



PATENTE DE INVENCION

Ref: Your Case No. 22.016.

3509 9

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar 11-aminodibenz[5,6]
[1,4]oxa(tia)zepinas.

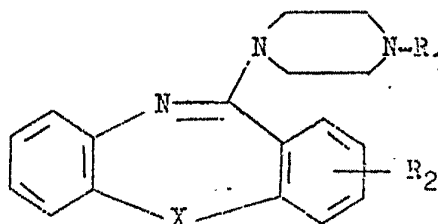
=====

Solicitante

AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Es-
tado de New Jersey, EE.UU. de A.

=====

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para preparar compuestos de fórmula

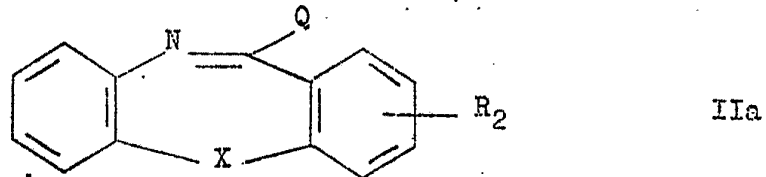


I



en la que X es oxígeno o azufre; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior, R₂ es ciano, di(alquilo inferior)sulfamilo, alcanilo inferior, α-clorovinilo o alcóxilo inferior carbonilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

5.



en la que Q es halógeno, OH, OSO₂ Ar, SH ó SR, amino o amino sustituido, con un compuesto de la fórmula:



en la que R₁ es según lo definido más arriba, y recuperar dicho producto a partir del mismo.

10.

El compuesto de esta invención posee valiosas propiedades para el sistema nervioso central (SNC) a dosis no tóxicas. Como tal manifiestan una o más de las siguientes acciones sobre el SNC: acciones del tipo tranquilizante, hipnótica y/o relajadora muscular, o acciones antidepresoras.

15.

Los compuestos han sido ensayados farmacológicamente y se ha comprobado que tienen las propiedades mencionadas más arriba que muestran una amplia separación deseable entre las dosis que producen acciones depresoras y síntomas tóxicos tales como parálisis o letalidad. También son analgésicos.

20.



- Las propiedades depresoras del SNC, tales como actividad del tipo tranquilizante, hipnótica y relajante muscular, quedan indicadas por diversos procedimientos. Por ejemplo un ensayo que indica actividad del tipo hipnótica y/o relajante muscular, está representado por el siguiente ensayo de marcha sobre varilla. Se ensayan grupos de 6 ratones cada uno, con respecto a su capacidad para caminar sobre una varilla horizontal en una manera normal después de recibir dosis intraperitoneales escalonadas de un compuesto de ensayo. Se estima una dosis eficaz media, o sea una dosis de marcha sobre varilla (DMV).
- 5.
- 10.

- Un ensayo que indica actividad tranquilizante está representado por una medición de la reducción de la actividad motriz. Se administra la mitad de la dosis de marcha sobre varilla (DMV), ver más arriba, a un grupo de 5 ratones y se registra (actofotómetro) una cuenta de la actividad motriz a los 5 minutos. Se considera que las cuentas de < 250 indican una reducción específica (más de dos desviaciones normales) de actividad a una dosis que causa una desmejora solamente mínima de función neurológica según se mide mediante la capacidad de marcha sobre varilla. Se administran los compuestos, que resultan reducir la actividad motriz (cuenta de < 250) a grupos adicionales de 5 ratones a dosis escalonadas y se los ensaya en una manera similar. Se estima la dosis depresora motriz (DDM) que causa una reducción del 50 % de la actividad motriz (una cuenta de 250). El uso de la actividad motriz reducida, como medida de la actividad tranquilizante ha sido descrito por W.D. Gray, A.C. Osterberg y C.E. Rauh, Archives Internationales et de Therapie, Vol. 134, p. 198 (1961), y W.J. Kinnard y C.J. Carr, Journal of Pharmacology
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



and Experimental Therapeutics, Vol. 121, p. 354 (1957).

