



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 403/04
C 07 D 413/04
C 07 D 417/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

624 682

⑳ Gesuchsnummer: 14157/76

⑦③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉒ Anmeldungsdatum: 10.11.1976

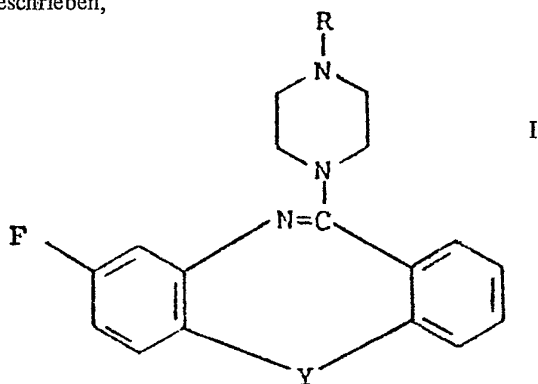
㉔ Patent erteilt: 14.08.1981

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.08.1981

⑦② Erfinder:
Dr. Fritz Hunziker, Bern
Rudolf Fischer, Kehrsatz

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Dibenzoxazepinen, Dibenzothiazepinen und Dibenzazepinen.

⑤⑦ Es wird die Herstellung von Dibenzoxazepinen, Dibenzothiazepinen und Dibenzazepinen der Formel I, beschrieben,

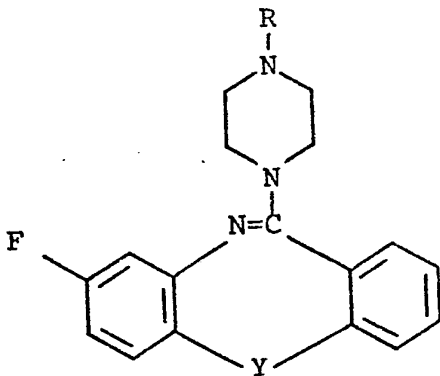


worin R und Y die im Anspruch angegebene Bedeutung besitzen. Die Verbindungen der Formel I wirken neuroleptisch, antidepressiv, schlafleitend, schlaffördernd, schlafvermehrend und myotonolytisch.

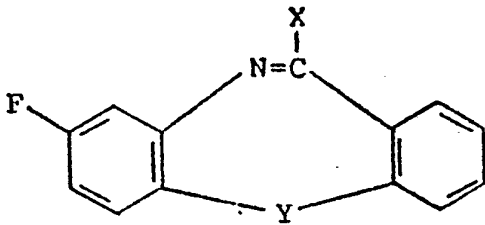
Das Herstellungsverfahren beruht auf der Einführung des 4-R-Piperazinyll-Restes.

PATENTANSPRUCH

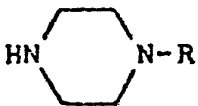
Verfahren zur Herstellung von neuen Dibenzoxazepinen, Dibenzothiazepinen und Dibenzazepinen der Formel I,



worin R für Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2–3 Kohlenstoffatomen steht, und Y Sauerstoff, Schwefel oder Methylen bedeutet, und ihren Säureadditionssalzen dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,

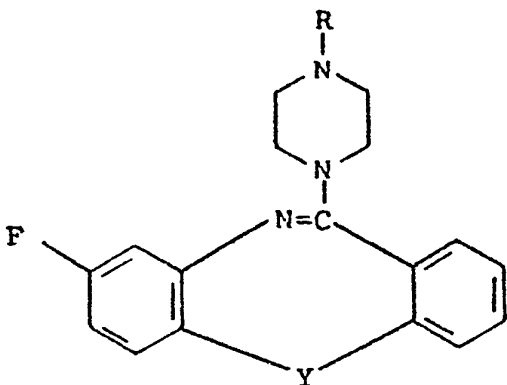


worin Y obige Bedeutung besitzt, und X einen mit dem Wasserstoff von Aminen abspaltbaren Rest darstellt, mit Verbindungen der Formel III,



worin R obige Bedeutung besitzt, umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls anschliessend in ihre Säureadditionssalze überführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Dibenzoxazepinen, Dibenzothiazepinen und Dibenzazepinen der Formel I,



2

worin R für Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2–3 Kohlenstoffatomen steht, und Y Sauerstoff, Schwefel oder Methylen bedeutet, und ihren Säureadditionssalzen.

