



(19) ES	(21) NUMERO 474.677	(10) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION 30-10-78		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y que el contenido de la memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 6281/78 13219/77	8-6-77 31-10-77	Suiza Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D ; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PIRAZINOBENZOXAZEPINAS"

(71) SOLICITANTE (S)

SANDOZ AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CH-4002 BASLE - Suiza

(72) INVENTOR (ES)

Dr. ALBERT LEUTWILER, de nacionalidad suiza y Dr. DIETER SORG de nacionalidad alemana.

(73) TITULAR (ES)

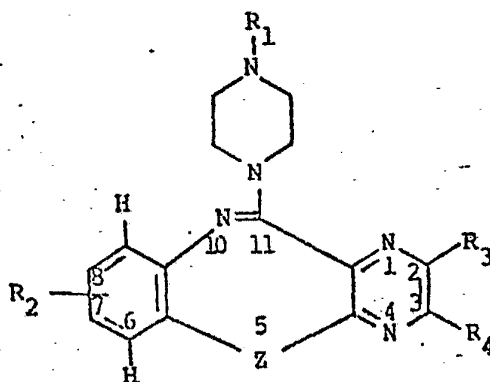
(74) REPRESENTANTE

Don BERNARDO UNGRIA GOIBURU

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

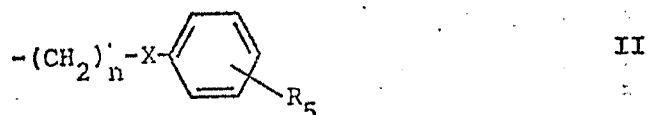
La presente invención se relaciona con pirazinobenzoxazepinas, con procedimientos para su producción y con composiciones farmacéuticas que las contienen.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,



10 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, que puede estar acilado por un grupo alcánoilo de 2 a 18 átomos de carbono, alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciclo-

alquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono
o un grupo de fórmula II,



en donde R_5 es hidrógeno, halógeno, alqui-
lo o alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono, y

ó i) X es $-\text{CH}_2-$ y
n es 0, 1, 2 ó 3, o

ii) X es $-\text{CO}-$ y
n es 1, 2 ó 3, o

iii) X es $-\text{O}-$ y
n es 2 ó 3,

y R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno, halógeno,
trifluormetilo o alquilo, alcoxi, alquiltio,
alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, cada uno
de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_4 es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 áto-
mos de carbono,

Z es $-\text{O}-$ ó $-\text{S}-$,

con la condición de que cuando R_3 es tri-

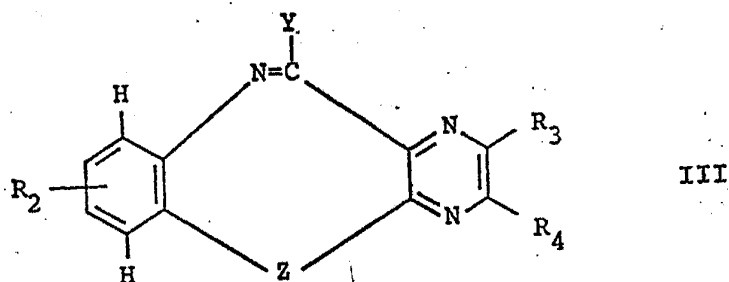
fluormetilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, entonces R_4 no es alcoxi.

Cualquier radical alquilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono preferentemente es de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente de 1 y de 2 átomos de carbono. El hidroxialquilo preferentemente tiene 2 ó 3 átomos de carbono. El grupo hidroxipreferentemente está ligado a un átomo de carbono que no sea el átomo de carbono contiguo al átomo de nitrógeno. La parte alcoxi en el alcoxialquilo preferentemente está situada en la posición terminal de la cadena alquilénica que preferentemente tiene 2 ó 3 átomos de carbono, especialmente 2 átomos de carbono. El radical alcoxi en el alcoxialquilo preferentemente es metoxi. El cicloalquilo o la parte cicloalquilo del cicloalquilalquilo convenientemente es ciclopropilo o ciclopentilo. La parte alquilo del cicloalquilalquilo convenientemente es metilo. El halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro, especialmente cloro.

