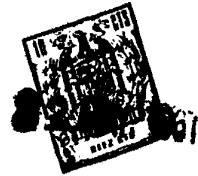


340821

PATENTE DE INVENCION

Your Case Nº 21.289/III.



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 procedimiento para preparar 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]-oxazepinas y tiazepinas.

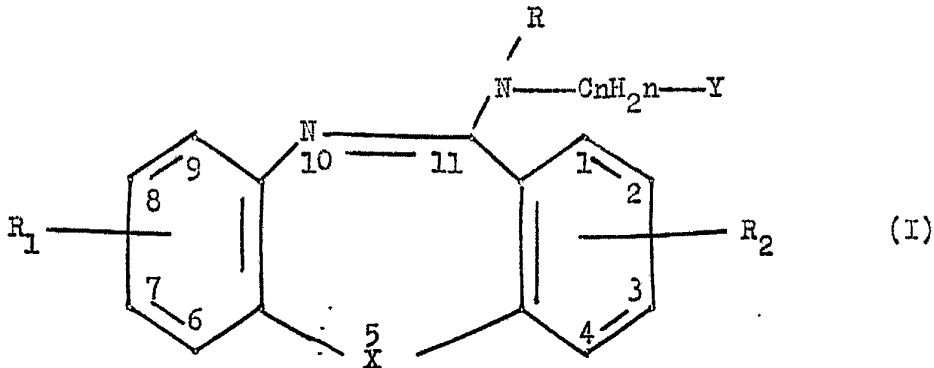
Las azepinas preparadas mediante el procedimiento de esta invención pueden ser representadas

5.

340821
-2-



mediante la siguiente fórmula:



en la que 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

5. hidroxilo, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior, dialquilamino inferior, 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxialquilo inferior)-1-piperazino, pirrolidino, alquilpirrolidino inferior, piperidino, alquilpiperidino inferior, morfolino o

10. alquilmorfolino inferior, o el grupo $\begin{matrix} \text{R} \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{CnH}_{2n}\text{-Y} \end{matrix}$,

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.

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

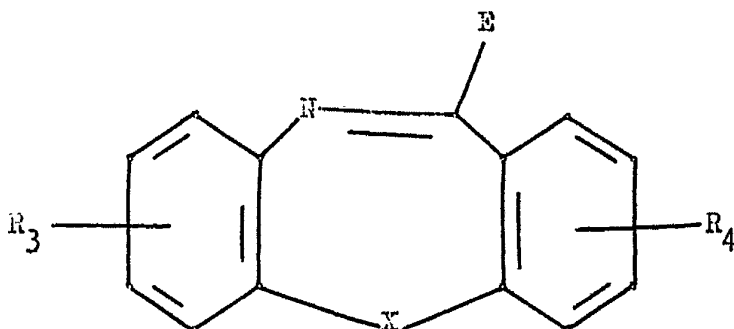
20. a niveles de dosis que no producen sobre-estímulo



ni depresión. 340821

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

a) tratar un compuesto de la fórmula:



5. donde E es $\overset{\text{R}}{\text{N}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Y}$, o un grupo convertible al mismo; en que R, n, X e Y son como se definió antes; y R₃ y R₄ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo o amino, de los cuales por lo menos uno es amino, en presencia de
10. un ácido mineral con un nitrito de metal alcalino o nitrito de metal alcalinotérreo y subsiguientemente con un haloácido, alcohol inferior o agente reductor; y cuando sea necesario,
15. b) antes o después de dicho tratamiento, convertir E al grupo $\overset{\text{R}}{\text{N}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Y}$ según se describió antes.

