

348344



PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.751.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de diazepinas y oxa(tia)zepinas sustituidas"

====

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

====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar diazepinas, oxazepinas y tiazepinas sustituidas. Describe un método para preparar 11-aminodibenz[b,f] [1,4]oxazepinas o tiazepinas sustituidas y 11-aminodibenz[b,f] [1,4]diazepinas sustituidas, a

5.

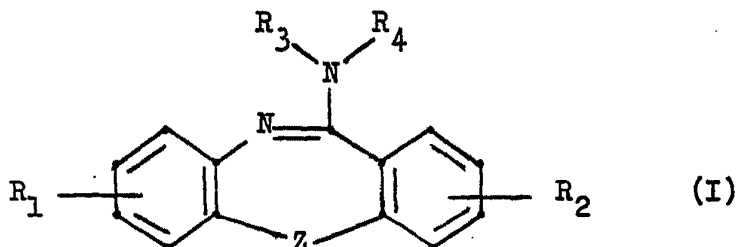


partir de una correspondiente difeniltiourea sustituida, por cierre del anillo. Los productos del presente procedimiento son útiles por su actividad (SNC) como tranquilizantes y antidepresores como así también analgesicos.

5.

Las diazepinas, oxazepinas y tiazepinas preparadas mediante el nuevo procedimiento de la presente invención pueden ser representadas por la siguiente fórmula:

10.



15.

en la que R_1 y R_2 se eligen del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halonitro y trifluormetilo; R_3 se elige del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior; R_4 se elige del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior,

20.

ω -(di-alquilamino inferior)-alquilo inferior y ω -(hidroxi)-alquilo inferior; $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ cuando se le considera en conjunto es un miembro elegido del grupo consistente en 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxialquilo inferior)-1-piperazino, 4-(dialquilaminoalquilo inferior)-1-piperazino, 1-piperidino, 4-morfolino y

25.

2,2-polimetilenhidrazino; y Z se elige del grupo consistente en oxígeno, azufre y -N-alquilo inferior.

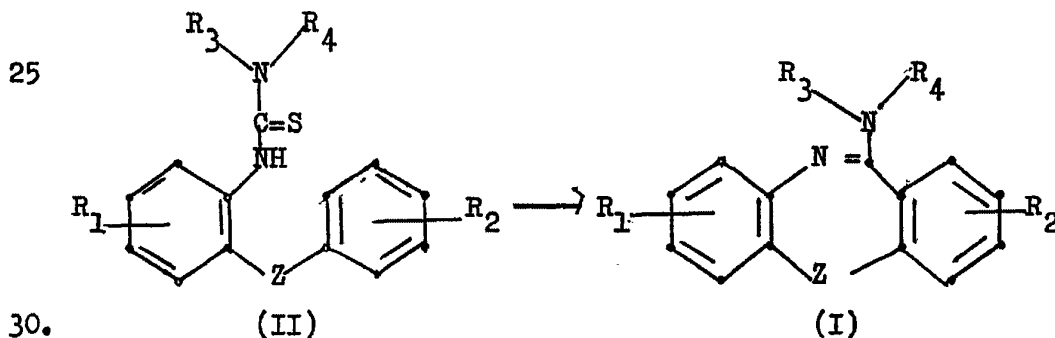
30.

Los compuestos de la presente invención son en general sólidos cristalinos blancos solo levemente solubles en agua, pero moderadamente solubles en disolventes



orgánicos tales como metanol, etanol y similares. Son sustancias alcalinas que son, por lo general, solubles en ácidos minerales acuosos a la temperatura ambiente. Forman sales de adición de ácido sustancialmente insolubles tales como el clorhidrato, sulfato, fosfato, citrato, tartrato, maleato, fumarato, etc. Los presentes compuestos, generalmente bajo la forma de sus sales, pueden ser administrados ya sea oral o parenteralmente y cuando se los administra en esta manera son eficaces agentes para el sistema nervioso central. Para administración oral, los nuevos compuestos de la presente invención pueden ser incorporados a los excipientes farmacéuticos usuales y utilizarlos por ejemplos bajo la forma de tabletas, cápsulas, grageas, líquidos para ser administrados en forma de gotas, emulsiones, suspensiones y jarabes, y en chocolate, caramelos, goma para mascar, y similares. Se los puede administrar también bajo la forma de supositorios, y en soluciones acuosas para inyección parenteral.

