

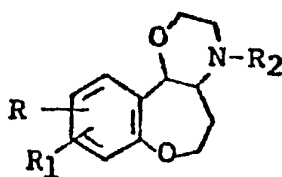
"Processo para a preparação de derivados de 2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina"

para que

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

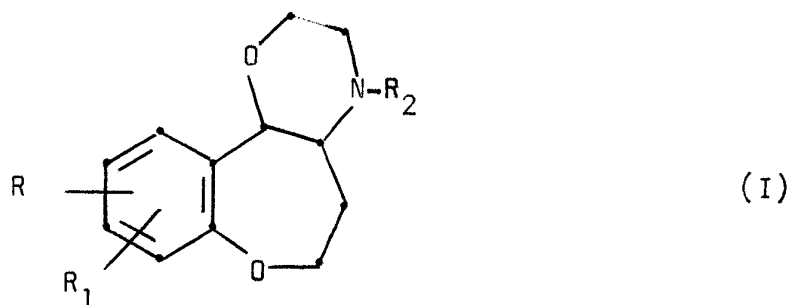
R E S U M O

Processo para a preparação de derivados de 2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, tais como trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, por acilação de um trans-4-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol, ciclação do cloroacetamido-álcool resultante, redução de 1,4-oxazin-3(4H)ona assim obtida, acilação da 2H- {1} benzoxepino {5,4-b} 1,4-oxazina resultante e redução da N-acil-2H- {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina assim obtida. Os novos compostos aqui descritos possuem propriedades anti-hipertensivas úteis.



DESCRIÇÃO DO INVENTO

Esta invenção refere-se ao processo de preparação de derivados de 2H- {1} benzoxepino {5,4-b} 1,4-oxazina que podem estar substituídos num anel de fenilo ou no átomo de nitrogénio de amino. De um modo mais particular, esta invenção refere-se a cis e trans (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazinas que têm a seguinte fórmula geral



em que R e R₁ são cada um deles hidrogénio, hidroxí, alcoxi inferior, ou quando se tomam juntos, são metilendioxi, com a condição de que R e R₁ não podem ser ambos hidrogénio; R₂ selecciona-se do grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, fenil (alquilo inferior), (alcoxi inferior) alquilo inferior, ciclopropilmetilo, 2-furanilmetilo e al-

quil inferior-N $\begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, em que R₃ e R₄ são hidrogénio ou alquilo inferior, com os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Estes derivados possuem actividade anti-hipertensiva útil. Esta invenção descreve, além disso, um procedimento para preparar estes derivados de forma conveniente e com bom rendimento.

Como se observa na fórmula geral (I) anterior, o resto benzenóide do radical benzoxepino pode estar mono ou bi-substituído, como indicam os símbolos R e R₁. Devido



-3-

à limitação condicional observa-se-á que os símbolos R e R_1 não podem ser hidrogênio ao mesmo tempo. Portanto, o anel de fenilo do radical benzoxepino não pode estar sem se substituir e deve ser mono- ou bi-substituído. Quando está substituído, os diversos substitutos podem estar localizados em quaisquer das quatro posições do radical benzenoide, ou seja, as posições 8, 9, 10 ou 11. Os diversos substitutos que estão incluídos no alcance da invenção são os grupos hidroxí, alcoxi inferior e metilendioxí, bem sejam sós ou combinados.

O termo alcoxi inferior, aqui utilizado, refere-se aos éteres de alquilo inferior simples nos quais o grupo alquilo inferior contém de novo de 1 a 4 átomos de carbono lineares ou ramificados. Exemplos destes grupos são os éteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo e t-butilo.

Adicionalmente, o átomo de nitrogênio do anel pode estar substituído ou sem substituir, como indica o símbolo R_2 . Os diversos substitutos representados pelo símbolo R_2 que estão incluídos dentro do alcance desta invenção são os grupos alquilo inferior, fenil(alquilo inferior), (alcoxi inferior)alquilo inferior, ciclopropilmetilo, 2-furanilmetilo, alquil inferior- $\begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ e seus equivalentes,

que são conhecidos neste campo. Os símbolos R_3 e R_4 representam hidrogênio ou o radical alquilo inferior e podem ser N-alquil inferior ou N,N-di(alquil inferior) substituídos. O grupo N,N-di(alquilo inferior) pode estar substituído com o mesmo grupo alquilo inferior ou com um grupo alquilo inferior misto.

O termo alquilo inferior, aqui utilizado, refere-se aos radicais alquilo inferior simples que têm de 1 a 4

átomos de carbono como, por exemplo, os radicais metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo ou t-butilo. A expressão fenil (alquilo inferior) refere-se ao nitrogénio do anel de 1,4-oxazina substituído por um grupo alquilo inferior que termina num grupo fenilo como, por exemplo, benzilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, etc..

O termo (alcoxi inferior)alquilo inferior representa aqueles grupos em que o nitrogénio do anel de 1,4-oxazina está substituído por um grupo alquilo inferior que termina num éter de alquilo inferior como, por exemplo, os grupos 2-metoxietilo, 3-etoxipropilo e 4-propoxibutilo.

O termo alquil inferior- $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ aqui utilizado, refere-se aos grupos alquilo inferior unidos ao nitrogénio do anel de 1,4-oxazina que terminam numa amina primária, secundária ou terciária. Exemplos destes grupos são o etanamino, 2-propanamino, N-etiletanamino, N,N-dimetiletanamino ou N-metil-N-propil-3-propanamino.

A expressão sais farmacêuticamente aceitáveis refere-se aos sais de adição de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos que são equivalentes às aminas anteriores para os fins desta invenção. Exemplos de ácidos inorgânicos que formam sais adequados são os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico, assim como os sais de metais ácidos, como mono-hidrogénio ortofosfato de sódio e hidrogénio sulfato de potássio. Exemplos de ácidos orgânicos que formam sais adequados são os ácidos mono-, bi- e tricarbóxicos, por exemplo, os ácidos acético, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 2-fenoxibenzoico e sulfónico, tais como ácido metanosulfónico

e 2-hidroxietanosulfônico. Podem formar-se mono- ou di-sais e estes podem existir em forma hidratada ou substancialmente anidra.

