

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

PATENTE DE INVENCION
 =====

Lp. 454.

Int. Cl.: C07D 11A61K

400889

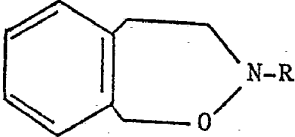
Memoria Descriptiva 400889

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
 2,3-BENZOXAZEPINA.

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

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



- 5. en la que R es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, haloalquilo inferior, alquenilo inferior, carbamilo, mono y diarilcarbamilo, mono y dialquenil(inferior)carbamilo, mono y dialquil(inferior)carbamilo, mono y dialquil(inferior)amino-alquil(inferior)carbamilo, carbo-(mono y dialquil(inferior)amino)-
- 10.

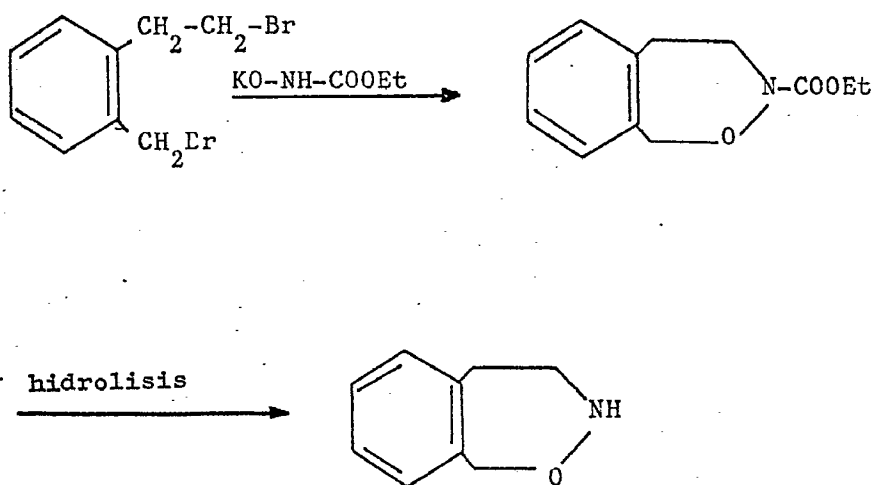


400889

5. alcoxi(inferior), tiocarbamiloxialquilo inferior, alquil(inferior)tiocarbamiloxi-alquilo inferior, carbamiloxi-alquilo inferior y acilo, en donde el grupo acilo comprende acilo alifático, aromático y heterocíclico, acilo alifático alquilamino-sustituido y acilo alifático sustituido por un anillo heterocíclico.

10. El procedimiento para preparar el anillo básico de siete miembros fusionado con el núcleo bencénico consiste esencialmente en la condensación y ciclización de bromuro de o-bromometilfenetilo con la sal potásica de N-hidroxiuretano, proporcionando la 3-carbetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina, la cual se hidroliza a la 1,3,4,5-tetra-hidro-2,3-benzoxazepina.

15. El esquema de reacción es el siguiente:





400889

5. La reacción de condensación no proporciona productos secundarios ya que el átomo de bromuro bencílico del bromuro de O-bromometilfenetilo es el punto más reactivo. La 3-carbetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina se hidroliza entonces a la base libre mediante tratamiento con una base fuerte, tal como por ejemplo un hidróxido de metal alcalino en un disolvente orgánico adecuado, el cual se selecciona preferiblemente entre los alcoholes inferiores.
10. Los N-derivados de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos.
15. De este modo, la metilación de la 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina se realiza preferiblemente mediante la reacción de Eschweiler-Clarke mientras que las 3-alkil-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina, 3-isobutil-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina y 3-(2-dietilaminoetil)-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina pueden obtenerse directamente a partir
20. del compuesto N-insustituido y del bromuro de alquilo adecuado en presencia de carbonato sódico sólido. Los derivados carbámilicos 3-(2-carbamiloxi) y 3-(2-(N-metiltiocarbamiloxi)-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina, se obtienen a través del intermediario
25. 2-hidroxietilo, el cual se prepara a su vez mediante



