

PATENTE DE INVENCION
=====

Your Case 21.289/I.

335760

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados de
la tiazepina".

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY,
entidad norteamericana, residente en
Berdan Avenue, Township of Wayne,
Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

Esta invención se refiere a un proce-
dimiento para preparar 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]-
oxazepinas y tiazepinas.

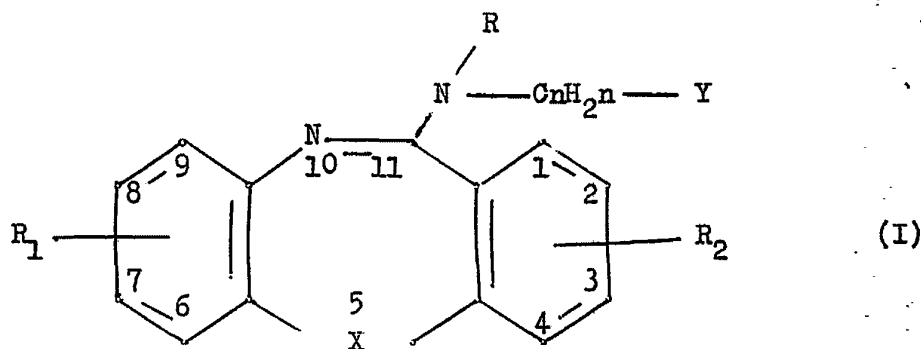
5. Las azepinas preparadas mediante el pro-
cedimiento de esta invención pueden ser representadas

335760

-2-



mediante la siguiente fórmula:



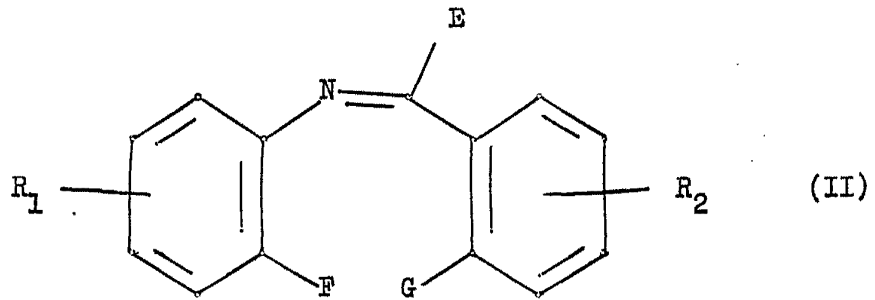
- donde R es alquilo inferior; R_1 y R_2 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitro o trifluormetilo, X es oxígeno o azufre, Y es hidróxilo, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior, dialquilamino inferior, 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxialquilo inferior)-1-piperazino, pirrolidino, pirrolidino alquil inferior, piperidino, piperidino alquil inferior, morfolino o alquil morfolino inferior, o el grupo $\begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{C}_n\text{H}_{2n}\text{-Y} \end{matrix}$, considerado en conjunto, representa 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino o 4-(hidroxialquilo inferior)-1-piperazino, donde R e Y son como se definió antes, y n es un entero de 2 a 4.
- 5.
- 10.
15. Los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención son fisiológicamente activos sobre el sistema nervioso central. Demuestran alta actividad como tranquilizantes a dosis no tóxicas, y en algunos casos propiedades antidepresoras a
20. niveles de dosis que no producen sobreestímulo ni



depresión. **335760**

La forma de llevar a la práctica el procedimiento de esta invención comprende:

5. a) ciclar un compuesto que tiene la fórmula



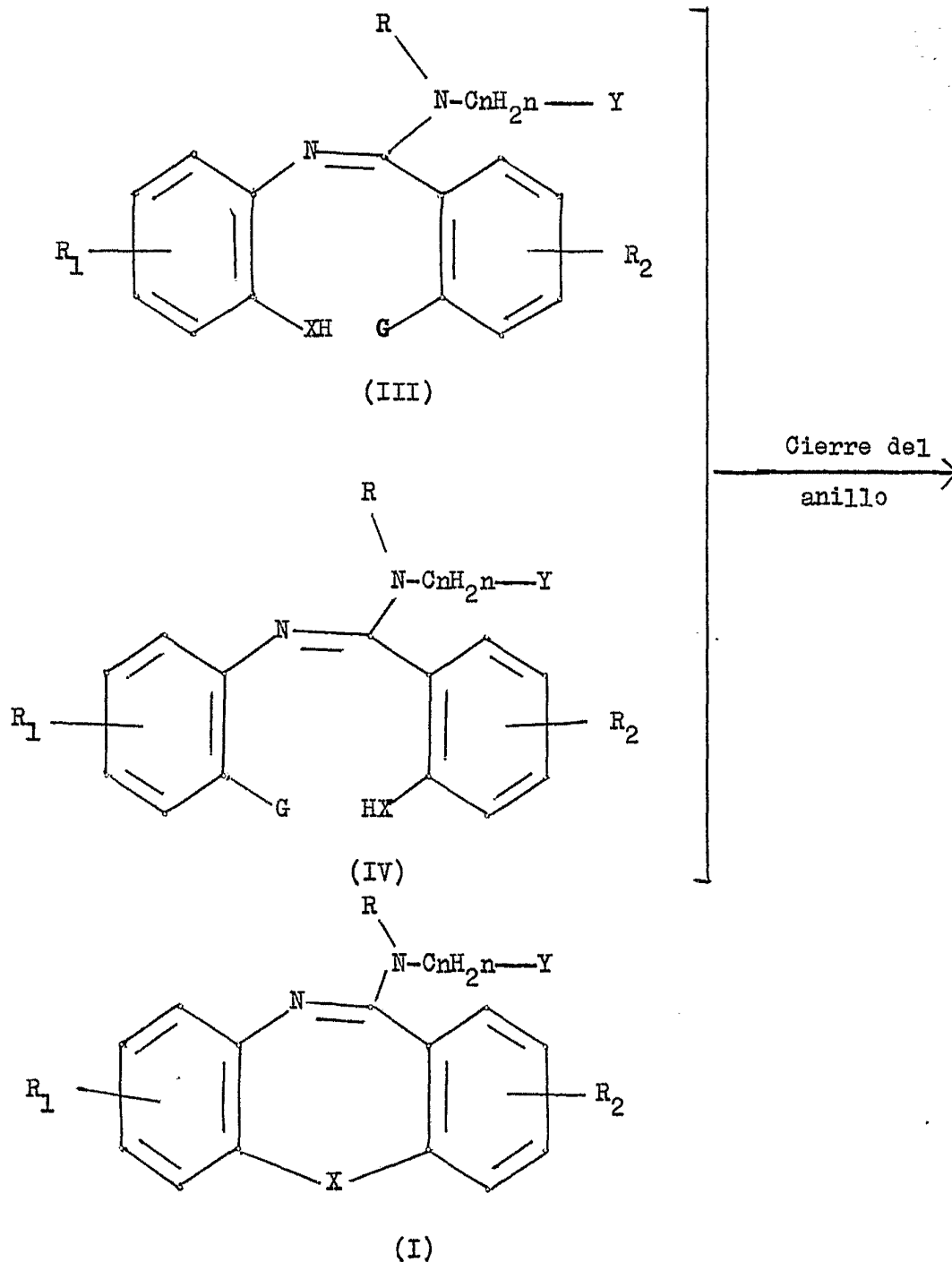
10. donde E es $\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Y}$, o un grupo convertible al mismo, y R, n e Y son como se definió antes, R_1 y R_2 son como se definió antes o representan grupos convertibles a los mismos; F ó G es hidroxilo o mercapto y el otro es halo, nitro o diazonio, y donde F y G pueden ocupar posiciones intercambiadas; para formar un anillo heterocíclico en el cual F y G forman conjuntamente el grupo -X- en que X es oxígeno o azufre;
15. b) cuando sea necesario, antes o después de dicha ciclación, convertir E al grupo $\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Y}$, en una manera que se describirá más adelante;
20. c) cuando sea necesario, antes o después de dicha ciclación, cuando una de las R_1 y R_2 es amino, convertirlo a hidrógeno, alcoxilo inferior



o halógeno, en una manera que se describirá más adelante.

