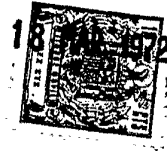


400916

400916



PATENTE DE INVENCION

Lp.453 A

Int. Cl.º: C 07 D

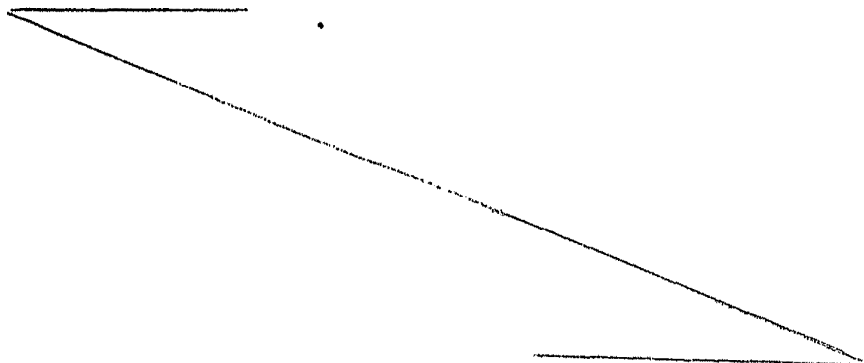
*Memoria Descriptiva*

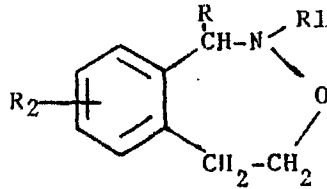
*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE  
BENZOXAZEPINA.

*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-  
benzoxazepina, de fórmula:





I

- en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>1</sub> es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo, hidroxialquilo inferior, carbamiloxi-alquilo inferior, carbamiloxi sustituido-alquilo inferior, acilo, amidino, carbamilo mono o di-carbamilo sustituido; R<sub>2</sub> está en la posición 7 u 8 del anillo de benzoxazepina y representa nitro, amino, acilamino y halógeno. Tal como se emplea en
5. 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 "alquenilo" se emplea para significar radicales alifáticos insaturados que tienen de
10. 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 benzóico y ácido benzóico sustituido por halógeno, nitro, amino o alcoxi, ácidos heterocíclicos tales como ácido 1-piperidinacarboxílico, ácido
15. 4-morfolina carboxílico, ácido 1-pirrolidinacarboxí-
- 20.

400916

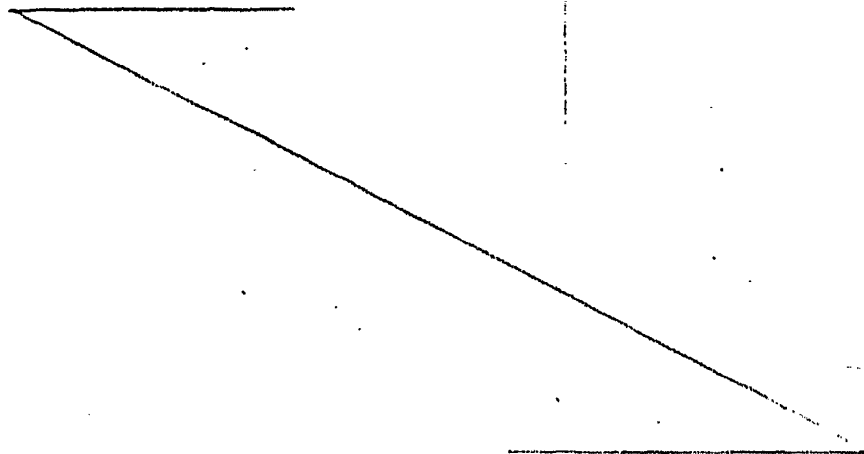
- 3 -

25



5. lico, ácido 4-metil-1-piperazinacarboxílico. Los sustituyentes presentes en la mitad carbamilo se eligen generalmente entre alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno, fenilo y fenilo sustituido por halógeno, nitro o amino.