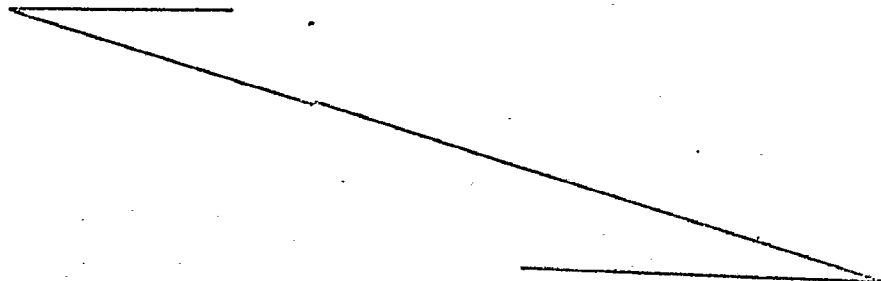
400889

5. calentamiento del compuesto N-insustituido con óxido de etileno, de acuerdo con un procedimiento conocido. La síntesis de los derivados 3-acilo se lleva a cabo condensando el derivado N-insustituido con el cloruro de acilo apropiado, en presencia de una base.

10. Cuando se desea un derivado acilo heterocíclico en el cual el grupo carbonilo esté conectado directamente con un átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico, un método adecuado consiste en preparar el derivado 3-cloroformilo de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina y hacer reaccionar entonces este último compuesto con una mitad heterocíclica que contiene nitrógeno, seleccionada, tal como piperazina, morfolina y piperidina. Finalmente, la base 3-N-insustituida reacciona fácilmente con ácido isocianico y con isocianato de alquilo o arilo, para dar 3-carbamil y 3-(alquil- ó aril-carbamil)-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina respectivamente.

20. Estós nuevos compuestos heterocíclicos son sólidos o líquidos que pueden destilarse a baja presión. Estos compuestos son claramente solubles en la mayor parte de los disolvente orgánicos comunes tales como alcoholes inferiores, hidrocarburos clorados, dioxano, éter diisopropílico.

25. Los compuestos de la invención son





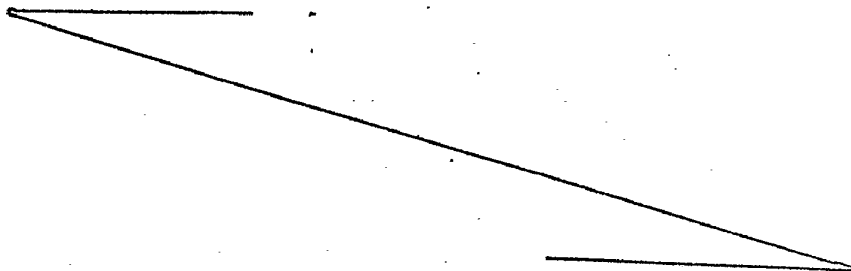
400889

activos sobre el sistema nervioso central y como agentes anti-inflamatorios. Su acción sobre el sistema nervioso central es esencialmente demostrada por la actividad miorelajante, sedante e hipnótica.

5. La actividad miorelajante es evaluada considerando el tono corporal de los animales tratados con los compuestos de la invención. Se observa también la disminución de la actividad espontánea de los animales cuando los compuestos se administran
10. a ratones. Esto es considerado como relacionado con un efecto sedante mientras que el empeoramiento de la coordinación motora y reflejos de enderezamiento, son relacionados a las propiedades hipnóticas. En adición, otra importante propiedad mostrada por los compuestos
15. de esta invención consiste en el efecto liberador de ansiedad, que se evalúa sobre la base de la respuesta de anulación secundariamente condicionada.

20. En experimentos representativos, resultaron ser eficaces sobre los parámetros antes mencionados, las cantidades de 10 a 100 mg aproximadamente de los compuestos de los ejemplos 1, 3, 7, 9, 11, 12, 14, y 24.

25. Las características biológicas favorables de los compuestos de esta invención están generalmente acompañadas de una baja toxicidad puesto que





400889

el valor LD₅₀ en los ratones es generalmente superior a 500 mg/kg i.p.

