

355052

P.- 38.864

3.3 OA/5167-681

CD7 D 513/04, 487/04, 498/04, 57/02

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de N.V. ORGANON

entidad / ~~de nacionalidad~~ holandesa

con domicilio en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
PIPERAZINA" (Clase Internacional CO7d A61k)

9.8.68



El invento se refiere a la preparación de nuevos derivados de piperazina de la fórmula general I de la hoja de dibujos, en la cual  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos hidrógeno halógeno, hidroxilo, aciloxi, alcoholilo o alcoxi inferior o trifluorometilo, y  $R_3$  representa hidrógeno, un grupo alcoholilo o aralcoholilo inferior, o un grupo aminoetilo o aminopropilo sustituido en el átomo N por un grupo alcoholilo inferior, o un grupo alcoholilo inferior con un anillo heterociclico que contiene nitrógeno, y X significa oxígeno, azufre o  $NR_4$ , en que  $R_4$  representa un grupo alcoholilo inferior, y sus derivados funcionales.

Esta nueva clase de compuestos biológicamente activos ejercen actividades antiinflamatorias, anti-serotónicas, antihistamínicas y cardiovasculares. Los compuestos pueden ser administrados oralmente, por ejemplo en forma de polvos o de tabletas, en la forma de supositorios, por inyecciones intramusculares o subcutáneas, y en forma de polvo para inspirar o inhalar, por ejemplo en la forma de pulverizaciones, en dosis entre 0,5 y 800 mg por día.

La nueva clase antes mencionada de compuestos biológicamente activos puede ser preparada por cualquier método conocido para la síntesis de dichos compuestos.

Los presentes compuestos pueden ser preparados de la manera más conveniente reduciendo un compuesto correspondiente en el cual hay uno o más grupos ceto en las posiciones 1, 3 y 4 del sistema de anillo de la fórmula I.

La anterior reducción de las mono- y di-ceto-piperazinas se realiza preferiblemente con hidruros metálicos, preferiblemente hidruros de aluminio boro y metal alcalino, por ejemplo  $LiAlH_4$  o  $NaBH_4$  y particularmente con



diborano, o con una mezcla de estos últimos agentes reductores o con hidruro de disobutil aluminio. También es posible aplicar hidrogenación catalítica por ejemplo con níquel Raney o con catalizador de platino Adams.

5 Los productos finales del método de preparación son denominados debenzo-pirazino-oxazepinas, dibenzo-pirazino-tiazepinas y dibenzo-pirazino-diazepinas respectivamente, según que X represente oxígeno, azufre o nitrógeno.

10 El producto de partida preferido en la síntesis de estos compuestos es un orto-amino-difenil-éter, un orto-amino-difenil-tioéter o una orto-amino-difenil-amina de fórmula II, que es acilado con cloruro de cloroacetilo y después es convertido en el compuesto tricíclico de fórmula III, denominado dibenzo-oxazepina, dibenzo-tiazepina y  
15 dibenzo-diazepina respectivamente, calentando con oxiclórico de fósforo y ácido polifosfórico o ésteres de ácido polifosfórico. A partir de estos compuestos, los productos finales deseados pueden ser sintetizados siguiendo varios caminos formando el anillo de piperazina. Así, por  
20 ejemplo, el anillo de piperazina deseado puede ser obtenido partiendo de un compuesto de fórmula VIII, en la cual  $R_1, R_2$  y X tienen los significados antes mencionados y hal representa halógeno, por reacción con una amina  $R_3NH_2$ , en que  $R_3$  tiene los significados antes indicados.

25 Además, los derivados l-ectónicos de los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX en que  $R_1, R_2$  y X tienen los significados antes mencionados, y R representa un grupo alcohol inferior con 1 a 6 átomos de carbono, con el compuesto hal- $CH_2-CN$ , en que hal representa  
30 un átomo de halógeno, seguido por hidrogenación catalítica



del nitrilo resultante y cierre del ciclo de la amina así obtenida por aminólisis intramolecular. Sin embargo, se prefiere el siguiente método de preparación: el compuesto de fórmula III es convertido con la amina  $H_2NR_3$  deseada en un compuesto de fórmula IV y después es reducido en la posición 10 - 11 a un compuesto V.

Estas diaminas, igualmente nuevas, de acuerdo con las fórmulas IV y V de la hoja de dibujos, muestran por sí mismas útiles actividades biológicas. Ejercen actividades sedantes, tranquilizantes y antidepresivas y pueden ser utilizadas en las mismas dosis y de la misma manera que se indica para los compuestos de acuerdo con la fórmula I de la hoja de dibujos. La reducción en la posición 10-11 puede realizarse por cualquier método de por sí conocido para dichos compuestos, por ejemplo con un hidruro metálico, por ejemplo  $LiAlH_4$ ,  $NaBH_4$ , diborano o hidruro de diisobutil-aluminio, pero también por hidrogenación catalítica en la presencia de un metal o derivado metálico tal como platino, paladio o níquel Raney.

Preferiblemente, los compuestos biológicamente activos de las fórmulas generales IV y V de la hoja de dibujos son convertidos en derivados funcionales. Por derivados funcionales se entienden las sales por adición de ácido derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como, por ejemplo, la sal de HCl, el maleato, succinato, citrato o fosfato, los compuestos de amonio cuaternario obtenidos, por ejemplo, por alcoholación por medio de yoduro de alcoholo, preferiblemente yoduro de metilo, los óxidos de nitrógeno obtenidos con oxidantes fuertes, preferiblemente  $H_2O_2$  o perácidos, y los sulfoxidos y sulfonas de



20

los compuestos IV y V en los que X representa un átomo de azufre, obtenidos por oxidación con oxidantes fuertes, tales como  $H_2O_2$  y ácido peryódico.

