

340867

PATENTE DE INVENCION

Your Case 21.289/A. II.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar 11-ter-aminodibenz-
[b,f][1,4]oxazepinas#.

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 procedi-
miento para preparar 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]oxa-
zepinas y/tiazepinas.

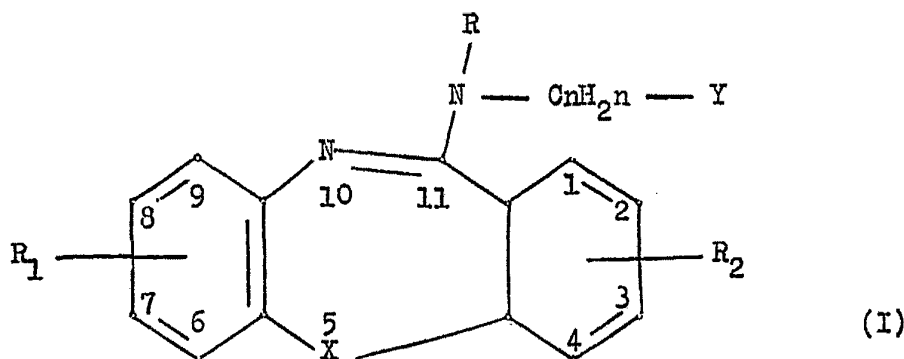
5. Las azepinas preparadas mediante el pro-
cedimiento de esta invención pueden ser representa-

340867

-2-



das mediante la siguiente fórmula:



5. donde R es alquilo inferior; R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo, X es oxígeno o azufre, Y es hidroxilo, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior, dialquilamino inferior, 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxialquilo inferior)-1-piperazino, pirrolidino, alquil pirrolidino inferior, piperidino, alquil piperidino inferior, morfolino o
10. alquil morfolino inferior, o el grupo $\begin{matrix} & R \\ & \diagdown \\ -N & \\ & \diagup \\ & C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$, 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 a
20. niveles de dosis que no producen sobreestímulo ni de-

340867

-3-



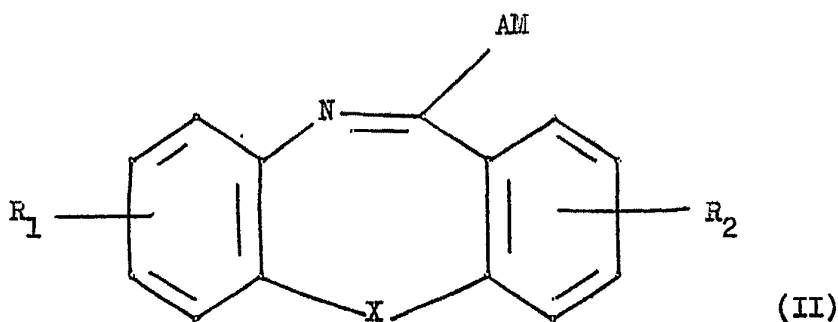
presión.

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

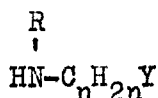
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

5.

mula:



donde X es como se definió antes; R_1 y R_2 son como se definió antes o representan grupos convertibles a los mismos; y AM es amino, alquilamino inferior y dialquilamino inferior, con una amina de fórmula:



10.

donde R, n, e Y son como se definió antes;