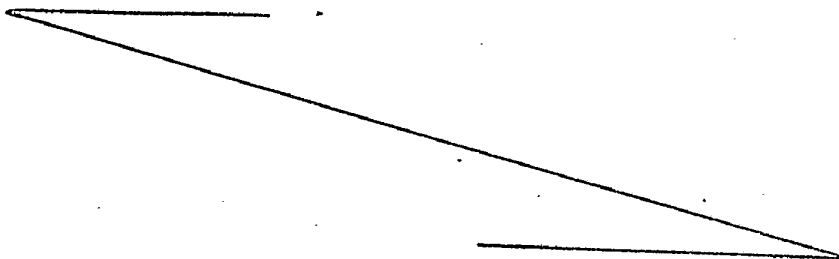
5. Para tener una idea de la actividad antiinflamatoria, en los experimentos representativos, los compuestos de los ejemplos 1, 6, 8, 12, 14, 16, 22 y 26 fueron ensayados sobre ratas en el edema inducido por carragenina, a dosis comprendidas entre 1/25 y 1/5 del valor LD₅₀ que muestra una disminución del edema que oscila desde el 15 al 50 % aproximadamente.
- 10.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen detalladamente los compuestos de esta invención, así como el procedimiento para obtenerlos.

EJEMPLO 1

15. 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina
3-carbetoxi-1,3,4,4-tetrahidro-2,3-benzoxazepina

20. Se trata una suspensión de 210 g (0,75 moles) de bromuro de o-bromometilfenetilo en 1.360 ml de etanol anhidro, con 182 g de sal de potasio de N-hidroxiuretano al 60 % (0,75 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, hasta que el pH llega a ser neutro, se añade una solución.





400889

5. de 50 g de hidróxido potásico al 85 % (0,75 moles) en 680 ml de etanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas. El bromuro potásico se elimina por filtración y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se recibe en éter dietílico, se lava con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico y con agua y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora y el residuo se destila para producir 131 g (79 %) del producto del título, el cual hierve a 146 - 150°C/ 1 mm.

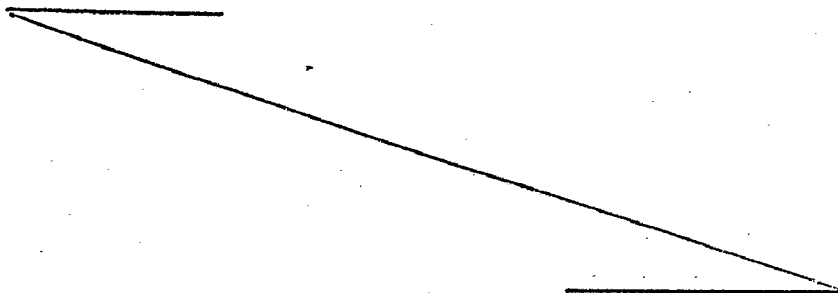
10. Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 65,14; H, 6,83, N, 6,33
Encontrado C, 64,88; H, 6,94; N, 6,33

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

15. A 100 g (0,45 moles) de 3-carbetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina en 600 ml de etanol, se añade una solución de 32,8 g de hidróxido potásico en 60 ml de agua. Después de calentar a la temperatura de reflujo durante 30 minutos, la solución se concentra in vacuo y el residuo, disuelto en 1.000 ml de éter dietílico, se lava dos veces con agua y se seca sobre sulfato sódico. La solución se acidifica mediante la adición de una solución en éter dietílico de clo-

20.



400⁸889



ruro de hidrógeno y se recoge el precipitado bruto de hidrocioruro de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina. Rendimiento, 66,3 g, p.f. 173 - 176°C.

