



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 16.03.1972 (P, 154108)

Pierwszeństwo: 18.03.1971 Włochy

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976

MKP C07d 87/54

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D  
265/02

CZYTELNIA

Urząd Patentowy  
Państwa Polskiego

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Gruppo Lepetit S.p.A., Mediolan (Włochy)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzoksazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzoksazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik alkenylový, niższy rodnik hydroksyalkilowy, ewentualnie podstawiony niższy rodnik karbamyluksyalkilowy, grupę acetylową, grupę amidynową oraz grupę karbamylową ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma podstawnikami.

Określenie „niższy rodnik alkilowy” i „niższy rodnik hydroksyalkilowy” oznaczają rodnik zawierający 1—4 atomów węgla, a określenie „rodnik alkenylový” oznacza nienasycony rodnik alifatyczny zawierający 3—5 atomów węgla. „Grupa acylowa” oznacza grupę acylową pochodzącą z kwasu alifatycznego, ewentualnie zawierającą nienasycone wiązania podwójne, z kwasu aromatycznego, a zwłaszcza z kwasu benzoesowego ewentualnie podstawionego atomem chlorowca, grupą nitrową, grupą aminową lub grupą alkoksylową, i z kwasu heterocyklicznego, takiego jak kwas piperidynokarboksylowy-1, kwas morfolinokarboksylowy-4, kwas pirolidynokarboksylowy-1 i kwas 4-metylopiperazynokarboksylowy-1. Podstawnikiem w grupie karbamylowej może być niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik hydroksyalkilowy, rodnik alkenylový oraz rodnik fenylový, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, grupą nitrową lub grupą aminową.

2

W sposobie według wynalazku w celu otrzymania podstawionego siedmioczłonowego pierścienia skondensowanego z pierścieniem benzoesowym poddaje się cyklizacji dwupodstawioną do atomu azotu i tlenu pochodną hydroksyloaminy o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie podane powyżej, a R<sub>2</sub> oznacza rodnik alkilowy lub rodnik aryloalkilowy. Odpowiednie 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny o ogólnym wzorze 3, wytwarzają się według reakcji przedstawionej na schemacie. W celu zamknięcia pierścienia związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się działaniu mocnej zasady, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w niskocząsteczkowym alkanolu.

Wyjściowe pochodne hydroksyloaminy otrzymuje się w wyniku reakcji soli metalu alkalicznego hydroksyuretanów z halogenkiem 2-fenyloetylu, zawierającym w pozycji orto odpowiednie podstawniki, które można łatwo przeprowadzić w niższe rodniki 1-chlorowcoalkilowe. Na przykład, jeżeli pożądanym jest związek o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru stosuje się bromek 2-(o-acetoksymetylofenylo)etylu otrzymany na drodze uwodornienia o-(2-bromoetylo)benzaldehydu. Otrzymaną o-(o-acetoksymetylofenylo)etylo-N-(karboetoksy)hydroksyloaminę przeprowadza się z kolei w odpowiednią pochodną hydroksymetylową na drodze rozpadu hydrolitycznego, wskutek traktowania jej wodorotlenkiem metalu alkalicznego.

Otrzymaną pochodną hydroksymetylową poddaje się działaniu chlorowodoru otrzymując żądany związek o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru.

W niektórych przypadkach nie jest konieczne zablokowanie grupy 1-hydroksyalkilowej znajdującej się w pozycji orto halogenku 2-feniloetylu drogą acylowania. Ewentualnie w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, kondensuje się bezpośrednio sól metalu alkalicznego hydroksyuretanu z halogenkiem o-(1-hydroksyalkilo)feniloetylu uzyskując związek o ogólnym wzorze 4, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, a R<sub>2</sub> oznacza rodnik alkilowy lub rodnik aryloalkilowy. Związek ten z kolei łatwo przeprowadza się w związek o ogólnym wzorze 2.

