

29 JUL. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

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

(11) NÚMERO	(10) A1
(21) FECHA DE PRESENTACION	
(22) 16.FEB.1978	



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Δ1 466.968 781001 C 07 D 51/304

(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 07 269.1	19-2-77	Rep.Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZOLO-OKAZEPINAS Y DE PIRAZOLO-TIAZEPINAC"

(71) SOLICITANTE (S)	(HOE 77/F 029)
HCECHST AKTIENGESELLSCHAFT	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Rudolf Lettrel, Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Josef Musil y Dr. Ernoold Granzer.

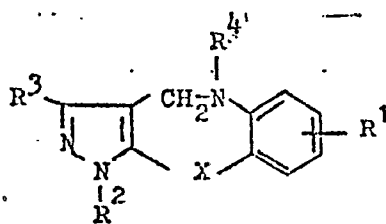
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	(P.- 67.987)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

POOR
QUALITY

La invención se refiere a nuevos compuestos nitrogenados heterocíclicos, que son adecuados como agentes farmacológicos, y a un procedimiento para su preparación. Se refiere en especial a nuevos compuestos de pirazolo-oxazepina y de pirazolo-tiazepina, que poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial propiedades de disminución del ácido úrico (hiperuricémicas), así como propiedades analgésicas y antiflogísticas, propiedades activas frente a la circulación cardiaca y propiedades psicótropas.

Por consiguiente son objeto de la invención pirazolo-oxazepinas y pirazolo-tiazepinas de la formula I

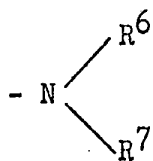


en la que:

X significa un átomo de oxígeno o de azufre,

R¹ significa hidrógeno o uno o varios sustituyentes, iguales o diferentes, que pueden estar unidos a cada una de las posiciones disponibles del radical fenilo; tales sustituyentes son, por ejemplo, alcoholo con 1-4 átomos de carbono, alcoxi con 1-4 átomos de carbono, alcoholmercapto con 1-4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo con 1-4 átomos de carbono, dialcoholamino con 1-4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, o amidino, el grupo -SO₂NH₂ y el grupo -CH₂-COOR', significando R' hidrógeno o un radical alcoholo con 1-5 átomos de carbono,

- 5 R^2 significa un radical alcoholo con 1-4 átomos de carbono, cicloalcoholo con 5-7 átomos de carbono, bencilo o fenilo, pudiendo estar el radical fenilo sustituido con los radicales R^1 ,
- 10 R^3 significa hidrógeno, un radical alcoholo con 1-4 átomos de carbono, cicloalcoholo con 5-7 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que puede estar sustituido con los sustituyentes R^1 ,
- 15 R^4 significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1-4 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo dialcoholamino con 1-4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, un grupo carboxi, un grupo alcóxicarbonilo con 1-4 átomos de carbono, un grupo nitrilo o un grupo imidazolin-2-ilo, o
- 20 un radical imidazolin-2-ilo, o un radical acilo de la fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n R^5$, en que $n = 0, 1, 2$, y en que R^5 puede ser cloro, alcoholoxi con 1-4 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido el grupo alcoholo con un grupo dialcoholamino con 1-4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, pudiendo ser R^5 un grupo amino, hidrazino o hidrazino alcoholado o acilado, significando además R^5 el radical



- 25 en que R^6 y R^7 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con grupos hidroxilo y/o mono- o di-alcoholamino con 1-4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, y pudiendo también formar
- 30

los radicales alcohilo conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 8 miembros, y en el que uno de los átomos de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, y pudiendo estar sustituido el átomo de hidrógeno junto al último con un grupo alcohilo con 1-4 átomos de carbono, que puede estar sustituido con los grupos hidroxilo, etilendioxo o trimetilendioxo o con el grupo fenilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Como sustituyentes preferidos entran en consideración:

Para R¹: hidrógeno, metilo, etilo, cloro, metoxi, metoxi carbonilo, amidino, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ y $-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$;

Para R²: alcohilo con 1-4 átomos de carbono, en especial los grupos metilo o etilo, fenilo, bencilo y ciclohexilo;

Para R³: hidrógeno, alcohilo con 1-4 átomos de carbono, en especial los grupos metilo, etilo o isopropilo, fenilo;

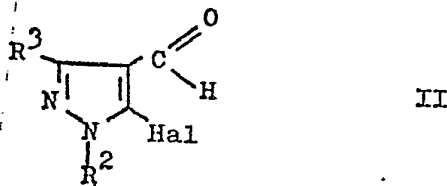
Para R⁴: hidrógeno, carboximetilo, cianometilo, imidazolin-2-il-metilo, imidazolin-2-ilo, grupos alcohilo con 1-4 átomos de carbono, en especial grupos alcohilo con 1 y 3 átomos de carbono, que están sustituidos con grupos dialcoholamino, por ejemplo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo o 3-dietilaminopropilo, radicales acilo de la fórmula $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, con $n = 0, 1, 2$, en la que R^5 es cloro, por ejemplo cloroformilo, cloroacetilo, 3-cloropropionilo o en el caso de que sea $n = 0$, R^5 significa alcohilo

loxi con 1-4 átomos de carbono, que están sustituidos con radicales dialcoholamino, por ejemplo, 2-dietilaminoetiloxicarbonilo, 3-dimetilaminopropiloxicarbonilo, o R⁵ significa hidrazino, por ejemplo, hidrazinocarbonilo, dimetilhidrazinocarbonilo, o radicales hidrazino acilados, por ejemplo octanoílhidrazinocarbonilo; en la que además

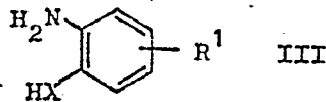
n = 0, 1, 2 y R⁵ significa el radical - N $\begin{matrix} \diagup R^6 \\ \diagdown R^7 \end{matrix}$,

en el que R⁶ y R⁷ son hidrógeno, por ejemplo carbamoilo, o R⁶ es hidrógeno y R⁷ un radical alcoholilo con 1-4 átomos de carbono, que puede estar sustituido con hidroxilo y/o funciones nitrogenadas, por ejemplo, 2-metil-aminoetilcarbonilo, 3-isopropilamino-2-hidroxi-propilaminocarbonilo, o en que R⁶ y R⁷ son radicales alcoholilo con 1-4 átomos de carbono, por ejemplo dimetilaminometilcarbonilo, 2-dimetilaminoetilcarbonilo, o en que R⁶ y R⁷ pueden formar conjuntamente con el nitrógeno un anillo de 5 a 8 miembros, en que uno de los átomos de carbono puede estar reemplazado por oxígeno o nitrógeno, pudiendo estar el hidrógeno del último sustituido con grupos alcoholilo o alcoholilo sustituido, por ejemplo, pirrolidino, piperidino metilo, hexameteniminoetilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, 4-metilpiperazino, 4-metilpiperazinometilo, 4-metil-piperazinoetilo, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazino, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazino metilo o 4-(2-hidroxi-etil)-piperazinoetilcarbonilo.