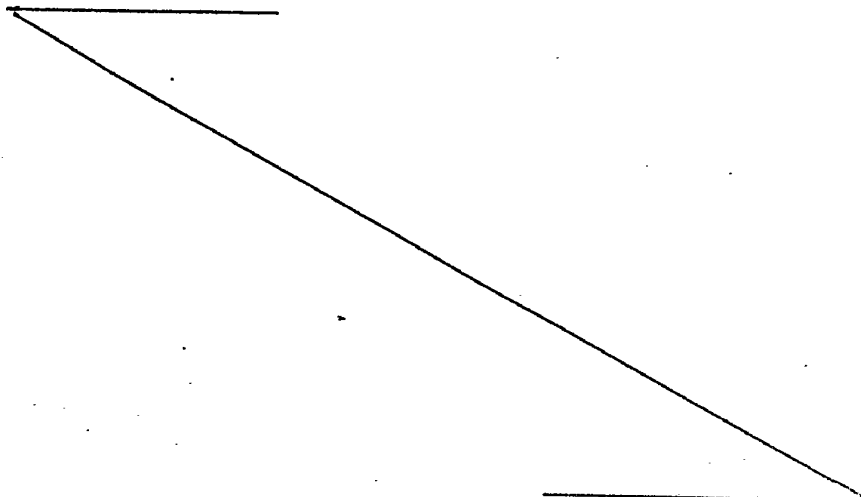
Análisis

5. Calculado para $C_9H_{11}NO.HCl$: C, 58,22; H, 6,51; N, 7,55
Cl, 19,10
- Encontrado C, 57,92; H, 6,70; N, 7,40
Cl, 18,75

10. La base libre correspondiente se obtiene tratando una solución fría del hidrocioruro bruto (66 g) con carbonato sódico acuoso. La base se extracta completamente con éter dietílico y los extractos, lavados con agua, se secan y evaporan. El residuo oleoso se destila para dar 49,9 g (74 %); p.e. 90°C (0,4 mm)
- 15.

Análisis

- Calculado para $C_9H_{11}NO$: C, 72,45; H, 7,43; N, 9,39
- Encontrado C, 72,22; H, 7,40; N, 9,54





400 889

EJEMPLO 2

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

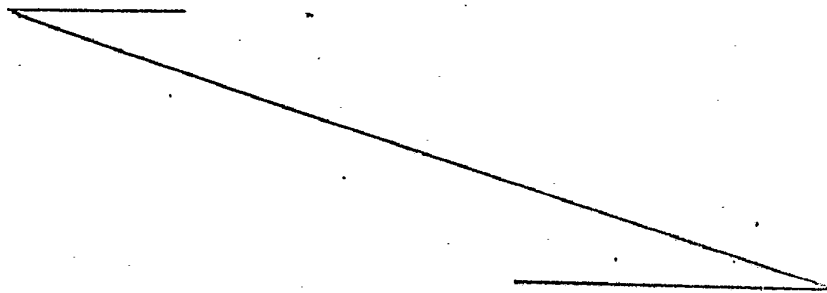
5. Se calienta gradualmente durante 3 horas, a 140°C, una mezcla de 1 g (6,7 mmoles) de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina, 1,15 g (10,9 mmoles) de carbonato sódico anhidro y 1 g (7,3 mmoles) de bromuro de isobutilo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade éter dietílico a la mezcla y se separan por filtración las sales inorgánicas. La solución etérea se lava con ácido clorhídrico diluido, con agua y se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro.
10. El filtrado se concentra y el residuo se destila para obtener 0,6 g (43 %) del compuesto del título que hierve a 90°C/0,1 mm.

15.

EJEMPLO 3

3-(2-hidroxietil)-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina

20. Se disuelven 2,9 g (65,9 mmoles) de óxido de etileno en 20 ml de metanol. A esta solución se añaden 3 g (20,1 mmoles) de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina. La mezcla se refluje durante 1 hora, se





400889

enfria entonces a temperatura ambiente y se concentra hasta sequedad. El residuo se destila para producir 3,8 g (98 %) del compuesto del título el cual hierve a 115°C/0,03 mm.

5. Análisis

Calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$: C, 68,40; H, 7,82; N, 7,24
encontrado C, 68,46; H, 7,93; N, 7,40

EJEMPLO 4

3-[2-(N-metiltiocarbamoiloxi)etil]-1,3,4,5-tetrahydro-
10. 2,3-benzoxazepina

15. A una solución de 0,5 g (2,6 mmoles) de 3-(2-hidroxietil)-1,3,4,5-tetrahydro-2,3-benzoxazepina en 10 ml de benceno anhidro conteniendo 2 gotas de piridina, se añade una solución de 0,21 g (2,85 mmoles) de isotiocianato de metilo en 5 ml de benceno anhidro. Después de refluir durante 12 horas, el disolvente se elimina in vacuo y el residuo se recibe con éter diisopropílico frio. El sólido se recoge y se recristaliza en éter diisopropílico para dar 56 mg (8 %) del compuesto del título; p.f. 134 - 135°C.