Przez hydrolityczny rozpad można usunąć podstawnik karboalkoksyloxy z 2-karboalkoksy-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzo-ksazepiny otrzymując niepodstawioną w pozycji 2,3,2-benzoksazepinę, którą z kolei przeprowadza na drodze prostych reakcji chemicznych, w różne pochodne o ogólnym wzorze 1. Tak więc związki o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik alkenyloxy, otrzymuje się w wyniku reakcji 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny z niskocząsteczkowym halogenkiem alkilu lub alkenylu lub też, w przypadku gdy R<sub>1</sub> oznacza rodnik metylowy, ogrzewając ją z mieszaniną kwasu mrówkowego i formaldehydu.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza grupę acylową, otrzymuje się przez acylowanie atomu azotu znajdującego się w pozycji 2 znanymi środkami, takimi jak halogenki acylowe, w obecności zasady zawierającej trzeciorzędowy atom azotu lub w obecności bezwodnika kwasu karboksyloxy. Atom azotu znajdujący się w siedmio-członowym pierścieniu można również poddać reakcji z innymi reagentami umożliwiającymi otrzymanie związku, który można było łatwo przeprowadzić w związek o ogólnym wzorze 1. Na przykład, jeżeli R<sub>1</sub> oznacza rodnik karbamylowy, to w pierwszym etapie stosuje się tlenek alkilenu, a podstawiony rodnik 2-hydroksyalkilowy można następnie przeprowadzić w rodnik karbamylowy traktując półprodukt mieszaniną cyjanianu sodowego i chlorowodoru w odpowiednim rozpuszczalniku. Ten ostatni sposób można wykorzystać przy otrzymywaniu 2-karbamyl-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny wychodząc ze związków niepodstawionych w pozycji 2.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza dwupodstawioną grupę karbamylową, korzystnie wytwarza się poddając reakcji odpowiednio dwupodstawiony halogenek karbamylu z 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiną w obecności silnych zasad organicznych. Związki takie można również otrzymywać w wyniku reakcji wybranego chloru 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepinokarbonylu-2 z wybraną aminą.

Jeżeli jako aminę zastosuje się związek heterocykliczny zawierający atom azotu, taki jak morfolina lub piperdyna, wówczas otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza

heterocykliczną grupę acylową. Do wprowadzenia w pozycję 2 odpowiednich podstawników, stosować można również inne znane reagenty, takie jak cyjanamid, przy wprowadzeniu grupy amidynowej i formaldehyd, przy wprowadzaniu grupy hydroksymetylowej.

Korzystny sposób zamykania pierścienia w celu otrzymania związku o wzorze 3 polega na wkraplaniu, w temperaturze pokojowej, alkenolowego roztworu zawierającego równomolowe ilości wodorotlenku metalu alkalicznego do alkoholowego roztworu pochodnej hydroksyloaminy o ogólnym wzorze 2. Całość miesza się w ciągu, korzystnie 2—4 godzin. W czasie reakcji wydziela się chlorowodor, który wiązany jest w sól metalu alkalicznego przez wodorotlenek metalu alkalicznego.

Po zakończeniu mieszaninę pozostawia się na kilka godzin w temperaturze pokojowej, a następnie zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z eterem etylowym i odsadza nierozpuszczalne substancje nieorganiczne. Otrzymaną przesącz zatęża się i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem odrzucając, w przypadku, gdy R oznacza niższy rodnik alkilowy, pierwszą frakcję, która może zawierać zanieczyszczenia, takie jak pochodne (2-feniloetylo)-hydroksyloaminy podstawione rodnikiem winylowym. Pozostałość po destylacji może zawierać zanieczyszczenia pochodzące z cyklizacji wewnątrzcząsteczkowej.