Exemplos de compostos incluídos nesta invenção são as formas cis e trans de:

(4a,11b)-10-etoxi-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-4-propil-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina;

(4a,11b)-8-butoxi-9-etoxi-4-(3-etoxipropil)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina;

(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-metoxi-4-fenil-10-propoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina;

(4a,11b)-4-(2-furanilmetil)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-hidroxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina;

(4a,11b)-4-dimetilaminoetil-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-hidroxi-8-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina;

(4a,11b)-4-ciclopropilmetil-9,10-dihidroxi-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina;

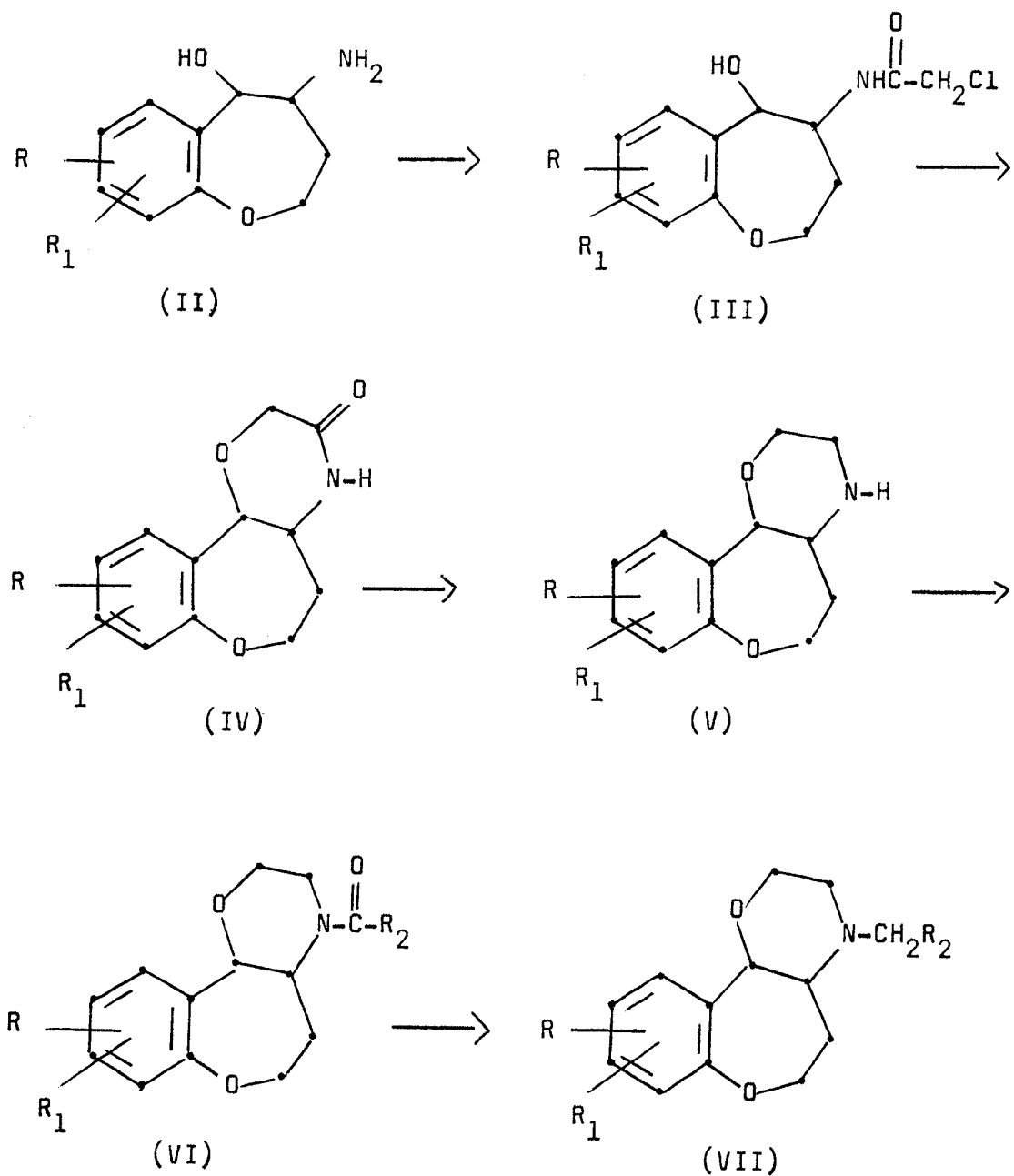
(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8,9-metilendioxi-4-(2-metilpropil)-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina;

embora os compostos da forma trans sejam os preferidos.

As novas (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1}-

-benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazinas com a fórmula (I) podem-se preparar facilmente como se indica no esquema de reacção seguinte:

Esquema de reacção A



excepto que R₂ não pode ser hidrogénio.



-7-

Portanto um 4-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepino-5-ol substituído (II) pode ser acilado com cloreto de cloroacetilo em presença de uma triálquilamina, tal como trietilamina para dar a 2'-cloro-N-(2,3,4,5-tetrahidro-5-hidroxi-1-benzoxepino-4-il)acetamida (III). A acilação pode realizar-se num dissolvente halogeniado, inerte, tal como clorofórmio ou cloreto de metileno a uma temperatura compreendida entre 10°C e 30°C.

O álcool cloroacetamido (III) pode ciclar-se com álcali forte numa solução de álcool aquosa. De uma forma mais particular, a ciclação pode ocorrer utilizando uma solução concentrada (a 50%) de hidróxido de sódio em isopropanol ou isopropanol aquoso à temperatura ambiente durante um período de 8 a 24 horas.

