dietílico. Después de lavar con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra, rindiendo 27 g (88 %) de O-(o-hidroximetilfenetil)-N-carbetoxihidroxilamina bruta. Se obtiene una muestra de compuesto puro mediante destilación a 180°C/0,1 mm de Hg.





EJEMPLO 32

O-(o-bromometilfenetil)-N-carbetoxihidroxilamina

5. Una solución de 53,6 g (0,22 moles) de O-(o-hidroximetilfenetil)-N-carbetoxihidroxilamina en 310 ml de diclorometano, se gotea en 1200 ml del mismo disolvente saturado a 0°C con bromuro de hidrógeno seco. Después de la adición, el disolvente se satura de nuevo con bromuro de hidrógeno y se deja durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se tritura en hexano, rindiendo 60 g de O-(o-bromometilfenetil)-N-carbetoxihidroxilamina, p.f. 70 - 72°C.
- 10.

EJEMPLO 33

15. Bromuro de O-(1-hidroxietil)-fenetilo

20. A una solución en éter dietílico (1000 ml) conteniendo el reactivo de Grignard preparado a partir de 13,6 g de magnesio y 38 ml de yoduro de metilo, se añaden 85,2 g de o-(2-bromoetil)-benzaldehído en 800 ml de éter dietílico anhidro. Después de 5 horas a 0°C, la solución se trata a 10 - 15°C con 320 ml

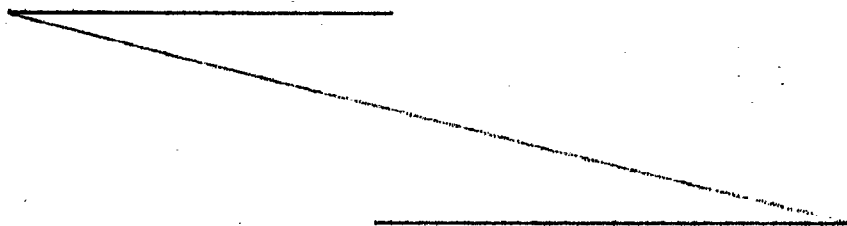


- de cloruro amónico al 20 %. La capa orgánica, después de alavar con agua y secar, se evapora proporcionando 70 g de bromuro de o-(1-hidroxietil)-fenetilo. P.f. 50 - 51°C (cristalizado en éter diisopropílico : hexano 1 : 1).
- 5.

EJEMPLO 34

O-[(o-hidroxietil)-fenetil]-N-carbetoxihidroxilamina

- A una mezcla de 340 g de N-hidroxiuretano potásico al 60 % y 150 ml de N-hidroxiuretano en 1200 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden gota a gota 277 g de bromuro de O-(1-hidroxietil)-fenetilo en 450 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla se mantiene durante 1 hora a 70°C y entonces se destila la dimetilformamida a la mitad de volumen aproximadamente. El residuo se vierte en 2000 ml de agua y se extrae varias veces con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lava con hidróxido sódico al 5 % y a continuación con agua. Mediante evaporación del disolvente, se obtienen 227 g de O-[(o-(1-hidroxietil)-fenetil]-N-carbetoxihidroxilamina. Una muestra pura del compuesto hierve a 180 - 190°C/0,2 mm de Hg.
- 10.
- 15.
- 20.