W celu otrzymania związku zawierającego podstawnik w pierścieniu aromatycznym, do syntezy stosuje się związki o wzorze 2, w którym R<sub>2</sub> oznacza odpowiedni podstawnik, taki jak atom chloru, grupa nitrowa lub grupa acyloaminowa.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają właściwości przeciwwzapalne i oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy. Aktywność tych związków w stosunku do ośrodkowego układu nerwowego polega zasadniczo na działaniu nasennym, uspokajającym i relaksującym. W niektórych przypadkach związki te działają również jako środki przeciwlękowe. Oddziaływanie przeciwwzapalne powyższych związków badano na szczurach. Związki otrzymywane sposobami opisanymi w przykładach VII, XI, XV, XVI i XXIV podawano szczurom doustnie w ilości 100 mg/kg podając równocześnie karagen wywołujący obrzęki. Podawana dawka stanowiła od około 1/10 do około 1/5 wartości LD<sub>50</sub>.

Stwierdzono, że obrzęki spowodowane podaniem karagenu zmalały od około 25 do około 30%. Zmniejszenie ruchliwości spontanicznej u myszy po podaniu badanych związków dootrzewnowo było miarą działania uspokajającego związków. Natomiast uszkodzenie sprawności ruchowej i odruchów postawy wiązane z właściwościami nasennymi badanych związków. Zdolność relaksującą oceniano na podstawie badania napięcia mięśniowego, a właściwości przeciwlękowe — na podstawie odruchowo-warunkowej reakcji unikania II stopnia. Na podstawie tych badań stwierdzono, że skuteczne dawki związków otrzymanych sposobami opisanymi w przykładach, VI, IX, XII, XVI wynoszą około 10—100 mg/kg przy podawaniu dootrzewnowym.

Oprócz korzystnych właściwości biologicznych

związki otrzymywane sposobem według wynalazku charakteryzują się niską toksycznością. Stwierdzono, że LD<sub>50</sub> dla myszy wynosi ponad 500 mg/kg przy podawaniu dcostrzewnowym. Poniżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 90 g (0,3 mola) 0-(2)-o-bromometylofenylo(etylo)-N-karboetoksyhydroksylaminy w 2800 ml etanolu dodaje się mieszając w pokojowej temperaturze, roztwór 19,8 g 85% wodorotlenku potasowego (0,3 mola) w 800 ml etanolu i miesza w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza się z eterem etylowym i odsacza sole nieorganiczne. Przesącz zateża się i pozostałość destyluje zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 140—145°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg. Otrzymuje się 53,4 g 2-karboetoksy-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny. Wydajność reakcji wynosi 82%.

Dla wzoru C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>:

obliczono: C-65,14; H-6,83; N-6,33

znaleziono: C-64,89; H-6,46; N-6,50

Przykład II. Do roztworu 49,4 g (0,22 mola) 2-karboetoksy-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny w 300 ml etanolu dodaje się mieszając, roztwór 22,5 g (0,34 mola) wodorotlenku potasowego w 30 ml wody, całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin i usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z eterem etylowym, przemywa wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika i rekrytalizacji pozostałości z eteru izopropylowego otrzymuje się 28,8 g 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny o temperaturze topnienia 87—88°C. Wydajność reakcji wynosi 86,8%. Chlorowodorek otrzymanego produktu, który uzyskuje się przepuszczając chlorowódor przez roztwór w eterze etylowym, ma temperaturę topnienia 190—192°C.

Dla wzoru: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO

obliczono: C-72,45; H-7,43; N-9,39

znaleziono: C-72,36; H-7,66; N-9,59

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie I do roztworu 18,5 g 0-[o-(chloroetylo)fenylo]etylo-N-karboetoksyhydroksylaminy w 130 ml etanolu dodaje się 3,85 g wodorotlenku potasowego w 55 ml etanolu. 2-karboetoksy-1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepinę, otrzymuje się zbierając podczas destylacji frakcję o temperaturze wrzenia 115°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Frakcja o temperaturze wrzenia 100°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg zawiera produkt uboczny, to jest 0-[o-winylofenylo]etylo-N-karboetoksyhydroksylaminę, więc się ją odrzuca. Otrzymuje się 7,8 g 2-karboetoksy-1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

Dla wzoru: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

obliczono: C-66,38; H-7,28; N-5,95

znaleziono: C-66,01; H-7,50; N-5,76.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II i stosując jako produkt wyjściowy związek otrzymany sposobem opisanym w przykładzie III otrzymuje się 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepinę, którą wy-

odrębnia się w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 193—194°C. Wydajność reakcji wynosi 76%.