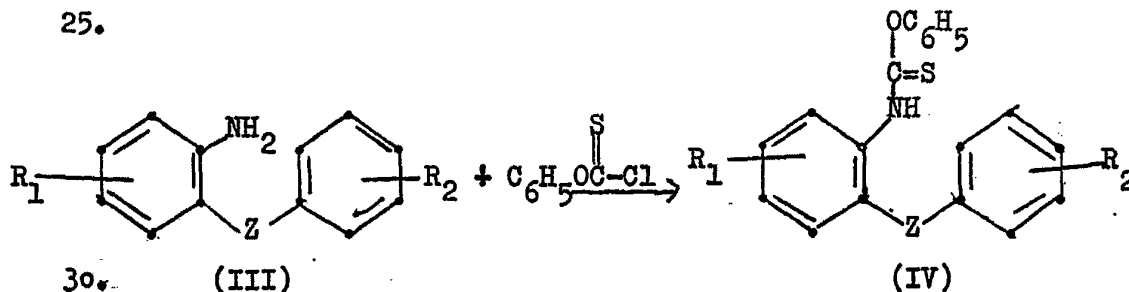
20. El nuevo procedimiento de la presente invención consiste en la ciclación de tioureas sustituidas (II) para producir compuestos (I) según se ilustra mediante el siguiente esquema de reacción





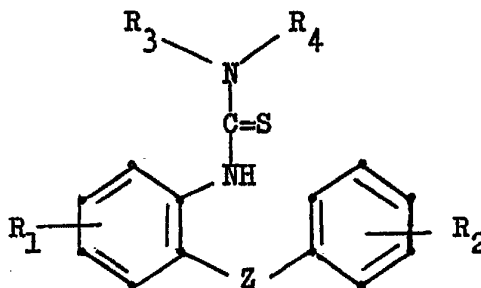
- en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y Z están de acuerdo con lo de finido más arriba. Particularmente ventajoso para la conversión de II a I es el uso de pentóxido de fósforo juntamente con oxicloriguro de fósforo. Un exceso del reactivo mencionado en último término puede servir también como disolvente apropiado. En general, se lleva a cabo las reacciones de ciclación a temperaturas comprendidas entre 50 y 150°C, aproximadamente, siendo la temperatura preferida 80 a 110°C aproximadamente. También puede resultar útil la adición de otros disolventes que son inertes bajo las condiciones de reacción, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, y similares. Una vez que se ha logrado la ciclación, por lo general, después de calentamiento desde 30 min hasta 24 horas aproximadamente, se obtiene en general los productos (I) tratando con agua la solución de reacción, seguido por purificación del producto crudo mediante métodos que son bien conocidos para los entendidos en esta materia.

- Se puede preparar las nuevas tioureas (II) que sirven como materiales de partida para (I) en este nuevo procedimiento, a partir de ésteres de difenilo sustituido, sulfuro de difenilo sustituido y difenilamidas sustituidas, de acuerdo con lo ilustrado en el siguiente esquema de reacción:





5.



(II)

10.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y Z están de acuerdo con lo definido más arriba. De acuerdo con este esquema de reacción, la acilación de los ésteres de difenilo sustituido, sulfuros de difenilo sustituido y difenilamina sustituida, con cloruro de fenoxitiocarbonylo, produce los tiocarbanilatos (IV). El tratamiento de los compuestos mencionados en último término con una mono o diamina produce las tioureas (II).

15.

20.