Más particularmente esta manera de llevar a la práctica el procedimiento de esta invención consiste en la diazotación de derivados amino sustituidos nucleares de una 11-ter-amino-dibenz[5,6]/[1,4]-oxazepina o tiazepina (II) seguido por descomposición

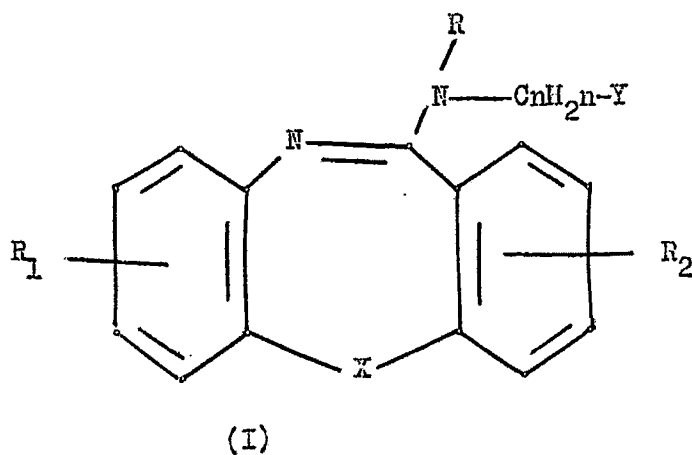
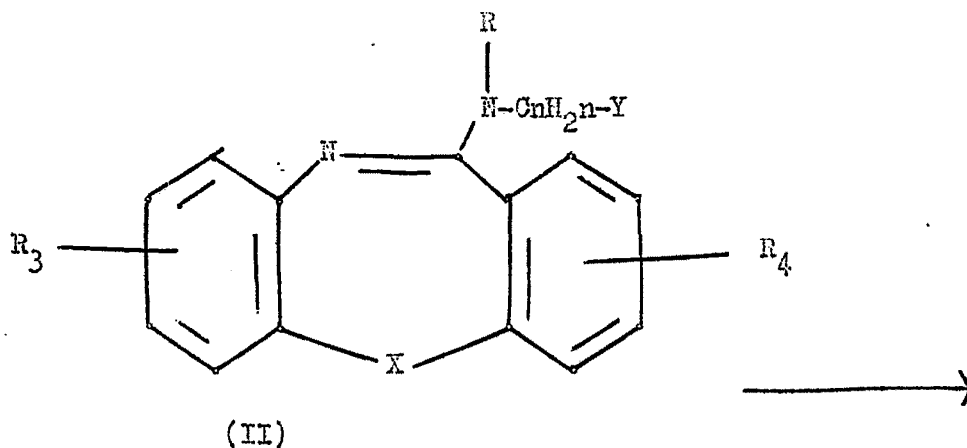
20.

340821

22 MAR. 1961

-4-

del grupo diazonio en presencia de un haloácido, un alcohol inferior o un agente reductor para producir compuestos (I) según se ilustra mediante el siguiente esquema de reacción:



5. donde R, R₁, R₂, X, Y y n son como se definió antes, y R₃ y R₄ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, glicoxilo inferior, trifluormetilo, nitro o amino, por lo menos uno de los cuales es amino o nitro.