Traktując zawiesinę chlorowodoru w wodzie wodorowęglanem sodowym i ekstrahując produkt eterem etylowym otrzymuje się wolną zasadę o temperaturze wrzenia 70°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg.

Dla wzoru: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO · HCl

Obliczono: Cl-17,76; N-7,02

znaleziono: Cl-17,71; N-7,13.

Przykład V. Do zawiesiny 1,95 g (0,0296 mola) cyjanianu sodowego w 125 ml bezwodnego toluenu wkrapla się, mieszając, w temperaturze —10°C, 0,029 mola chlorowodoru w toluenie. Po 2 godzinach dodaje się roztwór 3,1 g (0,0208 mola) 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny w 30 ml bezwodnego toluenu i całość miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze —10°C. Mieszaninę pozostawia się w lodówce na całą noc, a następnie wytrącony osad oddziela się, dokładnie przemywa wodą i rekrytalizuje z 80% roztworu etanolu otrzymując 2,35 g 2-karbamylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny o temperaturze topnienia 172—173°C. Wydajność reakcji wynosi 58,7%.

Dla wzoru: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

obliczono: C-62,50; H-6,30; N-14,57

znaleziono: C-62,20; H-6,40; N-14,56.

Przykład VI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V i stosując jako substrat 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepinę otrzymuje się 2-karbamylo-1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepinę o temperaturze topnienia 128—129°C. Wydajność reakcji wynosi 60%.

Dla wzoru: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

obliczono: C-64,08; H-6,84; N-13,56

znaleziono: C-63,61; H-7,08; N-13,51

Przykład VII. Do 1,1 ml 99% kwasu mrówkowego dodaje się 1 g (0,0061 mola) 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny i 0,45 ml 38% formaldehydu, całość utrzymuje się w temperaturze 60—70°C w ciągu 6 godzin, przy czym oddestylowuje się nadmiar kwasu mrówkowego. Pozostałość alkalizuje się węglanem sodowym i ekstrahuje kilkakrotnie eterem etylowym. Po przemyciu warstwy eterowej wodą i wysuszeniu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje się w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg otrzymując 0,6 g 1,2-dwumetylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

Dla wzoru: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO

obliczono: C-74,58; H-8,54; N-7,91

znaleziono: C-74,81; H-8,57; N-7,70.

Przykład VIII. Mieszaninę 3,27 g (0,02 mola) 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny, 5,5 g (0,004 mola) bromku butylu i 3,18 g (0,03 mola) węglanu sodowego utrzymuje się mieszając, w temperaturze 90°C w ciągu 3 godzin i w temperaturze 120°C w ciągu następnych 4 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się, miesza z eterem etylowym i części nieorganiczne odsacza się. Użytkany przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rektyfikuje zbierając frak-

cję o temperaturze wrzenia 90°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Otrzymuje się 2,3 g 2-butyl-1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

Dla wzoru:  $C_{14}H_{21}NO$

obliczono: C-76,66; H-9,65; N-6,39

znaleziono: C-76,83; H-9,68; N-6,44.

Przykład IX. 8 g tlenku etylenu rozpuszcza się w 80 ml metanolu w pokojowej temperaturze. Do otrzymanego roztworu dodaje się 8 g 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny. Całość pozostawia się na noc, następnie utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość destyluje się zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 120°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Uzyskuje się 9,3 g 2-(2-hydroksyetylo)-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny. Do 2,9 g tak otrzymanego związku w 160 ml chloroformu dodaje się 2,47 g cyjanianu sodowego i przepuszcza chlorowódz w ciągu około 30 minut, mieszając. Następnie mieszaninę reakcyjną przenosi się do rozdzielacza i dodaje się 90 ml 5% roztworu wodorotlenku sodowego. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu chloroformu pozostałość krystalizuje się z eteru izopropylowego otrzymując 1,82 g 2-(2-karbamyloksyetylo)-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny o temperaturze topnienia 110—111°C.