R_1 preferentemente es hidrógeno, alquilo o un grupo de fórmula II. R_5 preferentemente es

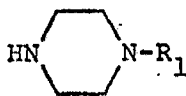
hidrógeno o flúor. X preferentemente es $-\text{CH}_2-$ ó
 $-\text{CO}-$. n preferentemente es 1, ó 3. R_2 preferente-
 mente es hidrógeno, halógeno o alcoxi. R_3 preferente-
 mente es hidrógeno, halógeno o alquilo. R_4 preferente-
 5 mente es hidrógeno. Cuando R_2 y R_3 tienen un signifi-
 cado que no es hidrógeno, entonces R_2 preferentemente
 se encuentra en la posición 8. Z preferentemente es
 $-\text{O}-$.

La presente invención también proporciona
 10 un procedimiento para la producción de un compuesto de
 fórmula I antes definido, caracterizado porque se re-
 acciona un compuesto de fórmula III,



en donde R_2 , R_3 , R_4 y Z tienen los significados previa-
 mente indicados, e

15 Y es un grupo que se separa,
 con un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado.

La reacción puede efectuarse en forma de por sí conocida para la producción de compuestos similares.

5 Y preferentemente es cloro.

El procedimiento puede efectuarse convenientemente a una temperatura de 20 a 170° C en un disolvente orgánico inerte tal como tolueno, cloruro de metileno o dioxano. Cuando R_1 es hidrógeno, es conveniente añadir un compuesto de fórmula III a una solución de un compuesto de fórmula IV.

10 El material de partida de fórmula III puede ser preparado en forma conocida, por ejemplo tal como se describe en la presente Memoria, por ejemplo a través de la lactama correspondiente, por ejemplo mediante
15 reacción con oxicloriguro de fósforo.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, estos compuestos son conocidos o pueden ser producidos en forma

análoga a los compuestos conocidos.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden ser convertidas en formas de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Acidos adecuados son, por ejemplo: los ácidos maleico, oxálico, metanosulfónico, clorhídrico y bromhídrico.

En los ejemplos siguientes las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

En la tabla se emplean las abreviaturas siguientes:

*) monomaleato

**) monooxalato

EJEMPLO 1: 11-(4-Metil-1-piperazinil)-pirazino[2,3-b]
[1,5]benzoxazepina

3,6 g de 1-metilpiperacina se añaden a una suspensión agitada de 4,2 g de 11-cloro-pirazino-
5 [2,3-b][1,5]benzoxazepina en 50 cc de tolueno absoluto. Se sigue agitando durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se añaden 100 cc de agua y 100 cc de acetato de etilo, y la mezcla se sacude bien. La fase orgánica se filtra, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro
10 y se evapora. El residuo se disuelve en etanol y se añade un equivalente de ácido maleico en etanol para obtener el compuesto del título en forma de sal monomaleato con un P.F. de 190-191°.

El material de partida 11-cloro-pirazino-
15 [2,3-b][1,5]benzoxazepina puede ser obtenido como sigue:

a) pirazino[2,3-b][1,5]benzoxazepin-11(10H)-ona

Una solución de 51 g de ácido 3-bromo-
pirazin-2-carboxílico en 130 cc de hexametilfosforo-
20 triamida se enfría hasta -10° y se trata, por gotas y con agitación, con 18 cc de cloruro de tionilo. Después de 5 minutos se añade en una sola porción 27,3 g de o-aminofenol y la mezcla de la reacción se agita






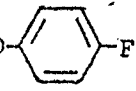
durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 2 normal, con carbonato de sodio 2 normal y finalmente con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora. El residuo se trata con 2,2 litros de hidróxido de sodio 0,1 normal y se agita a 70° durante 15 horas. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca en un vacío a 80° para obtener el compuesto del título con un P.F. de 269-272°.

