

PATENTE DE INVENCION

375923

Case 600-6297/I.

3700/KU/MK.

Clasificación	C. 07	A. 61
Subclase	D	K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TRICICLO-
OXA(TIA)ZOLICOS.-

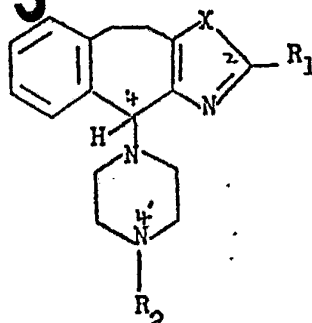
Solicitante SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.-

La invencion se refiere a un procedimiento para
la obtención de derivados de benzociclohepta-oxazol y -tia-
zol de fórmula I,

**POOR
QUALITY**



375923

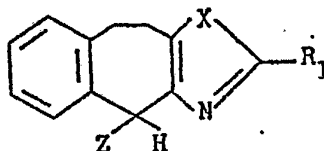


I

en donde X se selecciona del grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, R₁ significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R₂ se selecciona del grupo que consiste en radicales metilo, etilo y β-hidroxietilo,

5

caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,

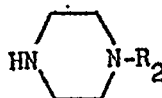


II

en donde X y R₁ tienen los significados arriba indicados, y Z se selecciona del grupo que consiste en un átomo de cloro y un átomo de bromo,

10

con un compuesto de piperacina 4-substituido de fórmula III,



III

en donde R₂ tiene el significado arriba indicado.

15

El procedimiento puede efectuarse en la forma usual para la conversión de un haluro de alquilo en una alquilamina. Por ejemplo, el procedimiento preferido consiste en mezclar cuidadosamente el compuesto de piperacina de fórmula III con el intermediario halogenado

375923

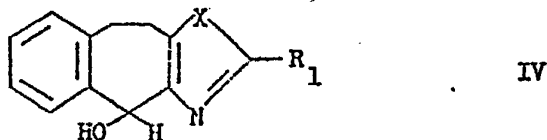
- 3 -



600-6297/I

de fórmula II, con enfriamiento, por ejemplo a aprox. -5° a $+15^{\circ}\text{C}$,
permitiendo luego que la mezcla de la reacción se caliente, por
ejemplo hasta aprox. 30°C , y manteniendo en contacto a los com-
ponentes de la reacción hasta que se forme una cantidad significativa
5 del compuesto I. Un producto de la reacción es el cloruro o bromuro
de hidrógeno, y por lo tanto una porción del compuesto de piperacina
(siendo una base) es consumida en la neutralización del haluro de
hidrógeno formado. Si se desea, puede usarse un agente ligador de
ácidos, pero se prefiere usar un exceso del compuesto de piperacina.
10 El compuesto de fórmula I es básico y puede recuperarse en la forma
usual para la recuperación de un compuesto orgánico básico de una
mezcla de reacción, por ejemplo mediante extracción de la mezcla de
la reacción alcalinizada.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante un
15 procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula
IV,



en donde X y R_1 tienen los significados arriba indicados,
con un agente de halogenación de por sí conocido para la conversión
de un alcohol alquílico secundario en un cloruro o bromuro de
20 alquilo secundario, a una temperatura de -5° a $+35^{\circ}\text{C}$.

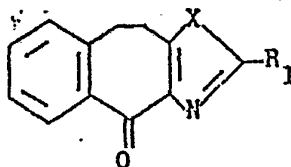
El agente de halogenación puede ser, por ejemplo, cloruro
de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo o tribromuro
de fósforo, y la reacción se efectúa preferentemente a una temperatura
de -5° a $+5^{\circ}\text{C}$, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tolueno



375923

o xileno. Un exceso del agente de halogenación puede servir como disolvente cuando éste es líquido bajo las condiciones de la reacción. Los compuestos de fórmula II pueden recuperarse y purificarse mediante las técnicas usuales.

5 Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,



V

en donde X y R₁ tienen los significados arriba indicados, con un agente de reducción de por sí conocido para la reducción de una cetona cicloalquímica en un cicloalcanol, en un disolvente orgánico inerte generalmente usado para tal reducción, por ejemplo un alcohol tal inferior como etanol, o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, a -20° a +80°C, por ejemplo a temperaturas reducidas de -5° a +10°C, de preferencia a aprox. 0°C.

15 La reducción puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento con borohidruro de sodio. Los compuestos de fórmula IV pueden recuperarse y purificarse mediante los métodos usuales.

Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse mediante procedimientos análogos a los descritos en la literatura, por ejemplo 20 en la Patente de los Países Bajos No. 67,14710 (publicada el 6 de mayo de 1968) y No. 68,06421 (publicada el 13 de noviembre de 1968).