Dla wzoru:  $C_{12}H_{16}N_2O_3$

obliczono: C-61,00; H-6,82; N-11,84

znaleziono: C-60,74; H-6,93; N-11,66

Przykład X. 1,15 g chlorowodoru 1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny i 0,25 g cyjanamidu w 20 ml bezwodnego toluenu otrzymuje się w stanie wrzenia, mieszając, w ciągu 6 godzin. Wytrącony osad odsącza się i rozpuszcza w 15 ml ciepłego etanolu. Po odsączeniu nierozpuszczalnych zanieczyszczeń do roztworu dodaje się 0,6 ml stężonego kwasu siarkowego, następnie dodaje się eter etylowy i wytrącony po oziębieniu osad oddziela się otrzymując 1,4 g siarczanu 2-amidyno-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny o temperaturze topnienia 197—198°C (z etanolu).

Dla wzoru:  $C_{10}H_{13}N_3O_2SO_4$

obliczono: C-41,52; H-5,23; N-14,52

znaleziono: C-40,97; H-6,00; N-13,83.

Przykład XI. Do roztworu 2,45 g 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny i 2,02 g trójetyloaminy w 25 ml bezwodnego benzenu wkrapla się 2,17 g chlorku dwuetylokarbamylu w temperaturze pokojowej, a następnie utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 17 godzin. Z kolei roztwór benzenowy przemywa się 2% roztworem HCl, 5% roztworem NaOH i wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika destyluje się pozostałość zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 140°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Otrzymuje się 2,2 g 2-dwuetylokarbamyl-1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

Dla wzoru:  $C_{15}H_{22}N_2O_2$

obliczono: C-68,65; H-8,45; N-10,67

znaleziono: C-68,84; H-8,60; N-10,47.

Przykład XII. Do 1,55 g chlorku 3-metylobuten-2-olu w 15 ml dwuchlorometanu wkrapla

się, mieszając, 2,12 g 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny w 23 ml dwuchlorometanu i 2,02 g trójetyloaminy i całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu około 2 godzin. Następnie roztwór przemywa się 5% roztworem HCl, wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego oraz wodą i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymaną pozostałość destyluje się w temperaturze 145°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg otrzymując 2,3 g 1-metylo-2-(3-metylobuten-3-olu)-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

Dla wzoru:  $C_{15}H_{19}NO_2$

obliczono: C-73,44; H-7,81; N-5,71

znaleziono: C-73,60; H-7,90; N-5,41.

Przykład XIII. Do roztworu 3,67 g  $COCl_2$  w 200 ml bezwodnego toluenu dodaje się w temperaturze 0—5°C roztwór 5,05 g 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny i 4,8 ml trójetyloaminy w 50 ml bezwodnego toluenu, całość utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin, a następnie w temperaturze 80°C w ciągu 2 godzin. Po czym roztwór chłodzi się, przemywa rozcieńczonym roztworem wodorotlenku amonowego i wodą, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymaną pozostałość destyluje się w temperaturze 130°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg otrzymując 5,2 g chlorku 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepinokarbonylu-2 o temperaturze topnienia 57—59°C.

Dla wzoru:  $C_{11}H_{12}Cl$

obliczono C-58,56; H-5,36; N-6,21; Cl-5,72

znaleziono: C-58,46; H-6,38; N-6,36; Cl-15,54.