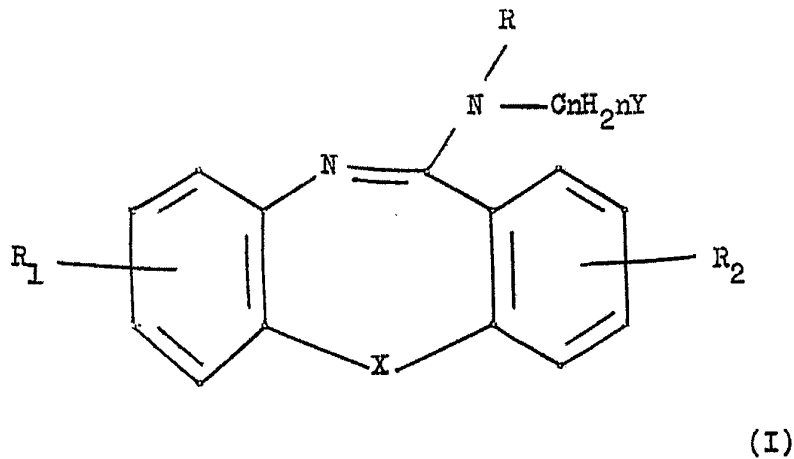
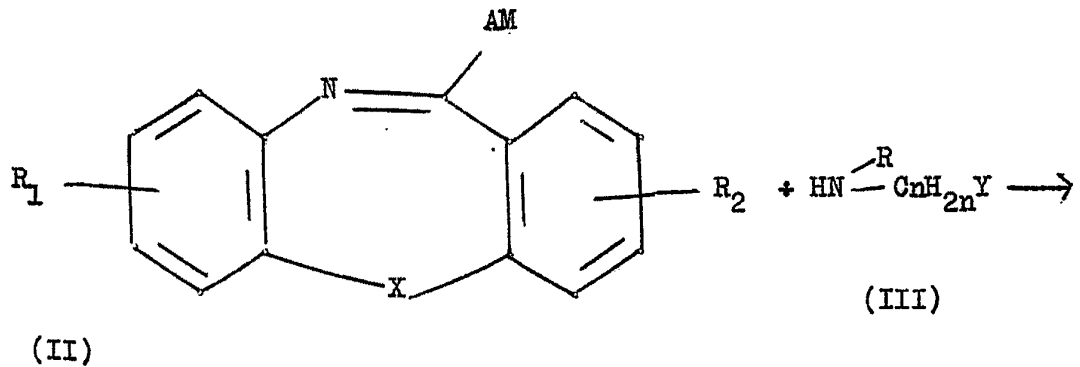
b) y cuando sea necesario, después de dicha aminación, cuando una de las R_1 y R_2 es amino, convertirlo a hidrógeno, alcoxilo inferior o halógeno, en una manera que se describirá más adelante.

15.

Más particularmente el procedimiento de llevar a la práctica esta invención comprende la transaminación de una 11-aminodibenz[5,6][1,4]oxazepina o tiazepina (II) con un reactivo diamina (III) según se ilustra mediante el siguiente esquema de reacción:



MAY 1957



donde R, R₁, R₂, X, Y y n, son como se definió antes, y AM se elige del grupo que consiste en amino, alquilamino inferior y dialquilamino inferior.

5. Por lo general se lleva a cabo la reacción en presencia de un exceso del reactivo diamina (III) a fin de asegurar una transaminación eficaz en un período razonable de tiempo. Se cataliza esta reacción mediante sales de adición de los reactivos 11-aminodibenz[*b,f*]1,4-oxazepina o tiazepina que
10. se emplean por lo general en proporciones de apro-

340867



-5-

- ximadamente 0,1 a 1,1 equivalentes moleculares. Se pueden preparar independientemente estas sales para el uso en la reacción de transaminación, o se las puede producir in situ durante el proceso de reacción. Las sales apropiadas de adición son las formadas con ácidos tales como clorhídrico, sulfúrico o fosforico. También son catalizadores útiles las sales de acción mineral de los reactivos diamina (III), en cantidades limitadas, en el sentido que es posible esperar que produzcan sales de los reactivos 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina (II) mediante un proceso de intercambio, facilitando así el proceso de transaminación. Por las mismas razones son también catalizadores eficaces, para las transaminaciones deseadas, los haluros de amonio tales como cloruro de amonio. Por lo general se llevan a cabo estas reacciones de transaminación a temperaturas entre aproximadamente 80 y 22°C, siendo la temperatura preferida de aproximadamente 125 a 175°C. Se llevan frecuentemente a cabo estas reacciones a la temperatura de reflujo del reactivo diamina (III), que actúa también como disolvente. También puede ser útil la adición de otros disolventes que son inertes bajo las condiciones de reacción, tales como los alcoholes inferiores y éteres de alcohol inferior, por ejemplo etanol, butanol o dietilenglicolmonoetil éter. Cuando se logra la transeminación eficaz, por lo general después de calentar durante aproximadamente 2 a 48 h, se obtiene generalmente los productos deseados (I) por evaporación del disolvente y/o reactivo diamina en exceso
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

340867



(III), seguido por purificación del residuo de producto mediante métodos ya conocidos para los entendidos en la materia.