5 Haciendo reaccionar el compuesto V con un compuesto de fórmula VI, en que Y representa halógeno o un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y Z representa hidrógeno u oxígeno, se puede obtener una 3-ceto o 3,4-diceto-piperazina. Preferentemente, se aplica un oxalato de dialcoholo tal como el éster dimetílico y dietílico, para  
10 obtener una 3,4 diceto-piperazina.

Con una diamina de acuerdo con la fórmula V, las 4-ceto-piperazinas pueden obtenerse de una manera simple formando el anillo de piperazina en el átomo de nitrógeno del anillo mientras que se bloquea el grupo amino de la cadena lateral. Con este fin, la diamina de fórmula V, en  
15 que  $R_1, R_2$  y X tienen los significados antes indicados, y  $R_3$  representa hidrógeno, es hecha reaccionar con un halogenuro de ácido halo-acético en una solución tamponada a un pH apropiado, que depende de las constantes de ionización de los dos grupos amino, después de lo cual el producto resultante es cerrado a la forma de un anillo de piperazina, sea o no bajo la influencia de una base.  
20

Un método muy bueno de preparación de las 1,4-diceto-piperazinas de acuerdo con el invento consiste en la conversión de un compuesto de fórmula IX con el compuesto  
25  $hal-CH_2-COhal$  en que hal representa un átomo de halógeno, seguido por la reacción del producto de condensación resultante con la amina  $R_3NH_2$ .

También es posible hacer reaccionar un compuesto  
30 de fórmula IX con el compuesto  $hal-CH_2-COOR$  y convertir



el diéster resultante con la amina  $R_3NH_2$  para formar la 1,3-diceto-piperazina.

El producto intermedio de fórmula VIII, en que hal representa halógeno, que rinde los productos finales deseados condensándolo con la amina  $R_3NH_2$ , puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula XI reduciendo el grupo éster al grupo alcohol correspondiente y halogenando el diol por ejemplo con cloruro de tionilo.

Finalmente, los presentes compuestos pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X, en que hal representa halógeno y  $R_1$ ,  $R_2$  y X tienen los significados antes indicados, con hal-CO-CH<sub>2</sub>-hal. Acto seguido, el derivado halógeno-acetílico resultante es convertido en el derivado de 4-ceto-piperazina con  $R_3NH_2$ .

Por grupo alcohilo inferior se entiende un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono. Lo mismo se aplica al grupo alcoxi inferior.

El grupo  $R_3$  en la fórmula I puede ser introducido durante la síntesis o después de ella sustituyendo el hidrógeno del átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo de piperazina. El anillo heterocíclico que contiene N, que puede estar sustituido con un grupo alcohilo inferior ( $R_3$ ), es por ejemplo el anillo de piridina, imidazol, piridazina, pirimidina, pirazina, morfina, pirrol o pirrolidina.

La sustitución de un grupo metilo en el átomo N en la posición 2 en la fórmula I por hidrógeno, se realiza preferiblemente por una reacción de acuerdo con von Braun (Organic Reactions VII, páginas 198-262 (1953)). Convirtiendo la amina libre por ejemplo con cloruro de ben-



zoilo, seguido por reducción del grupo N-benzoilo resul-  
tante con diborano, se obtiene el compuesto N-bencílico en  
calidad de producto final. Convirtiendo la amina libre  
con cloruro de acetilo o anhídrido acético, seguido por  
5 reducción del grupo N-acetilo resultante, con hidruro de  
aluminio y litio, se obtiene el compuesto 2-(N)-etilico.

Los compuestos en los que X representa nitróge-  
no, sustituido por un grupo alcohol inferior, pueden ser  
preparados con bastante facilidad aplicando una orto-ami-  
10 no-difenil-amina sustituida análogamente a la fórmula II  
en calidad de compuesto de partida.

A partir de los compuestos de acuerdo con el in-  
vento se pueden preparar derivados funcionales que también  
entran dentro del alcance del invento.

15 Por derivados funcionales se entienden:

1.- Las sales por adición de ácido con ácidos  
inorgánicos y orgánicos terapéuticamente aceptables, ta-  
les como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido brom-  
hídrico o ácido fosfórico y ácido acético, ácido propió-  
20 nico, ácido ciclohexilpropiónico, ácido fenil propiónico,  
ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido ascór-  
bico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido láctico, áci-  
do benzoico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metano-  
-sulfónico y etano-sulfónico, ácido succínico, ácido as-  
25 pártico, ácido glutámico y ácido sulfámico.

2.- Los compuestos de amonio cuaternario, cuya  
actividad biológica es frecuentemente más fuerte que la del  
compuesto original, que pueden ser preparados preferible-  
mente con la ayuda de yoduro de alcoholo, por ejemplo yo-  
30 duro de metilo.



28 APO

3.- Los óxidos de nitrógeno, que pueden ser preparados por ejemplo con un perácido.

4.- Los sulfóxidos (  $S = O$  ) y las sulfonas (  $>S^{+}O$  ) de las tiazapinas de acuerdo con el invento, que pueden ser preparados por oxidación con peróxido de hidrógeno o ácido peryódico, si se requiere al mismo tiempo que se calienta.

Los nuevos compuestos pueden ser aplicados en calidad de drogas, por ejemplo en la forma de preparados farmacéuticos. Para este fin, son mezclados con uno o más vehículos farmacéuticos apropiados para administración oral, o con agentes auxiliares líquidos o sólidos, tales como agua, alcohol benílico, propilen-glicol, polialcohilén-glicoles, aceites vegetales, gelatina, almidón, lactosa y estearato de magnesio. Los preparados pueden ser configurados a la forma de tabletas, tabletas recubiertas, granos, píldoras o cápsulas, o pueden presentarse en forma líquida, tal como soluciones, emulsiones o suspensiones. En la última forma son apropiados además para inyecciones intramusculares o subcutáneas. Además, pueden ser utilizados en la forma de supositorios. Pueden contener también los agentes auxiliares requeridos, tales como materiales de carga, lubricantes, agentes de conservación y agentes emulsificantes, y son preparados por cualquier método de por sí conocido.