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que está caracterizado porque un 5-halogeno-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula II

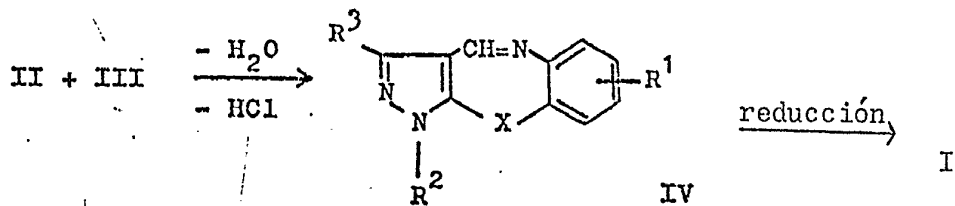


10 en la que Hal representa cloro o bromo, y R² y R³ tienen el significado mencionado para la fórmula I, se hace reaccionar con un orto-aminofenol (X=O) o un orto-aminotiofenol (X=S) de la fórmula III



20 en la que R¹ tiene el significado mencionado para la fórmula I.

25 En el caso de empleo de orto-aminofenoles de la fórmula III (X=O), se forma en tal caso como producto de reacción, el compuesto deshidrogenado de la fórmula IV (X=O), que en una segunda etapa de reacción se transforma en I por reducción. En el caso de empleo de orto-aminotiofenoles III (X=S), por lo general se forma directamente el producto de condensación I.



10

En el modo de procedimiento, los componentes de partida II y III se emplean preferentemente en cantidad equivalente o de hasta 20 por ciento de exceso de un componente. Como disolvente, si éstos se emplean para la reacción, entran en consideración disolventes orgánicos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, dioxano, tetrahidrofurano,

15

1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametiltriámina de ácido fosfórico, 1-metil-2-pirrolidona, alcoholes tales como metanol y etanol, glicoles tales como etilenglicol y propilenglicol, o ácido acético glacial. La reacción se lleva a cabo por lo general a temperaturas entre

20

0 y 180°, de preferencia entre 60 y 120°. Para acelerar la separación de HCl es ventajoso, en especial en el caso del empleo de orto-aminofenoles III (X=O) como componente de partida, una adición de aminas terciarias, tales como

25

triethylamina o piridina, que se emplean en cantidades al menos equivalentes. Los productos de condensación I ó IV pueden ser aislados directamente en forma de los clorhidratos, o en el caso de empleo de aminas terciarias, como bases libres, que después de terminada la reacción pueden ser transformadas en sales por adición de ácido por un ajuste

30

adecuado del valor del pH.

La reducción del enlace de las bases de Schiff en los productos IV con formación de los compuestos I, se realiza con agentes reductores tales como los que están descritos en la bibliografía (F. Möller y R. Schröter, Methoden der organischen Chemie Houben-Weyl, tomo XI/1, páginas 602 y siguientes, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 1957), por ejemplo hidrógeno activado catalíticamente, sodio en presencia de alcoholes, hidruros metálicos, tales como LiAlH_4 o NaBH_4 , empleándose preferentemente boro hidruro de sodio en presencia de metanol.

Los productos I obtenidos según el modo de procedimiento, en los que R^3 significa hidrógeno, se transforman según métodos conocidos de por sí en otros compuestos según la invención. Así, el grupo amino secundario se puede alcoholar, si es necesario después de transformación en un derivado metálico, con agentes de alcoholación YR^8 , en que Y significa cloro o bromo, y R^8 significa un grupo alcoxycarbonilo con 1-4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, o un grupo alcoholilo con 1-4 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo dialcoholamino con 1-4 átomos de carbono en los grupos alcoholilo, con un grupo carboxi, con un grupo alcoxycarbonilo con 1-4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, o con un grupo ciano o imidazolin-2-ilo, o el grupo amino se transforma con formaldehido/cianuro potásico en un compuesto cianometílico (I, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CN}$), que con 1,2-diaminoetano proporciona un compuesto 5-imidazolin-2-il-metílico I. Análogamente, por ejemplo, un compuesto I ($\text{R}^4 = \text{H}$) puede ser transformado con isotiociana

to de benzoílo en una benzoiltiourea, y ésta de modo conocido en un compuesto imidazolin-2-ílico I, siendo R⁴ imidazolin-2-ilo. Análogamente la función amino secundario puede ser acilada, por ejemplo con cloruros de ácidos o anhídridos de ácidos reactivos o con fosgeno. En los compuestos I preparados por reacción con derivados bifuncionales de ácidos, por ejemplo con fosgeno, cloruro de cloroacético o cloruro de ácido β-cloropropiónico, en que R⁴ representa el radical acilo-CO(CH₂)_nCl con n = 0, 1, 2, el cloro se puede hacer reaccionar de modo conocido de por sí con

hidrazina, amoníaco, alcoholes o aminas $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^9 \\ \diagdown \text{R}^{10} \end{array}$, en

las que R⁹ y R¹⁰ tienen los significados de R⁶ y R⁷. Las reacciones citadas se llevan a cabo por métodos normales, por ejemplo en presencia o en ausencia de disolventes, catalizadores o agentes de condensación, y/o atmósferas inertes, así como a temperaturas bajas, ambientes o elevadas.

Los compuestos según la invención se aíslan en forma libre o como sales, en cada caso según las condiciones de reacción utilizadas. Las sales pueden ser transformadas en las bases libres según métodos habituales, por ejemplo con álcalis o con intercambiadores de iones. Las bases libres pueden ser transformadas en sales fisiológicamente compatibles por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos. Tales ácidos son por ejemplo, los ácidos clorhídrico o bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como por ejemplo los ácidos fórmico, acético, propiónico, succíni

co, tartárico, glicólico, láctico, maleico, fumárico, mícico, benzoico, salicílico, cítrico, oxálico, málico, ascórbico, aminosalicílico, nicotínico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, o bencenosulfónico, o resinas sintéticas, que contienen grupos ácidos.

Los compuestos según la invención son compuestos nuevos, que son adecuados como productos químicos intermedios y como agentes farmacológicos. El empleo de determinados compuestos según la invención como productos intermedios para la preparación de otros compuestos según la invención ha sido ya descrito anteriormente. Como agentes farmacológicos, los compuestos según la invención presentan diferentes efectos, por ejemplo actividad analgésica y antiflogística, antidepresiva y sobre la circulación cardiaca, que se manifiesta en especial por una actividad antiarrítmica. Son especialmente valiosas las propiedades de disminución del ácido úrico (hiperuricémicas). Los compuestos según la invención presentan tanto actividad uricosúrica como también uricostática, que en casos particulares está combinada con una actividad diurética, y que por consiguiente es adecuada para la terapia de las hiperuricemias de distintas génesis.

Los productos de reacción de la fórmula IV con X = oxígeno son igualmente nuevos, y presentan una actividad analgésica y antiflogística. Además, sirven como productos intermedios para la preparación de otros compuestos según la invención.