375923

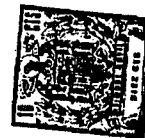
.6297/I

En los compuestos de fórmula I el átomo de carbono 4, es decir el átomo de carbono que sostiene la función de piperacínilo 4'-substituido, es un centro asimétrico; por lo tanto, los compuestos I existen como isómeros ópticos. Los isómeros respectivos pueden separarse mediante los métodos usuales, por ejemplo mediante el uso de ácidos ópticamente activos y, por lo tanto, están incluidos en el alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Los compuestos de fórmula I, en donde X significa azufre, o en donde X significa oxígeno, y R₁ tiene un significado que no sea isopropilo, poseen particularmente una actividad antideprimente, como lo indican los ensayos efectuados con animales, y su uso está indicado como agentes psicoterapéuticos en forma análoga a la amitriptilina, una droga psicoterapéutica conocida. La dosificación diaria indicada es del mismo orden como para la amitriptilina, aplicada de preferencia internamente en forma análoga a la amitriptilina, y las formas de dosificación apropiadas pueden prepararse de conformidad.

Los compuestos de fórmula I, en donde X significa oxígeno, y R₁ significa isopropilo, poseen una actividad calmante, como lo indican los ensayos efectuados con animales, y su uso está indicado como agentes psicoterapéuticos en forma análoga a la clorpromacina, una droga psicoterapéutica conocida. La dosificación diaria indicada es del mismo orden como para la clorpromacina, aplicada de preferencia internamente en forma análoga a la clorpromacina, y las formas de dosificación apropiadas pueden prepararse de conformidad.

375923 - 6 -



600-6297/I

Los compuestos pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente haciendo reaccionar la forma de base libre con un ácido apropiado y, por lo tanto, quedan incluidas en el alcance de la invención. Tales formas de sal incluyen, por ejemplo, el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, citrato, tartrato y p-toluenosulfonato.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el oficio para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido alginico, aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o revestidas mediante las técnicas usuales con el fin de retardar la desintegración y la

375923

- 7 -

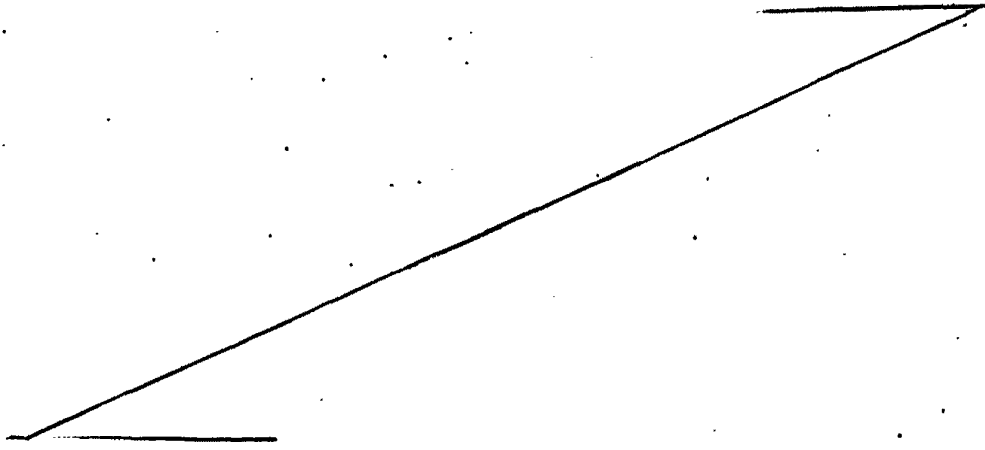


600-6297/I

adsorción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.

15 El 2-metil-4-(4'-metil-1'-piperacini)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol es un compuesto particularmente interesante.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención. Todas las las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y la temperatura ambiente es 25°C, a menos que se hagan otras indicaciones.