Más específicamente la manera de llevar a la práctica el procedimiento de esta invención, puede ser ilustrada mediante las siguientes reacciones de cierre de anillo:

5.



335760



- donde R, R₁, R₂, X, Y y n son como se definió antes; y G es halógeno o nitro. Se obtiene la reacción de cierre calentando la N-(1,N-diarilformimidol)-diamina (intermediarios III ó IV) en un disolvente orgánico.
5. En general se emplea un disolvente polar para facilitar la reacción. Los disolventes apropiados incluyen formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida o dietilenglicolmonoetiléter. En general se lleva a cabo el cierre del anillo a temperatura elevada, convenientemente la temperatura de reflujo del disolvente. Son apropiadas las temperaturas de aproximadamente 125 a 200°C, aunque la gama de temperatura preferida es aproximadamente de 150 a 180°C. Se continúa el calentamiento hasta que la reacción queda sustancialmente completa, requiriendo por lo general desde unos pocos minutos hasta varias horas o más.
- 10.
- 15.

- En la reacción descrita más arriba, se emplea de preferencia un agente alcalino de condensación para activar el cierre del anillo en un período razonable de tiempo. Los agentes de condensación apropiados que son útiles para estas reacciones, son los carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio o carbonato de magnesio. Como agentes alcalinos de condensación se puede emplear también hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. También son útiles los hidruros y amidas de metal alcalino, incluyendo hidruro de sodio y amida de litio. Por lo general se
- 20.
- 25.
- 30.

335760

-6-



17 ENE. 1967

usan estos agentes alcalinos de condensación en proporciones moleculares aproximadamente equivalentes con los intermediarios N-(1,N-diarilformimidoyl)diamina (III y IV). Se puede usar también opcionalmente un catalizador metálico para facilitar la reacción de cierre del anillo. El polvo de cobre resulta particularmente útil, y se emplean también con éxito las sales de cobre.

5.

10.

15.

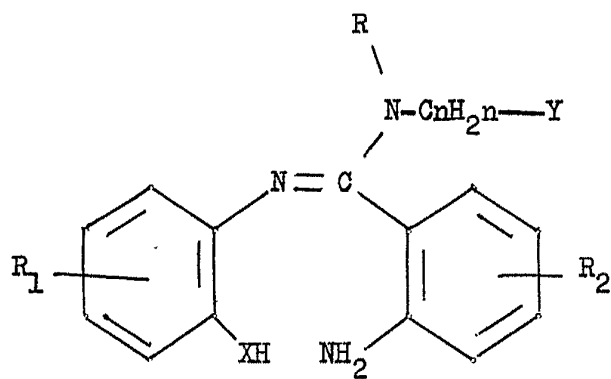
20.

Algunas de las N-(1,N-diarilformimidoyl)-diaminas apropiadas (fórmulas III y IV) que pueden ser cicladas mediante los procedimientos descritos más arriba incluyen las siguientes: 1- \overline{I} -(6-cloro- α , α -trifluor-m-tolil)-N-(o-hidroxifenil)formimidoyl-4-metilpiperazina; 1- \overline{I} -(5-cloro-2-nitrofenil)-N-(o-hidroxifenil)formimidoyl-4-metilpiperazina; 1- \overline{I} -(2-nitrofenil)-N-(o-hidroxifenil)formimidoyl-4-metilpiperazina; 1- \overline{I} -(o-hidroxifenil)-N-(2,5-dicloro-fenil)-formimidoyl-4-metilpiperazina y 1- \overline{I} -(5-cloro-2-mercaptofenil)-N-(o-bromofenil)formimidoyl-4-metilpiperazina.

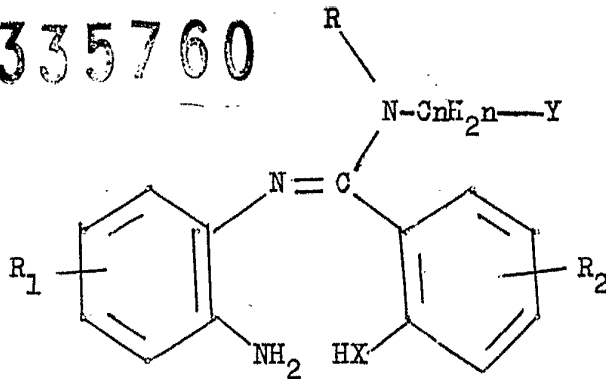
Otro esquema de reacción que ilustra el procedimiento de llevar a la práctica esta invención, está ilustrado mediante las siguientes reacciones:



335760



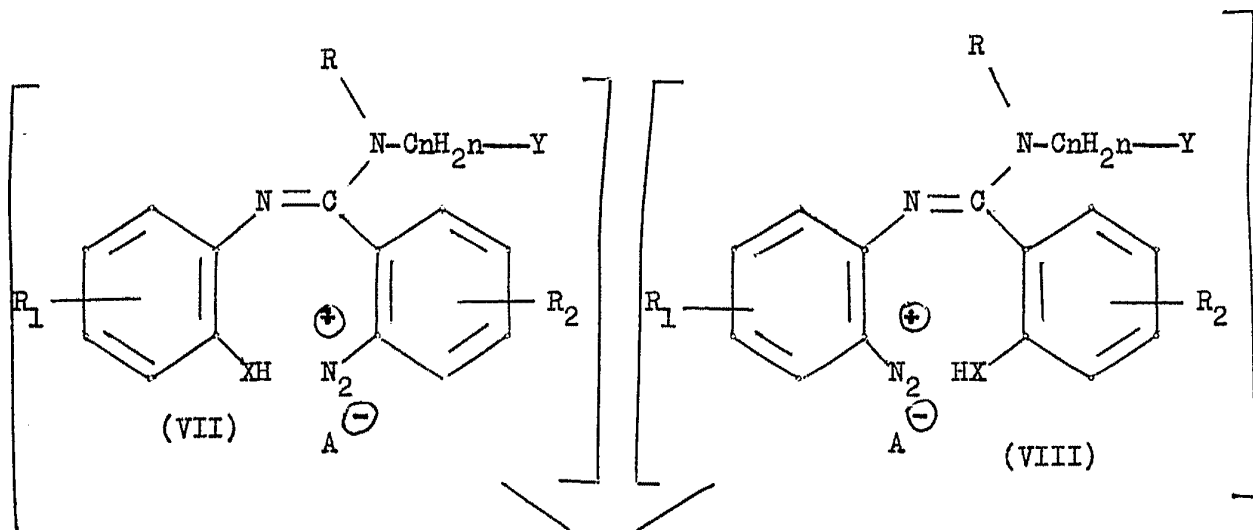
(V)



(VI)

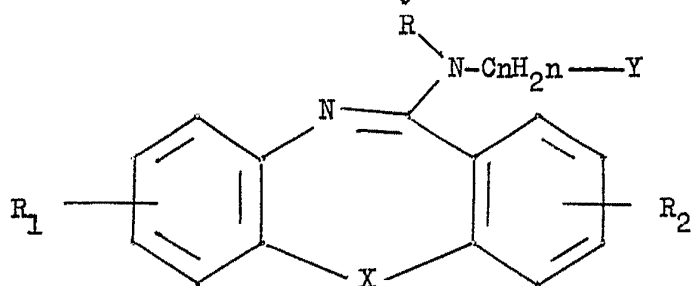
diazotación

diazotación



cierre

del anillo



(I)