- Entre las oxazepinas que pueden ser útiles como materiales de partida en este procedimiento se encuentran: 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, 11-dimetilaminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, 11-etilaminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, 2-cloro-11-dimetilaminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, 11-aminodibenz[b,f]-1,4tiazepina, 11-etilaminodibenz[b,f][1,4]tiazepina, 2-metil-11-dimetilaminodibenz[b,f][1,4]oxazepina u 11-dimetilamino-8-metoxidibenz[b,f][1,4]oxazepina.

- La reacción de las precedentes dibenz[b,f][1,4]oxazepinas y tiazepinas con aminas del siguiente tipo, producen compuestos de esta invención:
15. N,N'-dimetiletildiamina; etanolamina; etildiamina; N-metiletildiamina; 2-etoxietilamina; N,N,N' trimetiletildiamina; N,N-dimetilpropildiamina; 1-(2-aminoetil)-4-metilpiperazina; 1-(2-aminoetil)-pírrolidina; 1-(2-aminoetil)-4-metilpiperidina; 4-(3-amino-propil)morfolina; piperazina; N-metilpiperazina; N-etilpiperazina o N-(2-hidroxietil)piperazina.

- 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 antidepressoras a niveles de dosis que no producen sobreestímulo ni depresión.
- 20.
- 25.
- 30.

340867.



-7-

- 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.
- 5.
- 10.

- Resultan evidentes las propiedades anti-depresores 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 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 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. Se usan los resultados de diversos niveles de dosis para establecer las gamas de dosis eficaz. Los compuestos antidepresores preparados mediante el proce-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

340867



-8-

23 MAY. 1967

- dimiento 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.
5. Además algunos de los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención demuestran otras propiedades farmacéuticas valiosas, tales como actividad analgésica.
10. 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.
15. 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 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. Puede administrárselos también en soluciones acuosas para inyección parenteral.
- 20.
- 25.
- 30.

340867

23 MAY. 1959

-9-

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.

5. EJEMPLO 1 -

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

10. 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 di-imidazol 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.
15. Se somete entonces la mezcla a reflujo aproximadamente durante otros 15 min, y se separa el solvente 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 a la cual se lava con ácido clorhídrico 0,5 normal y agua y luego se seca. El producto crudo tiene punto de fusión de 112-113°C.
20. Durante 40 min se calienta en un baño de aceite a 170°C una mezcla de 3,1 g de 2-cloro-2'-hidroxi-trifluormetilbenzanilida preparada en la manera descrita anteriormente, 0,38 g de carbonato de potasio y 10 ml de dimetilacetamida, y se la enfría.
25. Se diluye la mezcla con 50 ml de agua y 20 ml de hi-
- 30.

340867



23 MAY. 1967

-10-

dróxido de sodio normal, se la enfría y se la filtra para obtener 2-trifluormetildibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(OH)-ona, punto de fusión 208-209°C.

Cuando se la sublima bajo presión, esta sustancia tiene un punto de fusión de 213-214°C.

5.

Para completar el desprendimiento del cloruro de hidrógeno que se forma, se calienta brevemente una suspensión de 1,7 g del lactamo precedente (11-ona), 2,02 g de pentacloruro de fósforo y 14

10.

ml de tolueno. Se enfría la solución resultante, se la trata con 1,4 g de N-metilpiperazina y se la somete a reflujo durante 1 h. Se extrae la suspensión

enfriada con 4 porciones de 14 ml de ácido clorhídrico normal, y se alcalinizan, con hidróxido de sodio, las capas acuosas combinadas. Se cromatogra-

15.

fía la base liberada sobre gel de sílice y se convierte el producto de bajo punto de fusión, mediante una solución de ácido fumárico en acetato de etilo, a fumarato de 2-trifluormetil-11-(4-metil-1-piperazinil)-

20.

dibenz[b,f][1,4]oxazepina, que tiene un punto de fusión de 215-216°C al recrystalizarlo en isopropanol.