La dosis unitaria para la administración de los compuestos según la invención es de 20 - 300 mg, de preferencia de 50 - 200 mg. Como dosis diaria entran en

-consideración 20 mg - 1 g, de preferencia 100 - 500 mg.

Los nuevos compuestos pueden ser empleados sólo o mezclados con sustancias auxiliares y excipientes fisiológicamente compatibles. Pueden ser administrados por vía oral, parenteral o intravenosa. Para una forma de administración oral, los compuestos activos se mezclan con las sustancias habituales para ello, y por los métodos habituales se llevan a una forma de administración adecuada, tales como tabletas, cápsulas enchufables, suspensiones acuosas, alcohólicas u oleosas, o soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Como excipientes inertes pueden utilizarse, por ejemplo, carbonato de magnesio, lactosa o almidón de maíz, con adición de otras sustancias, tales como por ejemplo estearato de magnesio. En tal caso la preparación se puede realizar como granulado tanto seco como húmedo. Como excipientes o disolventes oleosos entran en consideración en especial aceites vegetales y animales, como por ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

Como disolventes de las correspondientes sales fisiológicamente compatibles de los compuestos activos, para una administración intravenosa, entran en consideración por ejemplo: agua, solución fisiológica de sal común, o alcoholes, como por ejemplo etanol, propanodiol o glicerina, junto con soluciones de azúcares, como por ejemplo soluciones de glucosa o de manita, o también una mezcla de los distintos disolventes citados.

La invención se ilustra más detalladamente, pero no se limita, por los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1:

3-Metil-1-fenil-benzo- \square _b-1H-pirazolo \square _{4,3-f}- \square _{1,4}-
-oxazepina

Una mezcla de 265 g. (1,2 moles) de 5-cloro-3-metil-1-fenil-pirazol-4-aldehído, 157 g (1,44 moles) de orto-aminofenol y 2,4 litros de tolueno se calienta a reflujo con agitación durante 1,5 horas. Después se añaden 216 ml de trietilamina, y se continúa agitando durante 15 horas a 80°C. La solución enfriada se vierte en una mezcla de 2 litros de agua y 2 litros de ácido clorhídrico concentrado, y se agita durante 1 hora. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se lava dos veces con 600 ml de tolueno cada vez. Después la fase acuosa se alcaliniza con lejía de sosa acuosa, precipitando el compuesto del título. Se filtra con succión, se lava con agua hasta neutralidad, se recristaliza en alcohol y se obtienen cristales amarillentos de p.f. 115 - 116°C. Una muestra de la base libre se disuelve en acetona y se mezcla con un ligero exceso de una solución al 20 por ciento de cloruro de hidrógeno en etanol. La sustancia sólida precipitada, que representa el monoclóridato, se filtra con succión, se lava con acetona y se seca, y entonces funde a unos 150°C con descomposición.

Ejemplo 2:

3-Metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo \square _b-1H-pirazolo \square _{4,3-f}-
- \square _{1,4}-oxazepina

A una suspensión de 275 g (1 mol) de 3-metil-1-fenil-benzo(b)-1H-pirazolo- \square _{4,3-f}- \square _{1,4}-oxazepina en 2,5 litros de metanol se le añade gota a gota durante 1 hora, con enfriamiento y agitación, una solución de 130 g de borohidru

ro de sodio en 500 ml de agua. Con un intenso desprendimiento de gas, la temperatura sube a un máximo de 40°. Se continúa agitando durante 1 hora, después se añade 1 litro de agua, y después de 3 horas se filtra con succión el sólido precipitado. Se lava con agua hasta neutralidad y el producto aún húmedo se recristaliza en alcohol. Se obtienen cristales amarillentos de p.f. 116 - 117°C. El clorhidrato funde a unos 160°C con descomposición.

Ejemplo 3:

7-Cloro-3-metil-1-fenil-benzo[*b*]1H-pirazolo[*4,3-f*]-
-[*1,4*]-oxazepina

Una mezcla de 220 g (1 mol) de 5-cloro-3-metil-1-fenil-pirazol-4-aldehído, 145 g (1 mol) de 2-amino-4-cloro-fenol, y 2 litros de tolueno se calienta a reflujo, con agitación en el separador de agua, durante 1 hora. En tal caso pasan 18 ml de agua. Se enfría, se añaden 150 ml (1,1 moles) de trietilamina, y se agita durante 22 horas a 65°. Después la solución rojo-amarilla se introduce con agitación en una mezcla de 1 litro de ácido clorhídrico concentrado y 1,5 litros de agua. El sólido amarillo precipitado se filtra con succión, se lava varias veces con tolueno, y después con hielo/agua, y se seca. Es el monoclóridato del compuesto del título, de p.f. 202 - 204°C (con descomposición).

Por disolución en metanol, adición de lejía de sosa diluida en exceso, y extracción con dicloruro de metileno, se obtiene la base libre como sólido amarillo, P.f. 132 - 133°C (en éter : éter diisopropílico 1 : 1).

Ejemplo 4:

Ejemplo	R ²	R ³	A Clorhidrato P.f. °C	B Clorhidrato P.f. °C
5	CH ₃	C ₆ H ₅	160/con descomposición	185/con descomposición
6	C ₆ H ₅	H	175/con descomposición	195/con descomposición
7	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	168/con descomposición	175/con descomposición
8	C ₆ H ₅ 2 5	C ₆ H ₅ 2 5	173/con descomposición	165/con descomposición
9	C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	143/con descomposición	155/con descomposición

Ejemplo 10:

3-Metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]-1H-pirazol[4,3-*f*]-
-[1,4]-tiazepina

Una mezcla de 220 g (1 mol) de 5-cloro-3-metil-1-fenil-pirazol-4-aldehído, 125 g (1 mol) de orto-amino-tiofenol y 2 litros de tolueno se calienta a ebullición, con agitación, durante 30 minutos. Después de enfriamiento, la papilla cristalina amarilla precipitada se filtra con succión, se lava con tolueno y se seca. Representa el monoclórhidrato del compuesto del título; p.f. 148 - 150°C con descomposición.

La base libre se prepara a partir del clórhidrato, por analogía al ejemplo 3. Cristales amarillos, de p.f. 103 - 104°C después de recristalización en etanol.

Ejemplo 11:

5-[2-(dietilamino)-etil]-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-
-benzo[*b*]-1H-pirazolo-[4,3-*f*]-[1,4]-oxazepina

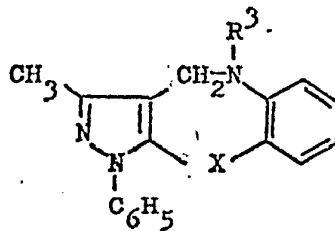
Una mezcla de 21 g (0,075 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]-1H-pirazolo[4,3-*f*]-[1,4]-oxazepina, 7,5 g de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,15 moles) y 150 ml de dioxano, se agita durante 2 horas a 50°. Después se añaden 20 g (0,147 moles) de cloruro de dietil aminoetilo, y se hierve a reflujo durante 20 horas. Después del enfriamiento, la suspensión se introduce lentamente y con agitación en una mezcla de 500 ml de agua, 200 ml de isorpropanol y 500 ml de dicloruro de metileno, se separa la fase orgánica y se lava con agua hasta neutralidad. Después de la eliminación del disolvente queda el compuesto del título, como aceite.