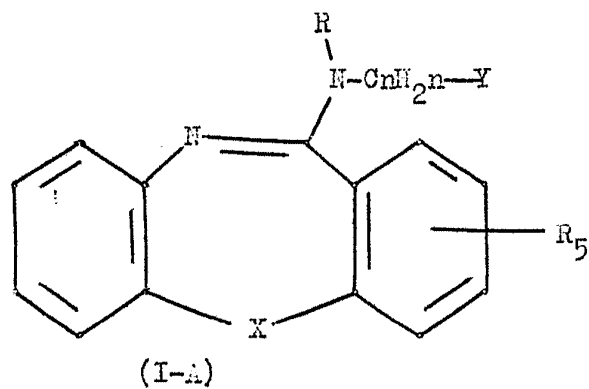
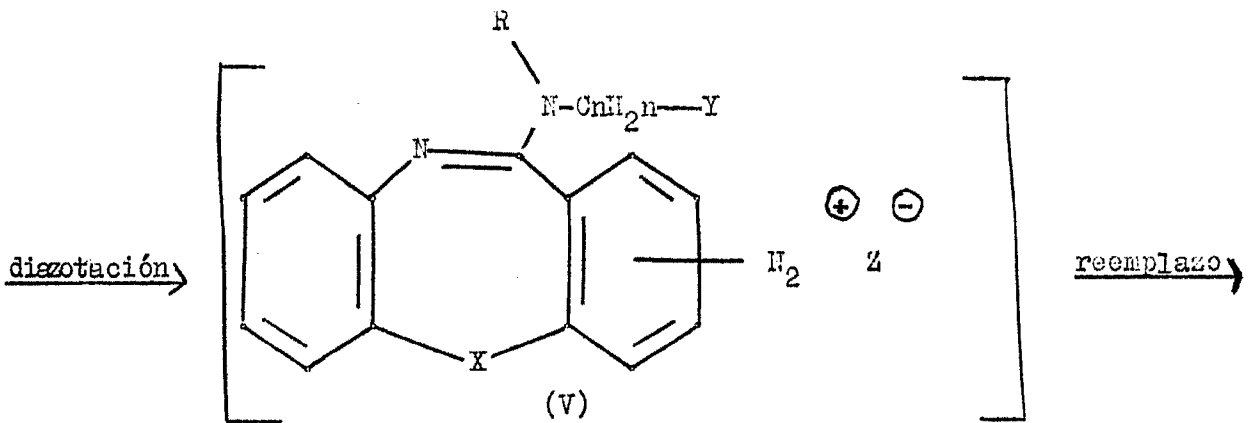
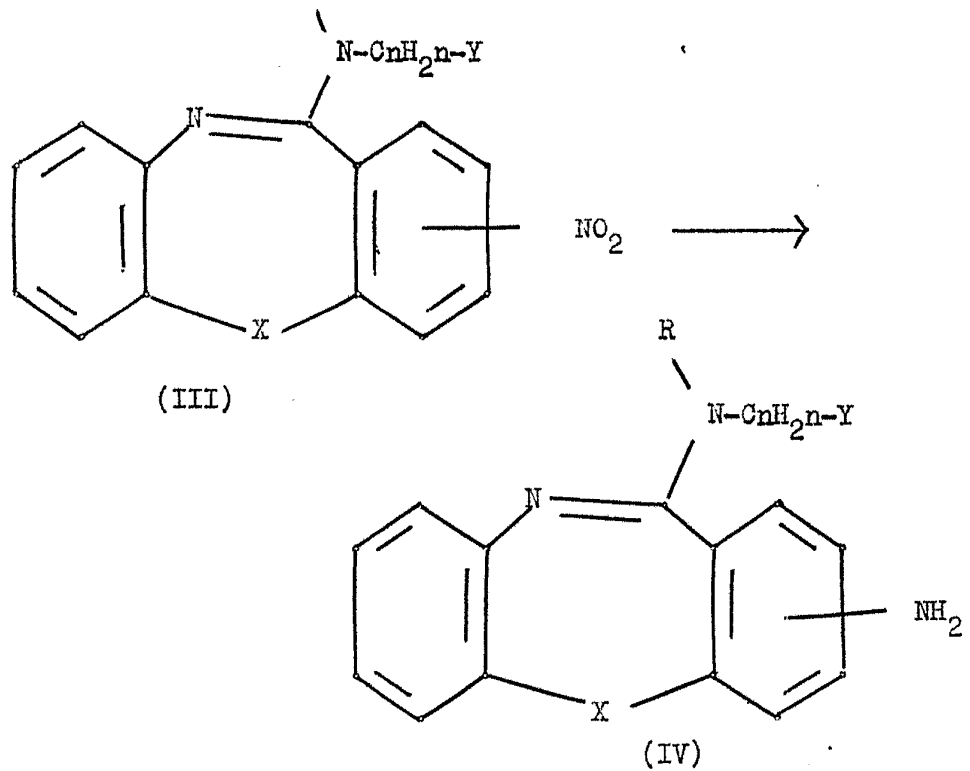
Más específicamente mediante el siguiente

340821

-5-



te esquema de reacción se ilustra una forma preferida de llevar a la práctica el procedimiento de esta invención: R