EJEMPLO 2 -

Preparación de diclorhidrato de 11-/metil(2-metilaminoetil)amino/dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

25.

Durante aproximadamente 48 h se calienta sobre baño de vapor una mezcla de 3 g de 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, 1 g de cloruro de amonio y 10 ml de N,N'-dimetiletildiamina. Se calienta entonces la

30.

mezcla bajo presión reducida y se separa por destilación la diamina en exceso. En 100 ml de ácido clorhí-

340867



-11-

- drico al 10% frío se disuelve el residuo resultante que contiene el producto crudo, y se extrae con éter la solución ácida para separarla de impurezas. La neutralización de la capa acuosa mediante la adición de hidróxido de sodio al 10% frío precipita al producto crudo, se extrae la mezcla con éter, se seca los extractos etéreos sobre perlas de hidróxido de sodio y se los concentra. Se purifica el aceite resultante mediante cromatografía por partición sobre sílice de diatomeas, se recupera bajo la forma de un aceite, se disuelve en éter, se seca sobre perlas de hidróxido de potasio, se filtra y se trata con cloruro de hidrógeno anhidro. Se obtiene diclorhidrato de 11-metil(2-metilaminoetil)aminodibenzb,f/1,4oxazepina (1,4 g), punto de fusión 220-225°C.

EJEMPLO 3 -

Preparación de 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzb,f/1,4oxazepina.

- Durante 24 h se calienta en un autoclave a 175°C una mezcla de 5 g de 11-dimetilaminodibenz-b,f/1,4oxazepina, 1,2 g de cloruro de amonio y 25 ml de 1-metilpiperazina. Se agrega metanol (100 ml) a la mezcla de reacción y se evapora la solución resultante hasta un residuo aceitoso que contiene el producto crudo. Se recibe esta mezcla en 100 ml de agua, se la acidifica con ácido clorhídrico diluido frío (1N) y se filtra para separar el sólido precipitado. Al filtrado ácido se agrega una solución concentrada de hidróxido de amonio hasta que la mezcla queda alcalina, se extrae la suspensión acuosa con

340867

-12-



23 MAR 1960

- éster, se secan los extractos etéreos sobre perlas de hidróxido de potasio, y se evapora. Se purifica el residuo aceitoso resultante repitiendo el precedente procedimiento, disolviendo el producto en ácido clorhídrico acuoso, filtrando y reprecipitando con hidróxido de amonio. Se obtiene así el producto bajo la forma de un residuo semisólido (1,9 g) después de evaporación de los extractos etéreos secados y cuando se le purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice seguido por cristalización en éter de petróleo, se obtiene 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina, punto de fusión 97-98°C.

EJEMPLO 4 -

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

- Se repite el procedimiento del Ejemplo 3. Durante aproximadamente 24 h se calienta en un autoclave a 175°C una mezcla de clorhidrato de 2-cloro-11-dimetilamino-dibenz[b,f][1,4]oxazepina y un exceso de 1-metilpiperazina. Cuando se purifica y cristaliza en éter de petróleo se obtiene 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina, punto de fusión 108-110°C.

EJEMPLO 5 -

25. 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

340867



-13-

5. 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 oxiclورو de fósforo y cloruro de acetilo agregando benceno (aproximadamente 40 ml) y redestilando bajo presión reducida.

10. 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
15. recristaliza en etanol e isopropanol, el clorhidrato tiene un punto de fusión de 239-241°C.

20. 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 6 -

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

30. Se repite el procedimiento del 2. Mediante calentamiento de 2-cloro-11-aminodibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina con un exceso de N-metilpiperazina, se obtiene el producto 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina. La base funde a 93°C

340867



-14-

cuando se recristaliza en éter de petróleo.

EJEMPLO 7 -

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

5. Se repite el procedimiento del Ejemplo 3. Mediante calentamiento de 11-aminodibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina con un exceso de N-metilpiperazina se obtiene 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina.