Este se disuelve en 100 ml de isopropanol, a la solución caliente se le añade una solución de 7,6 g de

ácido oxálico en 15 ml de isopropanol, y se mantiene a reflujo durante 5 minutos. Después de adición de 300 ml de acetona se separa una papilla cristalina incolora del oxalato, que se filtra con succión y se lava con acetona. P.f. 168 - 170°C.

Las benzo[*b*]-1H-pirazolo[4,3-*f*]-[1,4]-oxazepinas (X=O) o -tiazepinas (X=S) alcoholadas de la tabla 2 se preparan según el procedimiento del ejemplo 11, a partir de los compuestos no sustituidos (R³=H) y de los correspondientes cloruros de dialcoholaminoalcoholo.

T A B L A 2



15

09028

Ejemplo	X	R ³	P.f. del oxalato °C
12	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	184-187°
13	S	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	212°
14	S	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	203°

Ejemplo 15:

Acido (3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo-
[4,3-*f*]-[1,4]-tiazepin-5-il)-acético

Una mezcla de 44 g (0,15 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-di-
5 hidro-benzo(b)-1H-pirazolo[4,3-*f*]-[1,4]-tiazepina, 9 g
de hidruro de sodio y 400 ml de dioxano se mantiene du-
rante 1 hora a 90°, y luego, después de la adición de 50
g (0,3 moles) de bromoacetato de etilo, se mantiene a re-
flujo durante 12 horas. Se trata como en el ejemplo 11,
10 el residuo resinoso de la fase orgánica, que representa el
éster etílico del compuesto del título, se disuelve des-
pués en 250 ml de etanol, y después de adición de una solu-
ción de 50 g de hidróxido potásico en 150 ml de agua, se
15 agita durante 17 horas a la temperatura ambiente. La so-
lución se neutraliza con ácido clorhídrico diluido, preci-
pitando el ácido libre. Se filtra con succión, se lava
varias veces con agua y con éter, y se seca. P.f. 162 -
184°.

Una muestra del ácido se disuelve en metanol, se
20 mezcla con la cantidad equivalente de sodio disuelto en
metanol, y se concentra. Se separa la sal sódica en for-
ma de cristales amarillo claro, que se filtran con succión
y se lavan con éter. P.f. 200°C/con descomposición.

Ejemplo 16:

25 Ester metílico de ácido 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-ben-
zo[*b*]1H-pirazolo-[4,3-*f*]-[1,4]-tiazepin-5-carboxílico

Una mezcla de 6 g (20 milimoles) de 3-metil-1-fenil-4,5-
-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo[4,3-*f*]-[1,4]-tiazepi-
na, 3,2 ml de piridina y 70 ml de cloroformo se mezcla a
30 0° con una solución de 3,2 ml (30 milimoles) de clorofor-

miato de metilo en 20 ml de cloroforno. Se agita durante 5 horas a 40°, después se lava con ácido clorhídrico diluido y con agua, se elimina el disolvente en vacío, y el residuo de la fase orgánica se recristaliza en alcohol.

5 Se obtienen cristales incoloros de p.f. 173 - 174°C.

Ejemplo 17:

5-Cianometil-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepina

10 A la solución de 29,3 g (0,1 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepina en 90 ml de ácido acético se le añaden 3,3 g (0,11 moles) de paraformaldehido, y la suspensión formada se agita durante 15 minutos. Con agitación y enfriamiento se le añade luego, a 13 - 15°C, una solución de 7,8 g (0,12 moles) de cianuro potásico en 15 ml de agua. Se calienta lentamente

15 a 50°, formándose una solución transparente, y se deja en reposo durante 3 horas a 50°. Después del enfriamiento se añaden 5 ml de solución de formaldehido al 35 por ciento y, gota a gota, 50 ml de agua. Se separa un aceite que se

20 vuelve sólido. Al cabo de 24 horas se filtra con succión el sólido, se lava con agua hasta neutralidad y se recristaliza en alcohol. P.f. 136 - 137°C.

Ejemplo 18:

5-(2-imidazolin-2-il-metil)-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepina

25

Una mezcla de 16,6 g (0,06 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepina 18 g (0,3 moles) de 1,2-diaminoetano y 0,3 ml de sulfuro de carbono se calientan a reflujo durante 1 hora. Se enfría a 80°, se añaden 50 ml de acetato de etilo, la papilla

30

cristalina precipitada se filtra con succión al cabo de 3 horas, y se lava con agua y con acetato de etilo, y se seca. P.f. 183 - 185°C.

El monoclorhidrato se prepara según el ejemplo 1, con ácido clorhídrico etanólico en acetona como disolvente. Cristales incoloros, p.f. 241 - 243°C (con descomposición).

Ejemplo 19:

5-(2-imidazolin-2-il)-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo
[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepina

a) Por adición gota a gota de 13 ml (0,11 moles) de cloruro de benzoílo a la solución de 8,5 g (0,11 moles) de tiocianato amónico en 30 ml de acetona y calentamiento durante 5 minutos a reflujo, se prepara una solución de 0,11 moles de isotiocianato de benzoílo. Después, a la solución caliente a 50° se le añade gota a gota una solución de 29,3 g (0,1 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepina en 50 ml de acetona, y la mezcla se mantiene a reflujo durante 20 minutos más. Se diluye con agua, se extrae con dicloruro de metileno, el extracto se lava con agua, y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se tritura con metanol, se filtra con succión y se seca, y se obtiene la

N-benzoíl-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-
-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepin-5-carbotioamida
 de p.f. 133 - 135°C.

b) 45,7 g (0,1 moles) de la tioamida obtenida por el procedimiento a), 240 ml de lejía de sosa 2N y 100 ml de propilenglicol se calientan a reflujo durante 4 horas,

iniciándose al cabo de 30 minutos la separación de un precipitado cristalino. Se enfría, el sólido se filtra con succión, se lava con agua y se seca, y se obtiene la 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo(b)-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepin-5-carbotioamida, de p.f. 113 - 115^o después de recristalización en etanol.

c) 35,2 g (0,1 mol) del producto obtenido por el procedimiento b) y 28,4 g (0,2 moles) de yoduro de metilo se calientan a reflujo en 200 ml de metanol durante 30 minutos. El disolvente se elimina en vacío, el residuo cristalino se tritura con acetato de etilo, se filtra con succión y se lava con acetato de etilo, y se obtiene cuantitativamente el yodhidrato de éster metílico de ácido 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[^b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepin-5-tiocarboxiimídico de p.f. 224 - 226^oC.

d) 49,4 g (0,1 mol) del yodhidrato obtenido por el procedimiento c) y 30 ml (0,56 moles) de 1,2-diaminoetano se calientan a 130^o. Después de 15 minutos está terminado el desprendimiento de gas, y la solución se solidifica para dar una mezcla parcialmente cristalina. Se mantiene aún durante 15 minutos a 130^o, después se tritura con agua, se filtra con succión y se lava varias veces con agua, y se obtiene cuantitativamente el compuesto del título de p.f. 215 - 216^oC. El monoclórhidrato funde a 310 - 311^oC con descomposición.