- 8 -
375923



600-6297/I

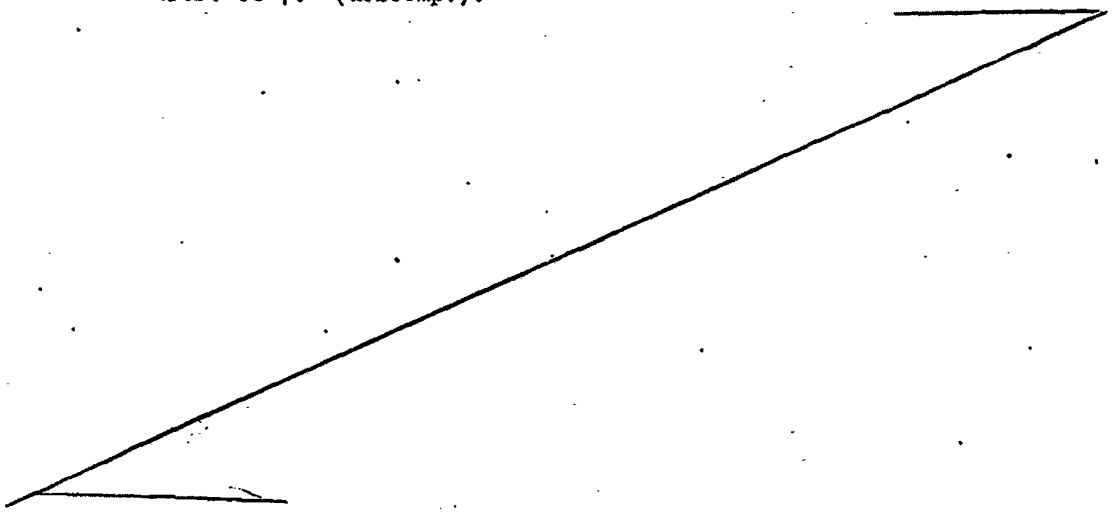
EJEMPLO 1: 2-Metil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

a) 4-Hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol
(compuesto de fórmula IV)

5 A una solución de 120 g de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona en 800 cc de cloruro de metileno y 120 cc de etanol absoluto, agitada a 0°, se le añaden por cucharadas 40 g de borohidruro de sodio. Se sigue agitando durante 3 horas; luego se añaden 3 litros de hielo/agua, y la capa de cloruro de metileno se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora
10 (en vacío) para proporcionar el 4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol bruto. P.F. 126-130°; después de recristalizar de acetato de etilo P.F. 132-135°.

b) 4-Cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol
15 (compuesto de fórmula II)

120 g de 4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (obtenido en la sección a) que antecede disueltos en 1200 cc de tolueno a 0°, se tratan por gotas con 66,5 g de cloruro de tionilo. Al reposar durante aprox. 16 horas a 0°, el
20 2-metil-4-cloro-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol cristaliza, es separado mediante filtración y lavado con tolueno frío. P.F. 68-70° (descomp.).



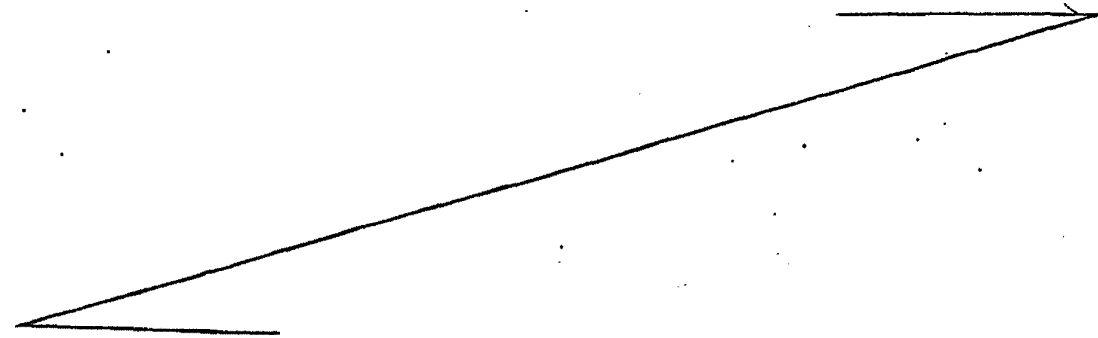


375923

c) 2-Metil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (compuesto de fórmula I)

A una suspensión de 130 g de 4-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (producto bruto obtenido en la sección b) que antecede) en 1300 cc de tolueno, se le añaden a 0° con agitación 320 g de N-metil-piperacina (en el transcurso de aprox. 2 horas). La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante aprox. 16 horas. Luego se le añaden a la mezcla de la reacción 600 cc de una solución acuosa normal de hidróxido de sodio, y la mezcla bifásica se concentra en vacío para obtener un residuo. El residuo se recoge en 600 cc de benceno y se extrae con un total de 1000 cc de ácido acético acuoso 3 molar. La solución de ácido acético se vierte dentro de 1 litro de solución de hidróxido de sodio 5 normal. El producto se extrae luego 3 veces con 300 cc de benceno cada vez. El producto bruto obtenido al evaporar la solución de benceno se purifica mediante destilación de curso breve (temperatura del baño 130°, presión 0,01 mm de Hg). Al triturar con éter se obtiene el 2-metil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]-oxazol cristalino. P.F. 114-117°.

Una mezcla de 169 g de 2-metil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol en forma de base libre, 132 g de ácido fumárico y 850 cc de alcohol isopropílico se calienta. Al enfriar cristaliza la forma de sal bis-fumárica. P.F. 175-178°.