La dosificación diaria puede variar desde 0,5 a 800 mg de la sustancia activa, dependiendo de la manera en que han de ser administrados, así como de la naturaleza y del grado de la actividad biológica.

Los compuestos pueden ser aplicados también pa-



5 ra utilización externa introduciéndolos en una pulverización junto con un agente propulsor apropiado y, si se desea, un disolvente, y además en forma de un polvo fino juntamente con un material de carga apropiado, y en forma de una crema en combinación con agentes auxiliares conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente el invento.

Ejemplo I.

10

a) Orto-cloroacetamido-difeniléter. Una solución de 4,5 ml de cloruro de cloroacetilo en 9 ml de benceno es añadida gota a gota, al mismo tiempo que se agita, a una solución de 5,55 g de un orto-amino-difenil-éter en 28 ml de benceno y 18 ml de una solución concentrada de hidróxido de sodio, enfriada hasta 5-10°C. Acto seguido, la mezcla es calentada hasta la temperatura ambiente y es agitada durante 2 horas. La capa orgánica es decantada, es lavada con una solución de ácido clorhídrico 2 N, después con agua, y después es secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente, se obtienen 4,5 g de orto-cloroacetamido-difenil-éter. Punto de fusión: 76-78°C. Rendimiento : 57,3%. Punto de fusión después de recristalización en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo: 77,5-78,5°C.

15  
20  
25

Calculado: C 64,25 H 4,63 N 5,36

Análisis:  $C_{14}H_{12}O_2NCl$  Cl 13,54  
Encontrado: C 64,73 H 4,81 N 5,63  
Cl 13,87

30



b) 11-clorometildibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina. Una mezcla de 5 g de orto-cloroacetamido-difenil-éter, 7 ml de oxiclорuro de fósforo y 40 g de ácido polifósforico, es calentada durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno, al mismo tiempo que se **agita**, a 120-130°C. Después de enfriar, la mezcla es vertida sobre 150 g de hielo, después de lo cual la suspensión resultante es extraída con benceno. El extracto orgánico resultante es lavado con una solución de carbonato de sodio al 10% y finalmente con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y de evaporar el disolvente, se obtienen 4,2 g de un producto oleoso, que cristaliza al rasar. Punto de fusión: 94-95°C.; Rendimiento: 87%. Punto de fusión después de recristalización a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo: 95-97°C.

Análisis:  $C_{14}H_{10}ONCl$  Calculado: C 68,99 H 4,14 N 5,75  
Cl 14,53  
Encontrado: C 69,22 H 4,06 N 5,88  
Cl 15,19

De la misma manera, se obtiene la 8-metoxi-11-clorometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina partiendo de 2-cloro-acetamido-4-metoxi-difenil-éter; punto de fusión: 126-128°C.

c) 11-metilaminometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

La temperatura de una solución de 2,5 g del compuesto clorometílico de Ib en 50 ml de una solución de metilamina en benceno (al 14%) es mantenida a 5-10°C durante 24 horas. Acto seguido, la solución es lavada varias veces con agua, después es secada sobre sulfato de sodio anhidro y es evaporada para obtener 2,3 g de un producto oleoso, que es



convertido en la siguiente etapa.

d) 11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo-(b,f)  
(1,4)-oxazepina

5 Una solución de 2,3 g del producto obtenido bajo c) en 25ml  
de éter anhidro es añadida gota a gota a una suspensión de  
600 mg de hidruro de aluminio y litio en 25 ml de éter an-  
hidro enfriados hasta 5°C. Acto seguido, la mezcla es ca-  
lentada a reflujo durante 2 horas después de lo cual es  
enfriada. Acto seguido, se añaden 2,4 ml de agua. Después  
10 de filtración sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente  
es evaporado para obtener 2,2 g de sustancia, que es di-  
rectamente transformada ulteriormente.

e) 2-(N)-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-dioxo-2H-  
-pirazino-(1,2-d) dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina

15 Una mezcla de 2,2 g de la sustancia obtenida bajo d) y 2,2ml  
de oxalato dietílico es calentada sobre un baño metálico  
desde 20 a 180°C en 30 minutos, la cual temperatura es man-  
tenida durante 90 minutos. Acto seguido, la mezcla es en-  
friada y diluida con éter para obtener 1,3 g de un produc-  
to cristalizado. Punto de fusión: 248-253°C; rendimiento:  
20 43% (Calculado con relación al derivado clorometílico).  
Punto de fusión después de recristalización a partir de  
dimetilformamida: 260-266°C.

25 Análisis:  $C_{17}H_{14}N_2O_3$  Calculado: C 69,38 H 4,79 N 9,52  
Encontrado: C 69,50 H 4,93 N 9,79

f) 2-(N)-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-  
-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

30 Una suspensión de 8g de la dicetopiperazina antes menciona-



da en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro es hecha pasar a un matraz de tres bocas equipado con agitador, refrigerante y tubo de entrada de gas. La mezcla es calentada a reflujo, después de lo cual se hace pasar diborano por ella en una corriente anhidra de nitrógeno. La cantidad requerida de diborano se obtiene añadiendo una solución de 30,5 ml de éterato de trifluoruro de boro en 7,7 ml de dimetoxi-dietil-éter a una suspensión de 8,5 g de borohidruro de sodio en 32,5 ml de dimetoxi-dietil-éter, al mismo tiempo que se agita. Acto seguido, la mezcla es calentada a reflujo durante 1 hora en una corriente de nitrógeno. Después la suspensión es enfriada hasta 5-10°C, después de lo cual se añade etanol hasta que ha desaparecido el precipitado. Acto seguido, el disolvente es evaporado y el residuo es tratado con 180 ml de una solución al 18% de ácido clorhídrico. Después, la solución es dejada sobre un baño de agua durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla es alcalinizada con una solución 5 N de hidróxido de sodio y después es extraída con cloroformo. La capa orgánica obtenida es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio anhidro y es concentrada. Después, el producto crudo resultante es disuelto en éter de petróleo, es filtrado y evaporado para obtener 5,9 g de un producto oleoso, que es convertido en el monoclorhidrato. Rendimiento: 81,5%. Después de recristalización a partir de etanol, la sal funde a 258-260°C (con descomposición)

Análisis:  $C_{17}H_{19}ON_2Cl$  Calculado: C 67,43 H 6,32 N 9,26 Cl 11,71  
Encontrado: C 66,63 H 6,37 N 9,21 Cl 11,60

30



g) Calentando a reflujo la base libre oleosa a 40°C con un exceso de yoduro de metilo durante 15 minutos, seguido por evaporación, se obtiene el metoyoduro que funde a 261-264°C, mientras que el tratamiento de la base libre con ácido peryódico produce el correspondiente óxido de nitrógeno.