340821

-6-



- donde R, X, Y y n son como se definió antes; Z es un anión de un ácido mineral; y R₅ es hidrógeno, halógeno o alcoxilo inferior. Mediante este procedimiento se reduce un derivado nitro sustituido nuclear
5. de una 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina o tiazepina (III) al correspondiente derivado amino sustituido nuclear (IV). El procedimiento apropiado incluye la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador metal; la reducción mediante un metal, tal
10. como cinc o hierro; la reducción mediante un hidruro, tal como borohidruro de sodio y la reducción mediante agentes reductores inorgánicos que incluyen por ejemplo, cloruro estannoso. Por lo general se lleva a cabo esta reducción en un disolvente a una temperatura
15. dentro de la gama de 0 a 100°C. Mediante métodos ya conocidos para los entendidos en la materia, se puede aislar y purificar los derivados amina sustituida nuclear resultantes (IV), y opcionalmente se les puede preparar y utilizar ulteriormente en las reacciones de
20. diazotación y remplazo sin aislación o purificación.
- Por lo general se efectúa la diazotación de los derivados amino sustituido nuclear (IV) en presencia de un ácido mineral (HZ) tal como ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido fluorbórico o ácido
25. fosfórico mediante la adición de nitrito de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. Por lo general se lleva a cabo estas diazotaciones en disolventes hidroxílicos tales como agua y alcoholes inferiores. Se puede llevar también a cabo la diazotación tratando una
30. sal de ácido mineral del derivado amino sustituido nu-

340821

-7-



- clear (IV) con un nitrito de alquilo en presencia de un alcohol inferior. Se lleva a cabo las diazotaciones en una gama de temperatura entre aproximadamente -25 y 25°C. Por lo general las sales de diazonio (V) producidas mediante este procedimiento son intermedarios inestables y reactivos. Por consiguiente se los hace reaccionar generalmente in situ llevando a cabo la reacción de remplazo sin aislación de intermedarios. Sin embargo en algunos casos es posible y deseable la aislación de una sal de diazonio (V), particularmente en presencia de un agente estabilizador, tal como sales de fluorborato, o sales estánnicas y cuprosas. En estos casos se aísla la sal de diazonio (V) con respecto a la reacción de diazotación, y se la transforma luego adicionalmente mediante la reacción de remplazo.
- 5.
- 10.
- 15.

- El remplazo de la sal de diazonio se lleva a cabo en presencia de un ácido halohídrico, un alcohol inferior o un agente reductor. El tratamiento de la sal de diazonio (V) con un haloácido produce un derivado halogenado sustituido nuclear (I-A, $R_5=Hal.$). Se lleva convenientemente a cabo esta reacción de remplazo mediante la adición de un catalizador metal a una solución de la sal de diazonio que contiene el haloácido deseado. Los catalizadores apropiados incluyen haluros cuprosos, metal cobre y haluros de hierro o cobalto. Por lo general se llevan a cabo estas reacciones de remplazo en un disolvente acuoso en una gama de temperatura de 0 a 100°C, hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno, lo cual
- 20.
- 25.
- 30.



indica una reacción sustancialmente completa. Además, a menudo, se efectúa la formación de derivados iodados (I-A, R₅=I) en ausencia de un catalizador metal, y se pueden obtener derivados fluorados (I-A, R₅=F) por calentamiento de un intermediario fluorborato de diazonio.

5. El tratamiento de la sal de diazonio (V) con un alcohol inferior produce un derivado alcoxilo sustituido nuclear (I-A, R₅ = alcoxilo inferior). Por lo general se lleva a cabo esta reacción de remplazo con una sal de diazonio que se prepara utilizando un ácido mineral de baja nucleofilidad, tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Se efectúa esta conversión ya sea mediante la formación de la sal de diazonio en un alcohol inferior, o mediante la adición de un exceso de un alcohol inferior a la solución de diazonio, seguido por calentamiento. Una gama apropiada de temperatura es aproximadamente 25 a 125°C.
10. El tratamiento de la sal de diazonio (V) con un agente reductor apropiado produce 11-ter-amino-dibenz[b,f][1,4]oxazepinas o tiazepinas que contienen un hidrógeno (I-A, R₅=H) en lugar de la fracción molecular diazonio sustituido nuclear. Los agentes reductores apropiados incluyen ácido hipofosforoso, alcoholes inferiores, tales como etanol, formaldehído alcalino, estannitos de metal alcalino y similares. Se puede llevar convenientemente a cabo esta reacción de remplazo mediante la adición del agente reductor a una solución acuosa de la sal de diazonio. La gama de temperatura es de aproximadamente 0 a 100°C; una
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

340821 20 MAR 1954



-9-

gama preferida es de 0 a 25°C, que permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente a medida que avanza la reacción y que se desprende nitrógeno.