10. El procedimiento para preparar estos compuesto, comprende la nitración de derivados de 2-acil-3,2-benzoxazepina tal como, por ejemplo 2-acetil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina, la separación de los dos isómeros que tienen el grupo nitro en la posición 7 u 8, la hidrogenación catalítica del grupo nitro de ambas series la sustitución del grupo amino así obtenido con halógeno bajo condiciones de Sandmeyer y la disociación del grupo 15. 2-acilo mediante hidrólisis ácida. Esta última etapa puede efectuarse también sobre los anteriores derivados 7 u 8-nitro obtenido la correspondiente benzoxazepina 3-insustituida. Naturalmente, puede aplicarse también sobre estos compuestos todas aquellas reacciones adecuadas para la introducción de nuevos grupos 20. en la posición 2. En el caso en el que el compuesto final contiene en la posición 7 u 8 un grupo amino y en la posición 2 un radical que es diferente a



400916

- 4 -



acetilo, es preferible realizar la hidrólisis del grupo acetilo en una primera etapa y a continuación introducir el nuevo sustituyente en la posición 2 mediante las reacciones anteriormente mencionadas y por último hidrogenar el grupo nitro.

5.

Los compuestos en donde  $R_1$  es un grupo alquilo o alqueno inferior se obtienen mediante reacción de 7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepinas con halogenuros de alquilo o alqueno inferior o, en el caso en donde  $R_1$  es un grupo metilo, se pueden obtener

10.

también dichos compuestos mediante calentamiento con una mezcla de ácido fórmico y formaldehído. Los compuestos en donde  $R_1$  es acilo se preparan mediante acilación del átomo de nitrógeno en la posición 2 con reactivos conven-

15.

cionales, 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 reacti-

20.

vos capaces de realizar la transformación a los compuestos finales de fórmula I. Por ejemplo, cuando  $R_1$  es carbamiloxialquilo, puede emplearse óxido de alquilo en la primera etapa y a continuación el radical 2-hidroxialquilo puede convertirse en el grupo carbamiloxialquilo mediante tratamiento con una mezcla de

25.

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-insustituído.

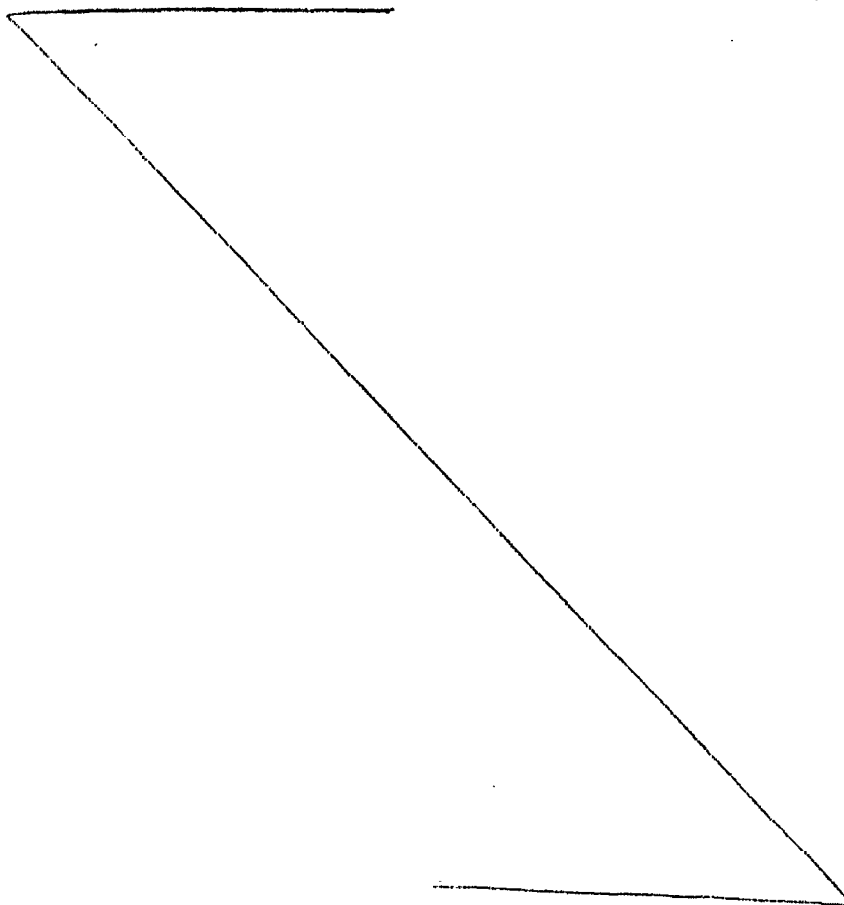
400916

- 5 -



- 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.
- 5.