20.



400889

EJEMPLO 5

3-(3,4,5-trimetiloxibenzoil)-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-
benzoxazepina

5. A una solución de 2 g (13,4 mmoles) de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina y trietilamina anhidra (1,63 g), 15,8 mmoles, en 60 ml de cloruro de metileno, se añaden, con agitación, a temperatura ambiente, una solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (3,09 g, 13,4 mmoles) en 50 ml de cloruro de metileno.
10. A continuación, la mezcla, lavada con HCl diluido, bicarbonato sódico diluido y con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El residuo se cristaliza en etanol al 80 %. Rendimiento 4,06 g (88 %); p.f. 131 - 132°C.

15.

EJEMPLO 6

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

20. A una solución de 3,4 g (22,8 mmoles) de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina en 20 ml de benceno, se añade una solución de 3,25 g (27,3 mmoles) de isocianato de fenilo en 10 ml de benceno. La mezcla

400889



se refluye y se evapora el disolvente. Rendimiento, 4,35 g (71 %); p.f. 114 - 115°C, recristalizado en etanol.

Análisis

5.

Calculado para : C, 71,61; H, 6,01; N, 10,44
encontrado C, 71,67; H, 6,08; N, 10,60

EJEMPLO 7.

3-metilcarbamil-1,3,4,5-tetrahydro-2,3-benzoxazepina

10.

El compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el indicado en el ejemplo 6 pero empleando isocianato de metilo en lugar de isocianato de fenilo. Rendimiento, 73 %; p.f. 104 - 106°C.

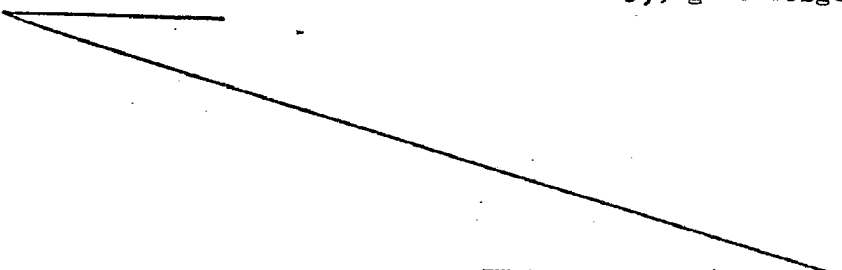
EJEMPLO 8

15.

3-(4-fenil-1-piperazinilcarbonil)-1,3,4,5-tetrahydro-2,3-benzoxazepina

Cloruro de 1,3,4,5-tetrahydro-2,3-benzoxazepina-3-carbonilo

A una solución de 15,9 g de fosgeno





400889

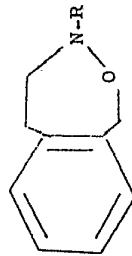
5. en tolueno anhidro, se añade a 0 - 15°C, con agitación, una solución de 19,8 g (0,135 moles) de 1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina en el mismo disolvente. Después de 6 horas, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. La recristalización en etanol proporciona 22,85 g (81,5 %) del compuesto del título.

3-(4-fenil-1-piperazinil-carbonil)-1,3,4,5-tetrahidro-
2,3-benzoxazepina

10. A una solución de 4,22 g (26 mmoles) de N-fenilpiperazina en CH_2Cl_2 , se añaden 4,24 g (20 mmoles) de 3-clorocarbonil-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina y la mezcla se refluxa durante 2 horas. A continuación se enfría y se lava con bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Rendimiento 5,5 g (81,5 %); p.f. 123 - 125°C. Recristalizado en etanol.
- 15.