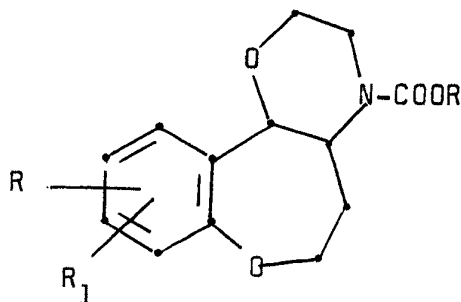
A (4a,11b)-4a,5,6,11b-tetrahidro-2H- {1} -benzoxepino- {5,4-b} -1,4-oxazin-3(4H)ona (IV) assim obtida reduz-se utilizando um diborano ou hidreto reactivo num dissolvente orgânico inerte. De uma forma mais particular, pode empregar-se favoravelmente hidreto de lítio e alumínio num dissolvente em refluxo, como tetra-hidrofurano ou éter dietil durante um período de tempo de 3 a 12 horas. Quando o símbolo R_2 representa hidrogénio na fórmula (I) anterior, obtêm-se as (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -substituídas (V).

Alternativamente, quando o símbolo R_2 é diferente de hidrogénio ou metilo na fórmula (I) anterior, as (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazinas substituídas (V) acilam-se convenientemente com um cloreto de ácido ou um anidrido de ácido em presença de uma triálquina. De novo, a acilação pode efectuar-se em presença de um dissolvente halogeniado inerte tal como clorofórmio ou cloreto de metileno para dar as correspondentes

N-acil-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazinas substituídas (VI).

Por redução destas N-acil-2H- {1} benzoxepino- {5,4-b} -1,4-oxazinas (VI) utilizando um hidreto ou diborano reactivo, obtêm-se as (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- - {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazinas (VII), em que o símbolo R^2 é diferente de hidrogénio. De uma forma mais particular, pode empregar-se favoravelmente hidreto de lítio e alumínio num dissolvente em refluxo, inerte, tal como o tetra-hidrofurano ou éter dietil, durante um período de 3 a 12 horas.

Alternativamente, quando o símbolo R_2 representa o grupo metilo, pode ser preferível reduzir o éter salino do ácido N-carboxílico em vez do derivado N-acilado na última etapa da sequência da reacção. Assim, as (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazinas substituídas (V) podem reagir com um cloroformiato de alquilo em presença de uma triálquilamina e um dissolvente tal como clorofórmio ou cloreto de metileno para dar os derivados de (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-4-carboalcoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina substituídos correspondentes (VIII) com a fórmula geral



(VIII)

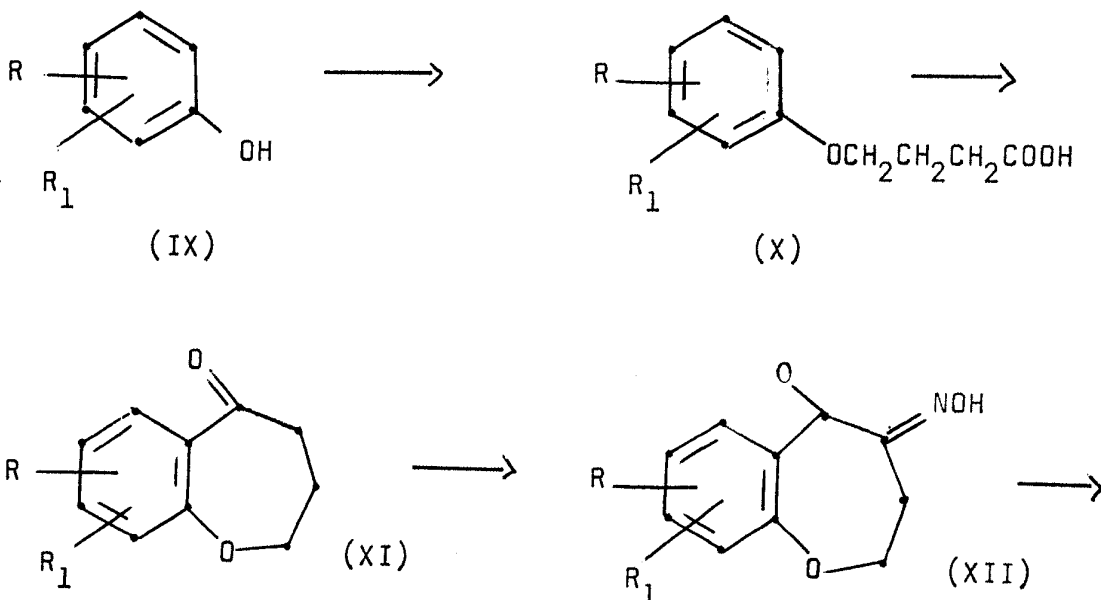
Por redução deste 4-carboalcoxi derivado com um hidreto ou