- Alternativamente, estos compuestos pueden prepararse mediante reacción de un cloruro de 7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina-2-carbonylo 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.
- 10.



400916

- 6 -



- 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.
5. De acuerdo con una versión preferida de la invención, la nitración de los derivados 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-3,2-benzoxazepina, se realiza empleando como agente de nitración una solución de 1 a 1,5 cantidades equimoleculares de nitrato potásico en ácido sulfúrico concentrado a una temperatura comprendida entre -5 y +5°C aproximadamente. La separación de los dos nitroderivados isoméricos se efectúa mediante cristalización fraccionada en éter diisopropílico. La hidrogenación catalítica de los grupos nitro se realiza a temperatura ambiente empleando carbón vegetal paladiado al 5 %. Las otras etapas de reacción se efectúan de acuerdo con los métodos generales que son de sobra conocidos para los expertos en la técnica.
- 10.
- 15.
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 com-
- 25.

12475  
400916

- 7 -



puestos exhiben también un efecto liberador de la ansiedad.

- Para tener cierta idea de la actividad anti-inflamatoria, se ensayan, en operaciones representativas, los compuestos de la invención, 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 relacionado con las propiedades hipnóticas. Las características mio-relajantes 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 representativos de la invención, resultaron ser eficaces sobre los parámetros antes mencionados.

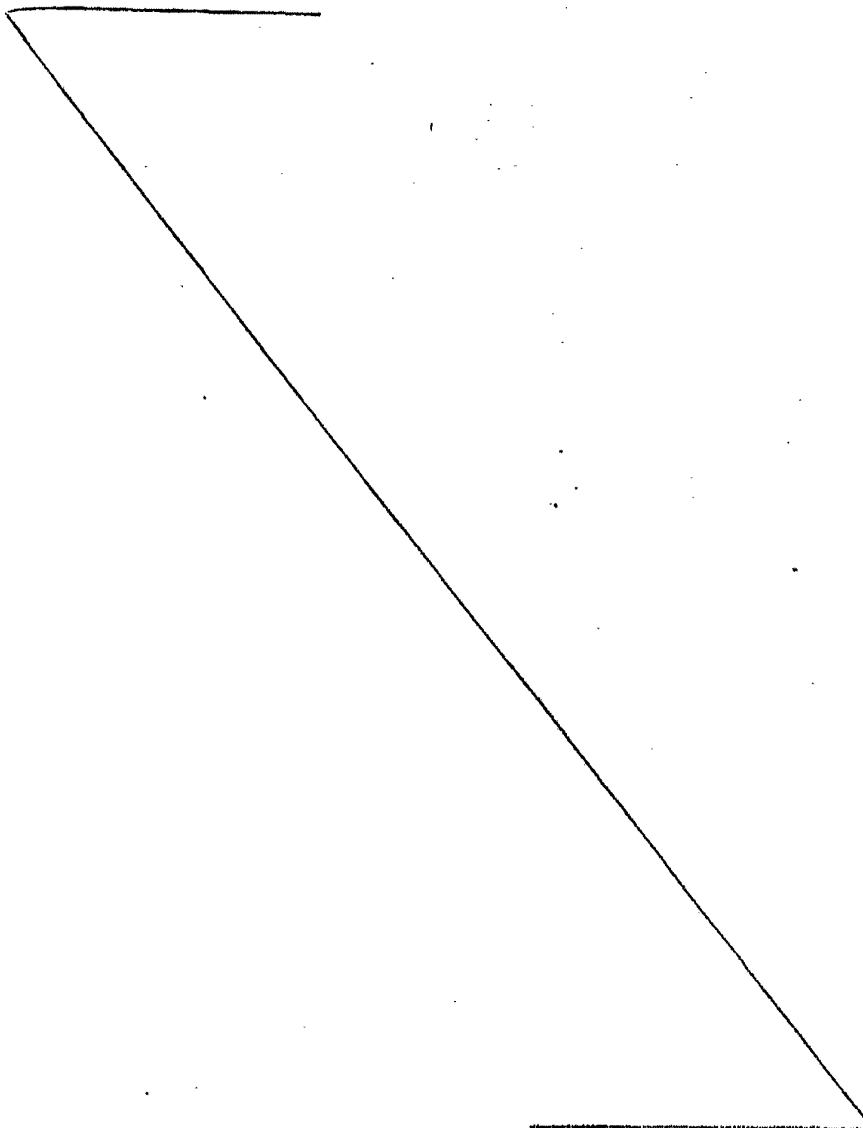
400916



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.