10. EJEMPLO 8 -

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

15. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 y se calientan 2-cloro-11-aminodibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina con un exceso de piperazina, se obtiene el producto 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina que tiene un punto de fusión de 127-133°C cuando se la recristaliza en benceno-hexano. El diclorhidrato tiene un punto de fusión de 218°C.

20. EJEMPLO 9 -

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

25. Usando el procedimiento del Ejemplo 2 y calentando 2-cloro-11-aminodibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina con un exceso de N-(2-hidroxietyl)piperazina, se obtiene el producto 2-cloro-11-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]dibenzo[b,f]/[1,4]tiazepina.

EJEMPLO 10 -

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

340867

-15-



5. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2, y se calienta 11-amino-2-metildibenz/b,f/1,4-tiazepina con un exceso de N-metilpiperazina, se obtiene el producto 2-metil-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz/b,f/1,4-tiazepina.

EJEMPLO 11 -

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

10. Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y calentando 2-bromo-11-etilaminodibenz/b,f/1,4-oxazepina con un exceso de N-metilpiperazina se obtiene el producto 2-bromo-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4-oxazepina.

EJEMPLO 12 -

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

20. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 y se calienta 11-amino-2-fluordibenz/b,f/1,4-oxazepina con un exceso de N-metilpiperazina, se obtiene el producto 2-fluor-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4-oxazepina. El correspondiente fumarato funde a 204-205°C cuando se le recristaliza en isopropanol.

EJEMPLO 13 -

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

30. Se repite el procedimiento del Ejemplo 2. Mediante calentamiento de 2-amino-8-clorodibenz/b,f/1,4-oxazepina con un exceso de N-metilpiperazina, se obtiene el producto 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f-oxazepina.

EJEMPLO 14 -

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

5. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 2 y se calienta 11-amino-2-trifluormetildibenz/ $\overline{b, f}$ -
/ $\overline{1, 4}$ oxazepina con un exceso de N-metilpiperazina, se
obtiene el producto 11-(4-metil-1-piperazinil)-2-tri-
fluormetildibenz/ $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ oxazepina. El fumarato fun-
de a 215-216°C cuando se recristaliza en isopropanol.

10. EJEMPLO 15 -

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

15. Usando el procedimiento del Ejemplo 2 y ca-
lentando 11-amino-8-trifluormetil-dibenz/ $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tia-
zepina con un exceso de N-metilpiperazina, se obtiene
el producto deseado 11-(4-metil-1-piperazinil)-8-tri-
fluormetil-dibenzo/ $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ tiazepina.

EJEMPLO 16 -

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

20. Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 con
la excepción de que se calienta 11-amino-2-metoxidi-
benz/ $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ oxazepina con un exceso de N-metilpi-
perazina para producir 2-metoxi-11-(4-metil-1-pipera-
zínil)dibenz/ $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ oxazepina.

EJEMPLO 17 -

Preparación de 2,8-dicloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-
dibenz/ $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ oxazepina.

30. Usando el procedimiento del Ejemplo 2 y ca-
lentando 11-amino-2,8-diclorodibenz/ $\overline{b, f}$ / $\overline{1, 4}$ oxazepi-

340367



23 MAY. 1967

-17-

na con un exceso de N-metilpiperazina, se obtiene el producto 2,8-dicloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz/̄b,f/̄1,4/oxazepina.

EJEMPLO 18 -

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

10. Cuando se usa el procedimiento del Ejemplo 2, y se calienta 11-aminodibenz/̄b,f/̄1,4/oxazepina con un exceso de piperazina, se obtiene el producto 11-(1-piperazinil)dibenz/̄b,f/̄1,4/oxazepina que funde a 116-117°C cuando se recristaliza en éter de petróleo.

EJEMPLO 19 -

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

20. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 2. Calentando 11-amino-2-clorodibenz/̄b,f/̄1,4/oxazepina con un exceso de piperazina, se obtiene el producto 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz/̄b,f/̄1,4/oxazepina. Esta base funde a 175-176°C cuando se recristaliza en éter de petróleo.