Cuando se los ensaya mediante los procedimientos descritos más arriba, los siguientes compuestos de esta invención muestran la actividad indicada en la tabla:

T A B L A

<u>Compuesto</u>	<u>DDM</u> <u>mg/kg</u> <u>i.p.</u>	<u>LD₅₀</u> <u>mg/kg</u> <u>i.p.</u>
2-dimetilsulfamoyl-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] / [1,4] oxazepina	0,3	8,8
2-acetil-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] / [1,4] oxazepina	0,1	1,4
2-(α -clorovinil)-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] / [1,4] oxazepina	0,9	10
2-dimetilsulfamoyl-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo [b,f] / [1,4] tiazepina	8,3	>100
2-etoxicarbonil-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz [b,f] / [1,4] oxazepina	13	100

5. Las propiedades antidepresoras de los compuestos de esta invención resultan evidentes al medir su capacidad para contrarrestar una depresión inducida en animales por la administración de hexamato de tetrabenazina. Se administran dosis escalonadas de los compuestos activos de esta invención a grupos de ratones, y a esto sigue la administración de una dosis de tetrabenazina que se sabe que deprime marcadamente el comportamiento explorador de ratones normales. Los grupos tratados con antidepresivo muestran un comportamiento explorador normal, mientras que los grupos testigo y los grupos tratados con un agente antidepresor ineficaz, no muestran este comportamiento explorador normal, pero en cambio demuestran la conocida depresión profunda inducida por la tetrabenazina. Los resultados de varios niveles de dosis se utilizan para establecer las gamas de dosis eficaz. Los compuestos an
- 10.
- 15.

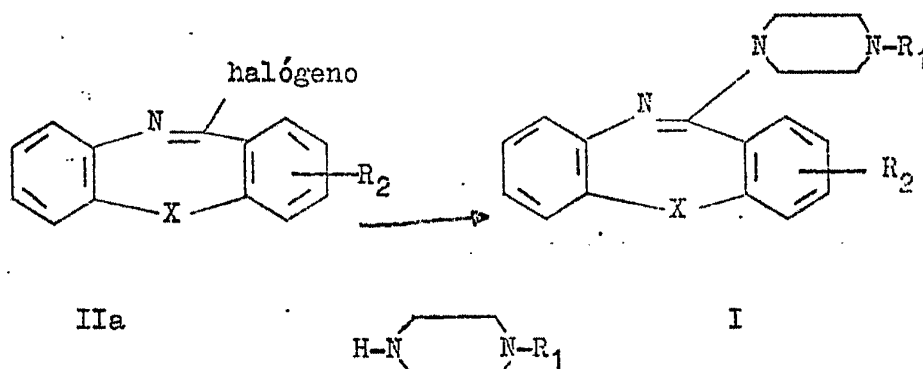


tidepresores de esta invención muestran sus propiedades deseables mediante este procedimiento, a niveles de dosis que producen poca o ninguna reacción indeseable, tal como ataxia.

5. Además algunos de los nuevos compuestos de esta invención muestran otras propiedades farmacéuticas valiosas tales como actividad analgésica.

10. El general los compuestos de esta invención son sólidos cristalinos sólo levemente solubles en agua pero moderadamente solubles en solventes orgánicos tales como metanol, etanol y similares. 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 tales como el clorhidrato, sulfato, fosfato, citrato, tartrato, maleato, fumarato, etc. Los presentes
15. compuestos, en general bajo la forma de sus sales, pueden ser administrados oral o parenteralmente, y cuando se los administra de esta manera, son eficaces agentes para el sistema nervioso central. Para administración oral se pueden incorporar los nuevos compuestos de esta invención a los ex-
20. cipientes farmacéuticos usuales, y utilizarlos por ejemplo bajo la forma de tabletas, cápsulas, gráneas, líquidos que deben ser administrados en gotas, emulsiones, suspensiones y jarabes, y en chocolate, caramelo, goma de mascar y similares. Se los puede administrar también en supositorios, y
25. en soluciones acuosas para inyección parenteral.