Los compuestos preparados mediante el procedimiento de la presente invención son fisiológicamente activos sobre el sistema nervioso central. Muestran elevada actividad como tranquilizantes a dosis no tóxicas y en algunos casos propiedades antidepressivas a niveles de dosis que no producen estímulo ni depresión evidentes.

25.

30.

Un ensayo útil para determinar la actividad como tranquilizante consiste en medir la reducción de la actividad motriz espontánea en los animales por medio de un actofotómetro (que es un dispositivo fotoeléctrico para medir cuantitativamente la actividad locomotriz) A grupos de ratones se administra dosis escalonada de los compuestos activos preparados mediante el procedimiento de la presente invención, y se establece la gama



- de dosis eficaz para una reducción significativa de la actividad motriz (que es una medida de tranquilización) en comparación con grupos testigo. El uso de la actividad motriz reducida como una medida de la actividad
5. tranquilizante ha sido descrito por W.D. Gray, A.C. Osterberg y C.E. Rauh, Archivos Internacionales et de The rapie, Vol. 134, p, 198 (1961) y W.J. Kinnard y C.J. Carr Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 121, p. 354 (1957).
10. Las propiedades antidepresivas de los compuestos preparados mediante el procedimiento de la presente invención resultan evidentes al medir su capacidad para contrarrestar una depresión inducida en los animales por la administración de hexamato de tetrabenazina.
15. A grupos de ratones se administra dosis escalonadas de los compuestos activos de la presente invención , y después de esto se administra una dosis de tetrabenazina que se sabe que deprime marcadamente el comportamiento exploratorio de los ratones normales. Los grupos
20. tratados con antidepresores muestran un comportamiento exploratorio normal, mientras que los grupos testigo, y grupos tratados con un agente antidepresor ineficaz, no muestran este comportamiento exploratorio normal, en cambio muestran la profunda depresión conocida
25. inducida por la tetrabenazina. Para establecer gamas de dosis eficaces se utiliza los resultados de varios niveles de dosis. Los compuestos antidepresores preparados mediante el procedimiento de la presente invención muestran sus propiedades deseables mediante este
30. procedimiento a niveles de dosis que producen poca o



ninguna reacción molesta, por ejemplo ataxia y actividad motriz espontánea reducida.

5. Además, algunos de los compuestos preparados mediante el procedimiento de la presente invención muestran otras propiedades farmacéuticas valiosas, por ejemplo actividad analgésica.

10. Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de 11-aminodibenz[b,f] [1,4]-oxazepinas y tiazopinas sustituidas y 11-aminodibenz[b,f] [1,4] diazepinas sustituidas representativas de la presente invención.

EJEMPLO I

Preparación de 11-(1-piperidinil)dibenz[b,f] [1,4] oxazepina

15. Se calienta el compuesto o-fenoxitiocarbanilato de fenilo y piperidina en etanol a la temperatura de reflujo, seguido por separación del disolvente y recristalización en etanol diluido. El producto así obtenido es 2'-fenoxipiperidinatiocarboxanilida, punto de fusión 135-136°C.

20. Se somete a reflujo 2'-fenoxipiperidinatiocarboxanilida (1,0)g con pentóxido de fósforo (aproximadamente 1 g) en oxicloruro de fósforo (5 ml), durante 2 hr. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente,
25. se diluye con éter la mezcla de reacción. Al precipitado resultante se le lava varias veces con éter, se le trata con solución acuosa de carbonato de potasio (de preferencia con enfriamiento) y se extrae la mezcla tres veces en éter. Se seca la solución etérea sobre
30. carbonato de potasio anhidro y, por evaporación del di-



solvente, proporciona un sólido amarillo al cual se recristaliza en heptano para obtener cristales blancos, punto de fusión 98-100°C.

EJEMPLO 2

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

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y tratando *o*-fenoxitiocarbanilato de fenilo con éter amoniacaal se produce el producto 1(2-fenoxi)-feniltiourea, punto de fusión 125-127°C, después de recristalización en metanol diluido.

10.