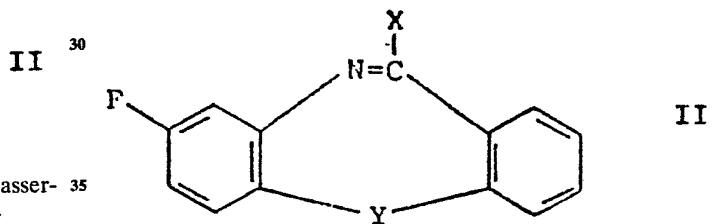
5 Aus der Schweizer Patentschrift Nr. 436 308 sind 6-Piperazinyl-11H-dibenzo[b, e]azepine, die in den Benzolkernen durch Halogen substituiert sein können, mit neurologischer, neuroleptischer und kataleptischer Wirkung bekannt. Die Verbindungen der vorliegenden Anmeldung, 10 worin Y für Methylen steht, fallen unter den Schutzzumfang der oben genannten Schweizer Patentschrift, werden jedoch darin nicht spezifisch genannt. Die erfindungsgemässen Verbindungen, insbesondere diejenigen, worin Y für Methylen 15 steht, besitzen wertvolle pharmakologische Wirkungen. Sie sind vor allem neuroleptisch wirksam, wobei sie im Gegensatz zu den Verbindungen der oben genannten Schweizer Patentschrift frei von kataleptischer Wirkung sind.

Die Alkylgruppe kann geradkettig oder verzweigt sein und steht beispielsweise für Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, 20 n-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl.

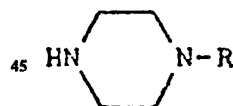
Die Hydroxyalkylgruppe steht beispielsweise für Hydroxyäthyl oder eine geradkettige oder verzweigte Hydroxypropylgruppe.

Die Verbindungen der Formel I können in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden und umgekehrt.

Erfindungsgemäss gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II,



worin Y obige Bedeutung besitzt, und X einen mit dem Wasserstoff von Aminen abspaltbaren Rest darstellt, mit Verbindungen der Formel III,



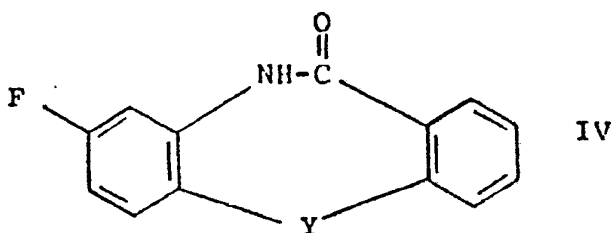
worin R obige Bedeutung besitzt, umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls anschliessend in ihre Säureadditionssalze überführt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel II, worin die reaktive Gruppe X kovalent oder ionisch an das Kohlenstoffatom gebunden ist, und eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methylgruppen, substituiert sein kann, ein Halogenatom, insbesondere Chlor, die Sulfhydrylgruppe, eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit 1–5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise die Methoxy- oder die 55 Methylthiogruppe, eine gegebenenfalls durch Substituenten aktivierte Aralkylthiogruppe, beispielsweise die p-Nitrobenzylthiogruppe oder eine Tosyloxygruppe sein kann, mit Verbindungen der Formel III kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen

der Formel II, worin X für Halogen, Alkoxy, Sulfhydryl oder für Alkylthio steht, können erhalten werden, indem man auf an sich bekannte Weise Verbindungen der Formel IV,



worin Y obige Bedeutung besitzt, mit einem Halogenierungsmittel behandelt, bzw. Verbindungen der Formel II, worin X für Halogen steht, mit einem Alkalimetallalkoholat behandelt, bzw. Verbindungen der Formel IV auf an sich bekannte Weise in die Thiolactame überführt, d. h. zu Verbindungen der Formel II, worin X für Sulfhydryl steht, gelangt, und diese gegebenenfalls auf an sich bekannte Weise alkyliert.