335760

-8-



17 ENL. 10

- donde R, R₁, R₂, X, Y y n son como se definió antes y A es el anión de un ácido mineral. Mediante este método se diazota un derivado N-(o-hidroxifenil) ó N'-(o-mercaptofenil)antranilamidina sustituida (V) ó un derivado N-(o-aminofenil)salicilamidina ó N'-(o-aminofenil)-o-mercaptobenzomidina sustituida (VI), produciendo un intermediario de diazonio (VII ó VIII), seguido por descomposición del grupo diazonio de manera que se efectúa el cierre del anillo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- a las 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepinas y tia-
zepinas (I). Por lo general se lleva a cabo la diazo-
tación de los derivados anilina (V y VI) en presen-
cia de un ácido mineral (HA) tal como por ejemplo
ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fluorbórico,
ácido fosfórico y similares, mediante la adición de
un nitrito de metal alcalino o metal alcalinotérreo
a una solución ácido del derivado anilina (V ó VI).
Por lo general se llevan a cabo estas diazotaciones
en disolventes acuosos en una gama de temperatura de
aproximadamente entre -25 y 25°C. Por lo general los
intermediarios de diazonio (VII y VIII) son inestables
y reactivos. Por consiguiente se los prepara y descom-
pone por lo general in situ, produciendo el cierre del
anillo sin aislación de un intermediario sal de diazo-
nio según se ilustra en el precedente esquema de reac-
ción. Sin embargo en algunos casos resulta a veces
posible e incluso deseable la aislación de una sal
de diazonio (VII ó VIII), particularmente en presen-
cia de un agente estabilizador tal como sales de
fluorborato o sales estánnicas y cuprosas. En estos

335760

-9-

17 ENE. 1957

casos se aísla las sales de diazonio (VII y VIII) después de la reacción de diazotación, y se las transforma luego adicionalmente por descomposición con cierre concomitante del anillo.

5. La descomposición de las sales de diazonio con cierre concomitante del anillo, según se la lleva generalmente a cabo mediante el método in situ, se logra por lo general preparando las sales de diazonio (VII y VIII) usando un ácido mineral de baja nucleofilidad tal como ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Se reduce así al mínimo las reacciones indeseables de remplazo de diazonio en subproductos no ciclados. Se efectúa el cierre del anillo permitiendo que la sal de diazonio se descomponga y cicle a una temperatura de aproximadamente 0 a 100°C hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno, indicando una reacción sustancialmente completa.
- 10.
- 15.

20. En algunos casos se activa la ciclación mediante la adición de polvo de cobre o sales metálicas tales como cloruro cuproso, cloruro de cinc y similares, o mediante ciclación en un medio alcalino de reacción.

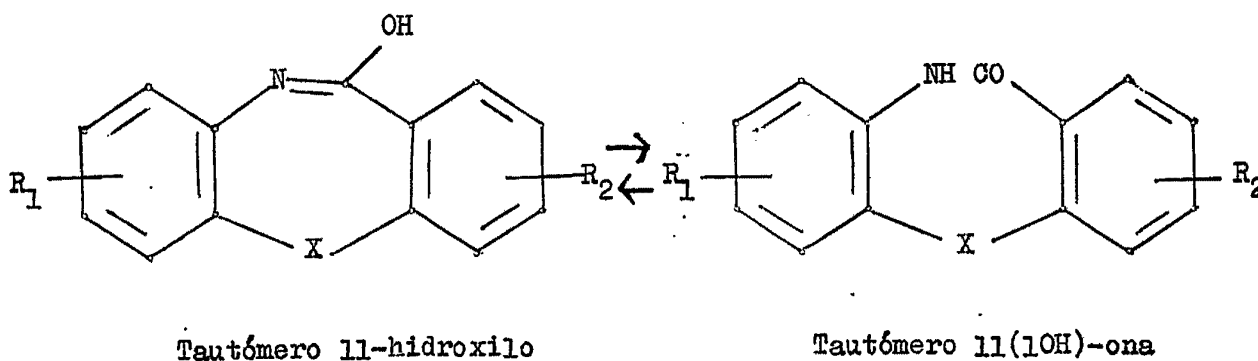
25. Los derivados de anilina apropiados (V y VI) a los cuales se puede diazotar y subsiguientemente ciclar mediante los procedimientos descritos más arriba, incluyen los siguientes: 1- \overline{I} -(5-cloro-2-hidroxifenil)-N-(o-aminofenil)-formimidoyl-4-metilpiperazina; 1- \overline{I} -(2-amino-5-clorofenil)-N-(o-mercaptofenil)formimidoyl-4-metilpiperazina; 1- \overline{I} -(o-aminofenil)-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)formimidoyl-4-metil-
- 30.



piperazina, y 1-[1-(o-hidroxifenil)-N-(o-aminofenil)-formimidóil]-4-metilpiperazina.

Los procedimientos de ciclación descritos anteriormente son también aplicables a intermediarios

5. con un sustituyente en 11 (E) al cual se puede convertir a los derivados 11-aminoalquilamino- y 11-piperazino deseados ($E = -\overset{R}{N}-C_nH_{2n}-Y$), estando también contemplado este procedimiento por esta invención. Las fracciones moleculares apropiadas para E, capaces de conversión, incluyen grupos tales como amino, alquilamino, dialquilamino o hidroxilo. Cuando E es hidroxilo se escribe por lo general este intermediario en la estructura tautómera 11(OH)-ona:
- 10.



15. Por consiguiente el procedimiento de esta invención incluye también la síntesis y transformaciones de estos derivados en su forma ya sea isómera o tautómera.

20. Según se mencionó antes, los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención

335760 -11-



5. son fisiológicamente activos sobre el sistema nervioso central, en el sentido de que demuestran elevada actividad como tranquilizantes a dosis no tóxicas y en algunos casos propiedades antidepressoras a niveles de dosis que no producen sobreestímulo ni depresión.

10. Un ensayo útil de la actividad tranquilizante consiste en medir la reducción de la actividad motriz espontánea en animales mediante un actofotómetro (un dispositivo fotoeléctrico para medir cuantitativamente la actividad locomotriz). Se administran dosis escalonadas, de los compuestos activos preparados mediante el procedimiento de esta invención, a grupos de ratones y se establece la gama de dosis eficaz para una reducción significativa de la actividad motriz (una medida de tranquilización) en comparación con grupos testigo.

15. Resultan evidentes las propiedades antidepressoras de los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención al medir su capacidad para contrarrestar una depresión inducida en animales por administración de hexanato de tetrabenazina. A grupos de ratones se administran dosis escalonadas de los compuestos activos de esta invención, seguido por la administración de una dosis de tetrabenazina que se sabe que deprime marcadamente el comportamiento explorador de los ratones normales. Los grupos tratados con los antidepressores muestran un comportamiento explorador normal, mientras que los grupos testigo y los grupos tratados con un agente

- antidepresor eficaz, no demuestran este comportamiento explorador normal, demostrando en cambio la conocida y profunda depresión inducida por la tetra-benzazina. Se usan los resultados de diversos niveles de dosis para establecer las gamas de dosis eficaz.
5. Los compuestos antidepresores preparados mediante el procedimiento de esta invención demuestran sus propiedades deseables mediante este procedimiento a niveles de dosis que producen poca o ninguna reacción indócil, tal como ataxia o reducida actividad motriz espontánea.
10. Además algunos de los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención demuestran otras propiedades farmacéuticas valiosas, tales como actividad analgésica.
15. En general los compuestos de esta invención son sólidos cristalinos blancos que son sólo levemente solubles en agua, pero moderadamente solubles en solventes orgánicos tales como metanol o etanol. Son sustancias básicas que por lo general son solubles en ácidos minerales acuosos a la temperatura ambiente. Forman sales de adición de ácido sustancialmente insolubles como por ejemplo el clorhidrato, sulfato, fosfato, citrato, tartrato, maleato o fumarato. Los presentes compuestos, generalmente bajo la forma de sus sales, pueden ser administrados oral o parenteralmente, y cuando se los administra así son agentes eficaces para el sistema nervioso central. Para la administración oral se puede incorporar los nuevos compuestos de esta invención a exci-
- 20.
- 25.
- 30.