El calentamiento de 1-(2-fenoxi)-feniltiourea, preparada tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxicloloruro de fósforo, proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 198-200°C.

15.

EJEMPLO 3

Preparación de 11-(*n*-butilamino)dibenz[*b,f*]1,4-oxazepina

Se convierte el clorhidrato de 2-aminodifenil-éter (16,66 g, 0,075 moles) a la base libre, mediante sacudimiento con hidróxido de amonio diluido. A la base liberada se la extrae en éter y se seca la solución etérea sobre sulfato de sodio. Se trata esta solución con una solución de 6,45 g (0,0375 moles) de cloruro de fenoxitiocarbonilo en éter. A la solución resultante se la agita magnéticamente a la temperatura ambiente durante aproximadamente 21 hr; la filtración proporciona cristales blancos de clorhidrato de 2-aminodifenil-éter. Se separa el disolvente con respecto al filtrado para obtener un aceite de color ambar que se cristaliza

20.

25.

30.



en hexano proporcionando 12,4 g de sólido, punto de fusión 95-98 C.

5. A la temperatura de reflujo durante 50 min, se calienta una solución de 3,21 g (10 moles) de o-fenoxitiocarbanilato de fenilo preparada tal como se describió más arriba, y 1,46 g (20 moles) de n-butilamina en 50 ml de etanol. Se separa el disolvente y se cristaliza el residuo por trituración con hexano. La recristalización del producto, 1-butyl-3-(2-fenoxi)fenil tiourea, en éter hexano proporciona cristales blancos, punto de fusión 80-81°C.

10. En la manera descrita en el Ejemplo 1, el tratamiento de 1-butyl-3-(2-fenoxi)feniltiourea, preparada tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclórico de fósforo proporciona cristales, punto de fusión 67-71°C, después de recristalización en heptano.

EJEMPLO 4

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

25. En la manera descrita en el Ejemplo 1, el tratamiento de o-fenoxitiocarbanilato de fenilo con un equivalente molar de 1-metilpiperazina proporciona el producto 4-metil-2'-fenoxi-1-piperazinatiocarboxanilida, que forma cristales blancos, punto de fusión 139-142°C, en etanol diluido.

30. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y tratando 4-metil-2'-fenoxipiperazinatiocarboxanilida con pentóxido fósforo en oxiclórico de fósforo se obtiene el producto mencionado más arriba bajo la



forma de cristales, punto de fusión 96-97 °C, después de recristalización en heptano.

EJEMPLO 5

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

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(p-clorofenoxi)tiocarbanilato de fenilo con 1-(β-hidroxi-etil)piperazina se obtiene el producto 2'-(p-clorofenoxi)-4-(2'-hidroxi-etil)-1-piperazinatiocarboxalada, punto de fusión 155-158 °C, después de recristalización en acetato de etilo.

10. El calentamiento de 2'-(p-clorofenoxi)-4-(2'-hidroxi-etil)-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclórico de fósforo proporciona el producto, el cual se disuelve en éter y se le trata con ácido clorhídrico para obtener diclorhidrato de 11-4-(β-hidroxi-etil)-1-piperazinil/dibenz/b,f/1,4/oxazepina bajo la forma de cristales, punto de fusión 200-232 °C.

20.

EJEMPLO 6

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

25. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y tratando 2-(p-clorofenoxi)tiocarbanilato de fenilo con 1-metilpiperazina se obtiene cristales de 2'-(p-clorofenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, punto de fusión 145-147 °C, después de recristalización en acetona-hexano.

30. Cuando se utiliza el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y el material de partida es 2'-(p-clorofenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, se obtiene cristales de 2'-(p-clorofenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, punto de fusión 145-147 °C, después de recristalización en acetona-hexano.



16 DIC. 1957

fenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, el producto obtenido se presenta en forma de cristales de color de ante, punto de fusión 109- 111^oC.