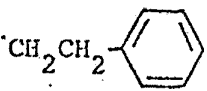
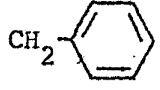
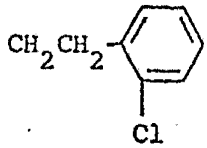
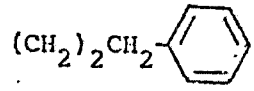
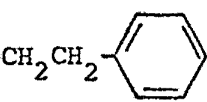
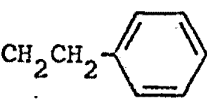
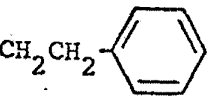
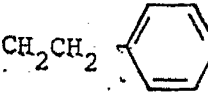
b) 11-cloro-pirazino[2,3-b][1,5]benzoxazepina

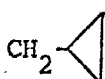
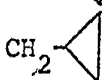
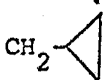



16 g de pirazino[2,3-b][1,5]benzoxazepin-11(10H)-ona, 140 cc de oxiclورو de fósforo y 5,6 cc de N,N-dimetilanilina se calientan al reflujo durante 15 horas. El oxiclورو de fósforo residual se separa mediante destilación. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se vierte sobre hielo. La capa de cloruro de metileno se lava con ácido clorhídrico 4 normal y agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora para obtener el compuesto del título con un P.F. de 123-126°.

Procediendo en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, en donde Z es -O-:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
2	H	H	H	H	223-224**
3	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	218-220** (descomp.)
4	H	8-Cl	H	H	197-199* (descomp.)
5	CH ₃	8-Cl	H	H	118-119
6	CH ₂ CH ₂ OH	8-Cl	H	H	230-232** (descomp.)
7	CH ₃	H	CH ₃	H	171-173 *
8	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	175-177 *
9	CH ₃	H	Cl	H	134-135

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
10	H	H	H	CH ₃	197-198 *
11	H	H	CH ₃	H	178-180 *
12	H	H	Cl	H	184-186 *
13	C ₂ H ₅	H	H	H	170-171 *
14	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	145-148 *
15	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	157-158 *
16	H	8-CH ₃	H	H	196-197 *
17	CH ₃	8-CH ₃	H	H	171-172 *
18	H	7-CH ₃	H	H	215-216 *
19	CH ₃	7-CH ₃	H	H	160-162 *
20	H	8-OCH ₃	H	H	178-180 *
21	CH ₃	8-OCH ₃	H	H	159-161 *
22	H	8-F	H	H	181-182 *
23	CH ₃	8-F	H	H	170 *
24	CH ₃	H	H	CH ₃	178-179
25	CH ₂ CH ₂ - 	H	H	H	140-141
26	CH ₂ CH ₂ - 	8-OCH ₃	H	H	215-216** (descomp.)
27	CH ₂ CH ₂ - 	H	H	CH ₃	201-203
28	CH ₂ CH ₂ - 	H	CH ₃	H	136-138
29	(CH ₂) ₂ O- 	H	H	H	160-162** (descomp.)
30	(CH ₂) ₃ CO- 	H	H	H	130-131

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
31		H	Cl	H	135-137
32		H	H	H	137-138*
33		H	H	H	119-121
34		H	H	H	133-135** (Descomp.)
35	H	H	CH ₃	CH ₃	200-202*
36		H	CH ₃	CH ₃	182-183
37	H	8-Cl	CH ₃	H	192-193*
38	CH ₃	8-Cl	CH ₃	H	189-192*
39		8-Cl	CH ₃	H	212-213** (Descomp.)
40	CH ₃	8-Cl	Cl	H	207-209
41	H	H	OCH ₃	H	
42		8-Cl	H	H	
42a		H	Cl	CH ₃	204-208*

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
43		H	H	H	
44		H	Cl	H	
45		8-Cl	H	H	
46		H	H	H	
47		H	H	H	
48	CH ₃	H	OCH ₃	H	
49	CH ₂ CH ₂ - 	H	OCH ₃	H	
50	H	H	Cl	CH ₃	
51	CH ₃	H	Cl	CH ₃	121-123*
52	CH ₃	H	SCH ₃	H	
53	CH ₃	H	SOCH ₃	H	
54	CH ₃	H	SO ₂ CH ₃	H	