### Ejemplo II

10 a) Orto-cloroacetamido-difenil-tioéter. Una solución de 33 ml de cloruro de cloroacetilo en 65 ml de benceno es añadida gota a gota, al mismo tiempo que se agita, a una solución de 44,2 g de orto-aminodifeniltioéter en una mezcla de 220 ml de benceno y 132 ml de una solución  
15 concentrada de hidróxido de sodio, enfriada hasta 5-10°C. Acto seguido, la mezcla es calentada hasta la temperatura ambiente, la cual temperatura es mantenida durante 2 horas, al mismo tiempo que se agita. La capa orgánica es separada, y es lavada con ácido clorhídrico 2 N y después con  
20 agua, después de lo cual es secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 40 g del producto cristalino. Punto de fusión: 64-68°C; rendimiento: 64%. Punto de fusión de los cristales después de recristalización: 67-69°C.

25

Análisis:  $C_{14}H_{12}O$  S N Cl Calculado: C 60,54 H 4,36 N 5,04  
Cl 12,76

Encontrado: C 60,42 H 4,50 N 5,06  
Cl 12,66

30

b) 11-clorometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-tiazepina.









de una solución concentrada de hidróxido de sodio. Ato  
seguido, la temperatura de la mezcla es elevada hasta la  
temperatura ambiente. Esta temperatura es mantenida duran-  
te 2 horas al mismo tiempo que se agita. Después de tratar  
5 la mezcla de la manera convencional, se obtienen 3,5 g de  
una sustancia cristalina con un punto de fusión de 67-68°C;  
rendimiento: 63%. Punto de fusión después de recristali-  
zación en una mezcla de acetato de etilo y éter de petró-  
leo: 78-79°C.

10

Análisis:  $C_{15}H_{15}O N_2Cl$  Calculado: C 65,57 H 5,50 N 10,20  
Cl 12,90

Encontrado: C 65,78 H 5,66 N 10,17  
Cl 13,15

15

b) 5-metil-11-clorometil-5H-dibenzo-(b,e)(1,4)-  
-diazepina

Una mezcla de 500 g de pentóxido de fósforo, 400 ml de  
éter anhidro y 670 ml de cloroformo es calentada a reflujo  
durante 16 horas al mismo tiempo que se agita vigorosamente.  
20 Después de enfriar la solución, ésta es decantada y evapo-  
rada para obtener 350 g de éster de polifosfato.

25

Una suspensión de 20,2 g de la anterior cloroace-  
tamida en 140 g del éster de polifosfato es calentada du-  
rante 1 hora en atmósfera de nitrógeno a 120-130°C. Des-  
pués de enfriar la mezcla, ésta es vertida sobre 500 g de  
hielo finamente triturado. Después, la suspensión acuosa  
resultante es extraída con éter y los extractos orgánicos  
son combinados, lavados con agua y secados sobre sulfato  
de sodio anhidro. Después de evaporación se obtienen 17 g  
30 de un producto crudo que es recogido en 150 ml de cloruro



de metileno. Esta solución es filtrada a través de 250 g de Florisil 30-40, un silicato de magnesio sintético. Después de evaporación, se obtienen 14 g de un producto cristalino. Punto de fusión: 98-100°C; rendimiento 75%. Punto de fusión después de recristalización en etanol: 100,5-102,5°C.

c) 5-metil-11-metilaminometil-5H-dibenzo(b,e)(1,4)-diazepina.

600 ml de metilamina líquida son hechos pasar a un matraz de 2000 ml equipado con un refrigerante con un tubo de cloruro de calcio, al mismo tiempo que se enfría. La metilamina es calentada hasta -10 a 15°C. Después, se añaden en el espacio de 1 hora, al mismo tiempo que se agita, 19,5g del derivado clorometílico anterior. Acto seguido, la temperatura de la mezcla es mantenida a -5°C durante 2 horas, al mismo tiempo que se agita. Después, la metilamina es evaporada; los vestigios de la misma son eliminados en vacío. El residuo es recogido en éter, después de lo cual la solución es filtrada, es secada sobre sulfato de sodio anhidro, y es evaporada para obtener 19g de una sustancia oleosa, que es directamente convertida ulteriormente.

d) 5-metil-10,11-dihidro-11-metilaminometil-5H-dibenzo(b,e)(1,4)-diazepina.

19 g de la sustancia oleosa antes preparada son disueltos en 400 ml de éter anhidro. La solución es añadida gota a gota, a la temperatura ambiente, a una suspensión de 3 g de hidruro de aluminio y litio en 250 ml de éter anhidro, en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla es calentada a reflujo durante 90 minutos, después de lo cual es enfriada. Acto seguido se añaden 32 ml de agua. Después de filtrar la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro, ésta es evaporada para obtener 17,5 g de un producto oleoso, que es directamente tratado ulteriormente.



e) 2(N), 10(N)-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-  
-3,4-dioxopirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-diazepina.