EJEMPLO 7

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

En la manera descrita en el ejemplo 1, el tratamiento de (p-clorofeniltio)tiocarbanilato de fenilo con un equivalente molar de 1-metilpiperazina proporciona el producto, clorhidrato de 4-metil-2'-(p-clorofeniltio)piperazinatiocarboxanilida.

10. En la manera descrito en el Ejemplo 1, el tratamiento de clorhidrato de 4-metil-2'-(p-clorofeniltio)piperazinatiocarboxanilida, preparado tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclorigenato de fósforo produce cristales blancos, punto de fusión 114,5-117,0^oC, después de recristalización en heptano.

EJEMPLO 8

20. Preparación de 5-metil-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz
[b,f]/[1,4] diazepina.

En la manera descrita en el Ejemplo 1, el tratamiento de 2-amino-N-metildifenilamina con cloruro de fenoxitiocarbonilo proporciona 2-(N-metilanilino)tiocarbanilato de fenilo, que se obtiene bajo la forma de un aceite.

25. En la manera descrita en el Ejemplo 1, el tratamiento de 2-(N-metilanilino)tiocarbanilato de fenilo, preparado tal como se describió más arriba, con 1-metilpiperazina proporciona cristales de 4-metil-2'-(N-metilanilino)-1-piperazinatiocarboxanilida, punto de fusión 131-132^oC, después de recristalización en heptano-acetato



de etilo.

5. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el tratamiento de 4-metil-2'-N-metilanilino-1-piperazinatiocarboxanilida con pentóxido de fósforo en oxícloruro de fósforo proporciona cristales que tienen un punto de fusión de 119-120°C después de recristalización en heptano.

EJEMPLO 9

10. Preparación de clorhidrato de 11-(4-morfolino)dibenz
[b,f]/[1,4] tiazepina

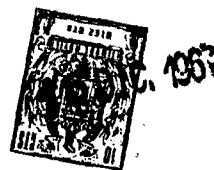
15. En la manera descrita, en el Ejemplo 1, el tratamiento de sulfuro de 2-aminodifenilo con cloruro de fenoxitiocarbonilo proporciona cristales blancos que tienen un punto de fusión de 86-88°C después de recristalización en etanol

20. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el tratamiento de 2-(feniltio)tiocarbanilato de fenilo con morfolina en propanol proporciona cristales de 2'-(feniltio)-4-morfolinatiocarboxanilida, punto de fusión 83-84°C, después de recristalización en etanol-heptano.

25. Durante 5 horas, se calienta a la temperatura de reflujo una solución de 300 mg de 2'-(feniltio)-4-morfoninatiocarboxanilida en 2 ml de oxícloruro de fósforo que contiene una gota de dimetilformamida. Se aísla el producto en la manera descrita en el Ejemplo 1 y se obtiene bajo la forma de cristales de color crema, punto de fusión 250-260°C, después de recristalización en acetato de etilo-metanol

EJEMPLO 10

30. Preparación de 11-(dimetilaminoetilamino dibenz
[b,f]/[1,4]oxazepina



5. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando o-fenoxitiocarbanilato de fenilo con un sim-dimetiletilendiamina en etanol se obtiene el producto 1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fenoxi)-fenil tiourea bajo la forma de un aceite incoloro.

10. El calentamiento de 1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fenoxi)feniltiourea con oxiclورو de fósforo en presencia de dimetilformamida a las temperaturas de reflujo produce 11-(dimetilaminoetilamino)dibenz [b,f] [1,4] oxazepina, punto de fusión 82-84°C.

EJEMPLO 11

Preparación de clorhidrato de 2-cloro-11-[3-dimetilaminoetil]metilamino-7-dibenz [b,f] [1,4] tiazepina

15. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(p-clorofeniltio)tiocarbanilato con trimetiletilendiamina se obtiene el producto 1-[2-(p-clorofeniltio)fenil]-3-metil-3-dimetilaminoetiltiourea, al cual se aisla bajo la forma de la sal de clorhidrato, punto de fusión 167-168°C.