5.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen detalladamente los compuestos ilustrativos de la presente invención, así como el método para su preparación.



400916

- 9 -



EJEMPLO 1

=====

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

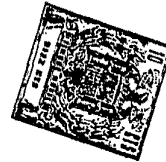
B) 2-acetil-1-metil-8(7)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-  
benzoxazepina.

5.

Se añade a 0°C, una solución de 30,1 g de nitrato potásico en 187 ml de ácido sulfúrico concentrado, a 44 g de 1-metil-2-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina, disuelta en 187 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se deja entonces reposar a temperatura ambiente durante 90 minutos y se vierte luego en 1 kg aproximadamente de hielo triturado, con agitación. Después de la extracción con 3 litros de diclorometano, la solución orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso, se seca sobre sulfato sódico y se evapora entonces a sequedad. El residuo se agita con 1 litro de éter diisopropílico. El sólido insoluble se recoge entonces sobre un filtro y se lava con éter diisopropílico. Después de la cristalización en etanol, se obtienen 37 g de 1-metil-2-acetil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina; p.f. 196 - 197°C.

400916

- 10 -



## Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{14}N_2O_4$  C, 57,59; H, 5,64; N, 11,19  
 encontrado C, 57,25; H, 5,76; N, 11,12

5. El extracto de éter diisopropílico se concentra a 300 ml y se enfria con un baño de hielo. El precipitado formado se recoge sobre el filtro y se cristaliza entonces en éter diisopropílico. Rendimiento 3,5 g de 1-metil-2-acetil-8(7)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina; p.f. 106 - 107°C.

## 10. Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{14}N_2O_4$  C, 57,59; H, 5,64; N, 11,19  
 encontrado C, 57,92; H, 5,81; N, 11,65

EJEMPLO 2  
 =====

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

15. Se calientan en un baño de vapor de agua, durante 4 horas, 15 g de 2-acetil-1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina, con 300 ml de ácido clorhídrico al 20 %. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se recibe en una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extracta con
- 20.

400916

- 11 -



diclorometano y se evapora a sequedad la fase orgánica. El residuo, después de la cristalización, en éter diisopropílico, funde a 82 - 83°C. Rendimiento, 11,6 g.

Análisis:

5. Calculado para  $C_{10}H_{12}N_2O_3$  C, 57,67; H, 5,81; N, 13,45  
encontrado C, 57,80; H, 5,85; N, 13,46

EJEMPLO 3  
=====

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

10. A una solución de 3,12 g de 1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina y 2,02 g de trietilamina en 25 ml de benceno anhidrido, se añaden, gota a gota 3,72 g de cloruro de dietilcarbamil a temperatura ambiente. Después de refluir durante 17 horas, la
15. 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 hasta sequedad, se recrystaliza en etanol. Rendimiento 83 % ; p.f. 157-158°C.
20. 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

400916

- 12 -



EJEMPLO 4

=====

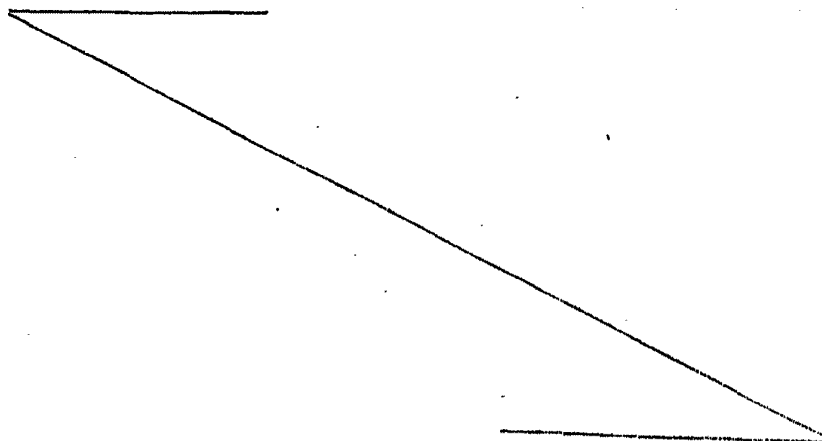
2-carbamil-1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-

benzoxazepina

5. A una suspensión agitada de 1,95 g de cianato sódico en 125 ml de tolueno anhidro, se añaden, gota a gota, a  $-10^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, 0,029 moles de cloruro de hidrógeno en tolueno.
10. Transcurridas 2 horas, se añade una solución de 4,33 g (0,0208 moles) de 1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina en 30 ml de tolueno anhidro y la agitación se continua a  $-10^{\circ}\text{C}$  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
15. agua y se recristaliza con etanol al 80 %. Rendimiento 60 % ; p.f.  $200-202^{\circ}\text{C}$  .