Procediendo en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, en donde Z es -S-:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
55	H	H	H	H	158-161
56	CH ₃	H	H	H	171-173*
57	H	8-Cl	H	H	191-192* (descomp.)
58	CH ₃	8-Cl	H	H	148-149
59	CH ₂ CH ₂ OH	8-Cl	H	H	235-237** (descomp.)
60	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	253-256 naftaleno-1,5- disulfonato (descomp.)
61	CH ₃	7-Cl	H	H	169-170
62	H	7-Cl	H	H	209-211*
63	CH ₃	8-F	H	H	
64	H	8-F	H	H	
65	CH ₃	8-F	CH ₃	H	
66	CH ₃	8-F	Cl	H	
67	CH ₃	H	CH ₃	H	
68	CH ₃	H	Cl	H	
69	CH ₃	H	SCH ₃	H	
70	CH ₃	H	SOCH ₃	H	
71	CH ₃	H	SO ₂ CH ₃	H	
72	CH ₃	8-Cl	CH ₃	H	
73	H	8-Cl	CH ₃	H	
74	CH ₃	8-Cl	Cl	H	

El producto de partida 11-cloro-pirazino[2,3-b][1,5]benzotiazepina para el ejemplo 55 puede ser preparado como sigue:

5 a) éster metílico del ácido 3-(2-amino-feniltio)-pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de 18 g de éster metílico del ácido 3-bromopirazin-2-carboxílico, 13,4 g de clorhidrato de 2-amino-tiofenol y 250 cc de trietilamina se calienta al reflujo durante 3 horas. A continuación se evapora el disolvente y se trata el residuo con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, con lo cual se obtiene el compuesto del título, el que después de ser recristalizado de acetato de etilo tiene un P.F. de 155-156°.

15 b) pirazino[2,3-b][1,5]benzotiazepin-11(OH)-ona

Metilato de sodio recién preparado (a partir de 1,8 g de sodio) en 200 cc de tolueno absoluto y 16,8 g de éster metílico del ácido 3-(2-amino-feniltio)-pirazin-2-carboxílico se agitan juntamente a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se vierte sobre hielo y el precipitado resultante se filtra, con lo cual se obtiene el compuesto del título,

el que después de ser recristalizado de acetato de etilo, tiene un P.F. de 280-282°.

c) 11-cloro-pirazino[2,3-b][1,5]benzotiazepina

5 El compuesto del título se obtiene en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 b).

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Particularmente, exhiben una actividad inductora del sueño, como puede comprobarse en los ensayos standard. Por ejemplo en un ensayo de
10 acuerdo con los principios de A. C. Sayers y G. Stille, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 27, 87-89 (1969), se observa la actividad inductora del sueño en ratas después de una administración peroral única de aprox. 0,5 a aprox. 80 mg/kg de peso corporal del animal.

15 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes inductores del sueño. Para este uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 1 a aprox. 100 mg administrada convenientemente poco antes de la hora de acostarse.

20 Además, los compuestos de fórmula I exhiben una actividad neuroléptica, como puede comprobarse en los ensayos standard. Por ejemplo, en un

ensayo standard se observa una inhibición de la actividad motora espontánea en ratones al administrarse los compuestos por vía p.o. a razón de 1 a 50 mg/kg de peso corporal del animal de acuerdo con los principios de Caviezel y Baillod [Pharm. Acta Helv. (1958), 33, 465-484].

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes neurolépticos. Para este uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 50 a aprox. 500 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 12,5 a aprox. 250 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Además, los compuestos de fórmula I exhiben una actividad antideprimente, como puede comprobarse en ensayos standard, por ejemplo, por una inhibición de la catalepsia y ptosis inducidas por la tetra-
benacina en ratas al administrarse por vía intraperitoneal de 5 a 15 mg/kg de peso corporal del animal de acuerdo con el método descrito por Stille (Arzneimittel-Forsch. 1964, 14, 534).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes antideprimentes. Para este

uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a aprox. 150 mg, administrada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 1,25 a 75 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo grado de actividad como las formas de base libre. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, por ejemplo, en forma de una solución o de una tableta.

La actividad inductora del sueño y la actividad neuroléptica son la utilidad preferida para los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I en donde Z es -O-, especialmente aquellos de los ejemplos 1 y 25, son los especialmente indicados como agentes inductores del sueño. Los compuestos de los ejemplos 5, 7, 9, 31, 38, 58 y 68 son los especialmente

indicados como agentes neurolépticos.