20. El calentamiento de clorhidrato de 1-[2-(p-clorofeniltio)fenil]-3-metil-3-dimetilaminoetiltiourea, preparado tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto el cual se disuelve en éter y se le trata con cloruro de hidrógeno para obtener clorhidrato de 2-cloro-11-[3-dimetilaminoetil]-metilamino-7-dibenz [b,f] [1,4] tiazepina, punto de fusión 196,197°C.

EJEMPLO 12

30. Preparación de 2-cloro-11-[4-(3-dimetilaminopropil)-1-piperazinil] dibenz [b,f] [1,4] oxazepina



5. En la manera descrita en el Ejemplo 1, el tratamiento de 2-(p-clorofenoxi)tiocarbanilato de fenilo con 1-(3-dimetilaminopropil)piperazina proporciona un aceite que se convierte al diclorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico etéreo. La cristalización en metanol proporciona diclorhidrato de 2'-(p-clorofenoxi)-4-(3-dimetilaminopropil)-1-piperazinatiocarboxanilida, punto de fusión 208-210°C.

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, y calentando diclorhidrato de 2'-(p-clorofenoxi)-4-(3-dimetilaminopropil)-1-piperazinatiocarboxanilida, preparado tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo, se obtiene el producto 2-cloro-11-[4-(3-dimetilaminopropil)-1-piperazinil] dibenz[b,f][1,4]oxazepina.

EJEMPLO 13

Preparación de 2-cloro-11-(4-morfolinil)dibenz[b,f][1,4]tiazepina

20. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(p-clorofeniltio)tiocarbanilato de fenilo con morfolina se obtiene el producto 2'-(p-clorofeniltio)-4-morfolina-tiocarbaxanilida, punto de fusión 65-67°C.

25. El calentamiento de 2'-(p-clorofeniltio)-4-morfolinatiocarboxalida, preparada tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto 2-cloro-11-(4-morfolinil) dibenz[b,f][1,4]tiazepina bajo la forma de cristales punto de fusión 148-150°C.

30. EJEMPLO 14



Preparación de 2-cloro-11-(1-piperidinilamino)dibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ /tiazepina

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(p-clorofeniltio)tiocarbanilato de fenilo con N-aminopiperidina se obtiene el producto 1- $\bar{2}$ -p-clorofenilti1)-fenil $\bar{7}$ -3-(1-piperidino)tiourea, punto de fusión 158,5-160°C, después de recristalización en etanol.

10. El calentamiento de 1- $\bar{2}$ -(p-clorofeniltio)fenil $\bar{7}$ -3-(1-piperidino)tiourea, preparada tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxicloruro de fósforo proporciona el producto 2-cloro-11-(1-piperidinilamino)dibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ /tiazepina bajo la forma de cristales, punto de fusión 153-154°C.

15.

EJEMPLO 15

Preparación de 11-(β -hidroxietilamino)dibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ /oxazepina

20. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-fenoxitiocarbanilato de fenilo con etanolamina se obtiene el producto 1-(β -hidroxietil)-3-(2'-fenoxi)feniltiurea.

25. El calentamiento de 1-(β -hidroxietil)-3-(2'-fenoxi)feniltiurea, preparada tal como se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxicloruro de fósforo proporciona el producto 11-(β -hidroxietilamino)dibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ /oxazepina bajo la forma de cristales, punto de fusión 136-139°C.

EJEMPLO 16

30. Preparación de 11-(α -dimetilaminopropil)dibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ /oxazepina



16 DIC 1961

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-fenoxitiocarbanilato de fenilo con α -dimetilaminopropilamina se obtiene el producto 1-(3-dimetilaminopropil)-3-(2-fenoxi)feniltiourea, punto de fusión 113-114°C, después de recristalización en etanol-heptano.

10. El calentamiento de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-(2-fenoxi)feniltiourea, preparada tal como se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclorigenato de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 108-109°C.