EJEMPLO 20 -

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

30. Se deja reaccionar 2-nitrodibenz/̄b,f/̄1,4/oxazepina-11(OH)-ona, en benceno anhidro con pentacloruro de fósforo. Se somete la mezcla a reflujo hasta que se vuelve homogénea y se agrega un exceso de dimetilamina. Se continúa el reflujo hasta que la reacción está sustancialmente completa y se obtiene

340867



-18-

23 MAY. 1961

así 2-nitro-11-dimetilaminodibenz[b,f][1,4]oxazepina.

- De acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2 se calienta durante aproximadamente 48 h una mezcla de 2-nitro-11-dimetilaminodibenz[b,f][1,4]oxazepina, cloruro de amonio y un exceso de N-metilpiperazina. Se separa la N-metilpiperazina en exceso mediante destilación bajo presión reducida y se obtiene 2-nitro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina.
- 5.
10. 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[b,f][1,4]oxazepina, 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 del motor del agitador magnético. Cuando ya no se absorbe más hidrógeno, se trata la solución con un poco de carbón y se la filtra. La solución resultante de color amarillo claro contiene 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina y se la usa en la siguiente etapa sin aislación.
- 15.
- 20.
25. Se enfría la solución anterior hasta 0-5°C y se la trata con 52 mg de nitrito de sodio al 95% sólido 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 temperatura ambiente para completar el desprendimiento gradual de gas nitrógeno. Se calienta la solución a
- 30.

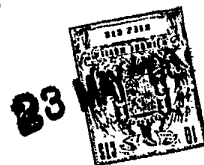
340867

-19-

- 60°C para asegurar que se completa la reacción, se la enfría y se lava con éter. Se agregan 5 ml de hidróxido de amonio concentrado y 15 ml de hexano, y se filtra la mezcla completa antes de la separación de la fase orgánica. Se cromatografía la solución, en hexano, sobre alúmina y con respecto al eluato se aísla
5. 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz- $\overline{b,f}/\overline{1,4}$ oxazepina. Este producto funde a 108-111°C cuando se recristaliza en hexano.
10. EJEMPLO 21 -
Preparación de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-
dibenz $\overline{b,f}/\overline{1,4}$ oxazepina.
- Se enfría entre 0-5°C una solución de 3,06 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b,f}/\overline{1,4}$ 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 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.
15. La 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\overline{b,f}/\overline{1,4}$ oxazepina funde a 108-111°C cuando se la recristaliza en hexano.
- 20.
- 25.

340867

-20-

EJEMPLO 22 -Preparación de 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4-oxazepina.

5. Se enfría hasta 0-5°C una solución de 3 g de 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/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 de ácido hipofosforoso acuoso al 30% (5,3 equivalentes moleculares) y se agita entre 0-5°C hasta
10. 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
15. al 10%. Se recoge el producto precipitado y se purifica por recristalización o cromatografía, según convenga. La 11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz/b,f/1,4-oxazepina funde a aproximadamente 97-98°C cuando se
20. la recristaliza en éter de petróleo.

EJEMPLO 23 -Preparación de 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz/b,f/1,4-oxazepina.

25. 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-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
30. bajo reflujo hasta que ya no se desprende nitró-

340867

-21-



MAY. 1951

geno. 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.

5.

EJEMPLO 24 -

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

10.

Se repite el procedimiento del Ejemplo 21.

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.

15.

EJEMPLO 25 -

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

20.

Se repite el procedimiento del Ejemplo 21.

Se diazota 2-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo[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-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

25.

EJEMPLO 26 -

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

30.



Se repite el procedimiento del Ejemplo 21.

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

EJEMPLO 27-

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

15. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 21 y se diazota 8-amino-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,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[b,f]/[1,4]oxazepina.

EJEMPLO 28 -

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

25. Usando el procedimiento del Ejemplo 21, 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.

EJEMPLO 29 -

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

30. Cuando se repite el procedimiento del Ejem-

340867

-23-



plo 21, y se diazota 2-amino-11- \overline{N} -metil-N-(3-dimetil-amino-2-metilpropil)-amino $\overline{dibenz\overline{b,f}\overline{1,4}}$ oxazepina, seguido por descomposición en presencia de cloruro cuproso y ácido bromhídrico, se obtiene el producto

5. 2-bromo-11- \overline{N} -metil-N-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-amino $\overline{dibenz\overline{b,f}\overline{1,4}}$ oxazepina.