Die übrigen Verbindungen der Formel II können unter Verwendung bekannter Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IV sind entweder bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige pharmakologische Aktivitäten aus. Sie können insbesondere als Neuroleptika beispielsweise zur Behandlung von psychotischen Störungen verwendet werden. Diese günstige Wirkung zeigt sich beispielsweise in einem Test, worin die Hemmung der Laufaktivität bei Mäusen nach p.o. Verabreichung von 1 bis 100 mg Wirksubstanz pro kg Tierkörpergewicht gemäss der von Caviezel und Baillod in Pharm. Acta Helv. (1958) 33, 469-484, angegebenen Methode gemessen wird. Die Verbindungen der Formel I hemmen ferner die durch 4,α-Dimethyl-m-tyramin (H77/77) induzierte Hypermotilität bei Mäusen nach Verabreichung des Wirkstoffes in Dosen von 0,01 bis 10 mg/kg i.p. [modifizierte Methode nach J. Buus Lassen, Psychopharmacologia 37 (1974), 331].

Für die obige Anwendung kann die zu verabreichende Dosis abhängig von dem verwendeten Wirkstoff, der Verabreichungsart sowie der erwünschten Therapie verschieden sein. Im allgemeinen erhält man zufriedenstellende Resultate mit einer täglichen Dosis von 0,2 mg bis ca. 100 mg pro kg Tierkörpergewicht. Diese Menge kann auch in kleineren Dosen 2- bis 4mal täglich oder in Retardform verabreicht werden. Bei grösseren Säugetieren soll die täglich zu verabreichende Menge von 25 bis 600 mg betragen. Die für die orale Verabreichung geeignete Form soll von 6 bis ca. 300 mg des Wirkstoffes zusammen mit einem festen oder flüssigen pharmakodynamisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

Die Verbindungen der Formel I besitzen ferner eine antidepressive Wirkung, wie dies den Resultaten der entsprechenden Tests zu entnehmen ist, beispielsweise eines Tests, worin die Hemmung der durch Tetrabenazin-induzierten Katalepsie und Ptoxis bei Ratten nach i.p. Verabreichung des Wirkstoffes in Dosen von 1 bis 50 mg/kg Tierkörpergewicht [Stille, Arzneim. Forsch. 14, (1964) 534] festgestellt wird. Die Verbindungen der Formel I sind daher als Antidepressiva verwendbar.

Die für diese Anwendung zu verabreichende Dosis hängt von der verwendeten Verbindung und der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Zufriedenstellende Resultate erhält man bei Verabreichung von Verbindungen der Formel I in einer täglichen Dosis von 0,05 bis 50 mg/kg Tierkörpergewicht. Diese Menge kann auch in kleineren Dosen 2-4mal täglich oder in Retardform verabreicht

werden. Bei grösseren Säugetieren ist eine täglich zu verabreichende Menge zwischen 20 und 100 mg angezeigt. Eine Einheitsdosis, beispielsweise eine zur oralen Verabreichung geeignete Tablette, kann zwischen 5 und 50 mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen enthalten.

Die Verbindungen der Formel I wirken ferner schlaf-einleitend, schlaffördernd und schlafvermehrend, wie mit Hilfe entsprechender Testmethoden nachgewiesen werden kann. Beispielsweise verlängern die Verbindungen der Formel I die Schlafphase II und reduzieren die Wachphase bei Ratten nach Verabreichung in Dosen von 2 bis 20 mg/kg p.o. [Methode nach H. Kleinlogel, European J. Pharmacol. 33, 159-163 (1975)]. Die Verbindungen der Formel I sind daher als Schlafmittel geeignet.