Ejemplo 20:

Cloruro de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[^b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin-5-carbonilo

Una suspensión de 55,4 g (0,2 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-

-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepina en 1 litro de acetato de etilo se satura, con agitación a 15^o, con fosgeno, y después se calienta a reflujo durante 15 minutos. El disolvente se elimina en vacío, el residuo cristalino se lava varias veces con agua y una vez con acetato de etilo, y se seca. Punto de fusión 173-174^oC.

5

Ejemplo 21:

Cloruro de 7-cloro-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepin-5-carbonilo

10

De modo análogo al del ejemplo 20, a partir de 31 g (0,1 moles) de 7-cloro-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepina y fosgeno, p.f. 129 - 130^o.

Ejemplo 22:

15

Cloruro de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepin-5-carbonilo

De modo análogo al del ejemplo 20, a partir de 55,2 g (0,2 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepina y fosgeno, P.f. 191 - 192^oC.

20

Ejemplo 23:

5-Cloroacetil-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepina

A una mezcla de 138 g (0,5 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[b]-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-oxazepina, 1,5 litros de tetrahidrofurano y 137 ml de trietilamina se le añaden gota a gota 113 g (1 mol) de cloruro de cloroacetilo. Con ello la temperatura sube a 55^oC. Se continúa agitando durante 1 hora, se vierte en hielo/agua y se extrae con dicloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se

30

concentra por evaporación en vacío, y el residuo se recristaliza en alcohol. Cristales incoloros de p.f. 151 - 152°C.

Ejemplo 24:

5 5-Cloroacetil-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-tiazepina

De modo análogo al del ejemplo 23, a partir de 147 g (0,5 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-tiazepina y cloruro de cloroacetilo. Cristales incoloros, p.f. 214 - 215°C.

10 Ejemplo 25:

5-(3-cloropropionil)-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-oxazepina

15 A una mezcla de 138 g (0,5 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-oxazepina y 1,2 litros de tolueno se le añaden, gota a gota y con agitación, 163 g (1,3 moles) de cloruro de ácido 3-cloro propiónico. Con desprendimiento de gas clorhídrico, la temperatura sube a 60°C. Se calienta a reflujo durante otros 10 minutos, se enfría, se concentra por evaporación
20 en vacío, y el residuo se recristaliza en alcohol. Se obtienen cristales incoloros de p.f. 118 - 119°C.

Ejemplo 26:

25 5-(3-Cloropropionil)-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-tiazepina

De modo análogo al del ejemplo 25, a partir de 147 g (0,5 moles) de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-tiazepina y cloruro de 3-cloropropionilo en tolueno. La solución de reacción se concentra a 200 ml por evaporación en vacío, el precipitado se filtra con succión, se lava con tolueno y se seca. P.f. 175 - 176°C.

Ejemplo 27:

7-cloro-5-(3-cloropropionil)-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-
-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-oxazepina

De modo análogo al del ejemplo 25, a partir de 18,7 g (0,06 moles) de 7-cloro-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-oxazepina y cloruro de 3-cloropropionilo en tolueno. Cristales amarillentos, p.f. 76 - 78°C/ con descomposición (en metanol).

Ejemplo 28:

3-Metil-5-morfolinoacetil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-
-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-oxazepina

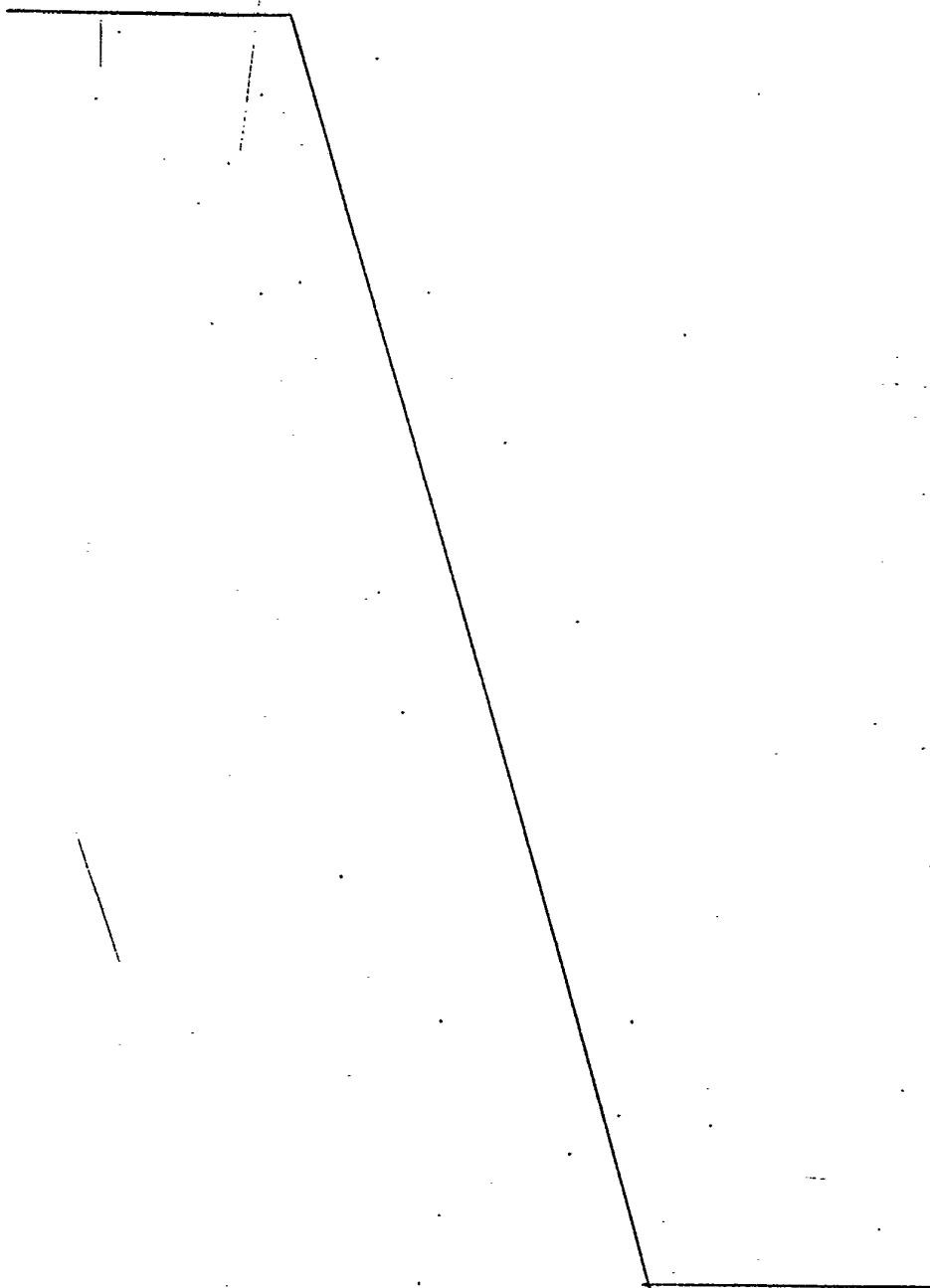
Una mezcla de 17,7 g (0,05 moles) de 5-cloroacetil-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\square b]-1H-pirazolo[\square 4,3-f]-[\square 1,4]-oxazepina, 26 g (0,3 moles) de morfolina y 150 ml de dioxano se calienta a ebullición durante 1,5 horas. La mezcla enfriada se vierte en hielo/agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno, el extracto se lava con agua y se evapora en vacío. El residuo cristalino se recrystaliza en acetato de etilo. P.f. 212°C.