Una solución de 17,5 g del producto anterior en 17,5 ml  
de oxalato dietílico es calentada en 45 minutos desde 20  
5 a 170°C sobre un baño metálico, en atmósfera de nitrógeno,  
y después durante 45 minutos a 170-175°C. Después, la so-  
lución es enfriada, es diluida con éter y es filtrada para  
obtener 14 g de producto cristalino. Punto de fusión: 170-  
-180°C. Rendimiento: 50%;

10 f) 2(N), 10(N)-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-  
-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-diazepina.

Una solución de 10 g de la dicetó piperazina anterior en  
350 ml de tetrahidrofurano es tratada con diborano de acuer-  
do con el Ejemplo II. La cantidad requerida de diborano  
15 es obtenida tratando una suspensión de 12 g de borohidru-  
ro de sodio en 50 ml de dimetoxi-diétil-éter con 50 ml de  
eterato de trifluoruro de boro en 10 ml de dimetoxi-diétil-  
-éter. Después de tratar la suspensión de la manera con-  
vencional, se obtienen 6,2 g de un producto oleoso, con un  
20 rendimiento de 68%, que convertido en el clorhidrato. Des-  
pués de recristalizar a partir de una mezcla de etanol y  
éter, se obtiene un producto que se descompone a 215-217°C

g) La base libre de acuerdo con f) es calentada  
a reflujo con yoduro de metilo y es evaporada para obtener  
25 de manera cuantitativa el metoyoduro, que funde a 200-203°C.

h) De manera análoga, se obtiene el maleato del  
correspondiente derivado 7-metílico.

Ejemplo IV

30 a) 8-metil-11-clorometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxa-  
-zepina.



El orto-cloroacetamido-para-metil-difenil-éter de punto de fusión 85-87°C, es convertido con oxiclорuro de fósforo y ácido polifósforico por el método del Ejemplo Ib, para obtener un producto cristalino en un rendimiento de 63%. Punto de fusión: 118-119°C.

5

b). 2(N),7-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-dioxo-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

El producto anterior es hecho reaccionar con metilamina de acuerdo con el Ejemplo Ic, después de lo cual el doble enlace entre las posiciones 10 y 11 es reducido a la manera del Ejemplo Id y la 8-metil-11-metilamino-10,11-dihidro-dibenzo(b,f)(1,4)-oxazepina resultante es convertida en el producto deseado por condensación con oxalato dietílico de acuerdo con el Ejemplo Je. Punto de fusión 195-196°C; rendimiento: 46% (calculado con relación al derivado clorometílico).

10

15

c) 2(N),7-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

La sustancia anterior es reducida con diborano de acuerdo con el Ejemplo If al producto deseado, el cual después de aislamiento es convertido en el maleato, punto de fusión: 222-223°C; rendimiento: 84%, o en el metoyoduro, que se descompone a 160°C

20

25

d) De una manera análoga, se prepara 2-(N)-metil, 7-cloro- y respectivamente 7-metoxi-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina, y es convertida en el maleato partiendo de orto-cloro-acetamido-para-cloro- o respectivamente para-metoxi-difenil éter.

30

Ejemplo V.



a) 2(N), 13-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-dioxo-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

A partir de 2-cloroacetamido-4'-metil-difeniléter, punto de fusión 64-65°C, se prepara la 2-metil-11-clorometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina con oxocloruro de fósforo y ácido polifósforico por el procedimiento del Ejemplo Ib. Ac-  
to seguido, esta sustancia es hecha reaccionar con metilamina, después de lo cual, después de aislar el producto formado, el doble enlace entre las posiciones 10 y 11 es  
reducido con LiAlH<sub>4</sub>. Finalmente, la sustancia es condensada con oxalato dietílico para formar el compuesto pirazínico. Punto de fusión: 295-298°C.

b) 2(N), 13-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

El compuesto dioxo anterior es reducido con diborano en una corriente de nitrógeno por el método del Ejemplo Ia. El producto final aislado es convertido en el monoclóhidrato, que funde a 195-196°C. Rendimiento: 83%. El maleato funde a 165-166°C

c) De una manera análoga, se prepara el derivado 13-trifluorometílico, que es aislado en forma de la sal HCl.

Ejemplo VI

a) 4-metil-11-clorometil-dibenzo(b,f)(1,4)-oxazepina

El 2-cloroacetamido-2'-metil-difenil éter es calentado con oxocloruro de fósforo y ácido polifosfórico, después de lo cual la anterior sustancia es aislada desde la mezcla de



reacción. Punto de fusión 90-91°C.

b) 2(N),11-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-dioxo-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

5 El compuesto anterior es hecho reaccionar con metilamina, después de lo cual la 4-metil-11-metilaminometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina oleosa resultante es reducida con hidruro de aluminio y litio y es convertida directamente de forma ulterior con oxalato dietílico de acuerdo con el Ejemplo Ie) El compuesto dioxo formado funde a 225-230°C.

10 c) 2(N),11-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo(b,f)(1,4)-oxazepina.

15 El producto cristalino anterior es disuelto en tetrahydrofurano y es reducido con diborano en atmósfera de nitrógeno. Después de aislar de acuerdo con el Ejemplo If, la base deseada es obtenida a partir de la mezcla de reacción, que forma un maleato con un punto de fusión de 180-183°C. Al mismo tiempo, se prepara la sal de HCl.

20 d) De una manera análoga se obtiene el derivado 11-etílico y es convertido en la sal de HCl.

20

#### Ejemplo VII

a) 3,4-dimetil-11-clorometil-dibenzo(b,f)(1,4)-oxazepina.

25 Calentando una mezcla de 1-cloroacetamido-2', 3'-dimetil-difenil éter, punto de fusión 117-119°C, oxiclорuro de fósforo y ácido polifosfórico en atmósfera de nitrógeno, se obtiene la sustancia deseada, la cual, después de enfriar la mezcla de reacción y de extracción, es aislada y funde a 102-103°C.

