

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 151332 B

(21) Patentansøgning nr.: 2724/82

(22) Indleveringsdag: 17 jun 1982

(24) Løbedag: 12 dec 1981

(41) Alm. tilgængelig: 08 jul 1982

(44) Fremlagt: 23 nov 1987

(86) International ansøgning nr.: PCT/EP81/00195

(86) International indleveringsdag: 12 dec 1981

(85) Videreførelsesdag: 17 jun 1982

(30) Prioritet: 22 dec 1980 NL 8006955

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 245/04

C 07 D 267/00

C 07 D 281/00

(71) Ansøger: *AKZO N.V.; Jssellaan 82; Arnhem, NL

(72) Opfinder: Johannes Hubertus *Wieringa; NL

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

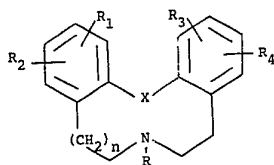
(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af dibenzoxazonin-, dibenzoxazecin- eller dibenzoxaazacykloundecanderivater eller de tilsvarende thia- eller azaderivater eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf**

(56) Fremdragne publikationer

2724-82

(57) Sammen drag:

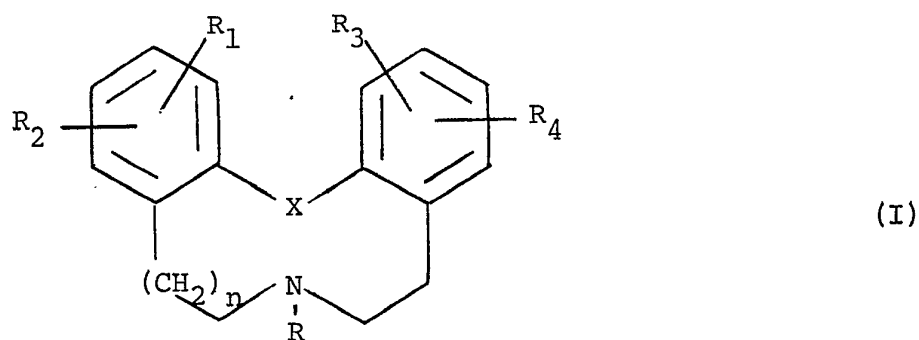
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte dibenz-oxa-
zonin-, dibenz-oxazecin- eller dibenz-oxaazacykloundecan-
derivater og tilsvarende thia- og azaderivater deraf af den
almene formel I:



(I)

eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller
nitrogenoxid deraf, hvori X betegner oxygen, svovl eller grup-
pen NR₅, R₅ er hydrogen eller alkyl (1-4 C), R₁, R₂, R₃ og
R₄ hvert betegner hydrogen, hydroxy, halogen, cyano, alkyl,
alkoxy, aralkoxy, alkylthio, methylenedioxy, CF₃, NO₂, NH₂,
hydroxyalkyl eller en acyloxygruppe, R betegner hydrogen, al-
kyl, alkenyl eller aralkyl, hydroxyalkyl eller acyloxyalkyl,
og n er tallet 0, 1 eller 2, som har værdifulde C.N.S.egenska-
ber.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte dibenz-oxazonin-, dibenz-oxazecin- eller dibenz-oxaazacykloundecanderivater eller de tilsvarende thia- eller azaderivater med den almene formel

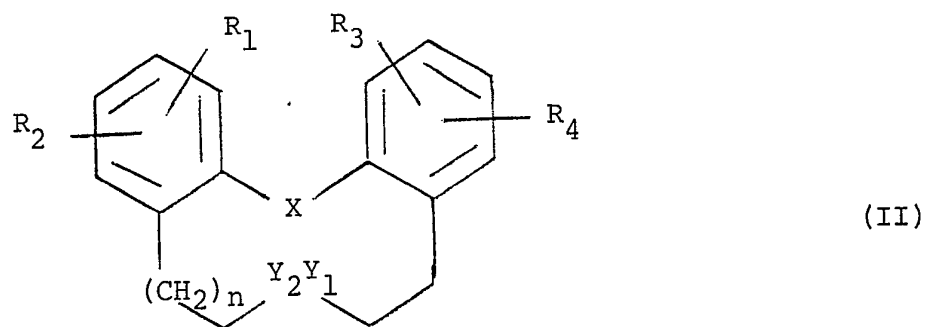


eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, hvori X betegner oxygen, svovl eller gruppen NCH_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 hver betegner hydrogen, hydroxy, halogen, alkyl(1-4C) eller alkoxy(1-4C), R betegner hydrogen, cyklopropylmethyl eller alkyl(1-4C) og n betegner tallet 0, 1 eller 2.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er værdifulde C.N.S. (centralnervesystem) aktive forbindelser, og de omhandlede forbindelser har specielt kraftige antipsykotiske egenskaber.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved at