Una muestra se disuelve en acetona, se añade un ligero exceso de una solución al 20 por ciento de cloruro de hidrógeno en etanol, se evapora dos veces con acetona, se filtra con succión y se seca, y se obtiene el mono clorhidrato, que funde por encima de 160°C con descomposición.

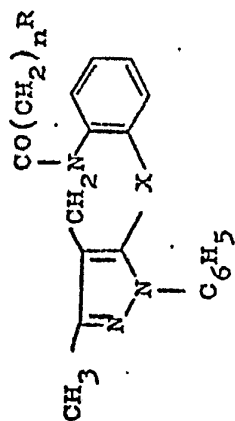
Los compuestos de los ejemplos 29-43 de la tabla 3 se preparan de modo análogo al del ejemplo 28, a partir de los compuestos clorados de los ejemplos 20, 22, 23, 24, 25 y 26 y de las correspondientes bases HR.

Los compuestos dimetilamínicos de los ejemplos


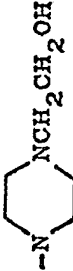



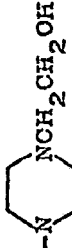
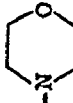

45 - 48 así como los compuestos monometilamínicos (ejemplos 49, 50) se obtienen con un exceso de 10 veces de la base en tetrahidrofurano como disolvente, y por reacción en autoclave durante 12 horas a 60°C.






T A B L A 3



Ejemplo nº	X	n	R	P.f. de la base °C (recristalizada en)	Sal (p.f. °C)
29	0	1		126° (Ciclohexano)	Clorhidrato > 160° (con descomposición)
30	0	1		Resina	Diclorhidrato 208 - 210° (con descomposición)
31	0	1		Resina	Diclorhidrato (con descomposición > 220°C)
32	0	2		70-72° (Hexano)	Clorhidrato (con descomposición > 130°)
33	0	2		139° (Acetato de etilo)	Clorhidrato (con descomposición > 144°)

Ejemplo nº	X	n	R	P.f. de la base °C (recristalizada en)	Sal (p.f. °C)
34	0	2		Resina	Diclorhidrato (con descomposición > 190°)
35	0	2		Resina	Diclorhidrato (con descomposición > 180°)
36	S	1		215° (Acetato de etilo)	Clorhidrato (con descomposición 170 - 172°)
37	S	1		77° (Acetato de etilo)	Clorhidrato (con descomposición > 260°)
38	S	1		106-108° (C ₂ H ₅ CH/H ₂ O)	Diclorhidrato (con descomposición > 210°)
39	S	1		Resina	Diclorhidrato (con descomposición > 200°)
40	S	2		168° (Tolueno)	Clorhidrato (con descomposición > 200°)
41	S	2		163° (Eter diisopropílico)	Clorhidrato (con descomposición > 240°)

Ejemplo n ^o	X	n	R	P.f. de la base °C (recristalizada en)	Sal (p.f. °C)
42	S	2		Resina	Diclorhidrato (con descomposición >170°)
43	S	2		Resina	Diclorhidrato (con descomposición >190°)
44	S	0		Resina	Clorhidrato (con descomposición >160°)
45	O	1	-N(CH ₃) ₂	137-138° (Acetato de etilo)	Clorhidrato (con descomposición >160°)
46	O	2	-N(CH ₃) ₂	127-128° (Ciclohexano)	Clorhidrato (con descomposición 254°)
47	S	1	-N(CH ₃) ₂	120-121° (Acetato de etilo)	Clorhidrato (con descomposición 208°)
48	S	2	-N(CH ₃) ₂	142-143° (Acetato de etilo)	Clorhidrato (con descomposición >160°)
49	S	2	-NHCH ₃	Resina	Clorhidrato (224-226°)
50	O	2	-NHCH ₃	Resina	Clorhidrato (con descomposición >130°)

Ejemplo 51:

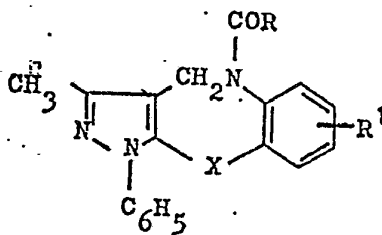
3-Metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo[4,3-*f*]-
-[1,4]-oxazepin-5-carbohidrazida

A la suspensión agitada de 3,4 g (10 milimoles) de cloruro
de 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]1H-pirazolo[4,3-*f*]-[1,4]-
-oxazepincarbonilo en 20 ml de alcohol se le añaden de una
sola vez 3,1 g de hidrazina al 80 por ciento. Con el calen-
tamiento a 40° se forma una solución transparente, de la
que se separa al cabo de breve tiempo un precipitado. Se
añaden 20 ml de agua, se filtra con succión, se lava con
alcohol y se seca. P.f. 144 - 146°C.

Los compuestos de los ejemplos de la tabla 4
se preparan de modo análogo al del ejemplo 51, a partir
de los cloruros de 5-clorocarbonilo (ejemplos 20, 21, 22)
y amoníaco, hidrazina o N,N-dimetilhidrazina respectiva-
mente.

Los compuestos N-octanoílicos, ejemplos 56 y 57,
se preparan por reacción de las hidrazidas con cloruro del
ácido caprílico en cloroformo/piridina.