Für die obige Anwendung hängt die zu verabreichende Dosis von der verwendeten Verbindung, der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Im allgemeinen erhält man zufriedenstellende Resultate mit einer täglichen Dosis von ca. 0,1 mg bis ca. 20 mg pro kg Tierkörpergewicht, zweckmässigerweise verabreicht in einer Einzeldosis kurz vor der Schlafenszeit. Bei grösseren Säugetieren soll die täglich zu verabreichende Menge von ca. 10 bis ca. 100 mg betragen. Die für die orale Verabreichung geeignete Form soll von ca. 2 bis ca. 50 mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen enthalten.

Die Verbindungen der Formel I sind ferner myotonolytisch wirksam. Die myotonolytische Wirkung kann mit Hilfe von entsprechenden Testmethoden festgestellt werden. Beispielsweise wird nach i.v. Verabreichung von etwa 0,01 bis etwa 5 mg/kg Tierkörpergewicht an Kaninchen eine muskelrelaxierende Wirkung beobachtet (Methode nach Teschendorf et al., Arch. Exp. Pharmacol. 266, 467-468 [1970]). Die Verbindungen der Formel I können daher als Myotonolytika verwendet werden.

Die für diese Anwendung zu verabreichende Dosis hängt von der verwendeten Verbindung, der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Im allgemeinen erhält man zufriedenstellende Resultate mit einer täglichen Dosis zwischen 0,01 bis 5 mg/kg Tierkörpergewicht, zweckmässigerweise verabreicht in mehreren Teilmengen 2-4mal täglich oder in Retardform. Bei grösseren Säugetieren soll die tägliche Dosis zwischen 1 und 20 mg betragen. Eine Einheitsdosis, beispielsweise eine zur oralen Verabreichung geeignete Tablette, kann zwischen etwa 0,25 und etwa 10 mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen enthalten.

Die Verbindungen der Formel I können ebenfalls in Form von deren pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen verabreicht werden, die den gleichen Grad an Aktivität besitzen wie die freien Basen.

Die Verabreichung von Verbindungen der Formel I bzw. von deren Salzen kann entweder oral in Form von Tabletten, Granulaten, Kapseln oder Dragees, oder parenteral in Form von Injektionslösungen erfolgen.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Grad-Celsius angegeben und sind unkorrigiert.

Beispiel 1

8-Fluor-11-[4-methyl-1-piperaziny]-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin

2,45 g 8-Fluor-10,11-dihydro-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on, 15 ml Phosphoroxchlorid und 0,6 ml N,N-Dimethylanilin werden während 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erhaltene klare Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Toluol und Eiswasser verteilt, die Toluolphase mit kaltem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne

eingengt. Das spontan kristallisierende Imidchlorid (2,8 g) wird mit 15 ml Xylol und 8 ml N-Methylpiperazin während 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Äther und Ammoniakwasser verteilt, die Ätherphase zweimal mit Wasser nachgewaschen und anschliessend erschöpfend mit verdünnter Essigsäure extrahiert. Die sauren Auszüge werden mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Petroläther kristallisiert. Die Umkristallisation aus Petroläther führt zur Titelverbindung vom Smp. 134–135°C.

4

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 und unter Verwendung entsprechender Ausgangsverbindungen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I:

5

| Beispiel | Y | R | Smp. °C |
|----------|-----------------|------------------------------------|---------|
| a) | O | CH ₃ | 123–125 |
| b) * | CH ₂ | CH ₃ | 118–119 |
| c) | CH ₂ | H | 118–120 |
| d) | CH ₂ | CH ₂ CH ₂ OH | 160–161 |

* kann in einer anderen Kristallform auftreten, Smp. 129–130