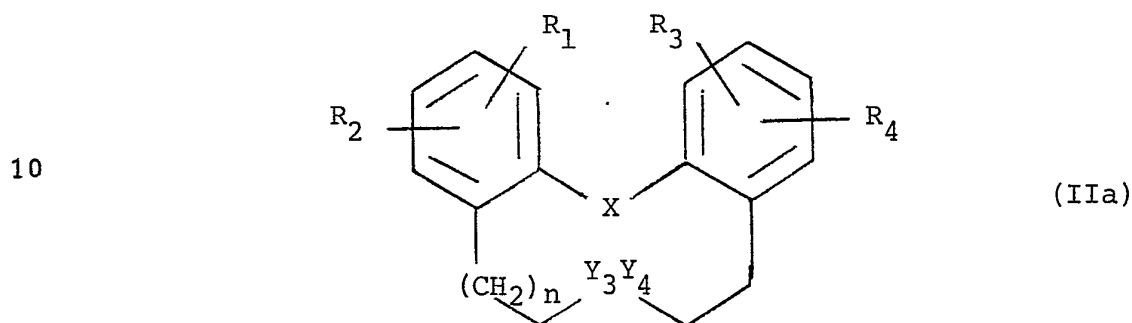
a) en forbindelse med formlen II:



hvor X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og n har de oven for anførte betydninger, og Y_1 og Y_2 begge betegner en "afgående" gruppe, ring-

sluttes med en forbindelse med formelen H_2NR_6 , hvor R_6 har den samme betydning, som er angivet oven for R , eller betegner en benzylgruppe, eller

5 b) en forbindelse med formelen IIa



15 hvori X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og n har de oven for angivne betydninger, og enten Y_3 eller Y_4 betegner en afgående gruppe, og det andet betegner gruppen $-NHR_6$, hvori R_6 har den oven for angivne betydning, ringsluttet,

20 hvorefter en således ved metode a) eller b) fremstillet forbindelse, hvori R er H , om ønsket alkyleres eller, hvori R_6 er benzyl, reduceres til den tilsvarende forbindelse, hvori R er hydrogen, og/eller om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.

25 Reduktionen finder sted på den måde, som almindeligvis anvendes til reduktion af et amid, fortrinsvis ved hjælp af et komplekst metalhydrid såsom lithiumaluminiumhydrid, eller med diboran eller med borhydrid i dimethylsulfid og tetrahydrofuran.

30 Forbindelserne af formlerne II og IIa, der blev anvendt som udgangsprodukter, fremstilles på en måde, som almindeligt anvendes til fremstillingen af sådanne forbindelser. For fuldstændighedens skyld skal der henvises til det sidst i nærværende beskrivelse indeholdte reaktionsskema med forklaring, hvor en række stadig anvendte fremstillingsmetoder er vist skematisk.

35

Efter at man har gennemført en af de førnævnte fremstillingsmetoder a) eller b) er det naturligvis muligt, som angivet i

kravet, at omdanne visse ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser til en anden sådan forbindelse.

5 Den usubstituerede (ved nitrogenatomet) amin i overensstemmelse med formlen I ($R = H$) kan således alkyleres på sædvanlig måde, f.eks. ved reaktion med et alkylhalogenid.

10 Indføringen af en methylgruppe i nitrogenatomet gennemføres fortrinsvis via en Eschweiler-Clarke reaktion (reaktion med formaldehyd og myresyre) eller via en reaktion med formaldehyd og natriumcyanoborhydrid i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. acetonitril.

15 Reduktion af en forbindelse, hvori R_6 er benzyl, til en forbindelse, hvori R er hydrogen, kan ske ved katalytisk hydrogenering.

20 Syreadditionssaltene af forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles på sædvanlig måde ved omsætning af den fri base I med en syre, såsom HCl, HBr eller HI, phosphorsyre, eddikesyre, maleinsyre, malonsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, ascorbinsyre eller salicylsyre.

25 Forbindelserne I kan administreres enten enteralt eller parenteralt. Blandet med egnede bærere kan de bringes i en form, der er velegnet til oral administration, såsom piller, tabletter og overtrukne tabletter. Til injektionsformål opløses, emulgeres eller suspenderes forbindelserne af formlen I i en væske, som er velegnet til injektion. Forbindelserne I kan yderligere tilberedes i form af en stikpille eller et sprøjtepræparat.