Análisis

- Calculado para C, 71,20; H, 6,87; N, 12,47
20. encontrado C, 71,22; H, 6,90; N, 12,45



Ejemplo No.	R	Compuestos de partida		p.e.°C/mm Hg ó p.f.°C (disolventes)	Rendimiento %
		A	B		
9	CH ₃	H	HCOOH HCHO	65/0,1	76
10	CH ₂ -CH-CH ₂	H	CH ₂ Br-CH=CH ₂	90/0,1	53
11	CH ₂ CH ₂ OCONH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	NaOCN	129-130 (EtOH-H ₂ O)	39
12	CONH ₂	H	NaOCN	159-160 (EtOH)	59
13	COC ₂ H ₅	H	C1COCH ₂ CH ₃	54-55 (Hexano)	84
14	CON(CH ₃) ₂	H	C1CON(CH ₃) ₂	67-68 (diisopropilo)	71
15	CON(C ₆ H ₅) ₆	H	C1CON(C ₆ H ₅) ₂	128-130 (EtOH)	84,4
16	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	C1CON(C ₂ H ₅) ₂	90-91 (diisopropilo)	75

400009

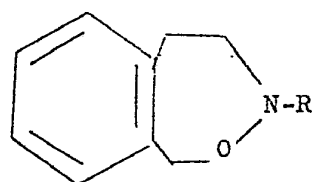
400009



400889

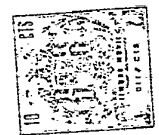
- 14 -

EJEMPLOS 9-26



Ejemplo No.	R	Compuestos de partida	
		A	B
		 X =	
9	CH ₃	H	HCOOH HCHO
10	CH ₂ -CH-CH ₂	H	CH ₂ Br-CH=CH ₂
11	CH ₂ CH ₂ OCONH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	NaOCN
12	CONH ₂	H	NaOCN
13	COC ₂ H ₅	H	C1COCH ₂ CH ₃
14	CON(CH ₃) ₂	H	C1CON(CH ₃) ₂
15	CON(C ₆ H ₅) ₂	H	C1CON(C ₆ H ₅) ₂
16	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	C1CON(C ₂ H ₅) ₂

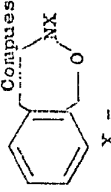
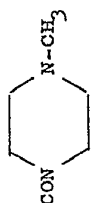
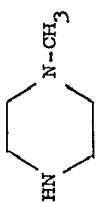

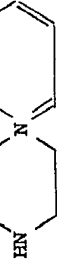
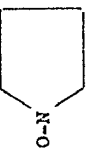
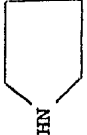
400889

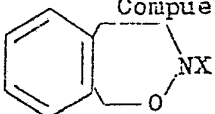
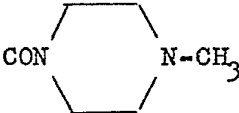
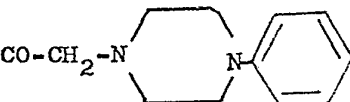
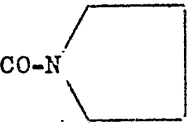


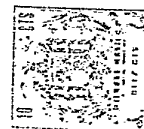
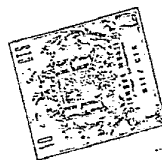
B p.e. °C/mm Hg ó p.f. °C (disolventes)	Rendimiento %
65/0,1	76
90/0,1	53
129-130 (EtOH-H ₂ O)	39
159-160 (EtOH)	59
54-55 (Hexano)	84
67-68 (diisopropilo)	71
128-130 (EtOH)	84,4
90-91 (diisopropilo)	75

400380

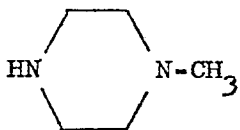

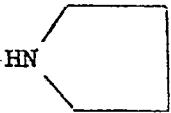
400380

Ejemplo No.	R		Compuestos de partida B	p.e. °C/mm Hg ó p.f. °C (disolventes)	Rendimiento %
17		COCl		180/0.1	72
18	$\text{CONH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$	COCl	$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$	180/0.1	90
19	$\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$	COCl	$\text{NaO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$	155/0.1	60
20	$\text{CO-CH}_2\text{Cl}$	H	$\text{Cl-CH}_2\text{-COCl}$	94-95 (diisopropilo)	72,5
21	$\text{COCH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	COCH_2Cl	$\text{HN(CH}_3)_2$	140/0.1	91
22		COCH_2Cl		144-146 (EtOH)	83,5
23	$\text{CO-CH=C(CH}_3)_2$	H	$\text{ClCO-CH=C(CH}_3)_2$	135/0.1	64,5
24	$\text{CO-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$	COCl	$\text{HN(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$	140/0.03	84
25		COCl		70-72 (hexano)	69