EJEMPLO 17

Preparación de clorhidrato de 11-alilaminodibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ oxezepina

15. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-fenoxitiocarbanilato de fenilo con alilamina se obtiene el producto 1-alil-3-(2-fenoxi)-feniltiourea bajo la forma de un aceite.

20. El calentamiento de 1-alil-3-(2-fenoxi)feniltiourea, preparada tal como se describió más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclorigenato de fósforo proporciona el producto 11-alilaminodibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ oxezepina, cuyo clorhidrato se obtiene bajo la forma de cristales, punto de fusión 220°C con descomposición.

25. EJEMPLO 18

Preparación de 2-fluor-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz/ \bar{b},f / $\bar{1},4$ oxezepina

30. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y tratando 2-(p-fluorfenoxi)tiocarbanilato de fenilo con 1-metilpiperazina se obtiene el producto 2'-(p-fluor-



fenoxi-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida.

5. El calentamiento de 2'-(p-fluorfenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada tal como se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 84-86°C.

EJEMPLO 19

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

10. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(p-bromofenoxi)tiocarbanilato de fenilo con 1-metilpiperazina se obtiene el producto 2'-(p-bromofenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida.

15. El calentamiento de 2'-(p-bromofenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada tal como se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 95-99°C.

EJEMPLO 20

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

25. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(p-toliloxi)tiocarbanilato de fenilo con 1-metilpiperazina se obtiene el producto 2'-(p-toliloxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida.

30. El calentamiento de 2'-(p-toliloxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada según se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 130-131°C.



EJEMPLO 21

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

5. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 5-cloro-2-fenoxitiocarbanilato de fenilo con 1-metilpiperazina se obtiene el producto 5'-cloro-2'-fenoxi-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida.

10. El calentamiento de 5'-cloro-2'-fenoxi-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada tal como se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 165-166°C.

EJEMPLO 22

15. Preparación de 6-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz-
[b,f]/[1,4]oxazepina

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 3-cloro-2-fenoxitiocarbanilato de fenilo con 1-metilpiperazina se obtiene el producto 3'-cloro-2'-fenoxi-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida.

20. El calentamiento de 3'-cloro-2'-fenoxi-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada tal como se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 83-87°C.

25. EJEMPLO 23

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

30. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(o-clorofenoxi-tiocarbanilato de fenilo con 1-metilpiperazina se obtiene el producto 2'-(o-clorofenoxi)-



4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida.

5. El calentamiento de 2'-(o-clorofenoxi)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada según se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 173-174°C.

EJEMPLO 24

Preparación de diclorhidrato de 11-(4-metil-1-piperazinil)-8-trifluormetildibenz/b,f/1,4/tiazepina

10. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 5-trifluormetil-2-(feniltio)tiocarbanilato con 1-metilpiperazina se obtiene el producto 5'-trifluormetil-2'-(feniltio)-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida.

15. El calentamiento de 5'-trifluormetil-2'-feniltio-4-metil-1-piperazinatiocarboxanilida, preparada tal como se indicó más arriba, con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto el cual se disuelve en éter y se le trata con ácido clorhídrico para obtener diclorhidrato de 11-(4-metil-1-piperazinil)-8-trifluormetildibenz/b,f/1,4/tiazepina bajo la forma de cristales, punto de fusión 192°C con descomposición.

EJEMPLO 25

Preparación de 2-metoxi-11-(4-metil-1-piperidinil)dibenz/b,f/1,4/tiazepina

25. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y tratando 2-(p-metoxifeniltio)tiocarbanilato de fenilo con piperidina se obtiene el producto 2'-(p-metoxifeniltio)-1-piperidinatiocarboxanilida.

30. El calentamiento de 2'-(p-metoxifeniltio)-1-piperidinatiocarboxanilida, preparada según se indicó más arriba,



con pentóxido de fósforo en oxiclورو de fósforo proporciona el producto bajo la forma de cristales, punto de fusión 116-117°C.