30. Los nuevos derivados de 11-amino-dibenz[5,6]f[1,4]oxazepina y tiazepina, se pueden preparar con preferencia mediante reacción de una 11-halodibenz[5,6]f[1,4]oxazepina o tiazepina, con piperazina o un derivado de piperazina, de la fórmula:

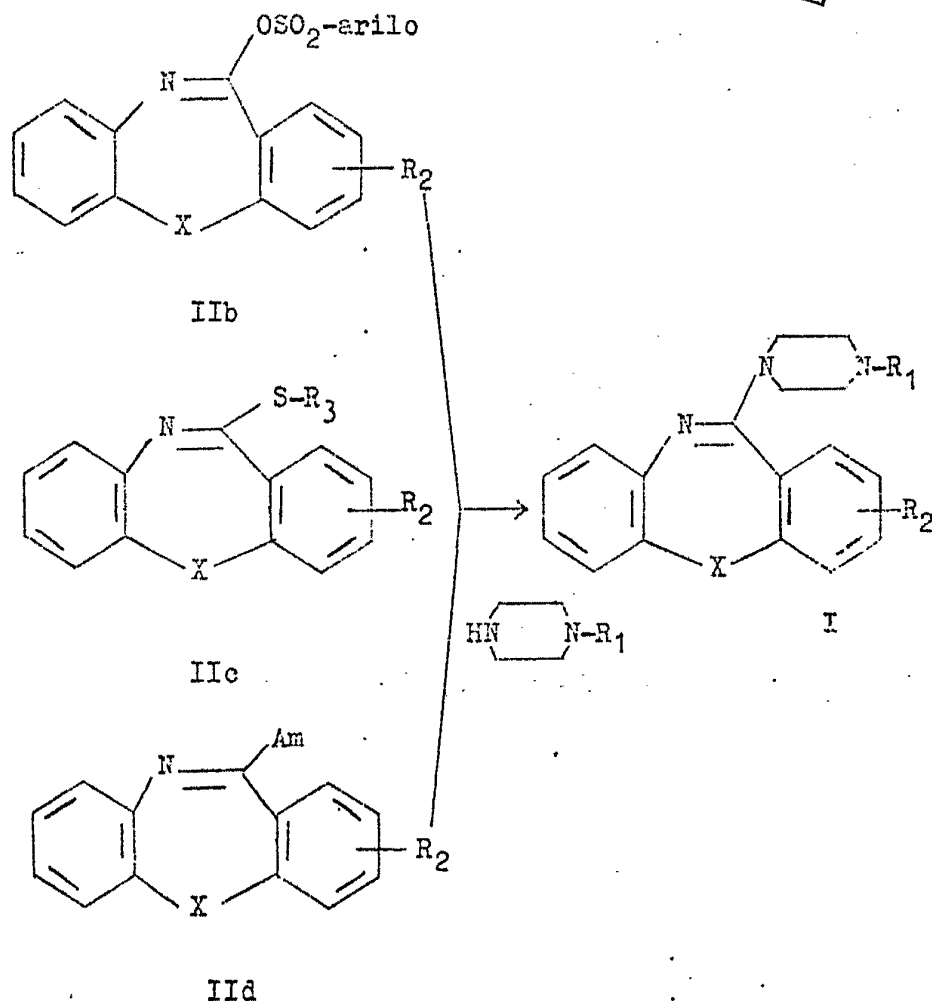


donde X, R₁ y R₂ son como se ha definido más arriba.

Se pueden preparar los intermediarios reactivos (IIa) mediante redistribuciones de Beckmann de xantona o tiaxantona oximas sustituidas, en presencia de haluros de fósforo.