5. Según se mencionó antes, los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención 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 antidepresoras 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,
15. 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.
20. Resultan evidentes las propiedades antidepresoras de los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención al medir su capacidad para contrarrestar una depresión inducida en animales por administración de hexamato de tetrabenazina. A grupos de ratones se administran dosis escalonadas
25. de los compuestos activos de esta invención, seguido
- 30.



- 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 antidepresores 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 tetrabenazina.
5. Se usan los resultados de diversos niveles de dosis para establecer las gamas de dosis eficaz. 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.
20. Se usan los resultados de diversos niveles de dosis para establecer las gamas de dosis eficaz. 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.
25. Además algunos de los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención demuestran otras propiedades farmacéuticas valiosas, tales como actividad analgésica.
30. 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.

340821

-11-



- rato. 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.
5. Para la administración oral se puede incorporar los nuevos compuestos de esta invención a excipientes 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.
10. Puede administrárseles también en soluciones acuosas para inyección parenteral.

- 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.
- 15.

EJEMPLO 1 -

Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazini1)dibenz[b,f][1,4]-oxazepina.

20. Se enfría entre 0-5°C una solución de 3,06 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazini1)dibenz[b,f][1,4]-oxazepina 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 hi-
- 25.
- 30.



- dróxido 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-piperazini) dibenz/5,7/1,4/oxazepina funde a 108-111°C cuando se la recristaliza en hexano.

EJEMPLO 2 -

Preparación de 11-(4-metil-1-piperazini) dibenz/5,7/1,4/oxazepina.

10. Se enfría hasta 0-5°C una solución de 3 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazini) dibenz/5,7/1,4/oxazepina en 60 ml de ácido clorhídrico 0,5 normal y se la trata con 0,73 g de nitrito de sodio sólido. Se trata entonces la solución con aproximadamente 1,2 g
15. 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
20. 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
25. 11-(4-metil-1-piperazini) dibenz/5,7/1,4/oxazepina funde a aproximadamente 97-98°C cuando se la recristaliza en éter de petróleo.

EJEMPLO 3 -

Preparación de 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperazini)-dibenz/5,7/1,4/oxazepina.

30. Con 0,73 g de nitrito de sodio al 95% s6-

340821 22 MAR 1954



-13-

- lido se trata en porciones una solución de 3 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)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-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina precipitada.

EJEMPLO 4 -

15. Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]/[1,4]tiazepina.

Se repite el procedimiento del Ejemplo

1. Se diazota 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[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)dibenz[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.

25. EJEMPLO 5 -

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

30. Se reduce 11-(4-metil-1-piperazinil)2-nitrodibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina al correspondiente derivado amino, y se diazota este derivado amino se-

340821

-14-



22 MAY. 1951

guido por tratamiento con polvo de cobre y ácido clorhídrico. Se obtiene el producto 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina.

EJEMPLO 6 -

5. Preparación de 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina.

Se reduce 11-(4-metil-1-piperazinil)-2-nitrodibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina mediante cloruro estannoso en presencia de ácido clorhídrico al correspondiente derivado amino, y se diazota este derivado amino seguido por tratamiento con ácido hipofosforoso, obteniéndose 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]/[1,4]-tiazepina.

10.

EJEMPLO 7 -

15. Preparación de 2-cloro-11-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se reduce 11-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-nitrodibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina al correspondiente derivado amino y se diazota este derivado amino seguido por tratamiento con cloruro cuproso en ácido clorhídrico. Se obtiene el producto 2-cloro-11-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina.

20.

EJEMPLO 8 -

25. Preparación de 2-cloro-11-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]/[1,4]oxazepina.

Usando el procedimiento del Ejemplo 5, se diazota 2-amino-11-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]/[1,4]oxazepina, seguido por descomposición en presencia de cloruro cuproso y ácido clorhídrico,

30.