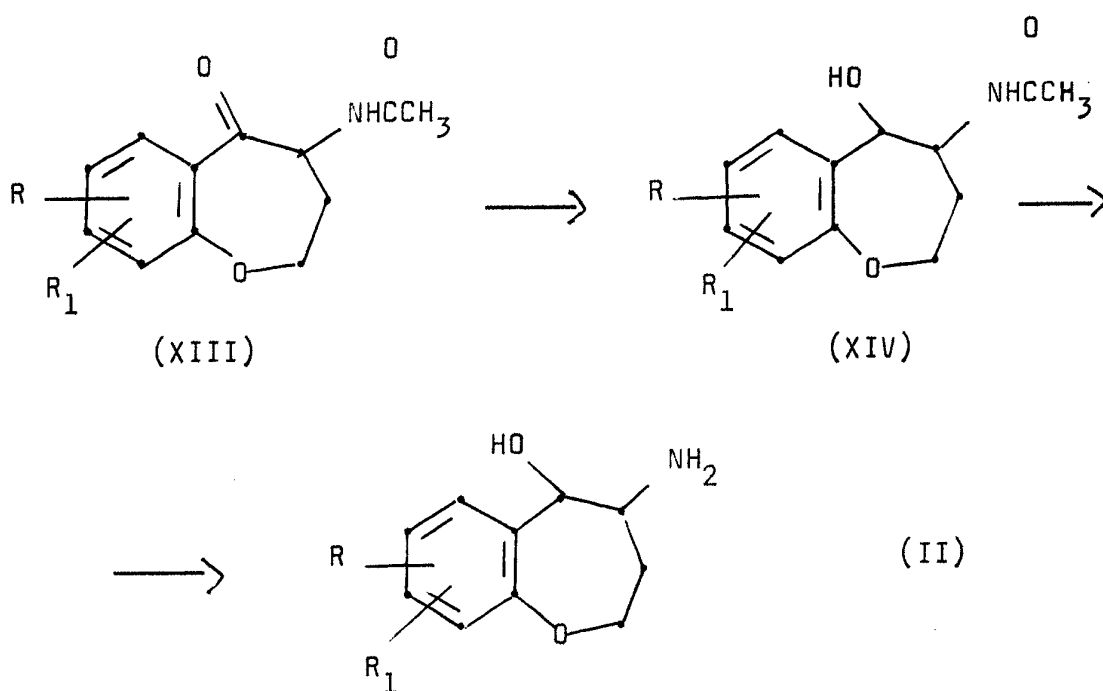
diborano reactivo, utilizando essencialmente o mesmo procedimento que para a redução da N-acil-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina (VI), obtém-se o 4-metil derivado desejado.

Há que observar que os compostos intermédios 4-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzoxepin-5-ol (II) podem existir nas suas formas isoméricas geométricas cis ou trans, que são misturas enantioméricas que se podem separar em enantiómeros individuais por métodos conhecidos neste campo, tais como a formação de sais diastereoméricas. Alternativamente, cada enantiómero pode sintetizar-se a partir de um produto de partida opticamente puro. Todos estes isómeros estão aqui incluídos, embora em toda esta descrição, se prefira utilizar os isómeros trans nas aplicações de uso final dos compostos desta invenção (I).

Os compostos 4-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol (II) úteis como produtos de partida, ou são compostos conhecidos, ou podem preparar-se facilmente a partir de fenóis ou fenóis substituídos conhecidos de acordo com o esquema de reacção seguinte:

Esquema de reacção B





Portanto, o fenol ou um fenol substituído (IX) pode-se converter no ácido feniloxibutírico correspondente (X) aquecendo o fenolato de sódio correspondente com um ligeiro excesso de butirolactona a uma temperatura de 150-55°C. Este ácido feniloxibutírico pode-se ciclar aquecendo-o com ácido fenilfosfórico a uma temperatura de 55 a 100°C para dar a 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ona correspondente (XI). A 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ona assim obtida (XI) pode dissolver-se numa solução de etóxido de sódio em etanol e tratar com nitrito de isoamilo à temperatura de um banho de gelo para formar a 4-oxima de 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-4,5-diona (XII).

A oximinocetona (XII) obtida desta maneira pode-se reduzir com pó de zinco numa mistura de ácido acético/anidrido acético a temperaturas de uns 50-65°C para formar a 2,3,4,5-tetrahidro-4-acetamido-1-benzoxepin-5-ona correspondente (XIII). A redução adicional destes compostos com boro-hidreto de sódio em etanol a uma temperatura compreendida entre 10 e 30°C produz a formação de uma mis-



-11-

tura de cis e trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-acetamido-1-benzoxepin-5-oles correspondentes (XIV). Por recristalização desta mistura num dissolvente tal como acetato de etilo ou acetonitrilo consegue-se o isolamento dos isómeros desejados, de preferência o isómero trans. Por hidrólise destes isómeros (XIV) com uma solução em refluxo de hidróxido de sódio aquoso em etanol, obtêm-se os cis ou trans 4-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepino-5-oles substituídos (II) desejados, úteis como produtos de partida para a preparação dos compostos desta invenção.

Os compostos desta invenção possuem propriedades anti-hipertensivas úteis. Para levar à prática este aspecto da invenção, administra-se internamente uma quantidade eficaz de uma ou mais de uma das 2H- {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazinas aqui descritas, a um mamífero que necessita. Na sua aplicação de uso final como agentes anti-hipertensivos, o melhor é utilizar os compostos na sua forma isomérica trans, embora não seja essencial que a administração da forma preferida não contenha algo de forma cis.

A administração pode efectuar-se por via parenteral, tal como injeção intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal. Alternativamente, os compostos aqui descritos podem introduzir-se no espaço gastro-intestinal por administração oral e daí se absorvem na corrente sanguínea. Alternativamente, estes compostos podem-se administrar a mamíferos que o necessitem por via intra-traqueal, tal como inalação de uma solução do fármaco em forma de pulverização.

Uma quantidade anti-hipertensiva eficaz é aquela quantidade de fármaco suficiente para reduzir ou diminuir a pressão arterial sistémica em pacientes que o necessitem. A quantidade particular do composto empregado variará amplamente dependendo de vários factores tais como tamanho, tipo,



-12-

sexo e idade do mamífero que se trata, além do modo e frequência da administração, do composto utilizado ou do sal particular farmacêuticamente aceitável empregado, assim como do grau de hipertensão que se trata. Em casos particulares, a dose que se administrará pode-se determinar por técnicas convencionais de achado do intervalo, como por exemplo, controlando a redução na tensão sanguínea a vários níveis de doses.

Os compostos aqui descritos podem-se administrar em doses compreendidas entre 3 mg e 3 000 mg de um derivado de 2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, que se pode administrar de uma a quatro vezes por dia. De forma mais particular, podem-se empregar doses orais da ordem de 1 a 20 mg/kg de peso corporal do animal.