30



b) 2(N),11,12-trimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-dioxo-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina

El producto anterior es convertido en el compuesto 11-metilaminometílico oleoso con una solución de metilamina en benceno. Después, el compuesto resultante es disuelto en éter anhidro, después de lo cual la solución es añadida gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio en éter anhidro enfriado hasta 5°C. Después la mezcla es calentada a reflujo y enfriada, después de lo cual se añade un poco de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y de evaporar la mezcla, se obtiene el compuesto 10,11-dihidro, que es transformado directamente de forma ulterior con oxalato dimetílico de acuerdo con el Ejemplo Ie para obtener el compuesto 3,4-dioxo-pirazínico. Punto de fusión 242-243°C

c) 2(N) 11,12-trimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

La sustancia anterior es reducida en una corriente anhidra de nitrógeno con diborano de la manera convencional. El producto final es aislado y purificado de una manera conocida. El material funde a 180-188°C.

d) De la misma manera, se obtienen 2-(N)-propil; respectivamente 2-(N)-fenilétil-11,12-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-dioxo-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina por medio de una solución de n-propilamina, respectivamente feniletilamina, en benceno de acuerdo con b); después de lo cual estos compuestos son reducidos con hidrógeno y catalizador de Adams para formar el derivado 2-(N)-propil-, respectivamente 2-(N)-fenilétil-11,12-dimetílico de acuerdo con la fórmula de los productos finales, y



son convertidos en los maleatos.

Ejemplo VIII

5                    a) 11-n-propilaminometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxa-  
zepina.

El átomo de cloro de la 11-clorometildibenzo-(b,f)(1,4)-  
-oxazepina es reemplazado de la manera del Ejemplo Ic por  
un grupo n-propilo, con n-propilamina en benceno. La tem-  
10                    peratura de la solución es mantenida a aproximadamente 52°C  
durante 24 horas, después de lo cual la solución es lavada  
y secada sobre sulfato de sodio anhidro y es evaporada.  
El producto oleoso resultante es tratado ulteriormente de  
forma directa.

15                    b) 2(N)-n-propil-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-dioxo-  
-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazopina.

La sustancia anterior es calentada con oxalato dietílico  
sobre un baño metálico hasta 180°C en el espacio de 30 mi-  
nutos, la cual temperatura es mantenida durante 1,5 horas.  
20                    La sustancia es enfriada y es diluida con éter para obtener  
la sustancia cristalina deseada con un punto de fusión de  
196-199°C.

c) 2(N)-n-propil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazi-  
no-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

25                    El compuesto dioxo anterior es reducido por el método del  
Ejemplo If para formar el producto final deseado, que es  
oleoso y rinde un maleato cristalizado con un punto de fu-  
sión de 187-188°C.

30                    d) De la misma manera, se obtienen el derivado  
2-(N)-propil-7-hidroxi, el derivado 2(N)-propil, 7-metoxi  
y el derivado 2(N) propil, 7 metil, y son convertidos en  
los maleatos.



### Ejemplo IX

a) 2(N)-metil-13-cloro-1,3,4,14b-tetrahidro-3,4-  
-dioxo-2H-pirazino-(1,2-d)dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

5 A partir de 2-amino-4-cloro-feniléter, se prepara el derivado 2-cloroacetamido con cloruro de cloroacetilo por el método antes descrito. Acto seguido, este derivado es convertido con oxiclорuro de fósforo y ácido polifosfórico en la 2-cloro-11-clorometil-dibenzo-(b,f)(1,4)-  
10 -oxazepina. Después de sustitución del átomo de cloro del grupo clorometilo por un grupo metilamino, reducción del doble enlace 10-11 por uno de los métodos antes descritos y cierre de anillo con oxalato dietílico, se obtiene el producto deseado, que funde a 221-223°C

15 b) 2(N)-metil-13-cloro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-  
-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

El compuesto anterior es reducido al producto final descrito por reducción con diborano y, después de conversión, produce el maleato con un punto de fusión de 165-167°C.

20

### Ejemplo X

a) 2(N)-etil-10(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-  
-3,4-dioxo-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-diazepina.

25 A partir del producto final del Ejemplo IIIb, 5-metil-11-clorometil-5H-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, se prepara la 5-metil-11-etilamino-metil-5H-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, por el procedimiento del Ejemplo IIIc. El producto  
30 obtenido es una sustancia oleosa, que no es purificada, sino que es disuelta en etanol y es reducida en atmósfera



de nitrógeno a 10°C, durante 1 hora, con  $\text{NaBH}_4$ . El compuesto 10,11-dihidro resultante, que es oleoso, es calentado con oxalato dietílico sobre un baño metálico en atmósfera de nitrógeno, y rinde el producto final cristalino.

5 Punto de fusión 155-158°C.; Rendimiento: 62%.

b) 2(N)-etil-10(N)-metil-1,2,3,4,10,11b-hexahidro-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-diazepina.

10 El compuesto dioxo anterior es disuelto en tetrahidrofurano anhídrido y es reducido con diborano recogido en una corriente anhidra de nitrógeno. Este diborano se obtiene añadiendo una solución de eterato de trifluoruro de boro en dimetoxi-dietil-éter a una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  en el mismo disolvente, al mismo tiempo que se agita. La suspensión es calentada a reflujo y después es enfriada hasta 15 8°C, después de lo cual se añade etanol hasta que ha desaparecido el precipitado. Después, la mezcla de reacción es tratada de acuerdo con el Ejemplo If para obtener un monoclorhidrato cristalino con un punto de fusión de 180-185°C. (con descomposición).