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$	C, 52,60; H, 5,22; N, 16,73
encontrado	C, 52,35; H, 5,28; N, 16,74



400916

- 13 -



EJEMPLO 5

=====

2-acetil-7(8)-amino-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-

benzoxazepina

5. Una solución de 25,2 g de 2-acetil-1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina en 2 litros de etanol, se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica, empleando 2,5 g de carbón vegetal paladiado al 5 %, como catalizador. Transcurridas 3 horas, una vez consumida la cantidad teórica

400916

- 14 -



de hidrógeno, se filtra el catalizador y la solución se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en éter diisopropílico. Rendimiento, 18,95 g; p.f. 116 - 117°C.

**Análisis:**

5. Calculado para  $C_{12}H_{16}N_2O_2$  C, 65,42; H, 7,32; N, 12,72  
 encontrado C, 65,68; H, 7,50; N, 12,51

**EJEMPLOS 6 y 7**

=====

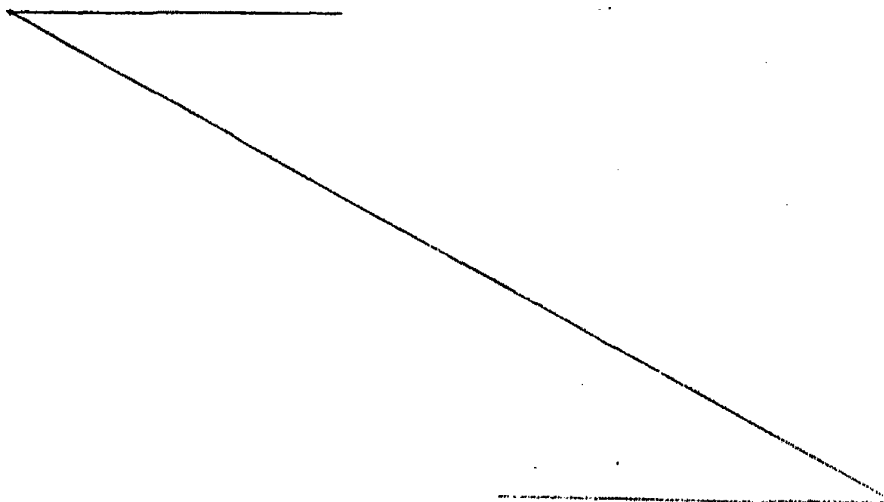
Operando de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5, se preparan los siguientes compuestos:

10.

6.- 7(8)-amino-2-carbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina. Rendimiento, 87 %; p.f. 189 - 190°C (en benceno)

15.

7.- 7(8)-amino-2-difenilcarbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina. Rendimiento, 52 %; p.f. 89 - 90°C;



400916

- 15 -



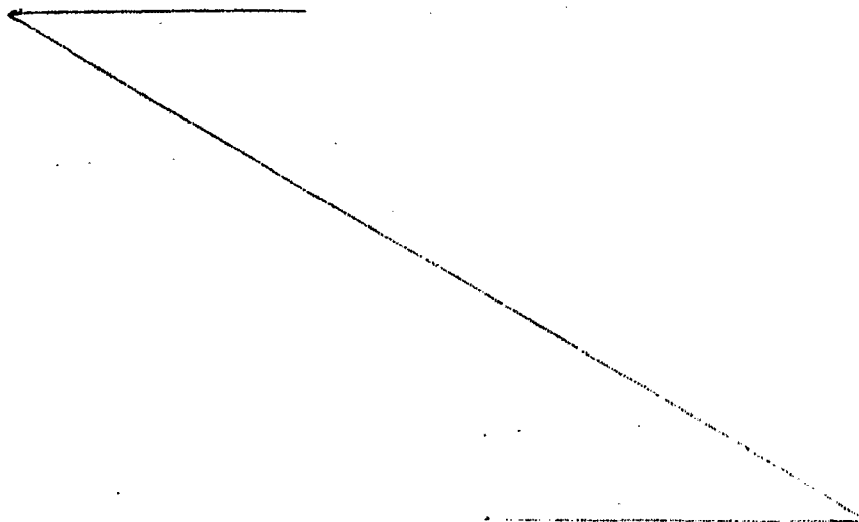
EJEMPLO 8

=====

7(8)-acetamido-2-carbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-  
3,2-benzoxazepina