T A B L A 4



Ejemplo	X	R ¹	R	P.f. °C
52	S	H	-NH ₂	238°
53	S	H	-NHNH ₂	158-159°
54	O	H	-NHN(CH ₃) ₂	174-175° Clorhidrato (168-170°)
55	O	7-Cl	-NHNH ₂	203-204°
56	S	H	-NHNHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	92-94°
57	O	7-Cl	-NHNHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	183-184°

Ejemplo 58:

5-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propilaminocarbonil)-3-metil-
-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-
-tiazepina

5 Una mezcla de 7,1 g (20 milimoles) de cloruro de 3-metil-1-
 -fenil-4,5-dihidro-benzo(b)-1H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-
 -tiazepin-5-carbonilo, 3,3 g (25 milimoles) de 3-isopropil-
 amino-2-hidroxi-propilamina, 5,5 ml (40 milimoles) de
 trietilamina y 50 ml de dioxano se agita durante 1 hora a
 10 90°. La mezcla se trata con agua y dicloruro de metileno,
 el extracto orgánico se lava con agua hasta neutralidad,
 y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se
 disuelve en acetona, y se añade un exceso de cloruro de
 hidrógeno en etanol. El precipitado formado se filtra
 15 con succión, se lava con acetona y se seca. Este monoclorki
 drato del compuesto del título funde a 234 - 235°C.

Ejemplo 59:

Ester 2-dietilaminoetílico de ácido 3-metil-1-fenil-4,5-
-dihidro-benzo[*b*]H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepin-
-5-carboxílico

20 A la solución de 8,8 g (75 milimoles) de 2-dietilaminoeta
 nol en 50 ml de dioxano se le añaden en porciones 1,8 g de
 hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral). Al
 término del desprendimiento de gas se añaden en porciones
 25 8,9 g (25 milimoles) de cloruro de 3-metil-1-fenil-4,5-
 dihidro-benzo[*b*]H-pirazolo[4,3-f]-[1,4]-tiazepin-
 -5-carbonilo, y se continúa agitando durante 18 horas a
 la temperatura ambiente. La mezcla se vierte en hielo/agua,
 se extrae tres veces con dicloruro de metileno, y la fase
 orgánica se lava con agua hasta neutralidad. Después de
 30

eliminación del disolvente en vacío queda un residuo oleoso, que se disuelve en éter. Después de adición de un exceso de cloruro de hidrógeno en etanol precipita un sólido, que se filtra con succión y se lava con éter. Después del secado, el clorhidrato del compuesto del título funde por encima de 150°C con descomposición.

Ejemplo 60:

8-Cloro-3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[*b*]-(1H-pirazolo)-[*4,3-f*]-[*1,4*]-oxazepin-7-il-sulfonamida

Una mezcla de 3,62 g (16 milimoles) de 3-amino-4-hidroxi-6-cloro-benceno-sulfonamida y 5,5 g (25 milimoles) de 5-cloro-3-metil-1-fenil-pirazolo-4-aldehído en 70 ml de etanol se hierve a reflujo durante 20 horas. Acto seguido se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente, el precipitado de color amarillo se filtra con succión, se lava con etanol y se seca.

El producto se suspende en una mezcla de 70 ml de metanol y 30 ml de agua, y con agitación y enfriamiento, se le añade gota a gota una solución de 4 g de borohidruro de sodio en 20 ml de agua, de modo que la temperatura no sobrepase de +5°C. A continuación se continúa agitando durante 1/2 hora a 20°C, se añaden 30 g de hielo, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua hasta neutralidad y se seca.

Se obtiene el compuesto del título, en forma de cristales incoloros de p.f. 246 - 247°C.

Ejemplo 61:

Acido 3-metil-1-fenil-benzo[*b*](1H-pirazolo)[*4,3-f*]-[*1,4*]-oxazepin-7-il-acético

Una mezcla de 18,4 g (0,1 mol) de ácido 3-amino-4-hidroxi-

-fenilacético y 26,4 g (0,12 moles) de 5-cloro-3-metil-1-
 -fenil-pirazol-4-aldehído en 300 ml de tolueno se calienta
 durante 3 horas en el separador de agua. Acto seguido se
 enfría a 90°C, se añaden 30 ml de trietilamina, y se agita
 durante 24 horas a 90°C. Después del enfriamiento se eli-
 mina el disolvente en vacío, el residuo se digiere con
 etanol frío, el precipitado no disuelto coloreado de ama-
 rillo se filtra con succión, se lava con etanol y se seca.
 Se disuelve en 100 ml de lejía de sosa 2n, para la elimi-
 nación de impurezas neutras se extrae dos veces con 50 ml
 de dicloruro de metileno cada vez, y la fase acuosa se
 ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico 2n. El precipitado
 separado se filtra con succión, se lava con agua y se se-
 ca. El punto de fusión del compuesto del título, de color
 amarillo claro, es de 203 - 204°C.

Ejemplo 62:

Acido 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo[\bar{b}] (1H-pirazolo)-
 [4,3-f]-[1,4]-oxazepin-7-il-acético

A una suspensión de 13,3 g (0,05 moles) de ácido 3-metil-
 -1-fenil-benzo[\bar{b}] (1H-pirazolo)[4,3-f]-[1,4]-oxazepin-7-il-
 -acético en 100 ml de metanol y 30 ml de agua se le añade
 gota a gota, con agitación y enfriamiento, una solución de
 8 g de borohidruro de sodio en 50 ml de agua, de modo que
 la temperatura no sobrepase de +15°C. Se continúa agitan-
 do durante 1 hora a 15°C, se añaden 300 ml de agua, y la
 solución se extrae dos veces con 100 ml de dicloruro de
 metileno cada vez. El producto que queda en la fase acuo-
 sa alcalina se precipita seguidamente, en forma de crista-
 les incoloros, por adición de ácido clorhídrico 2n hasta
 pH 4. Se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

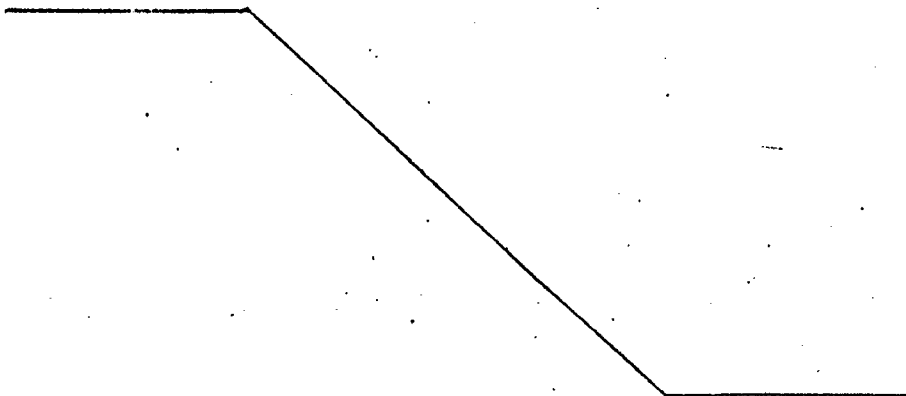
El punto de fusión es de 168-169°C.

Ejemplo 63:

Ester metílico de ácido 3-metil-1-fenil-4,5-dihidro-benzo
[b](1H-pirazolo)-[4,3-f]-[1,4]-oxazepin-7-il-acéti-
co

5
0,92 g (5 milimoles) de éster metílico de ácido 3-amino-
-4-hidroxi-fenil-acético y 1,15 g (5,2 milimoles) de
5-cloro-3-metil-1-fenil-pirazol-4-aldehído en 15 ml de
10 tolueno se hierven durante 3 horas en el separador de
agua, y seguidamente, después de adición de 1,4 ml de
triethylamina, se agitan durante 20 horas a 80°C.