EJEMPLO 30 -

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

10. Se repite el procedimiento del Ejemplo 21. 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 11- \overline{N} -metil-(2-piperidinoetil)amino $\overline{dibenz\overline{b,f}\overline{1,4}}$ oxazepina.
- 15.

EJEMPLO 31 -

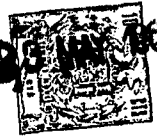
Preparación de 2-metoxi-11- \overline{N} -metil-(2-morfolinoetil)-amino $\overline{dibenz\overline{b,f}\overline{1,4}}$ oxazepina.

20. Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 21, 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.

25. EJEMPLO 32 -

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

30. Se trata 2-cloro- $\overline{dibenz\overline{b,f}\overline{1,4}}$ oxazepin-11(OH)-ona cruda, con pentacloruro de fósforo en benceno anhidro. Se somete la mezcla a reflujo hasta que

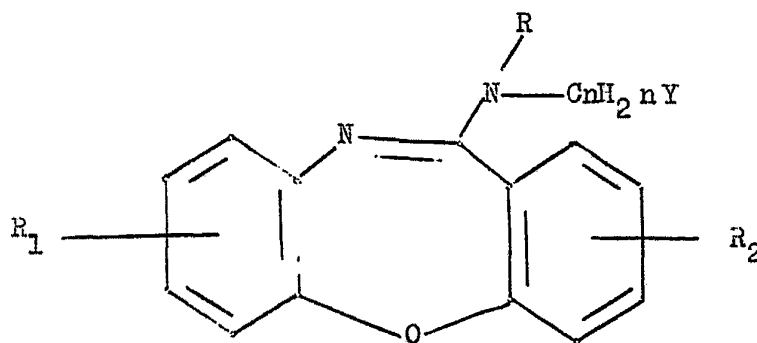


- se hace homogénea y se agrega un exceso de N-metil-piperazina. Se continúa el reflujo hasta que la reacción queda sustancialmente completa, y se obtiene así 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina. Cuando se le purifica este producto funde a 108-111°C.
- 5.

N O T A

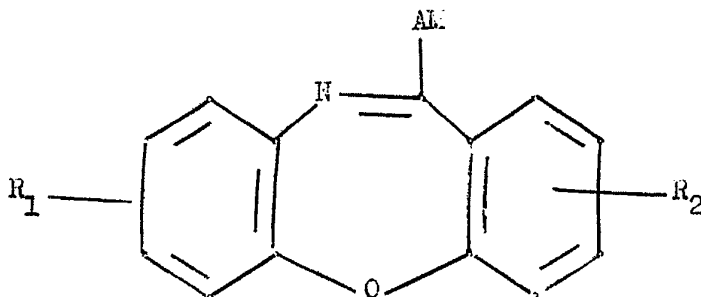
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 11-TER-AMINODIBENZ[b,f][1,4]OXAZEPINAS" caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1ª - Procedimiento para preparar 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepinas, de fórmula general

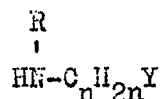


20. en la que R es alquilo inferior; R₁ y R₂ son hidrógenos, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno,

- nitro o trifluorometilo; Y es hidroxilo, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcóxido inferior, 1-piperazino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxi-alquilo inferior)-1-piperazino, 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 ó 4-(hidroxi-alquilo inferior)-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 comprende: la reacción de un compuesto de fórmula
- 10.



- en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente o grupos convertibles en ellos; y Alk es amino, alquilamino inferior y alquilamino diinferior, con una amina de fórmula
- 15.



en la que R, n e Y son como se definen anteriormente; y cuando se requiera, después de dicha aminación, cuando uno de R_1 y R_2 sea amino, su conversión en hidró-

340867

-26-



geno, alcoxilo inferior o halógeno.

2ª - Procedimiento para preparar 11-ter-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepinas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

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

Madrid,

23 MAY. 1967

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GOMEZ ALBA Y MODESTO
c/ta. de Hacienda E. Hernández Ruiz