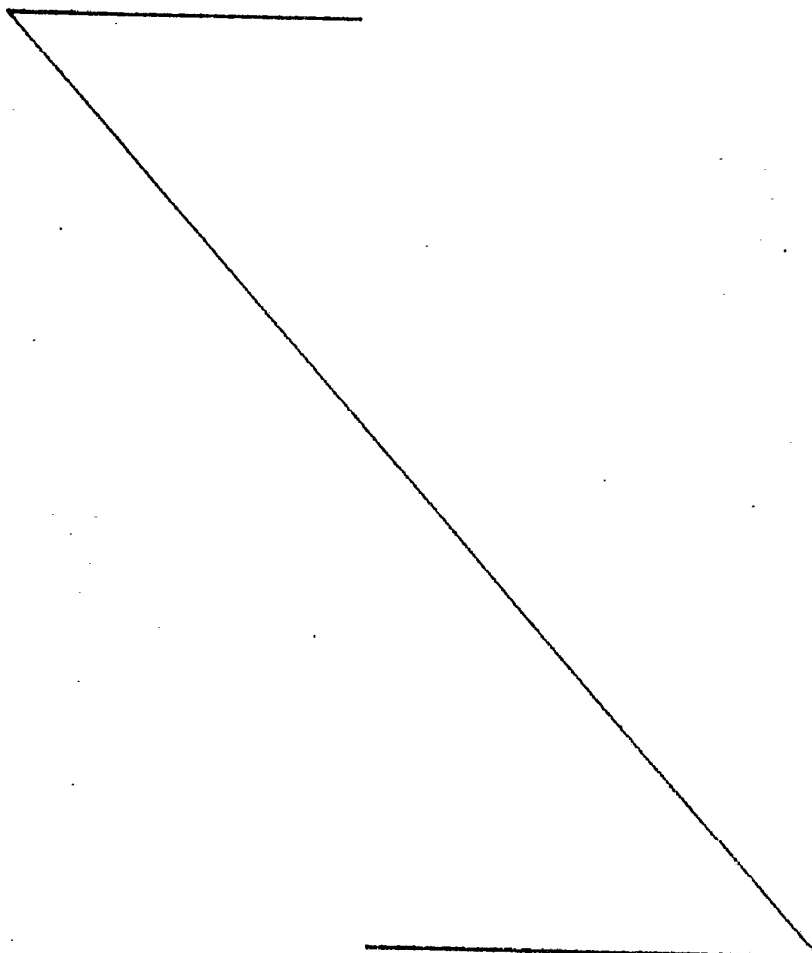




EJEMPLO 35

O-(1-cloroetil)-fenetil-N-carbetoxihidroxilamina

5. El compuesto obtenido según el ejemplo 34, se transforma en el correspondiente derivado clorado operando de forma similar a la descrita en el ejemplo 22, pero empleando cloruro de hidrógeno en lugar de bromuro de hidrógeno. El compuesto bruto final se utiliza como tal para preparar 2-carbetoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina.





N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Italia en las fechas y con los números siguientes:

5.

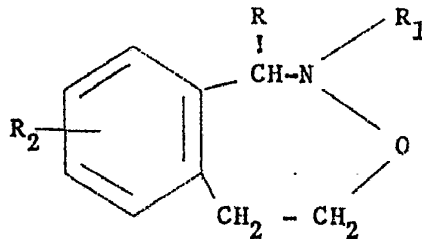
10.

15.

18 de marzo de 1971, Nr. 21930 A/71 y 20 de enero de 1972, Nr. 19575 A/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOXAZEPINA, caracterizándose por lo siguiente:

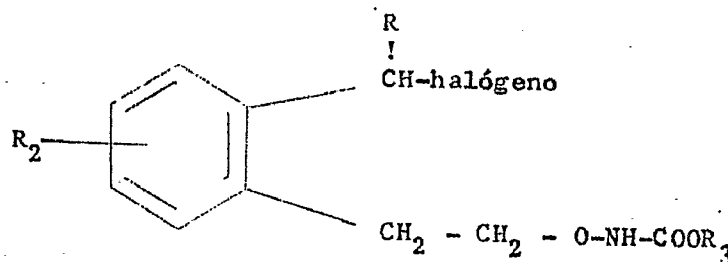
1.- Procedimiento para preparar derivados de benzoxazepina, de fórmula general:

20.





5. en la que R es hidrógeno o alquilo inferior;  $R_1$  es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno, hidroxialquilo inferior, carbamiloxialquilo inferior, carbamiloxialquilo inferior sustituido, acilo, amidino, carbamilo, carbamilo mono ó disustituido;  $R_2$  puede encontrarse en la posición 7 u 8 del anillo benzoxazepina y representa hidrógeno, nitro, amina, acilamino y halógeno; caracterizado porque comprende calentar un derivado de hidroxilamina N,O-disustituido de fórmula:
- 10.



15. en la que R y  $R_2$  se definen como anteriormente y  $R_3$  es alquilo o aralquilo, en presencia de una base fuerte, en un disolvente orgánico; hidrolizar con hidróxido alcalino acuoso el derivado de 2-carbalcoxi ó carboaralcoxi-benzoxazepina, obtenido; e introducir un sustituyente  $R_1$  como anteriormente se ha definido.

20. 2.- Procedimiento para preparar derivados de benzoxazepina, tal y como se describe en la presente Memoria.