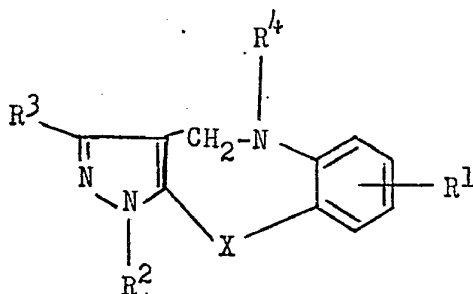
15 El disolvente se elimina en vacío, el re-
siduo, que contiene el producto primario de condensación
de la fórmula IX, se disuelve en 30 ml de metanol, y con
agitación y enfriamiento a 10-15°C, se le añaden en por-
ciones 25 g de borohidruro de sodio. Después de 1 hora
se añaden 100 ml de hielo/agua, y la solución se extrae
tres veces con 50 ml de dicloruro de metileno cada vez.
20 Después de la eliminación del disolvente queda un residuo
cristalino, que se recristaliza en 10 ml de etanol. El
compuesto del título se obtiene en forma de cristales in-
coloros de punto de fusión 128°C.



- REIVINDICACIONES -

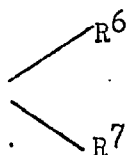
5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de pirazolo-oxazepinas y de pirazolo-tiazepinas de la fórmula



15 en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, R¹ significa hidrógeno o uno o varios grupos, iguales o diferentes, alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, alcoxi con 20 1 - 4 átomos de carbono, alcohilmercapto con 1 - 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, dialcohilamino con 1 - 4 átomos de carbono en los 25 grupos alcohilo, amidino, el grupo -SO₂NH₂ y el grupo -CH₂-COOR', significando R' hidrógeno o un radical alcohilo con 1 - 5 átomos de carbono, que pueden estar unidos a cada una de las posiciones disponibles del radical fenilo; R² significa un radical alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, cicloalcohilo con 5 - 7 átomos de carbono, bencilo. o

fenilo, pudiendo estar sustituido el radical fenilo con los sustituyentes R^1 ; R^3 significa hidrógeno, un radical alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, cicloalcoholo con 5 - 7 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que puede estar sustituido con los sustituyentes R^1 ; R^4 significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido con un grupo dialcoholo amino con 1 - 4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, con un grupo carboxi o alcóxicarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, con un grupo nitrilo o con un grupo imidazolin-2-ilo, o un radical imidazolin-2-ilo, o un radical acilo de la fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n R^5$, en la que es $n = 0, 1, 2$, y R^5 puede ser cloro, alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido el grupo alcoholo con un grupo dialcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, y en la que si $n = 0$, R^5 puede ser un grupo amino o hidrazino, o un grupo hidrazino alquilado o acilado, y en la que además R^5 puede

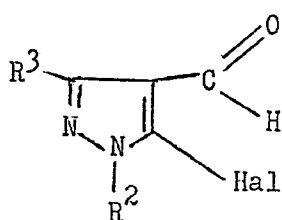
significar el radical - N , en el que R^6 y R^7

son iguales o diferentes, y representan hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con grupos hidroxil y/o mono- o di-alcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, y pudiendo también formar los radicales alcoholo conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 8 miembros, y en el que uno de los átomos de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo estar sustituido el átomo de hidrógeno junto al úl-

30

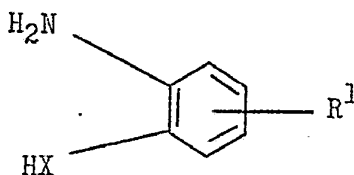
16068

timo con un grupo alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono,
 que puede estar sustituido con los grupos hidroxí, etilen
 dioxi o trimetilendioxi, o con el grupo fenilo, así como
 sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado por-
 que (a) un 5-halógeno-pirazol-4-carbaldehído de la fórmu-
 la II

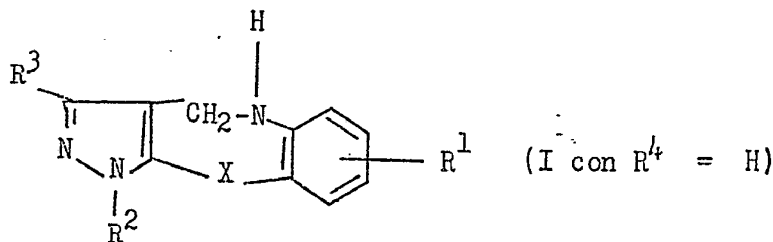


II

en la que Hal significa cloro o bromo, y R^2 y R^3 tienen
 los significados mencionados para la fórmula I, se hace
 reaccionar con un orto-aminofenol ($X = O$) o con un orto-
 -amino-tiofenol ($X = S$) de la fórmula III

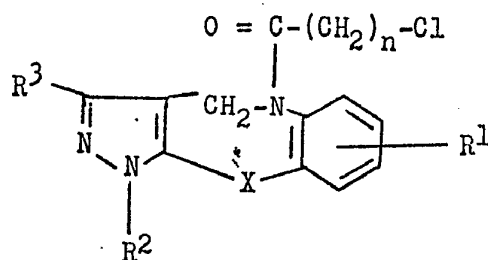


en la que R^1 tiene el significado mencionado para la fórmu-
 la I, y (b) eventualmente el producto de la reacción se re-
 duce para formar el compuesto

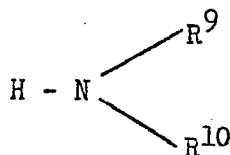


y (C₁) este compuesto se hace reaccionar eventualmente con

un compuesto de la fórmula YR^8 , en la que Y representa cloro o bromo, y R^8 significa un grupo alcoxi-carbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi o un grupo alcoholilo con 1 - 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo dialcoholilamino con 1 - 4 átomos de carbono en los grupos alcoholilo, con un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, un grupo ciano o un grupo imidazolin-2-ilo, o (C₂) se transforma con formaldehído/cianuro potásico en un compuesto cianometílico, y después, con 1,2-diaminoetano, se prepara un compuesto 5-imidazolin-2-il-metílico I, o (C₃) con isotiocianato de benzoílo se prepara una benzotiourea, que se transforma de modo conocido en un compuesto imidazolin-2-ílico I, o (C₄) se hace reaccionar con cloruros de ácidos, anhídridos de ácidos o fosgeno, obteniéndose con derivados de ácido bifuncionales compuestos de la estructura V



con $n = 0, 1$ ó 2 , que se hacen reaccionar con amoníaco, hidrazina, alcoholes o aminas



en la que R^9 y R^{10} tienen el significado de R^6 y R^7 .

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
PIRAZOLO-OXAZEPINAS Y DE PIRAZOLO-TIAZEPINAS.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03.JUL.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Fidei.