340821₂₂



-15-

para producir 2-cloro-11-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazini]dibenz[b,f][1,4]oxazepina. La sal de fumarato funde a 201-204°C. cuando se la precipita en éter e isopropanol.

5. EJEMPLO 9 -

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

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1.

10. Se diazota 2-amino-11-(4-metil-1-piperazini)dibenz[b,f][1,4]oxazepina seguido por descomposición en presencia de bromuro cuproso y ácido de bromhidrato, y se obtiene 2-bromo-11-(4-metil-1-piperazini)dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

EJEMPLO 10 -

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

Se repite el procedimiento del Ejemplo

20. 1. Se diazota 2-amino-11-(4-metil-1-piperazini)dibenz[b,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-piperazini)dibenz[b,f][1,4]oxazepina. La sal de fumarato funde a 204-205°C al recristalizarla en isopropanol.

25. EJEMPLO 11-

Preparación de 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazini)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

Cuando se repite el procedimiento del

30. Ejemplo 1 y se diazota 8-amino-11-(4-metil-1-piperazini)dibenz[b,f][1,4]oxazepina, seguido por descom-

340821

-16-



posición en presencia de polvo de cobre y ácido clorhídrico, se obtiene el producto 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazini) dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

EJEMPLO 12 -

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

Se repite el procedimiento del ejemplo 5. Se reduce 11-(4-metil-1-piperazini)-2,8-dinitrodibenz[b,f][1,4]oxazepina al correspondiente derivado 2,8-diamino y tetraazota este derivado amino seguido por tratamiento con cloruro cuproso y ácido clorhídrico, y se obtiene 2,8-dicloro-11-(4-metil-1-piperazini) dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

10.

EJEMPLO 13 -

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

Usando el procedimiento del Ejemplo 1, se diazota 2-amino-11-N-metil-(2-dimetilaminoetil)-amino/dibenz[b,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[b,f][1,4]oxazepina.

20.

EJEMPLO 14 -

25. Preparación de 2-bromo-11-N-metil-N-(3-dimetilamino-2-metilpropil)amino/dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 1 y se diazota 2-amino-11-N-metil-N-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-amino/dibenz[b,f][1,4]oxazepina, seguido por descomposición en presencia de cloruro cuproso y ácido bromhídrico, se obtiene el pro-

30.

340821



-17-

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

EJEMPLO 15 -

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

5.

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1.

Se diazota 2-amino-11- \overline{N} -metil-(2-piperidinoetil)amino \overline{dibenz} $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxazepina, seguido por descomposición en presencia de ácido hipofosforoso y se obtiene

10.

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

EJEMPLO 16 -

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

15.

Cuando se repite el procedimiento del

Ejemplo 1 y se diazota 2-amino-11- \overline{N} -metil-(2-morfolinoetil)amino \overline{dibenz} $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxazepina, seguido por descomposición en presencia de metanol, se obtiene el producto 2-metoxi-11- \overline{N} -metil-(2-morfolinoetil)amino \overline{dibenz} $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxazepina.

20.

EJEMPLO 17 -

Preparación de 2-clorodibenz $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxazepin-11(OH)-
ona.

Sobre óxido de platino en etanol se hidro-

25.

gena una solución de 2-nitrodibenz $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxazepin-11(OH)-ona, se la filtra y se la concentra para obtener 2-aminodibenz $\overline{b,f}$ $\overline{1,4}$ oxazepin-11(OH)-ona. Se disuelve esta base en ácido clorhídrico concentrado y se la trata entre 0-5°C con un equivalente de nitri-

30.

to de sodio y cuando está completa la diazotación, con

340821

-18-



22 MAY 1966

5. un equivalente de cloruro cuproso, disuelto en ácido clorhídrico concentrado. Se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente para completar el desprendimiento de nitrógeno y la formación de 2-clorodibenz[b,f]-[1,4]oxazepin-11(10H)-ona, a la cual se puede purificar mediante un procedimiento convencional. Cuando se la purifica mediante recristalización en acetato de etilo este producto funde a 245-246°C.