EJEMPLO 26

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

Se trata cloruro de 1-metil-4-piperazinatiocarbo-
nilo, preparado a partir de 1-metilpiperazina y tiofosgeno,
con o-aminofenol para obtener 1-metil-4-(o-hidroxifeniltio
10. carbamoil)piperazina. Se trata este producto con 4-cloroni-
trobenceno en dimetilacetamida en presencia de carbonato
de potasio. Se obtiene así 4-metil-2'-(p-nitrofenoxi)pipe-
razinaticarboxanilida.

15. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
1 y tratando 4-metil-2'-(p-nitrofenoxi)piperazinaticarbo-
xanilida, preparada según se indicó más arriba, con pentó-
xido de fósforo en oxiclورو de fósforo se obtiene 2-nitro-
11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz-[b,f]/[1,4]oxazepina bajo la
forma de cristales, punto de fusión 189-191°C, después de
20. recristalización en hexano.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento
así como la manera de realizarlo en el práctica, debe hacer-
se 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 pre-
sentada en Norteamerica con el n° Ser. No.602.148 de 16 de
30. Diciembre de 1966, acogiendo por lo tanto a los beneficios
que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo

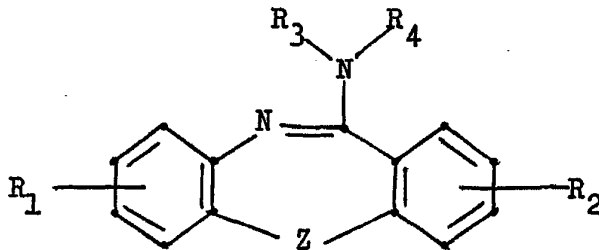


lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIAZEPINAS Y OXA(TIA)ZEPINAS SUSTITUIDAS", caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la preparación de diazepinas y oxa(tia)zepinas sustituidas, de fórmula general,

10.



15.

en la que R_1 y R_2 se eligen del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halonitro y trifluormetilo; R_3 se elige del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior; R_4 se elige del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, ω -(di-alquilamino inferior) alquilo inferior y ω -(hidroxi)alquilo inferior;

20.

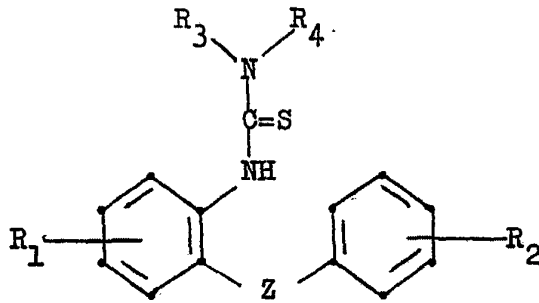
$-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ cuando se le considera en conjunto es un miembro elegido del grupo consistente en 4-(alquilo inferior)-1-piperazino, 4-(hidroxialquilo inferior)-1-piperazino, 4-(dialquilaminoalquilo inferior)-1-piperazino, 1-piperidino, 4-morfolino, 2,2-polimetilenhidrazino;

25.

y Z se elige del grupo que consiste en oxígeno, azufre y -N-alquilo inferior, caracterizado porque se calienta una tiourea de fórmula general,

16 DIC. 1957

5.



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y Z están de acuerdo con lo definido más arriba, con un compuesto elegido del grupo consistente en pentóxido de fósforo y oxiclорuro de fósforo, recuperándose dichos compuestos a partir de la misma.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como tiourea de partida se emplea una elegida del grupo consistente en 4-metil-2'-fenoxipiperazinatíocarbóxilida, 2'-(p-clorofenoxi)-4-metil-1-piperazinatíocarbóxilida, 4-metil-2'-(p-clorofeniltio)-piperazinatíocarbóxilida y 1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fenoxi)feniltiourea.

15.

20.

3.- Procedimiento para la preparación de diazepinas y oxa(tia)zepinas sustituidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
 s.p. Firmado: F. Hernández Rota

16 DIC. 1957