Em geral, é desejável administrar os compostos desta invenção numa forma unitária de dosagem. Uma dose unitária pode conter da ordem de 1 a 500 mg de ingrediente activo, melhor de 5 a 150 mg de ingrediente activo e pode tomar-se uma ou mais vezes ao dia. As unidades de dosagem adequadas para a administração oral são tabletes, cápsulas, comprimidos, elixires, xaropes e similares.

O composto activo pode-se formular por procedimentos convencionais ou como formulações de cápsulas ou tabletes de libertação lenta utilizando técnicas bem conhecidas pelos peritos neste campo. Quando se deseja uma acção rápida, os ingredientes activos podem formular-se como composições injectáveis, pulverizações ou aerossóis para terapêutica de inalação.

Na prática desta invenção, o ingrediente activo formula-se de preferência como composições que contêm aproximadamente de 5 a 90% em peso da 2H- {1} -benzoxepino- {5,



-13-

4-b } -1,4-oxazina particular que se administra em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

O termo veículo farmacêuticamente aceitável refere-se àqueles excipientes conhecidos neste campo que não são tóxicos e que são úteis na formulação de composições farmacêuticas. Estas composições podem-se preparar por técnicas conhecidas pelos peritos na técnica para a preparação de pastilhas, cápsulas, comprimidos, trociscos, supositórios, elixires, xaropes, emulsões, dispersões, pós humedecíveis e efervescentes, composições injectáveis estéreis e soluções para pulverizações e podem conter excipientes adequados que se sabe que são úteis na preparação do tipo específico de composição desejada. Os veículos farmacêuticamente adequados e as técnicas de formulação estão descritos em textos normalizados tais como Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edição (1980), Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Os seguintes exemplos dão-se para ilustrar adicionalmente esta invenção, não sendo, de modo algum, limitativos.

EXEMPLO 1

Hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-2H-1 } benzoxepino 5,4-b } -1,4-oxazina

Uma suspensão agitada de 54 g (0,22 moles) de 4-acetamido-7-metoxi-2,3-dihidroxibenzosepin-5(1H)ona em 600 ml de etanol arrefece-se num banho de gelo e juntam-se pouco a pouco, 11 g de boro-hidreto de sódio em atmosfera de argo e a mistura de reacção agita-se durante três horas mais. O dissolvente evapora-se no vazio e o resíduo dissolve-se num litro de água. A mistura aquosa extrai-se com

3 porções de 200 ml de acetato de etilo e os extractos reunidos lavam-se com 2 porções de 150 ml de água, secam-se sobre sulfato de magnésio, filtram-se e evaporam-se por secura no vazio para dar um sólido amarelo que se trata com 1 litro de acetato de etilo com aquecimento prolongado. O produto não dissolvido restante separa-se por filtração para dar 21,25 g de trans-4-amido-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzoxepin-5-ol. As águas-mãe arrefecem-se durante a noite e o sólido formado separa-se por filtração. As águas-mãe resultantes evaporam-se por secura para dar 20 g de cis-4-amido-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzoxepin-5-ol.

Em separado, refluem-se 20 g de quaisquer dos amido álcoois cis ou trans assim obtidos, com 60 g de hidróxido de sódio aquoso a 50% e 150 ml de etanol em atmosfera de argo durante 5 horas. Depois de arrefecer, cada mistura concentra-se no vazio e o resíduo deita-se em 500 ml de água fria. Deixando em repouso durante a noite, precipita trans-4-amino-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzoxepin-5-ol. No caso do composto cis, a solução em água fria extrai-se com 5 porções de 500 ml de acetato de etilo e depois lava-se com salmoura, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtram-se e evaporam-se os extractos reunidos para dar o cis-4-amino-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzoxepin-5-ol.

Uma solução de 17 g de trans-4-amino-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol dissolvido em 700 ml de clorofórmio estabilizado com hidrocarbonetos trata-se com 16 ml de trietilamina à temperatura ambiente juntando-se-lhe lentamente 10 g de cloreto de cloroacetilo dissolvido em 80 ml de clorofórmio. A mistura de reacção deixa-se em repouso a temperatura ambiente durante 24 horas e o sólido separa-se por filtração e lava-se com clorofórmio. O filtrado lava-se duas vezes com solução de ácido clorídrico diluído e depois com água, e seca-se sobre sulfato de magné



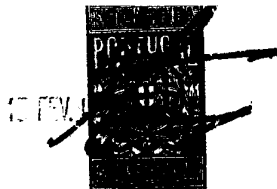
-15-

sio anidro. O filtrado evapora-se por secura e tritura-se com éter para dar 18,8 g de trans-2-cloro-N-(2,3,4,5-tetra hidro-5-hidroxi-7-metoxi-1-benzoxepin-4-il) acetamida.

Uma solução de 18 g deste acetamido dissolvido em 750 ml de isopropanol trata-se com 9,5 ml de uma solução aquosa a 50% de hidróxido de sódio. A mistura agita-se a temperatura ambiente durante a noite, concentra-se no vazio e dilui-se aproximadamente com 1 litro de água.

A trans-(4a,11b)tetrahydro-10-metoxi-2H- 1 benzoxepino 5,4-b -1,4-oxazin-3(4H) ona insolúvel, 13 g, separa-se por filtração e seca-se. A uma mistura de 3 g de hidreto de lítio e alumínio em 500 ml de tetrahydrofurano juntam-se lentamente 12 g da 1,4-oxazin-3(4H)ona anterior. A mistura de reacção aquece-se em refluxo durante um período de 5 horas, arrefece-se num banho de gelo e trata-se com 13 ml duma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% para decompôr o excesso de hidreto presente. A mistura agita-se durante a noite, filtra-se e o filtrado concentra-se no vazio. O resíduo dissolve-se em éter e trata-se com cloreto de hidrogénio etéreo. O sal precipitado filtra-se e recristaliza-se em metanol/acetonitrilo para dar 10,8 g do composto mencionado no título que tem um p.f. de 260-29°C.