5. Se puede también convertir una benz[b,f][1,4]oxazepina-11(10H)ona o dibenzo[b,f][1,4]tiazepina-11(10H)-ona sustituidas, a (IIa) con haluros de fósforo o haluros de tícnilo. Se pueden aislar los intermediarios halogenados reactivos (IIa) o más convenientemente se los prepara in situ y se los hace reaccionar con una piperazina sin aislación. Las piperazinas apropiadas incluyen N-metilpiperazina, piperazina, 1-(2-hidroxietil)piperazina y similares. En general se lleva a cabo esta reacción en un solvente inerte, por ejemplo benceno, tolueno, éter, tetrahidrofurano, cloroformo y similares.
- 10.
15. frecuencia la reacción avanza espontáneamente a la temperatura ambiente, pero la temperatura puede estar comprendida entre aproximadamente 0 y 150^oC. Por lo general queda completa dentro de varias horas.

20. La siguiente descripción representa otra aplicación del método general para preparar los presentes compuestos.



donde X, R₁ y R₂ son como se ha definido anteriormente, y se elige Am del grupo que consiste en amino, alquilo inferior amino, y dialquilo inferior amino, y R₃ es hidrógeno o alquilo. Se puede reemplazar también los intermediarios 11-tio, ilustrados por IIc, por grupos 11-alquilsulfonilo, grupos 11-arilsulfonilo, y grupos reactivos similares, capaces de desplazamiento por aminas primarios y secundarias.

5. Por lo general se lleva a cabo la transaminación en presencia de un exceso de la piperazina necesaria, a fin de asegurar una transaminación eficaz en un período razonable de tiempo. Se cataliza la reacción mediante la adición de

10.



- sales de los reactivos 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina o tiazepina a las cuales se emplea por lo general en las proporciones de aproximadamente 0,1 a 1,1 equivalentes moleculares. Se pueden preparar independientemente estas sales:
5. para el uso en la reacción de transaminación, o se las puede producir in situ durante el proceso de reacción. Sales apropiadas de adición son las formadas con ácidos tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y similares. Las sales de ácido mineral de piperazinas, en cantidades limitadas,
 10. son también catalizadores útiles en el sentido de que es de esperar que produzcan sales de los reactivos 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxazepina (IID) mediante un proceso de intercambio, facilitando así el proceso de transaminación. Los haluros de amonio tales como cloruro de sodio y similares, son también
 15. catalizadores eficaces para las transaminaciones deseadas, por las mismas razones. Por lo general se llevan a cabo estas reacciones de transaminación a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 80 y 220°C, siendo la temperatura preferida aproximadamente 125 a 175°C. Con frecuencia se lle-
 20. van a cabo estas reacciones a la temperatura de reflujo de la piperazina, que actúa también como solvente. También puede resultar útil la adición de otros solventes que son inertes bajo las condiciones de reacción, tales como alcoholes inferiores y éteres de alcohol inferior, por ejemplo etanol,
 25. butanol, éter monoetílico de glicol dietilénico y similares. Cuando se ha logrado la transaminación eficaz, por lo general después de calentamiento durante aproximadamente 2 a 48 horas, se obtiene por lo general los productos deseados (I) por evaporación del solvente y/o reactivo en exceso, seguido
 30. por purificación del residuo de producto crudo mediante



métodos ya conocidos para los entendidos en la materia.

- Otra preparación de los compuestos descritos en esta invención, a partir de los 11-Am-intermediarios IIId, donde Am es amino, comprende hacer reaccionar este intermediario con una N,N'-bis(2-cloretíl)amina, apropiada, incluyendo N,N'-bis(2-cloretíl)metilamina, N,N'-bis(2-cloretíl)amina y similares. Además se puede transformar adicionalmente un derivado de 11-piperazina (I; R₁=H) a otros derivados dentro de la forma preferida de realización. Por ejemplo, son métodos útiles la alquilación de I, R₁=H con haluros de alquilo inferior y similares, y el tratamiento de I, R₁=H con óxidos de alquileo.
- 5.
- 10.

Ejemplo 1

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

Se trata p-(o-aminofeniltio)acetofenona con fosgeno en o-diclorobenceno y se cicla con cloruro de aluminio para obtener 2-acetildibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)ona. Se calienta este compuesto con pentacloruro de fósforo en tolueno y se separan los solventes mediante destilación. Al derivado 11-clorado resultante se le calienta con piperazina en tolueno que contiene piridina para obtener la 2-acetil-11-(1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina deseada.