335760 -13-



5. pientes farmacéuticos usuales y usarlos por ejemplo bajo la forma de tabletas, cápsulas, grageas, líquidos que se deben administrar en gotas, emulsiones, suspensiones y jarabes, y en chocolate, caramelo o gomas de mascar. Puede administrárselos también en soluciones acuosas para inyección parenteral.

10. Los siguientes ejemplos ilustran en detalle la preparación de 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepinas y tiazepinas representativas, mediante el procedimiento de la presente invención.

EJEMPLO 1 -

Preparación de 2-trifluormetil-11-(4-metil-1-piperazini)dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

15. Se trata una mezcla de 9 g de ácido 2-cloro-5-trifluormetilbenzoico y 10 ml de tetrahidrofurano anhidro con una solución de 7,9 g de carbonil diimidazol en 80 ml de tetrahidrofurano. Se somete la solución a reflujo durante aproximadamente 1/2 h hasta que ya no es visible el desprendimiento de anhídrido carbónico, y se trata entonces con 4,36 g de o-aminofenol. Se somete entonces la mezcla a reflujo aproximadamente durante otros 15 min, y se separa el disolvente por destilación. Se disuelve el residuo en 80 ml de hidróxido de sodio normal, se trata con carbón y se filtra la solución. La adición de solución saturada de cloruro de amonio al filtrado precipita 2-cloro-2'-hidroxi-5-trifluormetilbenzanilida cruda la cual se lava con ácido clorhídrico 0,5 normal y agua y luego se seca. El producto crudo tiene un punto de fusión de 112-113°C.
- 20.
- 25.
- 30.



- Se trata una suspensión de 6,4 g de pentacloruro de fósforo en 20 ml de benceno con 6,5 g de la benzanilida descrita antes y se la calienta a reflujo durante 5 min para completar el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. A esta solución se agregan con precaución 4 g de N-metilpiperazina diluida con 40 ml de tolueno y se somete la mezcla a reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla y se la extracta con 80 ml de ácido clorhídrico normal. Se alcaliniza la capa acuosa con hidróxido de amonio concentrado, se filtra con respecto a cualquier precipitado y se extracta continuamente con cloruro de metileno durante aproximadamente 1 día. Se separa el cloruro de metileno por destilación y se seca completamente el residuo sobre pentóxido de fósforo a 56°C bajo presión reducida para separar la humedad y la metilpiperazina en exceso. Se obtiene 1- $\overline{1}$ -(6-cloro- α, α, α -trifluor-m-tolil)-N-(o-hidroxifenil)formimidol $\overline{7}$ -4-metilpiperazina y se la usa en la siguiente etapa sin purificación.
51. A 3,3 g del derivado de piperazina, descrito inmediatamente antes, se agrega 1,1 g de carbonato de potasio anhidro, 0,3 g de polvo de cobre y 8 ml de dimetilacetamida. Se protege la mezcla con un tubo secador y atmósfera de nitrógeno, y se calienta y agita entonces a 180°C durante aproximadamente 1 h. Se enfría la mezcla oscura, se la diluye con 80 ml de agua y 20 ml de éter y se filtra. Se separa el éter y se lava la capa acuosa con otras
10. dos porciones de 20 ml de éter. Se combinan las capas
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



335760

-15-

5. etéreas, se las seca sobre sulfato de sodio y se la concentra. Se aísla entonces el producto 2-tri fluormetil-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4oxazepina, con respecto al residuo mediante cromatografía

EJEMPLO 2 -

Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil) dibenz/b,f/1,4oxazepina.

10. Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 con la excepción de que se sustituye el ácido 2-cloro-5-trifluormetilbenzoico por una cantidad equivalente de ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico para obtener, en dos etapas, 1-1-(5-cloro-2-nitrofenil)-N-(o-hidroxifenil)formimidol/7-4-metilpiperazina.
15. Se calienta bajo reflujo una solución de aproximadamente 7,8 g de la piperazina descrita antes, 3,8 g de carbonato de potasio y 0,6 g de polvo de cobre en 75 ml de dimetilformamida, hasta que se consume el carbonato de potasio (es decir aproximadamente 2 días). Se enfría la mezcla, se filtra y se concentra hasta sequedad. Se recibe el residuo en aproximadamente 50 ml de hexano, se filtra con respecto a cualquier material insoluble y se lava con 20 ml de hidróxido de sodio normal y con agua. Mediante cromatografía sobre alúmina o sobre gel de sílice se aisla la 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4oxazepina. Al recrystalizarla en hexano tiene un punto de fusión de 108-111°C.
- 20.
- 25.

335760

-16-



EJEMPLO 3 -

Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-
dibenz- $\sqrt{b,f}$ / $\sqrt{1,4}$ oxazepina.

- A una solución de 13,8 g de ácido
5. 5-clorosalicílico en 10 ml de diglima bajo nitrógeno, se agrega una solución de 14,4 g de carbonil di-imidazol al 96% en 80 ml de diglima caliente. Se calienta la mezcla aproximadamente a 100°C hasta que se completa el desprendimiento de anhídrido carbónico (aproximadamente 1/2 h). Se trata la solución
10. con 11 g de o-nitroanilina y se calienta sobre baño de vapor durante 7 días. Se concentra la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se la trata con 160 ml de agua y 160 ml de hidróxido de potasio normal. Se lava con éter esta solución y se la trata
15. con 19 g de cloruro de amonio para precipitar 5-cloro-2-hidroxi-2'-nitrobenzanilida de color anaranjado. Cuando se la recristaliza en benceno-hexano o en metanol-agua, este producto tiene un punto de fusión
20. de 167-170°C con la concreción previa o fusión parcial aproximadamente a 150-157°C.

- Se convierte la benzanilida descrita antes, a 1- $\sqrt{1}$ -(5-cloro-2-hidroxifenil)-N-(o-nitrofenil)-formimidoyl-4-metilpiperazina mediante el procedimiento descrito antes para el isómero en el Ejemplo
25. 2. Se reduce este producto agregando 10 milimoles a una mezcla hirviente de 10 ml de etanol, 2 ml de agua, 4 g de polvo de cinc y 1 g de cloruro de calcio. Se calienta la mezcla durante 1 h, se la filtra con respecto al cinc no reaccionado, y se la di-
- 30.

335760

-17-



- luye con 10 ml de etanol previamente utilizado para lavar el cinc. Se satura la solución etanólica con gas sulfuro de hidrógeno, se la filtra nuevamente con el ácido de tierra de diatomeas y se la concentra. El residuo contiene 1- $\overline{1}$ -(5-cloro-2-hidroxifenil)-N-(o-aminofenil)formimidol $\overline{7}$ -4-metilpiperazina que es suficientemente pura para la siguiente etapa de ciclación. Se la puede purificar, si se desea, disolviéndola en hidróxido de sodio diluido y precipitándola con cloruro de amonio saturado.
5. 10. Se enfría hasta 0-5°C una solución de 3,4 g de 1- $\overline{1}$ -(5-cloro-2-hidroxifenil)-N-(o-aminofenil)formimidol $\overline{7}$ -4-metilpiperazina en ácido sulfúrico 0,15 normal, y se la trata con 0,73 g de nitrito de sodio al 95%. Se agita la solución a la temperatura ambiente hasta que ya no se desprende nitrógeno. Se puede acelerar la descomposición de la sal de diazonio intermediaria, ya sea mediante calentamiento o mediante la adición de polvo de cobre u óxido cuproso. Se filtra la mezcla resultante, se lava el filtrado con éter y se trata con 30 ml de hidróxido de sodio e hidróxido de amonio concentrado para disolver cualquier sal de cobre. Se recoge y se purifica por cromatografía el producto que se precipita, para obtener 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz $\overline{b,f}$ / $\overline{1,4}$ oxazepina, que al recristalizarla en hexano, tiene un punto de fusión 108-111°C.
15. 20. 25.