20

#### Ejemplo XI

a) 5-n-propil-11-clorometil-5H-dibenzo-(b,e)(1,4)diazepina

25 N-n-propil-orto-cloroacetamido-difenilemina, punto de fusión 78-80°C, es calentada durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno a 30°C con éster de polifosfato por el método del Ejemplo IIIb. Después, la mezcla es enfriada y es vertida sobre hielo. Acto seguido, la mezcla es 30 extraída y tratada para obtener una sustancia cristalina



28

con un punto de fusión de 75-79°C.

b) 2(N)-metil-10(N)-n-propil-1,2,3,4,10,14b-hexa-  
hidro-3,4-dioxo-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-diazepina

5 El anterior compuesto clorometílico es convertido con metil-  
amina en el correspondiente compuesto metilaminometílico por  
el procedimiento del Ejemplo IIIc. Este compuesto es aisla-  
do en forma de un aceite y después es tratado con  $\text{NaBH}_4$  en  
etanol durante 30 minutos a 10°C y es convertido en el co-  
rrespondiente compuesto 10,11-dihidro, que es también oleoso.  
10 Este compuesto es disuelto en oxalato dietílico y es calen-  
tado sobre un baño metálico hasta 170°C en el espacio de 50  
minutos, en atmósfera de nitrógeno. Después de tratar la  
solución, se obtiene un producto cristalino con un punto de  
fusión de 135-140°C.

15 c) 2(N)-metil-10(N)-n-propil-1,2,3,4,10,14b-hexa-  
hidro-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-diazepina.

El producto dioxo anterior es disuelto en tetrahydrofurano  
y acto seguido es tratado con diborano de acuerdo con el  
Ejemplo If para reducir los grupos oxo. Después de tratar  
20 el producto de la manera convencional, el compuesto oleoso  
resultante es convertido en el clorhidrato, que funde a  
180-183°C

#### Ejemplo XII.

25 a) 2-(N)-ciano-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pirazino-  
(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

Una solución de 13 g de 2(N)-metil-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-  
-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)-oxazepina en 66 ml de  
benceno es añadida gota a gota en 2,5 horas, al mismo tiempo  
que se agita y a la temperatura ambiente, a una solución de  
30 6,2 g de  $\text{BrCN}$  en 66 ml de benceno. La mezcla de reacción



se vuelve lentamente turbia y se separa un aceite. Acto  
seguido, la mezcla es dejada reposar durante la noche, des-  
pués de lo cual se añaden 200 ml de ácido clorhídrico al 5%  
y la mezcla es agitada. Las capas formadas son separadas.  
5 La capa orgánica es lavada dos veces con 100 ml de agua,  
después es secada mezclándola con cloruro de calcio anhidro  
y finalmente es evaporada para obtener un aceite transparen-  
te, que es convertido directamente de forma ulterior.

10 b) 1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-(1,2-d)-diben-  
zo-(b,f)(1,4)-oxazepina.

8,2 g del compuesto ciano anterior son calentados  
a reflujo durante 28 horas con 40 ml de agua y 40 ml de  
ácido clorhídrico al 36%. Acto seguido la mezcla es enfria-  
da, después de lo cual cristaliza el clorhidrato de la  
15 base, el cual es lavado con agua, alcohol y éter después  
de lo cual funde a 270-273°C (con descomposición)

De la misma manera, se prepara el clorhidrato de  
la 1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)  
(1,4)-tiazepina, punto de fusión 259-263°C (con descompo-  
20 sición) a partir del correspondiente compuesto 2(N)-metili-  
co pasando por el compuesto 2(N)-ciano. De la misma mane-  
ra, la 2(N)-10(N)-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirazi-  
no-(1,2-d)-dibenzo-(b,f)(1,4)diazepina es desmetilada en  
la posición 2. Punto de fusión de la base resultante: 170-  
25 -175°C.

Este último producto es convertido con  $\text{Cl}-\text{CH}_2-$   
-  $\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$  en el correspondiente derivado 2(N)-cloro-acetili-  
30 co, seguido por reacción con dimetilamina y reducción con  
 $\text{LiAlH}_4$  para obtener el correspondiente derivado 2(N)-dime-  
tilaminoetilico.

28 AGO 

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda con fecha 7 de Julio de 1.967, bajo el número 67-09520 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

#### N O T A

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1. - Procedimiento para la obtención de derivados de piperazina sustituidos en las posiciones 2,5 y 6, caracterizado porque se preparan sus nuevos derivados de la fórmula general I de la hoja de dibujos, en la cual  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxi, alcoholo inferior o alcoxi o trifluorometilo,  $R_3$  representa hidrógeno, un grupo alcoholo o aralcoholo inferior, o un grupo aminoetilo o aminopropilo, sustituido en N por un grupo alcoholo inferior, o un grupo alcoholo inferior con un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno y X representa oxígeno, azufre o  $>NR_4$ , en que  $R_4$  representa un grupo alcoholo inferior, y sus derivados funcionales, de una manera conocida para la preparación de dichos

9.3.68





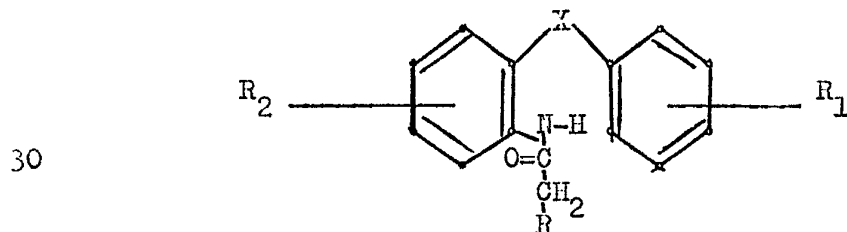
1, 2 y 3, caracterizado porque en calidad de producto de par-  
tida se aplica una sustancia preparada reduciendo un com-  
puesto de la fórmula general IV, en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  re-  
presentan los grupos antes mencionados, para formar el  
5 correspondiente compuesto (10-11)-dihidro de la fórmula  
general V, y dejando que este compuesto reaccione con un  
compuesto de la fórmula general VI, en que  $Y$  representa  
halógeno o un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y  
 $Z$  representa hidrógeno u oxígeno, al mismo tiempo que se  
10 forma un compuesto 3-ceto,4-ceto o 3,4-diceto de la pira-  
zina de fórmula I.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, ca-  
racterizada porque en calidad de compuesto VI se aplica  
oxalato dialcohílico.