375923

EJEMPLO 2: 2-Metil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.

a) 4-Hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]-tiazol (compuesto de fórmula IV)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a), pero reemplazando la 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona por una cantidad equivalente de 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol-4-ona, se obtiene el 4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.
10 P.F. 147-149°.

b) 4-Cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol (compuesto de fórmula II)

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 b), pero reemplazando el 4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol por una cantidad equivalente de 4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol, se obtiene 4-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.
P.F. 135-165° (descomp.).

20 c) 2-Metil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol (compuesto de fórmula I)

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 c), pero reemplazando el 4-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol por una cantidad equivalente de 4-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol, se obtiene 2-metil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol (cristalizado de éter, P.F. 154-156°).



375923

EJEMPLO 3: 2-Metil-4-(4'-(β-hidroxietil)-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c), pero reemplazando la 4-metil-piperacina por una cantidad equivalente de β-hidroxietil-piperacina, se obtiene 2-metil-4-(4'-(β-hidroxietil)-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

10 Siguiendo el procedimiento de este Ejemplo, pero reemplazando el 4-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol por una cantidad equivalente de 4-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol, se obtiene 2-metil-4-(4'-(β-hidroxietil)-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]tiazol.

EJEMPLO 4: 2-Isopropil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

15 a) 4-Hidroxi-2-isopropil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (compuesto de fórmula IV)

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a), pero reemplazando la 2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona por una cantidad equivalente de 2-isopropil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol-4-ona (P.F. 73-76°, cristalizado de heptano), se obtiene 4-hidroxi-2-isopropil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.



375923

b) 4-Cloro-2-isopropil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]-oxazol (compuesto de fórmula II)

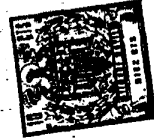
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 b), pero reemplazando el 4-hidroxi-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-d]oxazol por una cantidad equivalente de 4-hidroxi-2-isopropil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol, se obtiene 4-cloro-2-isopropil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

10 c) 2-Isopropil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol (compuesto de fórmula I)

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 c), pero reemplazando el 4-cloro-2-metil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-d]oxazol por una cantidad equivalente de 4-cloro-2-isopropil-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol, se obtiene 2-isopropil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-d]oxazol.

20 La forma de difumarato, es decir el bis-fumarato de 2-isopropil-4-(4'-metil-1'-piperacínil)-9,10-dihidro-4H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-d]oxazol, se prepara en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 c) (cristalizado de isopropanol/éter dietílico, 1:1 por volumen). P.F. 158,5°.

375923



NOTA

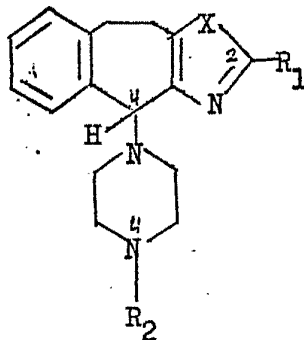
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes siguientes: Norteamericana nº 795.048

10. de 29 de Enero de 1969 y Suiza de 16 de Enero de 1970, 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,

15. sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TRICICLO-OXA(TIA)ZOLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

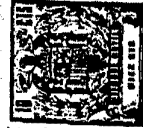
1.- Procedimiento para la obtención de derivados triciclo-oxa(tia)zólicos de fórmula I,



I

25.

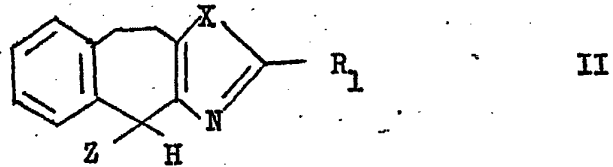




375923

en donde X se selecciona del grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, R_1 significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_2 se selecciona del grupo que consiste en radicales metilo, etilo y β -hidroxi etilo, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,

5.



10.

en donde X y R_1 tienen los significados arriba indicados, y Z se selecciona del grupo que consiste en un átomo de cloro y un átomo de bromo, con un compuesto de piperacina 4-substituido de fórmula III,

15.



20.

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado, preferentemente mezclando el compuesto de piperacina de fórmula III con el compuesto de fórmula II, con enfriamiento, a una temperatura de aprox. -5° a $+15^\circ\text{C}$, y luego se deja calentar la mezcla hasta un máximo de aprox. 30°C .

25.

31



- 15 -

375923

2.- Procedimiento para la obtención de derivados triciclo-oxa(tia)zólicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara..

Madrid, 31 MAYO 1972

SANDOZ A.G.-

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
P. p. Firmados L. Gasta Escarabados