EJEMPLO 4 -

Preparación de 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b,f}$ -

30. $\overline{1,4}$ oxazepina.

335760 -18-



Mediante el método del Ejemplo 2 se cicla el compuesto 1-N-(o-hidroxifenil)-1-(o-nitrofenil)formimidol-4-metilpiperazina. Se aísla y se purifica la 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina resultante. Este compuesto tiene un punto de fusión de 97-98°C cuando se le recristaliza en éter de petróleo.

5.

EJEMPLO 5 -

Preparación de 2-bromo-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina.

10.

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 y se diazota 1-N-(o-aminofenil)-1-(5-bromo-2-hidroxifenil)formimidol-4-metilpiperazina. Se descompone la sal de diazonio resultante y se la somete a ciclación para obtener 2-bromo-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina.

15.

EJEMPLO 6 -

Preparación de 2-fluor-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina.

20.

Cuando se cicla 1-N-(5-fluor-2-nitro)-N-(o-hidroxifenil)formimidol-4-metilpiperazina mediante el método del Ejemplo 2, se obtiene el producto 2-fluor-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina. La sal de fumarato tiene un punto de fusión de 204-205°C. cuando se la recristaliza en isopropanol.

25.

EJEMPLO 7 -

Preparación de 2,8-dicloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina.

30.

Cuando se repite el procedimiento del



-19- 335760

Ejemplo 1, se cicla 1- $\overline{1}$ -(5-cloro-5-hidroxifenil)-N-(2,5-diclorofenil)-formimidol $\overline{7}$ -4-metilpiperazina para obtener 2,8-dicloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ oxazepina.

5.

EJEMPLO 8 -

Preparación de 8-trifluormetil-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tiazepina.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se cicla 1- $\overline{1}$ -(o-mercaptofenil)-N-(α, α, α -trifluor-6-cloro-m-tolil)formimidol $\overline{7}$ -4-metilpiperazina para obtener 8-trifluormetil-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tiazepina.

10.

EJEMPLO 9 -

Preparación de 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ -tiazepina.

15.

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, se cicla 1- \overline{N} -(o-bromofenil)-1-(o-mercaptofenil)formimidol $\overline{7}$ -4-metilpiperazina para obtener 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz- $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tiazepina.

20.

EJEMPLO 10 -

Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tiazepina.

Cuando se usa el procedimiento del Ejemplo 1 y se cicla 1- $\overline{1}$ -(2,5-diclorofenil)-N-(o-mercaptofenil)formimidol $\overline{7}$ -4-metilpiperazina, se obtiene el producto 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz- $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tiazepina.

25.

EJEMPLO 11 -

Preparación de 2-cloro-11- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil $\overline{7}$ dibenz $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tiazepina.

30.



335760 -20-

5. Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se cicla 1- $\sqrt{1}$ -(2,5-diclorofenil)-N-(o-mercaptofenil)-formimidoyl-4-(2-hidroxietyl)piperazina para obtener 2-cloro-11- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperazinyldibenz $\sqrt{b, f}$ / $\sqrt{1, 4}$ /tiazepina.

EJEMPLO 12 -

Preparación de 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperazinyldibenz $\sqrt{b, f}$ / $\sqrt{1, 4}$ /oxazepina.

10. Se repite el procedimiento del Ejemplo 3, y se diazota 1- \sqrt{N} -(o-aminofenil)-1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-formimidoyl-4-metilpiperazina. Se descompone la sal de diazonio resultante y sufre ciclación para obtener 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperazinyldibenz $\sqrt{b, f}$ / $\sqrt{1, 4}$ /oxazepina.

15. EJEMPLO 13 -

Preparación de 2-metoxi-11- \sqrt{metil} (2-morfolinoetyl)amino $\sqrt{7}$ -dibenz $\sqrt{b, f}$ / $\sqrt{1, 4}$ /oxazepina.

20. Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 y se diazota N'-(o-aminofenil)-2-hidroxi-5-metoxi-N-metil-N-(2-morfolinoetyl)benzamidina. Se descompone la sal de diazonio resultante y sufre ciclación para obtener 2-metoxi-11- \sqrt{metil} -(2-morfolinoetyl)-amino $\sqrt{7}$ dibenz $\sqrt{b, f}$ / $\sqrt{1, 4}$ /oxazepina.

EJEMPLO 14 -

25. Preparación de 2-bromo-11- \sqrt{metil} (3-dimetilamino-2-propyl)amino $\sqrt{7}$ dibenz $\sqrt{b, f}$ / $\sqrt{1, 4}$ /oxazepina.

30. Mediante el método descrito en el Ejemplo 2 se cicla el compuesto 5-bromo-N-(3-dimetilamino-2-propyl)-N-metil-N'-(o-hidroxifenil)-2-nitrobenzamidina. se aísla y se purifica entonces la

2-bromo-11-metil(3-dimetilamino-2-propil)amino-
dibenzb,f/1,4oxazepina.

EJEMPLO 15 -

Preparación de 11-metil(2-piperidinoetil)amino-
dibenzb,f/1,4oxazepina.

5.

Repetiendo el procedimiento del Ejem-
plo 1 se cicla 2-cloro-N'-(o-hidroxifenil)-N-metil-
N-(2-piperidinoetil)benzamidina para obtener
11-metil(2-piperidinoetil)aminodibenzb,f/1,4oxa-
zepina.

10.

EJEMPLO 16 -

Preparación de 2-clorodibenzb,f/1,4tiazepin-11-
(1OH)-ona.

15.

Se repite el procedimiento de condensa-
ción del Ejemplo 1 usando ácido 2,5-diclorobenzoico
en vez de ácido 2-cloro-5-trifluormetilbenzoico,
y o-aminotiofenol en vez de o-aminofenol. Se cicla
entonces el producto 2,5-dicloro-2'-mercaptobenza-
nilida, para obtener 2-clorodibenzb,f/1,4tiaze-
pin-11(1OH)-ona.

20.

EJEMPLO 17 -

Preparación de 2-clorodibenzb,f/1,4oxazepin-11-
(1OH)-ona.

25.

Se repite el procedimiento general del
Ejemplo 16. Mediante ciclación de 2,5-dicloro-2'-hi-
droxibenzanilida se obtiene el producto 2-clorodi-
benzb,f/1,4oxazepin-11-(1OH)-ona. Este producto
tiene un punto de fusión de 245-246°C. cuando se le
purifica por recristalización en acetato de etilo.



EJEMPLO 18 -

335760

Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-
dibenz- $\overline{b,f}$ / $\overline{1,4}$ oxazepina.