Przykład XIV. Do roztworu 2,23 g dwuallil-aminu w 30 ml dwuchlorometanu dodaje się w pokojowej temperaturze roztwór 2,6 g 88% chlorku 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepinokarbonylu-2 w 20 ml dwuchlorometanu i całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin. Po czym roztwór chłodzi się, przemywa 5% roztworem HCl, wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Warstwę organiczną suszy się nad  $Na_2SO_4$  i zateża do sucha. Pozostałość destyluje się w temperaturze 140°C pod ciśnieniem 0,02 mm Hg, otrzymując 2,3 g 2-dwuallilokarbamylo-1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

Dla wzoru:  $C_{17}H_{22}N_2O_2$

obliczono: C-71,34; H-7,69; N-9,78

znaleziono: C-71,02; H-7,85; N-10,00.

Przykład XV. Do roztworu 1,96 g 1-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny w 30 ml eteru etylowego dodaje się kroplami, mieszając, w temperaturze 0—5°C, roztwór 1,37 g izocyjanianu metylu w 10 ml eteru etylowego i pozostawia na noc. Po odparowaniu rozpuszczalnika do sucha, oleistą pozostałość destyluje się w temperaturze 160°C pod ciśnieniem 0,02 mm Hg otrzymując 2,41 g 1-metylo-2-metylokarbamyl-1,2,4,5-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

Dla wzoru:  $C_{12}H_{16}N_2O_2$

obliczono: C-65,40; H-7,32; N-12,72

znaleziono: C-65,32; H-7,38; N-12,74.

Przykład XVI—XXV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w poprzednich przykładach otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 1 przedstawione w tabeli.

Tabela

Numer przykłądu	R	R <sub>1</sub>	Temperatura wrzenia w °C (mm Hg lub temperatura topnienia w °C (rozpuszczalnik)	Wzór	Analiza					
					C %		H %		N %	
					obliczona	znaleziona	obliczona	znaleziona	obliczona	znaleziona
XVI	H	CH <sub>3</sub>	50/0,1	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO	73,58	73,14	8,03	8,31	8,58	6,22
XVII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH= =CH <sub>2</sub>	80/0,1	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO	76,81	76,92	8,43	8,48	6,89	6,69
XVIII	CH <sub>3</sub>	CO-CH <sub>3</sub>	86-87(heksan)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	70,22	70,25	7,38	7,41	6,81	6,70
XIX	CH <sub>3</sub>	wzór 5	153-55(etanol)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	67,21	67,54	6,49	6,53	3,92	3,86
XX	H	wzór 6	132-55(etanol-H <sub>2</sub> O)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	66,80	66,93	4,90	4,78	4,87	4,67
XXI	CH <sub>3</sub>	wzór 6	200/0,4	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>	67,70	67,66	5,32	5,40	4,65	4,41
XXII	CH <sub>3</sub>	CO-N(CH <sub>3</sub> )	89-90(heksan)	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	66,64	66,42	7,74	7,79	11,96	11,88
XXIII	CH <sub>3</sub>	wzór 7	160/0,02	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,04	70,12	8,08	8,14	10,21	10,10
XXIV	CH <sub>3</sub>	wzór 8	170/0,02	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	65,22	65,29	7,6	7,35	10,14	10,20
XXV	CH <sub>3</sub>	wzór 9	180/0,01	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	61,20	61,32	7,54	7,56	9,52	9,60

Przykład XXVI. Roztwór 66 g o-(2-bromoetylo)benzaldehydu w 1,2 litra etanolu i 310 ml wody wytrząsano z wodorem w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 7 g PtO<sub>2</sub> i kilku kryształów Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O. Po zużyciu 1 równoważnika molowego wodoru mieszaninę sączy się przez węgiel drzewny i odparowuje etanol. Pozostałość ekstrahuje się kilkakrotnie eterem etylowym. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateża. Otrzymaną pozostałość miesza się z 200 ml mieszaniny heksanu z eterem izopropylowym w stosunku 1:1,5 i chłodzi, uzyskując 52,5 g bromku o-hydroksymetylofenyloetylu o temperaturze topnienia 61—62°C. Wydajność reakcji wynosi 78,8%. Otrzymany bromek acetyluje się, traktując go nadmiarem bezwodnika octowego na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin. Po destylacji w temperaturze 110°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg otrzymuje się bromek o-acetoksymetylofenyloetylu.