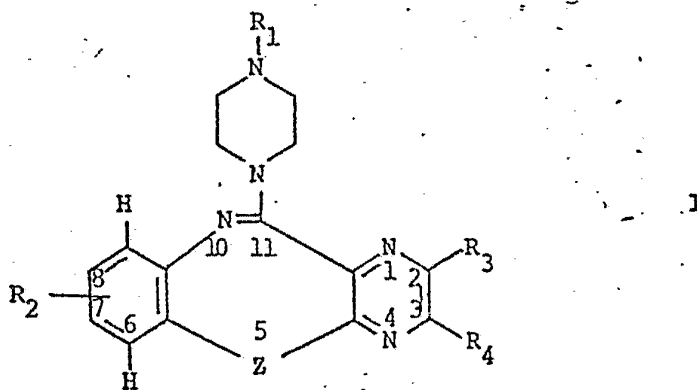
5 En un grupo de compuestos R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-
alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, R_2 es
hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxialquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, R_3 y R_4 son hidrógeno y Z es $-O-$.

10 En otro grupo de compuestos R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-
alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono o un grupo
de fórmula II, en donde R_5 es hidrógeno, halógeno,
alquilo o alcoxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y o
15 i) X es $-CH_2-$ y n es 0, 1, 2 ó 3, ó ii) X es $-CO-$
y n es 1, 2 ó 3, ó iii) X es $-O-$ y n es 2 ó 3, R_2
es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxialquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, R_3 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo, alcoxialquilo o alquiltio, cada uno de 1 a
4 átomos de carbono, R_4 es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono y Z es $-O-$.

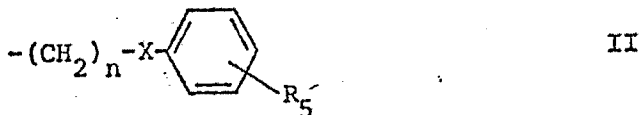
20 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES:-

1. Un procedimiento para la producción de pirazinobenzoxazepinas de fórmula (I):



5 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, que puede estar acilado por un grupo alcancilo de 2 a 18 átomos de carbono, alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono o un grupo de fórmula II,



en donde R_5 es hidrógeno, halógeno,
alquilo o alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, y

ó i) X es $-\text{CH}_2-$ y
n es 0, 1, 2 ó 3, o

ii) X es $-\text{CO}-$ y
n es 1, 2 ó 3, o

iii) X es $-\text{O}-$ y
n es 2 ó 3,

5
10 y R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno, halógeno,
trifluormetilo o alquilo, alcoxi, alquiltio,
alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, cada
uno de 1 a 4 átomos de carbono, y

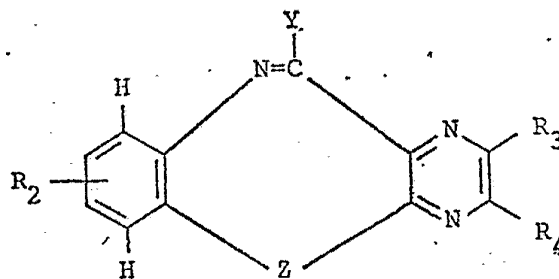
R_4 es hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4
15 átomos de carbono,

Z es $-\text{O}-$ ó $-\text{S}-$,

con la condición de que cuando R_3 es tri-
fluormetilo, alcoxi, alquiltio, alquil-
sulfinilo o alquilsulfonilo, entonces R_4

20 no es alcoxi,

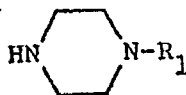
cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un com-
puesto de fórmula III,



III

en donde R_2 , R_3 , R_4 y Z tienen los significados previamente indicados, e

Y es un grupo que se separa, con un compuesto de fórmula IV,



IV

5 en donde R_1 tiene el significado previamente indicado.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PIRAZINOBENZOXAZEPINAS".

10

3700/RR/MD

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que conste de veinti-
tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 de octubre 1978

5

BERNARDO UNGRIA
p.p.



10

15

20

25