- Se trata 2-cloro-2'-hidroxi-5-nitro-
5. benzanilida, con pentacloruro de fósforo en benceno anhidro. Se somete la mezcla a reflujo hasta que se hace homogénea, y se agrega un exceso de N-metilpiperazina. Se continúa el reflujo hasta que queda sustancialmente completa la reacción, y se obtiene
10. 1- $\overline{1}$ -(2-cloro-5-nitrofenil)-N-(o-hidroxifenil)formimidol- $\overline{7}$ -4-metilpiperazina. Se cicla este intermedio por calentamiento en dimetilacetamida con carbonato de potasio anhidro y polvo de cobre, para obtener 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b,f}$ / $\overline{1,4}$
15. oxazepina.
- Sobre 3 mg de óxido de platino se hidrogena a la presión atmosférica una solución de 0,35 g de 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b,f}$ / $\overline{1,4}$
20. oxazepina cruda, preparada en la manera descrita más arriba, en 10 ml de ácido clorhídrico 0,3 normal. La reducción requiere aproximadamente 3 h cuando se la lleva a cabo con calentamiento suave por el motor del agitador magnético. Cuando ya no se absorbe más hidrógeno se trata la solución con un poco de carbón y se
25. la filtra. La solución resultante de color amarillo claro contiene 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz $\overline{b,f}$ / $\overline{1,4}$ oxazepina y se la usa en la siguiente etapa sin aislación.
- Sé enfría esta solución hasta 0-5°C y
30. se la trata con 52 mg de nitrito de sodio sólido al

335760 -23-



- 95% y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se trata la solución fría con una solución enfriada con hielo de 90 mg de cloruro cuproso en 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y se la agita entonces a la
5. temperatura ambiente para completar el desprendimiento gradual de gas nitrógeno. Se calienta la solución a 60°C de manera de asegurar que la reacción queda completa, se la enfría y lava con éter. Se agrega 5 ml de hidróxido de amonio concentrado y 15 ml de
10. hexano, se filtra la mezcla completa antes de la separación de la fase orgánica. Se cromatografía sobre alúmina la solución en hexano, y se aísla con respecto al eluado la 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazini) dibenz[b,f][1,4]oxazepina. Este producto tiene un
15. punto de fusión de 108-111°C cuando se le recristaliza en hexano.

EJEMPLO 19 -

Preparación de 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina.

- A una suspensión de 2,8 g de pentacloruro de fósforo en 15 ml de cloruro de acetilo, enfriada en hielo y protegida contra la humedad, se agrega con precaución 2,1 g de oxima de xantona. Se agita la mezcla y se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La concentración de la solución proporciona 11-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepina bajo la forma de un sólido que es demasiado inestable para que se le pueda aislar y purificar, Se separa los vestigios de oxícloruro de fósforo y cloruro de acetilo agregando benceno
- 20.
- 25.
30. (aproximadamente 40 ml) y redestilando bajo pre-



sión reducida.

335760

5. Se disuelve la 11-clorodibenz[b,f]/[1,4]oxazepina recién preparada en 20 ml de benceno y se la agrega a 70 ml de etanol previamente saturado con amoníaco a 0°C. Se mantiene la mezcla entre 0-5°C durante 3 días y luego se concentra. Se disuelve el residuo en 20 ml de ácido clorhídrico al 10% frío y se recoge el clorhidrato insoluble (2,1 g). Cuando se le recristaliza en etanol e isopropanol, el clorhidrato tiene un punto de fusión de 239-241°C.
- 10.

15. Se obtiene la base 11-aminodibenz[b,f]/[1,4]oxazepina, punto de fusión 198-200°C, por tratamiento de una mezcla del clorhidrato y ácido acuoso con solución de hidróxido de sodio al 10% seguido por extracción en benceno y evaporación de los extractos secados.

EJEMPLO 20 -

Preparación de 11-dimetilaminodibenz[b,f]/[1,4]oxazepina.

20. Durante aproximadamente 20 h se deja reaccionar a la temperatura ambiente una mezcla de 75 g de o-fenoxianilina, 50 g de cloruro de dimetilcarbamilo y 75 g de dimetilaniлина en 150 ml de benceno anhidro, y se calienta entonces sobre baño de vapor durante aproximadamente 3 h. Se acidifica la mezcla de reacción enfriada mediante 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agrega 200 ml de agua. Se separa la capa bencénica, se seca sobre sulfato de sodio y se agregan 300 ml de éter de petróleo. Después de enfriar hasta aproximadamente 0°C, se recoge el producto y se
- 25.
30. obtiene 1,1-dimetil-3-(o-fenoxifenil)urea, punto de



-25-

fusión 120-121°C, (55 g). **335760**

- Durante aproximadamente 6 h se calienta bajo reflujo una mezcla de 26 g de 1,1-dimetil-3-(o-fenoxifenil)urea, 25 g de pentóxido de fósforo y 30 ml de oxiclорuro de fósforo, y se deja enfriar durante la noche. Se concentra la mezcla por evaporación bajo presión reducida (mientras se calienta entre 60-80°C). Al residuo gomoso se agrega entonces cloroformo (200 ml) y 200 g de hielo, y se alcaliniza la mezcla mediante hidróxido de sodio acuoso (3 N). Se separa la capa clorofórmica, se la seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se disuelve este residuo en 400 ml de éter, y se le trata con un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro. Se recoge el producto precipitado (bajo la forma de su sal de HCl), se disuelve en 300 ml de agua, y se agrega hidróxido de amonio acuoso concentrado hasta que la mezcla queda alcalina. Se extrae la suspensión resultante con éter, se separa la capa etérea, se la seca sobre hidróxido de potasio y se evapora hasta un residuo sólido. Se disuelve este residuo en cloroformo (100 ml) y se le extrae con ácido clorhídrico diluido (100 ml). Se separa la capa ácida acuosa, se la trata con hidróxido de sodio acuoso (3N) hasta que la mezcla queda alcalina, y se extrae la mezcla con éter. La separación de la capa etérea, el secado sobre hidróxido de potasio y la evaporación del solvente proporciona entonces el producto deseado, 11-dimetilaminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, bajo la forma de un sólido blanco, punto de fusión 111-113°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

335760

EJEMPLO 21 -

Preparación de 2-cloro-11-dimetilaminodibenz/5,6/1,4/-
oxazepina.

- Durante aproximadamente 1 día se somete
5. a reflujo una mezcla de 35 g de p-clorofenoxianilina, 30 g de N,N-dimetilanilina y 20 g de cloruro de dimetilcarbonilo en 100ml de benceno anhidro, se enfría y se lava con 150 ml de ácido clorhídrico 4N. Se concentra la capa orgánica para obtener una mezcla
10. de sólido y líquido a la cual se tritura con 200 ml de éter de petróleo y se filtra para separar una impureza de alto punto de fusión. Se seca esta solución en éter de petróleo, sobre carbonato de potasio y se la concentra para obtener 1- $\sqrt{1}$ -(p-clorofenoxi)-
15. fenil $\sqrt{7}$ -3,3-dimetilurea aceitosa apropiada para ciclación.

- Durante aproximadamente 1 día se calienta bajo reflujo una mezcla de 10 g de la precedente urea, 20 g de pentóxido de fósforo y 40 ml de oxiclорuro de fósforo, y se trata entonces con precaución mediante una mezcla de 50 ml de cloroformo y 50 ml de etanol. Se concentra la mezcla, se la trata con hidróxido de amonio concentrado a 0°C y se la extrae con 200 ml de éter. Se extrae la capa etérea con 100
20. ml de ácido clorhídrico (6 N) diluido y se aísla la capa acuosa. Se cubre con éter esta solución, que contiene el producto deseado y se alcaliniza mediante hidróxido de amonio concentrado. Se seca la capa etérea separada sobre perlas de hidróxido de potasio,
25. se decanta y se la trata con cloruro de hidrógeno an-
- 30.



17 MAR 1967

-27- 335760

hidro para obtener clorhidrato de 2-cloro-11-dimetil-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, punto de fusión 243-246°C (con descomposición), inalterado por recristalización en acetona.

5.

EJEMPLO 22 -

Preparación de 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepinas.