Przykład XXVII. Mieszaninę 75,2 g surowej soli potasowej N-hydroksyuretanu (0,33 mola) i 35,45 g (0,27 mola) 80% N-hydroksyuretanu w 280 ml dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 10 minut i dodaje kroplami w ciągu 15 minut roztwór 70 g (0,27 mola) bromku o-acetoksymetylofenyloetylu w 58 ml dwumetyloformamidu. Całość miesza się w ciągu około 1 godziny w temperaturze 75°C (końcowe pH mieszaniny reakcyjnej równa się 7). Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie pozostałość miesza się z 3 litrami eteru etylowego, przemywa 5% roztworem NaOH i wodą aż do odczynu obojętnego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża. Oleistą pozostałość wprowadza się do kolby i grzewa stopniowo do temperatury 150°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg w celu wyeliminowania produktu ubocznego w postaci octanu alkoholu o-winylobenzylowego oraz nadmiaru N-hydroksyuretanu. Pozostałość, ważąca 36,7 g i zawierająca około 85% o-(o-acetoksymetylofenyloetylo)-N-karboetoksyhydroksylaminy roz-

puszcza się w 320 ml etanolu dodaje się 158 ml NaOH i pozostawia w temperaturze pokojowej na 16 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza z kolei w eterze etylowym. Po przemyciu wodą, warstwę organiczną suszy się pod siarczanem sodowym i zateża otrzymując 27 g surowej o-(o-hydroksymetylofenyloetylo)-N-karboetoksyhydroksylaminy. Wydajność reakcji wynosi 88%. Czystą próbkę otrzymać można destylując surowy produkt w temperaturze 180°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg.

Przykład XXVIII. Roztwór 53,6 g (0,22 mola) o-(o-hydroksymetylofenyloetylo)-N-karboetoksyhydroksylaminy w 310 ml dwuchlorometanu wkrapla się do 1200 ml dwuchlorometanu nasyconego w temperaturze 0°C suchym bromowodorem, po czym rozpuszczalnik ponownie nasyca się bromowodorem i pozostawia na 1 godzinę w pokojowej temperaturze. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozciera się z heksanem otrzymując 60 g o-(o-bromometylofenyloetylo)-N-karboetoksyhydroksylaminy o temperaturze topnienia 70—72°C.

Przykład XXIX. Do 1000 ml roztworu eteru etylowego zawierającego odczynnik Grignard'a, otrzymany z 13,6 g magnezu i 38 ml jodku metylu, dodaje się 85,2 g o-(2-bromoetylo)benzaldehydu w 800 ml bezwodnego eteru etylowego i pozostawia w temperaturze 0°C w ciągu 5 godzin. Następnie dodaje się, w temperaturze 10—15°C, 320 ml 20% roztworu chlorku amonowego. Warstwę organiczną przemywa się wodą i suszy. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 70 g surowego bromku o-(1-hydroksyetylo)fenyloetylu o temperaturze topnienia 50—51°C. (po krystalizacji z mieszaniny eter izopropylowy — heksan w stosunku 1:1).

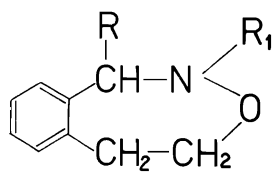
Przykład XXX. Do mieszaniny 340 g 60% soli potasowej N-hydroksyuretanu i 150 ml N-hydroksyuretanu w 1200 ml bezwodnego dwumetyloformamidu wkrapla się 277 g bromku o-(1-hydroksyetylo)fenyloetylu w 450 ml bezwodnego dwume-

tyloformamidu i pozostawia na 1 godzinę w temperaturze 70°C. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik aż do uzyskania połowy obojętności początkowej i pozostałość wlewa do 2000 ml wody. Po kilkukrotnej ekstrakcji eterem etylowym połączone warstwy organiczne przemywa się 5% roztworem wodorotlenku sodowego i wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 227 g surowej 0-[o-(1-hydroksyetylo)fenyloetylo]-N-karboetoksyhydroksyloaminy. Oczyszczony produkt ma temperaturę wrzenia 180—190°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