20.

Ejemplo 2

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

Se repiten los procedimientos del Ejemplo 1 usando una cantidad equivalente de p-(o-aminofenoxi)acetofenona, (Ejemplo 1) como material de partida en vez de p-(o-aminofeniltio)acetofenona. Después de purificación apropiada se ais

30.



la 2-acetil-11-(1-piperazinil)dibenz $\sqrt{b, f} / \angle 1, 4$ oxazepina.

Ejemplo 3

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

5. Se trata o-(p-dimetilsulfamoilfenoxi)anilina con fosgeno en o-diclorobenceno y se cicliza con cloruro de aluminio para obtener 2-dimetilsulfamoildibenz $\sqrt{b, f} / \angle 1, 4$ oxazepina-11(10H)-ona.

10. A este derivado 11(10H)-ona se le trata con pentacloruro de fósforo en tolueno para obtener 11-cloro-2-dimetilsulfamoildibenz $\sqrt{b, f} / \angle 1, 4$ oxazepina. Se calienta entonces este compuesto 11-clorado con N-metilpiperazina en tolueno que contiene piridina como aceptante de ácido para obtener la base 2-dimetilsulfamoil-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz $\sqrt{b, f} / \angle 1, 4$ oxazepina deseada, que proporciona, con ácido maleico en etanol, una sal de maleato, p. de fusión 142-145^oC cuando se recristaliza en acetona-éter.

15.

Ejemplo 4

Preparación de 2-dimetilsulfamoil-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo $\sqrt{b, f} / \angle 1, 4$ tiazepina

20.

Se trata o-(p-dimetilsulfamoilfeniltio)anilina con fosgeno en o-diclorobenceno y se cicliza con cloruro de aluminio para obtener 2-dimetilsulfamoildibenzo $\sqrt{b, f} / \angle 1, 4$ tiazepin-11(10H)-ona.

25.

Se calienta este derivado 11(10H)-ona con pentacloruro de fósforo en tolueno para obtener el correspondiente derivado 11-clorado. El tratamiento de este con N-metilpiperazina en tolueno que contiene piridina proporciona entonces 2-dimetilsulfamoil-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenzo $\sqrt{b, f} / \angle 1, 4$ tiazepina, p. de fusión 162-165^oC.

30.

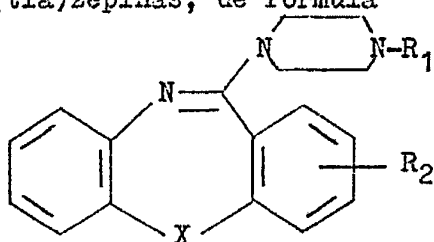


- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas,

5. 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, con fecha 27 de febrero de 1957, bajo el número 619.015, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para preparar 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxa(tia)zepinas; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1ª.- Procedimiento para preparar 11-aminodibenz[b,f][1,4]oxa(tia)zepinas, de fórmula

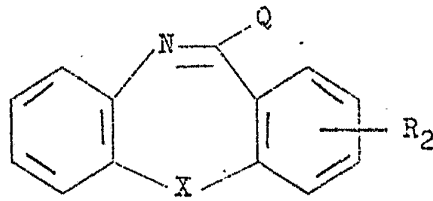


I

donde X es oxígeno o azufre; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxil alquilo inferior, R₂ es ciano, di(alquilo inferior)sulfamilo, alcancilo inferior, α-clorovinilo o alcóxido inferior carbonilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

20.

10
14 MAYO 1969



IIa

donde Q es halógeno, OH, OSO₂ Ar, SH o SR, amino o amino sustituido, con un compuesto de la fórmula



donde R₁ es como se ha definido antes, y recuperar dicho producto a partir del mismo.

5. 2^a.- Procedimiento para preparar 11-aminodibenz[b,f]-[1,4]oxa(tia)zepinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

AMERICAN CYANAMID COMPANY

SOMEZ ACREO Y NOBES

14 MAYO 1969