- Con una solución de 7,9 g de carbonil di-imidazol en 80 ml de tetrahidrofurano se trata
10. una solución de 8,05 g de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se calienta la solución bajo reflujo durante 1/2 h para completar el desprendimiento del anhídrido carbónico que se forma, y se la trata entonces con 4,35 g de o-aminofenol en 30 ml de tetrahidrofurano. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 h y se la somete a reflujo durante 15 min. Se separa el solvente por destilación bajo presión reducida y se retoma el residuo en 80 ml de hidróxido de sodio normal en dos
15. porciones. Se filtra la solución con carbón y se trata el filtrado con cloruro de amonio saturado para precipitar 2-cloro-2'-hidroxi-5-nitrobenzanilida. El producto funde a 191-192°C después de recristalización en la cantidad mínima de metanol caliente diluido con un volumen igual de ácido clorhídrico
20. 0,1 normal.
25. .

Con 2,7 g de carbonato de potasio anhidro se trata una solución de 5,85 g de la benzanilida anterior en 20 ml de dimetil acetamida, se agita la mezcla y se calienta en un baño de aceite al cual

30.

335760 -28-



- se mantiene a 180°C durante 5 min, después de lo cual el carbonato de potasio ha reaccionado virtualmente en su totalidad. Se enfría rápidamente la mezcla y se la diluye con 20 ml de hidróxido de sodio normal y 100 ml de agua. Se recoge el precipitado por filtración y se recristaliza en aproximadamente 500 ml de etanol para obtener 2-nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepina-11(10H)-ona bajo la forma de agujas casi incoloras muy finas que funden a 260-262°C.
- 5.
10. Se prepara también 2-nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepina-11(10H)-ona haciendo hervir 1 g de la benzanilida anterior en 50 ml de piridina con un vestigio de polvo de cobre durante 8 h. Se concentra la mezcla de reacción y se lava completamente con hidróxido de sodio acuoso y con agua. La recristalización en acetato de etilo proporciona 2-nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepina-11(10H)-ona, punto de fusión 258-259°C.
15. A una suspensión de 1,5 g de pentacloruro de fósforo en 6 ml de benceno anhidro se agrega
20. 1,6 g de 2-nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepina-11(10H)-ona y 6 ml más de benceno. Se somete la mezcla a reflujo durante 5 min y durante este tiempo se vuelve homogénea y desprende cloruro de hidrógeno, después de lo cual se la trata con una solución de 1,2 g de
25. N-metilpiperazina en 12 ml de tolueno. Se continúa el reflujo durante 1 h y se extrae el producto con dos porciones de 24 ml de ácido clorhídrico 0,5 normal. Se combinan las capas acuosas se las filtra con carbón y se las trata con hidróxido de amonio concentrado para precipitar 2-nitro-11-(4-metil-1-pipe-
- 30.



-29- 335760

razinil)dibenz/b,f/1,4oxazepina amarilla. Cuando se la recristaliza en hexano el producto funde a 189-191°C.

EJEMPLO 23 -

5. Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-
b,f/1,4oxazepina.

- Se enfría entre 0-5°C una solución de 3,06 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4oxazepina en 80 ml de ácido clorhídrico 0,5 normal (4 equivalentes) y se la trata con una solución de 0,73 g de nitrito de sodio al 95% en 3 ml de agua. Se trata la solución resultante de sal de diazonio con aproximadamente 1 g de polvo de cobre y se la calienta hasta que queda completo el desprendimiento de gases (nitrógeno). Se filtra la mezcla y se la lava con éter el filtrado. Se alcaliniza fuertemente la capa inferior (acuosa) mediante la adición de 10 ml de hidróxido de amonio concentrado. Se recoge el precipitado resultante que contiene el producto deseado, y se purifica el producto mediante recristalización o cromatografía. La 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4oxazepina funde a 108-111°C cuando se la recristaliza en hexano.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 24 -

25. Preparación de 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f-
1,4oxazepina.

- Se enfría hasta 0-5°C una solución de 3 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4oxazepina en 60 ml de ácido clorhídrico 0,5 normal y se la trata con 0,73 g de nitrito de sodio s6-
- 30.



- lido. Se trata entonces la solución con aproximadamente 1,2 g de ácido hipofosforoso acuoso al 30% (5,3 equivalentes moleculares) y se agita entre 0-5°C hasta que se completa el desprendimiento de nitrógeno y la solución ya no proporciona un color rojo cuando se trata una gota de ella con ácido 2-naftol-3,6-disulfónico alcalino (sal R). Se lava la solución con éter y se alcaliniza con 100 ml de hidróxido de sodio al 10%. Se recoge el producto precipitado y se purifica por recristalización o cromatografía, según convenga. La 11-(4-metil-1-piperazini) dibenz[b,f][1,4]oxazepina funde a aproximadamente 97-98°C cuando se la recristaliza en éter de petróleo.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 25 -

15. Preparación de 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperazini)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

- Con 0,73 g de nitrito de sodio al 95% sólido se trata en porciones una solución de 3 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazini) dibenz[b,f][1,4]oxazepina en 10 ml de ácido sulfúrico 3 normal a 0-5°C mediante un baño de acetona-hielo. Se diluye la solución con 200 ml de metanol absoluto y se la calienta bajo reflujo hasta que ya no se desprende nitrógeno. Se separa el metanol por destilación bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 20 ml de agua, se le lava con éter y se alcaliniza fuertemente con 15 ml de hidróxido de sodio al 10%. Mediante cromatografía sobre alúmina se purifica la 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperazini) dibenz[b,f][1,4]oxazepina precipitada.
- 20.
- 25.
- 30.

335760

EJEMPLO 26 -

Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-
dibenzo/b,f/1,4/tiazepina.

- Se repite el procedimiento del Ejemplo 23. Se diazota 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo/b,f/1,4/tiazepina, seguido por subsiguiente tratamiento con cloruro cuproso y ácido clorhídrico, y se obtiene 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo/b,f/1,4/tiazepina. Este producto tiene un punto de fusión de 114-116°C cuando se purifica por recristalización en éter de petróleo.
- 5.
 - 10.

EJEMPLO 27 -

Preparación de 2-cloro-11-4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/1,4/oxazepina.

- Se diazota 2-amino-11-4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/1,4/oxazepina, seguido por descomposición en presencia de cloruro cuproso y ácido clorhídrico, para producir 2-cloro-11-4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/1,4/oxazepina. La sal de fumarato funde a 201-204°C cuando se la precipita en éter e isopropanol.
- 15.
 - 20.

EJEMPLO 28 -

Preparación de 2-bromo-11-(4-metil-1-piperazinil)-
dibenz/b,f/1,4/oxazepina.

- Se repite el procedimiento del ejemplo 23. Se diazota 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4/oxazepina seguido por descomposición en presencia de bromuro cuproso y ácido bromhídrico, y se obtiene 2-bromo-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4/oxazepina.
- 25.
 - 30.



3357607

EJEMPLO 29 -

Preparación de 2-fluor-11-(4-metil-1-piperazinil)-
dibenz/6,f/1,4/oxazepina.

Se repite el procedimiento del ejemplo 23.

- 5. Se diazota 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/6,f/1,4/oxazepina seguido por tratamiento con fluorborato de sodio. Se aísla el fluorborato de diazonio y se calienta para producir la descomposición al producto 2-fluor-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/6,f/1,4/oxazepina. La sal de fumarato funde a 204-205°C al recristalizarla en isopropanol.

EJEMPLO 30 -

Preparación de 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/6,f/1,4/oxazepina.

- 15. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 23 y se diazota 8-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/6,f/1,4/oxazepina, seguido por descomposición en presencia de polvo de cobre y ácido clorhídrico, se obtiene el producto 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/6,f/1,4/oxazepina.

EJEMPLO 31 -

Preparación de 2-cloro-11-N-metil-(2-dimetilaminoetil)amino/dibenz/6,f/1,4/oxazepina.