15 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, ca-  
racterizado porque la 3,4-dicetopiperazina de fórmula VII  
obtenida es reducida con diborano.

7.- Procedimiento para la preparación de aminas  
tricíclicas, caracterizado porque se preparan nuevos com-  
20 puestos de la fórmula general IV o V de la hoja de dibu-  
jos, en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen los significados antes  
indicados, y sus derivados funcionales, de una manera co-  
nocida para la preparación de dichos compuestos.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, ca-  
25 racterizado porque se efectúa un cierre de anillo en un  
compuesto de la fórmula general.




28 AGO 

o sus derivados funcionales, en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $X$  representan los grupos definidos en la reivindicación 1, y  $H$  representa halógeno o  $NHR_3$ , en que  $R_3$  se definió en la reivindicación 1, con ayuda de oxiclорuro de fósforo y ácido polifosfórico o ésteres de ácido polifosfórico, seguido por una reacción con  $H_2NR_3$  si  $R$  representa halógeno, para obtener el producto deseado, si se desea, seguido por reducción con hidruros metálicos o por reducción catalítica en la presencia de un metal o derivado metálico

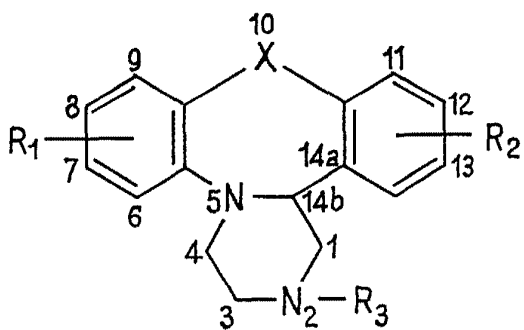
10 9.- Procedimiento para la obtención de derivados de piperazina

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

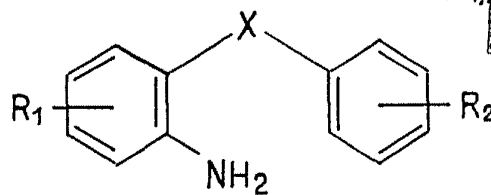
15 La presente Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 28 AGO. 1938  
P.A. 

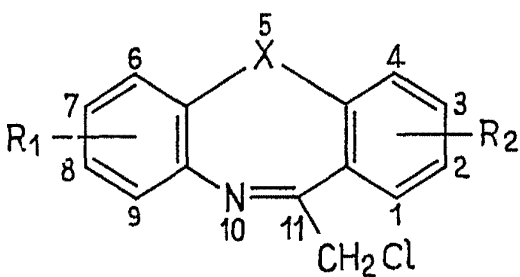
20



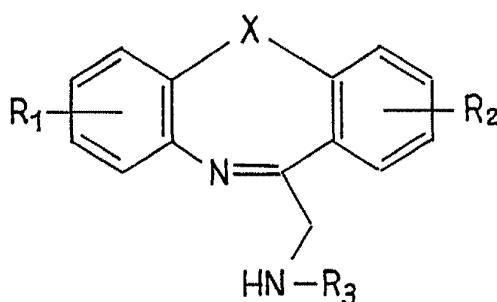
I



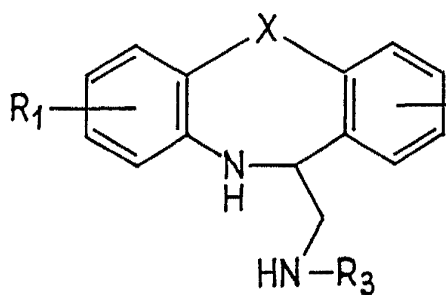
II



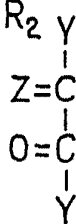
III



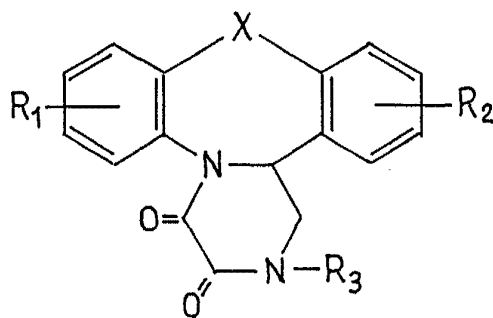
IV



V



VI



VII

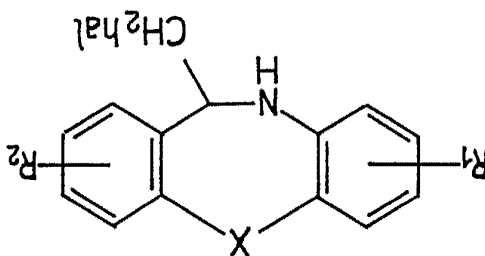
ESCALA VARIABLE

*Handwritten signature or initials.*

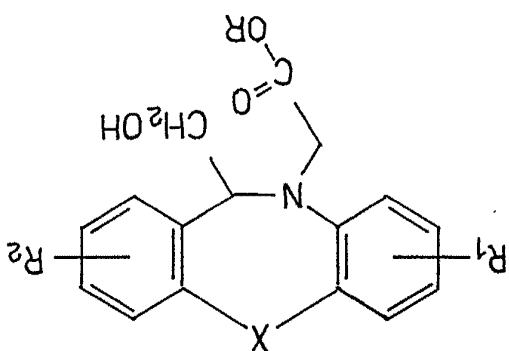
ESCALA VARIABLE

Handwritten signature or initials.

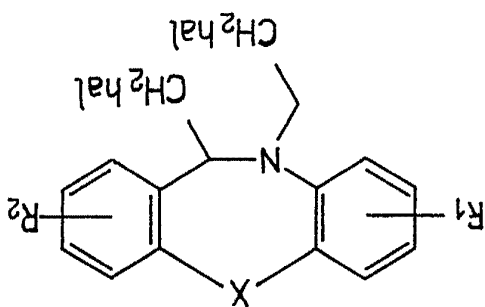
X



XI



VIII



IX