EJEMPLO 18 -

10. Preparación de 2-metoxidibenz[b,f]-[1,4]oxazepin-11(10H)-ona.

15. Se prepara 2-aminodibenz[b,f]-[1,4]oxazepin-11(10H)ona según el procedimiento del Ejemplo 17, disuelta en tres equivalentes de ácido sulfúrico diluido a 0-5°C, y se diazota mediante la adición de nitrito de sodio. Se calienta bajo reflujo la solución, diluida con aproximadamente 20 volúmenes de metanol hasta que queda completo el desprendimiento de nitrógeno para obtener 2-metoxidibenz[b,f]-[1,4]oxazepin-11(10H)-ona.
- 20.

N O T A

25. 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. 520.897 de 17 de enero de 1966
30. acogiénose, por lo tanto, a los beneficios que con-

340821

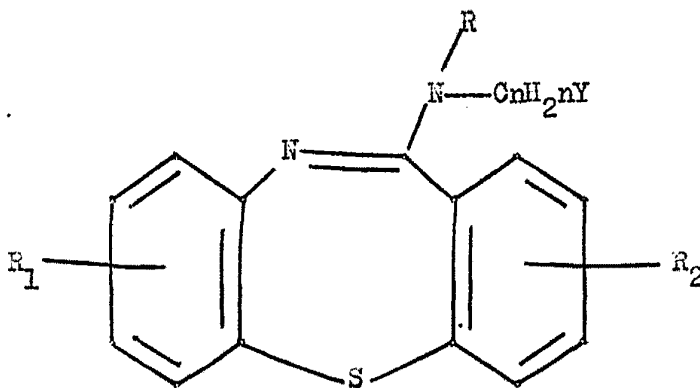


-19-

ceden 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:

5.

1ª - Procedimiento para la preparación de derivados de la tiazepina de fórmula general



10.

en la que R es alquilo inferior, R₁ y R₂ son hidrógenos, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo; Y es hidroxilo, amino, alquil-amino inferior, dialquilamino inferior, alcoxilo inferior, 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxi-alquilo inferior)-1-piperazino,

15.

pirrolidino, alquilpirrolidino inferior, piperidino, alquilpiperidino inferior, morfolino o alquilmorfolino inferior; y el grupo $\begin{matrix} R \\ | \\ -N \\ | \\ C_nH_{2n}Y \end{matrix}$ considerado

conjuntamente representa 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino ó 4-(hidroxialquilo inferior)-

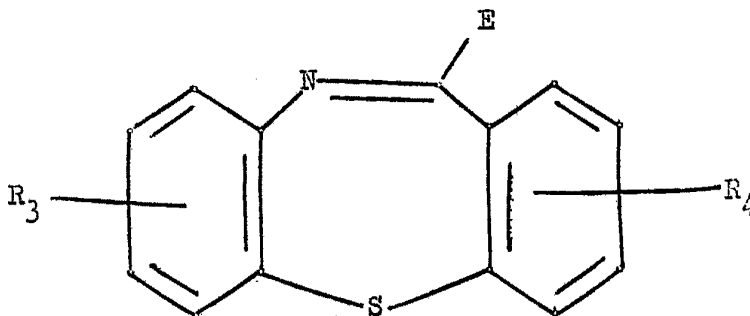
340821

22



-20-

1-piperazino, en el que R e Y son como se definen anteriormente, y n es un número entero de 2 a 4, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



5.

en la que E significa $\begin{matrix} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$

ó un radical transformable en el mismo, en la que R e Y, tienen la definición de arriba y R₃ y R₄ significan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluórmétilo ó amino siendo por lo menos

10.

uno de ellos amino, en presencia de un ácido mineral, con un nitrito de metal alcalino ó un nitrito de metal alcalinotérreo y a continuación con un ácido halogenado, alcohol inferior ó un agente reductor y, si se requiere, antes ó después de dicha reacción E se transforma en el radical,

15.

$\begin{matrix} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$.

2ª - Procedimiento para la preparación de derivados de la tiazepina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

20.

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

22 MAY. 1957

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. Firmados F. Hernández Ruiz