Ejemplo No.	R	Compuestos de partida A  B X =
17		COC1
18	CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	COC1
19	COO-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	COC1
20	CO-CH ₂ C1	H
21	COCH ₂ -N(CH ₃) ₂	COCH ₂ C1
22		COCH ₂ C1
23	CO-CH=C(CH ₃) ₂	H
24	CO-N(CH ₂ CH:CH ₂) ₂	COC1
25		COC1


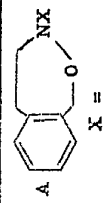
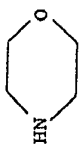


400889

tos de partida B	p.e. °C/mm Hg ó p.f. °C (disolventes)	Rendimiento %
	180/0.1	72
$H_2N-CH_2-N(C_2H_5)_2$	180/0.1	90
$NaO-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	155/0.1	60
$Cl-CH_2-COCl$	94-95 (diisopropilo)	72,5
$HN(CH_3)_2$	140/0.1	91
	144-146 (EtOH)	83,5
$ClCO-CH=C(CH_3)_2$	135/0.1	64,5
$HN(CH_2CH:CH_2)_2$	140/0.03	84
	70-72 (hexano)	69

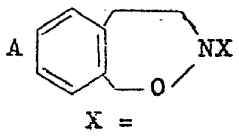
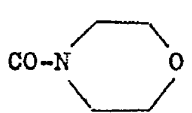
400889

400889

Ejemplo No.	R	Compuestos de partida		P. e. °C/mm Hg ó P. f. °C (disolventes)	Rendimiento
		A	B		
26	 CO-N	 X =	 HN	89-92 (éter diisopropílico)	76

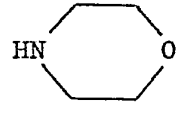
El bromuro de o-bromometil-fenetilo de partida se prepara de acuerdo con J. Colgne y P. Boisse. Soc. Chim. Francia, 1937/1956.

400889

Ejemplo No.	R	Compuestos de parti
		
26		COCl

El bromuro de o-bromometil-fenetilo de partida se prepara de acuerdo con J. Cologne y P. Boisdé. Soc. Chim. Francia, 1337/1956.

400889

e. partida	p. e. °C/mm Hg ó p.f. °C (disolventes)	Rendimiento
B		
	89-92 (éter diisopropílico)	76

400889

- 17 -



N O T A

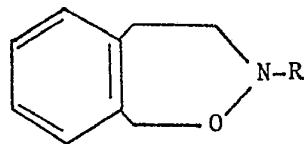
=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente descritas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Italia el 18 de Marzo de 1971, con el N° 21932 A/71, 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 en España por 20 años, sobre "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2,3-BENZOXAZEPINA", caracterizándose por lo siguiente:

10.

15. 1.- Procedimiento para preparar derivados de 2,3-benzoxazepina, de fórmula:



en la que R es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, haloalquilo inferior, alqueno inferior, carbamilo, mono y diarilcarbamilo, mono y dialquenoil(inferior)carbamilo, mono y dialquil(inferior)carbamilo, mono y dialquil(inferior)amino-alquil(inferior)carbamilo, carbo-(mono y dialquil(inferior)amino)-

20.



400889

- 18 -



5. alcoxi(inferior), tiocarbamiloxialquilo inferior, alquil(inferior)tiocarbamiloxi-alquilo inferior, carbamiloxi-alquilo inferior y acilo, en donde el grupo acilo comprende acilo alifático, aromático y heterocíclico, acilo alifático alquilamino-sustituido y acilo alifático sustituido por un anillo heterocíclico; caracterizado porque comprende hacer reaccionar en un disolvent orgánico inerte, bromuro de o-bromometilfenetilo y una sal de metal alcalino de N-hidroxiuretano; e hidrolizar entonces las 3-carbetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2,3-benzoxazepina, la cual se sustituye luego, en el átomo de nitrógeno, con sustituyentes diferentes.

10. 2.- Procedimiento para preparar derivados de 2,3-benzoxazepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina, por una sólo cara.

Madrid,

GRUPPO LEPETIT S.p.A. 20 JUN. 1972

I. GOMEZ ACEBO Y NODET
p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández