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento, mas utilizando trans-4-amino-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol e trans-4-amino-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol em vez do trans-4-amino-10-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol anterior, obtem-se hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, que tem um p.f. de 254-69°C e hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, que tem um ponto de fusão de 205-79°C.



-16-

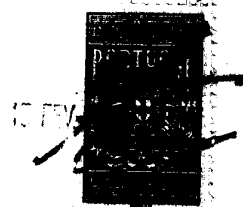
EXEMPLO 2

Hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-
-2H- 1, benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina

A uma solução de 8,07 g de trans-4-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol e 9 ml de trietilamina em 400 ml de clorofórmio, junta-se lentamente uma solução de 5,58 g de cloreto de cloroacetilo em 50 ml de clorofórmio. A mistura deixa-se em repouso durante a noite a temperatura ambiente, lava-se com uma solução de ácido clorídrico diluído e filtra-se através de um leito de sulfato de magnésio. Por evaporação do filtrado e recristalização do resíduo em tolueno obtêm-se 8,43 g de trans-2'-cloro-N-(2,3,4,5-tetrahidro-5-hidroxi-1-benzoxepin-4-il)acetamido que tem um p.f. de 141-4°C.

Uma solução de 8,3 g da amida anterior dissolvida em 460 ml de isopropanol trata-se com 7,2 g de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 50% e a mistura agita-se durante a noite a temperatura ambiente. O dissolvente concentra-se e dilui-se com água. O produto insolúvel que se forma separa-se por filtração e recristaliza-se em acetonitrilo para dar 4,31 g de trans-(4a,11b)-4a,5,6,11b-tetrahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazin-3-(4H)ona, que tem um p.f. de 246-8°C.

A uma suspensão de 1,5 g de hidreto de lítio e alumínio em 100 ml de tetra-hidrofurano, juntam-se, pouco a pouco, 4,18 g de trans-(4a,11b)-4a,5,6,11b-tetrahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazin-3-(4H)ona. A mistura refluí-se durante 5 horas, arrefece-se em gelo e o excesso de hidreto decompõe-se por adição de 6 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10%. A mistura resultante agita-se durante a noite, o sólido separa-se por filtração



-17-

e o dissolvente separa-se por evaporação. O resíduo dissolve-se em éter e trata-se com cloreto de hidrogênio etéreo. O composto mencionado no título que precipita recristaliza-se numa solução de metanol/acetonitrilo para dar 2,69 g de produto que tem um p.f. de 259-60°C.

EXEMPLO 3

Maleato de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-etoxi-
-N,N-dimetil-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazin-4-eta-
namina

Uma solução de 1,21 g de hidrocloreto de trans-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-etoxi-2H {1} benzoxepino- {5,4-b} -1,4-oxazina, preparada por um procedimento análogo ao do Exemplo precedente, e 1,65 ml de trietilamina em 25 ml de cloreto de metileno, trata-se gota a gota com uma solução de 0,70 ml de cloreto de cloroacetil dissolvi do em 10 ml de cloreto de metileno. A mistura de reação agita-se durante a noite a temperatura ambiente, lava-se com uma solução diluída de ácido clorídrico e depois com água, com uma solução diluída de hidróxido de sódio. A mistura de reação seca-se sobre sulfato de magnésio anidro e evapora-se por secura para obter 1,44 g de trans-N-cloroacetil-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-etoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina.

O derivado N-cloroacetilado anterior dissolve-se em 50 ml de etanol que contém 1,5 g de dimetilamina e a solução refluí-se durante umas 4 horas. A mistura de reação evapora-se por secura e o resíduo recolhe-se em éter. A solução etérea lava-se com água e depois com uma solução de salmoura aquosa saturada e seca-se sobre sulfato de magnésio anidro. Por tratamento da solução seca com cloreto

de hidrogênio etéreo prepara-se o derivado N-dimetilamino-acetilado como o sal de hidrocloreto.

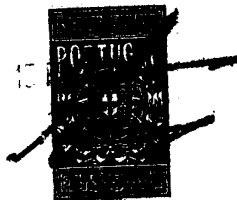
A uma suspensão agitada de 1,0 g de hidreto de lítio e alumínio em 50 ml de tetra-hidrofurano junta-se o sal de hidrocloreto anterior do derivado N-dimetilamino-acetilado em pequenas porções. A mistura reflui-se durante 2 horas numa atmosfera inerte de argo, arrefece-se num banho de gelo e decompõe-se cuidadosamente por adição de 1,5 ml de água. A mistura agita-se durante a noite, filtra-se e o filtrado evapora-se por secura. O resíduo dissolve-se em éter e trata-se com uma solução de ácido maleico em éter para precipitar o composto mencionado no título como o sal de maleato.

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento mas utilizando o hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9,10-metilendioxi-2H {1} benzoxepino- {5,4-b} -1,4-oxazina em vez do hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9-etoxi-2H- {1} benzoxepino- {5,4-b} -1,4-oxazona anterior obtém-se o maleato de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-9,10-metilendioxi-N,N-dimetil-2H- {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazin-4-etanamina.

EXEMPLO 4

Hidrocloreto de trans-4-etil-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-hidroxi-2H- {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina

Uma mistura de 3,47 g de hidrocloreto de trans-10-fenilmetoxi-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, 50 ml de trietilamina e 25 ml de cloreto de metileno, arrefece-se em gelo e junta-se gota a gota 1,0 ml de cloreto de acetilo dissolvido em 25 ml de cloreto de metileno. A solução agita-se durante



-19-

a noite a temperatura ambiente, lava-se com uma solução diluída de ácido clorídrico e seca-se sobre sulfato de magnésio anidro. O agente dessecante separa-se por filtração e o filtrado evapora-se para dar trans-4-acetil-10-fenilmetoxi-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina como um óleo.

O derivado 4-acetilado anterior dissolve-se em 25 ml de tetra-hidrofurano e junta-se gota a gota a uma suspensão arrefecida em gelo de 1,0 g de hidreto de lítio e alumínio em 50 ml de tetra-hidrofurano. A mistura aquece-se em refluxo aproximadamente durante 4 horas, arrefece-se num banho de gelo e decompõe-se cuidadosamente com 3,5 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10%. A mistura de reação agita-se durante a noite à temperatura ambiente, filtra-se e o filtrado evapora-se por secura no vazio. O resíduo dissolve-se em éter e trata-se com uma solução de cloreto de hidrogénio etéreo para precipitar o hidrocloreto de trans-4-etil-10-fenilmetoxi-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina.

O 4-etil hidrocloreto dissolve-se em 50 ml de etanol, sacode-se com gás hidrogénio num agitador Parr a 60 psi (4,2 kg/cm²) em presença de 0,2 g de paládio sobre carbono a 10% até que termina a absorção de hidrogénio. O catalisador filtra-se, e o filtrado evapora-se por secura. O resíduo tritura-se com acetato de etilo para dar a trans-4-etil-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-hidroxi-2H- - {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina como o sal de hidrocloreto.

EXEMPLO 5

Maleato de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-4-metil-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina

-20-

Uma mistura de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, 3,0 ml de trietilamina e 25 ml de cloreto de metileno agita-se juntando gota a gota uma solução de 1,0 ml de cloroformiato de étilo dissolvido em 25 ml de cloreto de metileno. A mistura agita-se durante a noite, lava-se com uma solução diluída de ácido clorídrico e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca-se sobre sulfato de magnésio. O dissolvente evapora-se e o resíduo dissolve-se em 25 ml de tetra-hidrofurano.

Esta solução junta-se gota a gota a uma suspensão de 10 g de hidreto de lítio e alumínio em 50 ml de tetra-hidrofurano. A mistura resultante reflui-se durante 6 horas, arrefece-se num banho de gelo e o excesso de hidreto decompõe-se com a adição cuidadosa de 4,0 ml de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. A mistura agita-se durante a noite, filtra-se e o filtrado evapora-se por secura. O resíduo dissolve-se em éter, trata-se com uma solução etérea de ácido maleico para formar o sal de maleato. Por recristalização deste sal numa mistura de metanol/acetato de etilo, obtêm-se 1,97 g do desejado composto mencionado no título.

Seguindo essencialmente o mesmo procedimento mas utilizando trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8-hidroxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina e trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8,9-metilendioxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina em vez do produto de partida anterior, obtêm-se maleato de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8-hidroxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina e maleato de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8,9-metilendioxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, respectivamente.

Como é obvio, partindo das formas isoméricas cis dos compostos dos exemplos anteriores e seguindo os mesmos procedimentos destes exemplos, produzem-se os correspondentes isômeros cis dos compostos finais anteriores.

EXEMPLO 6

Preparação de uma formulação de pastilhas

Preparam-se mil pastilhas para uso oral, que contêm 125 mg de hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, conforme a seguinte formulação

Ingredientes	Gramas
(a) hidrocloreto de <u>trans</u> -(4a,,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-2H- - {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxa- zina	125
(b) fosfato di-cálcico	150
(c) metilcelulose, U.S.P. (15 cps)	6,5
(d) talco	20
(e) estearato de cálcio	2,5

Misturam-se bem o hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina e o fosfato di-cálcico, a mistura granula-se com uma solução aquosa a 7,5% de metilcelulose, passa-se através de um tamis nº. 8 e seca-se cuidadosamente. Os grânulos secos passam-se através de um tamis nº. 12; misturam-se com talco e estearato de cálcio e comprimem-se as pastilhas.

EXEMPLO 7Preparação de uma formulação de cápsulas

Preparam-se mil cápsulas de gelatina dura de duas peças para uso oral que contêm 200 mg de hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8-metoxi-2H- {1} -
-benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina, a partir dos seguintes ingredientes:

Ingredientes	Gramas
(a) hidrocloreto de <u>trans</u> -(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-8-metoxi-2H- - {1} -benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina	200
(b) Lactose, U.S.P.	100
(c) Amido, U.S.P.	10
(d) Talco, U.S.P.	5
(e) Estearato de cálcio	1

Os produtos finamente pulverizados misturam-se até dispersar uniformemente e introduzem-se em cápsulas de gelatina de córtex duro do tamanho apropriado.

De forma similar, podem-se preparar cápsulas de gelatina mole de uma peça em que a formulação anterior se pode granular, moer ou comprimir directamente num molde de placa ou dado rotativo no qual se forma a cápsula. Alternativamente, os excipientes anteriores podem omitir-se e subministrar o ingrediente activo directamente na cápsula com um pó.

EXEMPLO 8

O exemplo seguinte ilustra a actividade anti-hipertensiva obtida com os compostos desta invenção.

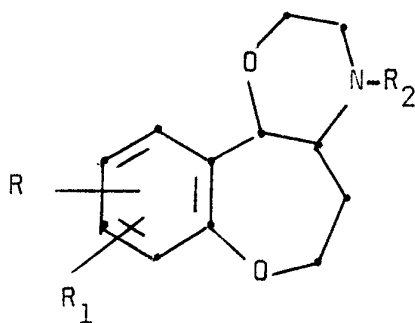
Ratas espontaneamente hipertensivas (machos, 250-300 g) obtidas dos Laboratórios de criação Charles Rivers, dividem-se em grupos de tratamento diferentes de 12 ratas cada um. Em diferentes dias, um grupo de 12 ratas recebe 3, 6 ou 10 mg/kg do composto de ensaio, hidrocloreto de trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-10-metoxi-2H-1 benzoxepino 5,4-b -1,4-oxazina, por lavagem, e outro grupo de 12 ratas recebe água (veículo, 5 ml/kg).

Mede-se a pressão sanguínea arterial sistólica na cauda de cada rata utilizando uma dobra de obstrução e um transdutor. A pressão sanguínea arterial sistólica mede-se antes e depois da administração de fármaco ou veículo 1, 2, 3, 4 e 24 horas depois do tratamento. Os resultados indicam-se a seguir.

QUADRO I

Dose do composto de ensaio (mg/kg)	Mudança na pressão sanguínea sistólica com referência ao controle depois do tratamento (mm Hg)				
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
3	-21*	-20*	-22*	-19*	-15*
6	-33*	-26*	-30*	-35*	- 7
10	-43*	-51*	-46*	-42*	-21*
Controle(água, 5 mg/kg)	- 4	- 6	- 5	- 8	+ 2

* Estatisticamente significativo ($p < 0,05$).



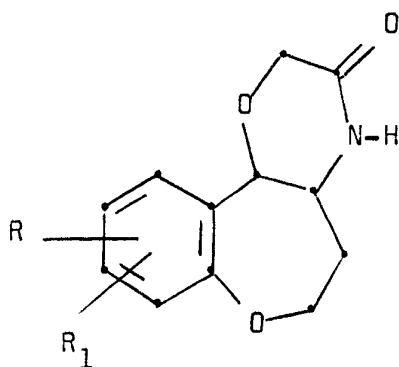


-25-

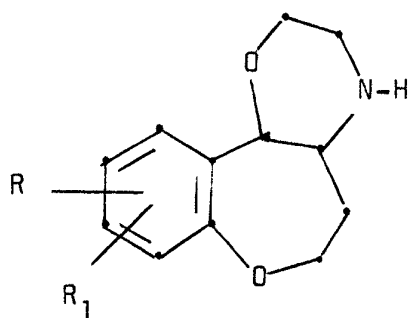
tomam juntos são metilendioxi, com a condição de que R e R₁ não podem ser ambos hidrogénio, R₂ selecciona-se do grupo formado por hidrogénio, alquilo inferior, fenil(alquilo inferior) (alcoxi inferior)alquilo inferior, ciclopropilmeti-

lo, 2-furanilmetilo e alquil inferior-N^{R₃}_{R₄}, em que R₃ e

R₄ são cada um hidrogénio ou alquilo inferior, que compreende as etapas de reduzir uma 1,4-oxazin-3(4H)ona com a fórmula



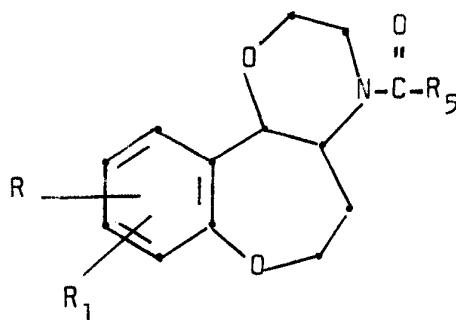
para formar uma (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- 1 -
-benzoxepino 5,4-b -1,4-oxazina com a fórmula



e, se se deseja, fazer reagir a benzoxepino 5,4-b -1,4-
-oxazina com (a) um cloreto de ácido ou anidrido de ácido
ou (b) um haloformiato de alquilo e reduzir quimicamente
os compostos assim formados com a fórmula

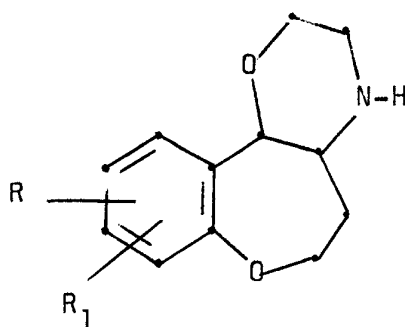


-26-

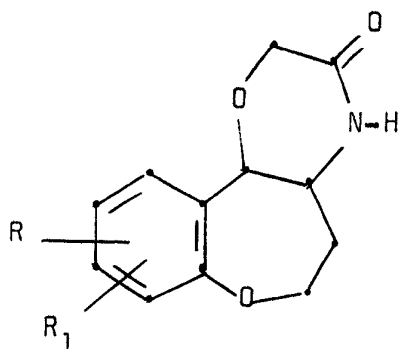


em que R_5 é -O-alquilo ou R_2 , excepto que quando R_5 e R_2 , não pode ser hidrogénio.

2 - Processo conforme a reivindicação 1 para a preparação de uma (4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexahidro-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina com a fórmula



incluindo os seus isómeros cis e trans, e as formas enantioméricas destas, em que R e R_1 são cada um hidrogénio, hidroxí, alcoxi inferior ou quando se tomam juntos são metilendioxí, com a condição de que R e R_1 não podem ser ambos hidrogénio, que compreende a redução de um composto com a fórmula



-27-

3 - Processo conforme a reivindicação 2, em que R_1 é hidrogénio e R é alcoxi inferior.

4 - Processo conforme a reivindicação 3, em que R é metoxi.

5 - Processo conforme a reivindicação 4, em que o metoxi está localizado nas posições 10, 9 ou 8.

6 - Processo conforme a reivindicação 4, em que o composto obtido é a trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexa-hidro-10-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina.

7 - Processo conforme a reivindicação 4, em que o composto obtido é a trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexa-hidro-9-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina.

8 - Processo conforme a reivindicação 4, em que o composto obtido é a trans-(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-hexa-hidro-8-metoxi-2H- {1} benzoxepino {5,4-b} -1,4-oxazina.

Lisboa, 15 FEV. 1984

Pela MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.

-10 AGENTE OFICIAL -