- 25. Usando el procedimiento del ejemplo 23, se diazota 2-amino-11-N-metil-(2-dimetilaminoetil)amino/dibenz/6,f/1,4/oxazepina, seguido por descomposición en presencia de polvo de cobre y ácido clorhídrico, y se obtiene 2-cloro-11-N-metil-(2-dimetilaminoetil)amino/dibenz/6,f/1,4/oxazepina.

EJEMPLO 32 -

Preparación de 2-bromo-11- \overline{N} -metil-(3-dimetilamino-2-metilpropil)amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina.

5. Cuando se repite el procedimiento del ejemplo 23. Se diazota 2-amino-11- \overline{N} -metil-N-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina, seguido por descomposición en presencia de cloruro cuproso y ácido bromhídrico, se obtiene el producto 2-bromo-11- \overline{N} -metil-N-(3-dimetilamino-2-metilpropil)amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina.
- 10.

EJEMPLO 33 -

Preparación de 11- \overline{N} -metil-(2-piperidinoetil)amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina.

15. Se repite el procedimiento del ejemplo 23. Se diazota 2-amino-11- \overline{N} -metil-(2-piperidinoetil)-amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina, seguido por descomposición en presencia de ácido hipofosforoso y se obtiene 11- \overline{N} -metil-(2-piperidinoetil)amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina.

20. EJEMPLO 34 -

Preparación de 2-metoxi-11- \overline{N} -metil-(2-morfolinoetil)-amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina.

25. Cuando se repite el procedimiento del ejemplo 23. Se diazota 2-amino-11- \overline{N} -metil-(2-morfolinoetil)amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina, seguido por descomposición en presencia de metanol, se obtiene el producto 2-metoxi-11- \overline{N} -metil-(2-morfolinoetil)amino $\overline{dibenz/b,f/1,4}$ oxazepina.

EJEMPLO 35 -

30. Preparación de 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)di-



benz/b,f/1,4/oxazepina.

335760

5. Se hace reaccionar 1-metil-4-(o-hidroxifenilcarbamoil)piperazina, preparada a partir de cloruro de 1-metil-4-piperazina-carbonilo y o-aminofenol, con 4-cloronitrobenceno en dimetilacetamida en presencia de carbonato de potasio. Se obtiene así 1-metil-4- \overline{c} -(p-nitrofenoxi)fenilcarbamoil/piperazina, y se cicla este intermediario, bajo la forma de la sal de clorhidrato (1 parte en peso) por calentamiento en
10. una mezcla de pentóxido fosforoso (1 parte en peso) y oxiclорuro de fósforo (5 partes en volumen). Se agita la mezcla de reacción de ciclación y se la somete a reflujo durante 24 h, y luego se la enfría y diluye con éter (u otro solvente inerte apropiado) para precipitar el producto crudo. Se recoge el producto crudo y se neutraliza el ácido en exceso mediante hielo e hidróxido de amonio.
- 15.

20. Se obtiene así 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz**b,f/1,4**oxazepina. Cuando se la purifica por recristalización en hexano, este producto funde a 189-191°C.

25. Otros agentes ácidos de condensación apropiados para esta reacción de ciclación incluyen ácido polifosfórico, cloruro de cinc, cloruro de aluminio y similares.

EJEMPLO 36 -

Preparación de 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo**b,f/1,4**tiazepina.

30. Se convierte ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico a 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-metilpiperazina por



- reacción con N-metilpiperazina en presencia de diciclohexilcarbodi-imida y un disolvente inerte. Se deja reaccionar la 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-metilpiperazina con o-aminotiofenol y se obtiene así 1-[2-(o-aminofeniltio)-5-nitrobenzoil]-4-metilpiperazina.
5. Se cicla este intermediario por calentamiento con pentóxido de fósforo y se aísla con respecto a la mezcla de reacción la 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.
10. Otros agentes de condensación que son apropiados para esta reacción de ciclación incluyen pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, acetato mercurico y similares.

N O T A

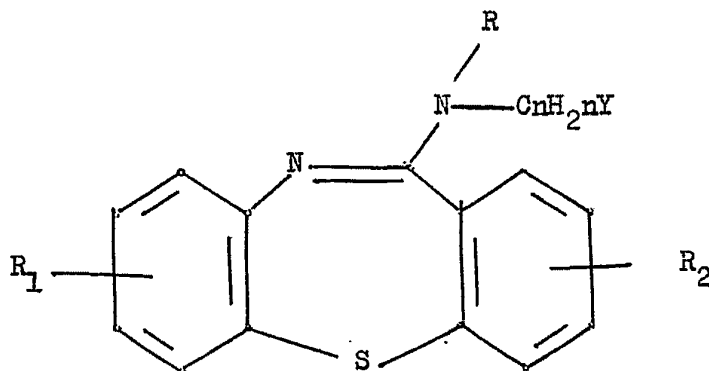
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica nº Ser. 520.846 de 17 de enero de 1966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TIAZEPINA"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1ª - Procedimiento para la preparación

335760 -36-

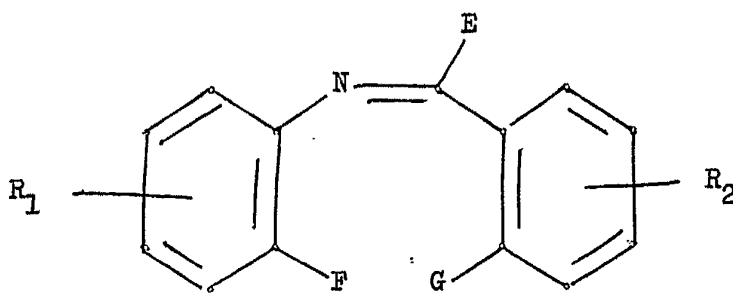


de derivados de la tiazepina de fórmula general



5. en la que R significa alquilo inferior, R_1 y R_2 significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitro ó trifluormetilo, Y significa hidroxilo, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcoxilo inferior, 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxi-alquilo inferior)-1-piperazino, pirrolidino, alquil pirrolidino inferior, piperidino, alquil piperidino inferior, morfolino ó alquil morfolino inferior y el grupo $-N \begin{matrix} R \\ \diagup \\ C_nH_{2n}Y \end{matrix}$
10. y el radical en conjunto, representa 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino ó 4-(hidroxi-alquilo inferior)-1-piperazino, en el cual R e Y tienen la definición de arriba y n es un número entero de 2 a 4,
15. caracterizado porque comprende: ciclar un compuesto de fórmula general

335760



5. en la que E significa $\overset{R}{\text{N}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Y}$ ó un grupo convertible en el mismo, y R, n e Y tienen la definición de arriba, R_1 y R_2 tienen la definición de arriba ó significan radicales transformables en ello, F ó G significan mercapto y el otro es halógeno, nitro ó tiazonio y en la cual F y G pueden ocupar posiciones intercambiadas, para formar un anillo heterocíclico en el cual F y G juntos forman el -S-; convertir si se precisa, antes ó después de dicha ciclación, E en el grupo $\overset{R}{\text{N}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Y}$; y si es necesario, antes ó después de dicha ciclación, cuando uno de R_1 ó R_2 es amino, se transforma en hidrógeno, alcoxilo inferior ó halógeno.

15. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que F ó G es halógeno ó nitro y el otro es mercapto, caracterizado porque dicho compuesto se calienta por lo menos a 125°C en presencia de un agente condensador alcalino.

20. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que F ó G es diazonio y el otro mercapto, caracterizado porque dicho compuesto se descompone en un disolvente polar a una temperatura no

-38- 335760



superior a 100°C. aproximadamente.

4ª - Procedimiento para la preparación de derivados de la tiazepina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

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

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
Por Encargo: F. Hernández Ruiz

17 ENE. 1947