- Se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de 0,86 ml de cloruro de acetilo en 5 ml de diclorometano, a una solución de 2,66 g de 7(8)-amino-2-carbamil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina y 2,1 ml de trietilamina en 30 ml de diclorometano. Después de reposar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añaden 500 ml de diclorometano a la solución y después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico, la capa orgánica se separa por destilación. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento, 1,4 g; p.f. 205 - 206°C.
- 5.
- 10.

15. Análisis:
- |                                     |                             |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Calculado para $C_{13}H_{17}N_3O_3$ | C, 59,34; H, 6,51; N, 15,94 |
| encontrado                          | C, 59,29; H, 6,67; N, 16,06 |



400916

- 16 -



EJEMPLO 9

=====

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

5. Se disuelven 16,3 g de 2-acetil-7(8)-amino-1-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina en 170 ml de ácido clorhídrico al 15 % y a la solución obtenida se añaden, a 0°C aproximadamente, 5,5 g de nitrito sódico en 55 ml de agua.
10. Se calienta a 90 - 100°C una mezcla de 49,5 g de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  y 12,6 g de cloruro sódico en 158 ml de agua y a continuación se añaden a la solución 6,85 g de hidróxido sódico y 10 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  en 90 ml de agua. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se disuelve en 295 ml de ácido clorhídrico al 15 %.
15. La solución que contiene el compuesto diazónico, se añade entonces, gota a gota, a temperatura ambiente, con agitación, a la solución ácida de  $\text{CuCl}$  preparada como antes se ha descrito. La mezcla obtenida se extrae entonces 3 veces con éter dietílico y
20. las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica secada, después de la evaporación proporciona un residuo sólido que tras la cristalización en éter diisopropílico funde a 89 - 90°C.

400916

- 17 -



Rendimiento, 75 %.

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{14}ClNO_2$

C, 60,14; H, 5,89; N, 5,84; Cl, 14,78

5.

encontrado

C, 60,26; H, 5,98; N, 5,81; Cl, 14,74

EJEMPLO 10

=====

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

10. El compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito para la 1-metil-7(8)-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzoxazepina. Rendimiento, 93 %; p.e. 95°C/0,03 mm de Hg; p.f. 58 - 60°C.

Análisis:

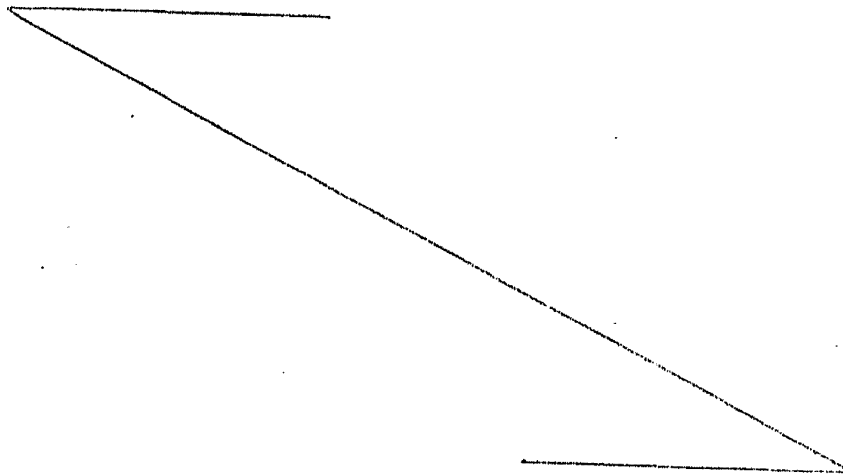
Calculado para  $C_{10}H_{12}ClNO$

15.