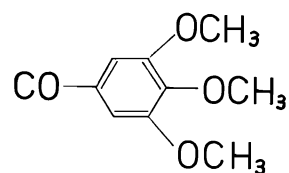
Przykład XXXI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXII, lecz stosując, zamiast bromowodoru, chlorowódor przeprowadza się związek otrzymany sposobem opisanym w przykładzie XXX w pochodną chlorową. Surową 0-[o-(1-chloroetylo)fenyloetylo]-N-karboetoksyhydroksyloaminę stosuje się bez oczyszczania do otrzymywania 2-karboetoksy-1-metylo-1,2,4,5-  
-czterowodoro-3,2-benzoksazepiny.

## Zastrzeżenie patentowe

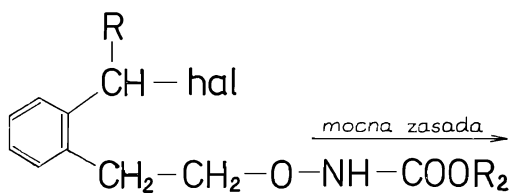
Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzoksazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R<sub>1</sub> 5 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik alkenylowy, niższy rodnik hydroksyalkilowy, ewentualnie podstawiony niższy rodnik karbamyloksyalkilowy, grupę acylową, grupę amidynową, grupę karbamylową lub jedno i dwupodstawioną 10 grupę karbamylową, **znamienny tym**, że podstawione przy atomie azotu i tlenu pochodne hydroksyloaminy o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie podane powyżej, a R<sub>2</sub> oznacza rodnik alkilowy lub aryloalkilowy, ogrzewa się w obecności 15 silnej zasady w rozpuszczalniku organicznym, następnie otrzymaną pochodną 2-karboalkoksy- lub 2-karboaryloalkoksybenzoksazepiny hydrolizuje się wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i wprowadza się podstawnik oznaczony we 20 wzorze 1 symbolem R<sub>1</sub>.



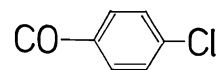
Wzór 1



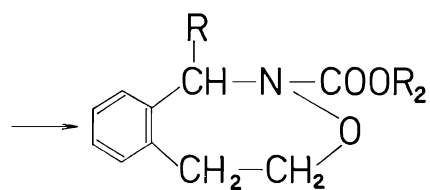
Wzór 5



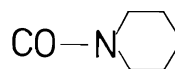
Wzór 2



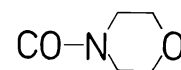
Wzór 6



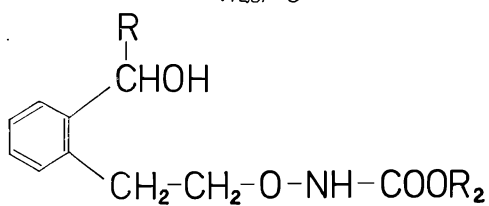
Wzór 3



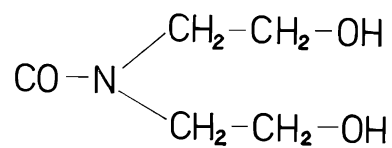
Wzór 7



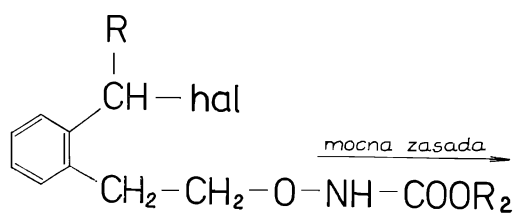
Wzór 8



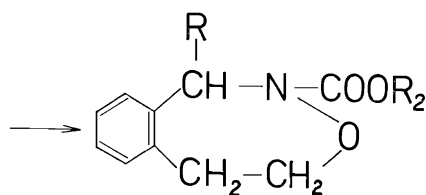
Wzór 4



Wzór 9



Wzór 2



Wzór 3

Schemat