C, 60,75; H, 6,12; N, 7,09; Cl, 17,94

encontrado

C, 60,91; H, 6,28; N, 7,18; Cl, 18,05



400916

- 18 -



EJEMPLO 11

=====

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

- Operando según el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se obtiene el compuesto del título en un rendimiento del 50 %. Punto de fusión 160 - 162°C en etanol.
- 5.

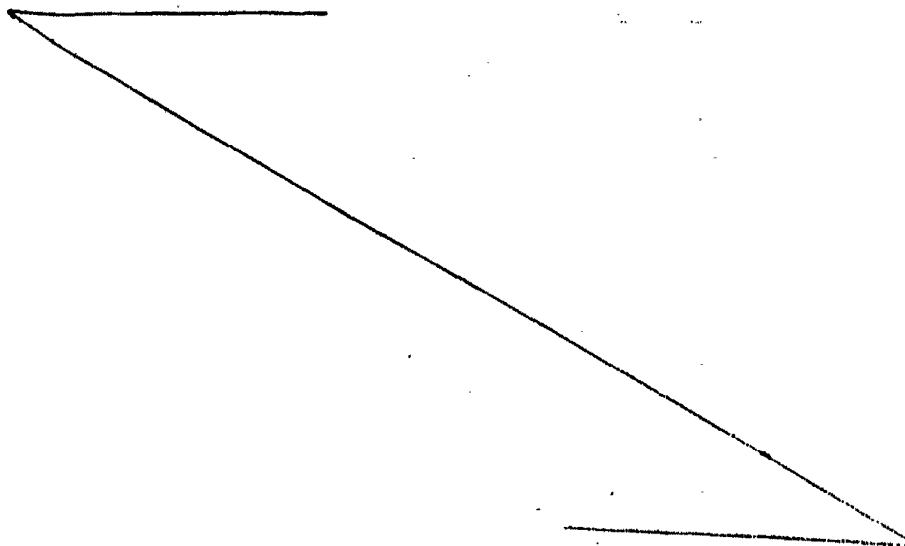
EJEMPLO 12

=====

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

10.

- Este compuesto se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3 empleando 7(8)-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzoxazepina y cloruro de difenilcarbamil como compuestos de partida. P.f. 164 - 166°C en metanol. Rendimiento, 64 %.
- 15.



400916

- 19 -



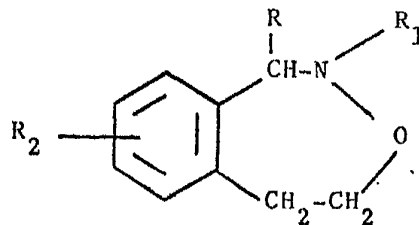
N O T A  
=====

5. 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. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de Patentes presentadas en Italia el 18 de Marzo de 1971 y el 20 de Enero de 1972, con los números 21930 A/71 y 19575 A/72 respectivamente, 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

10. Patente de Invención por 20 años en España, sobre "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOXAZEPINA",

15. caracterizándose por lo siguiente:

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

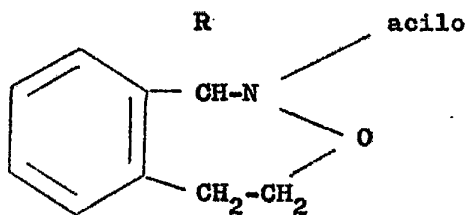


20. en la que R es hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>1</sub> es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno, hidroxi-alquilo inferior, carbamiloxi-alquilo inferior, carbamiloxi-al-

*Bz*



quilo inferior sustituido, acilo, amidino, carbamilo, carbamilo mono ó disustituido; R<sub>2</sub> está en la posición 7 u 8 del anillo benzoxazepina y representa nitro, amina, acilamino y halógeno; caracterizado porque comprende nitrar una benzoxazepina de fórmula general:



en la que acilo representa un radical acilo alifático inferior; separar los dos nitroderivados 7 y 8 isoméricos y, si se desea, dissociar el grupo acilo de la posición 2, mediante hidrólisis ácida, introduciendo un sustituyente R<sub>1</sub> como anteriormente se ha descrito y transformando el grupo nitro en la posición 7 u 8 en amino, acilamino o halógeno.

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

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sóla cara.

Madrid, 18 MAR. 1972

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

L. GÓMEZ ACEBO Y MODOY  
D.º.º. Firmado: F. Hernández Rob

B3