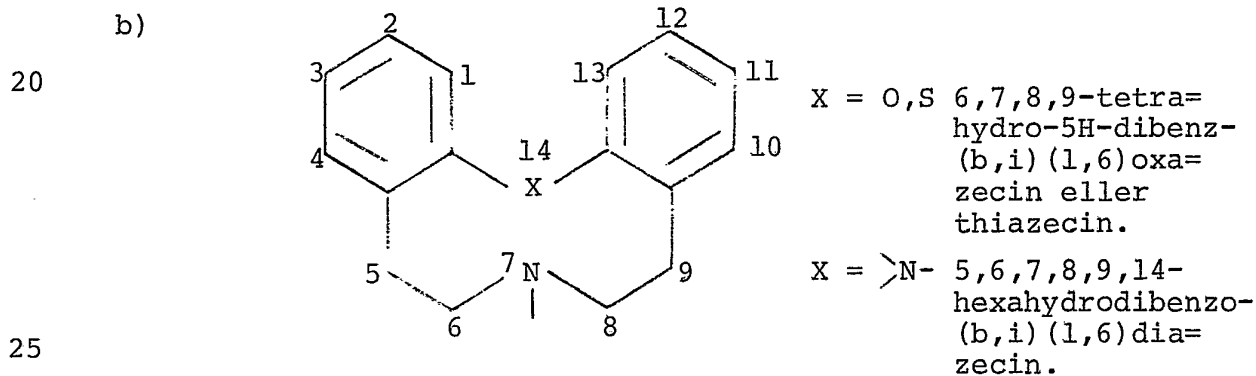
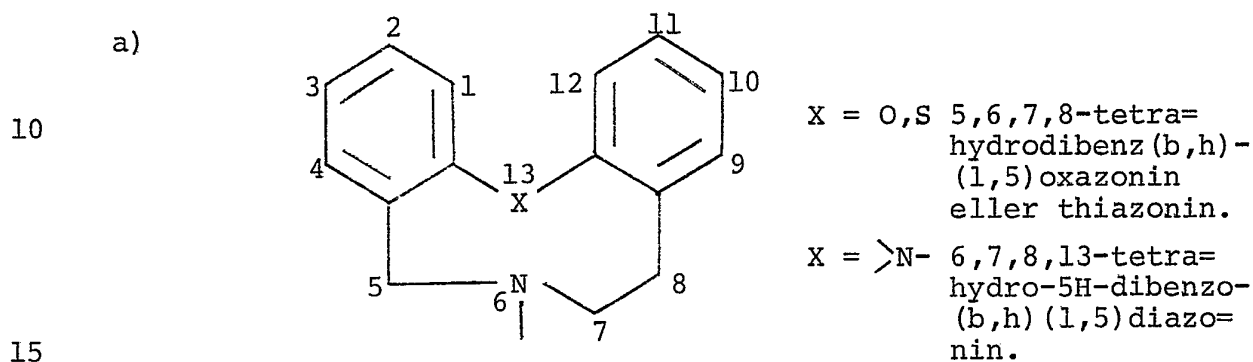
30

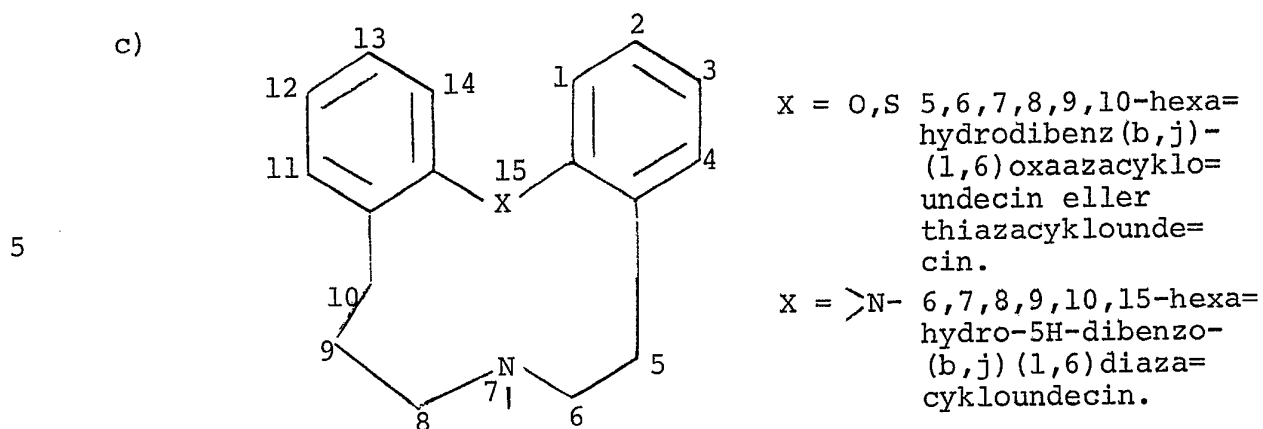
De foreliggende forbindelser anvendes fortrinsvis i en daglig dosis fra 0,01 mg indtil 10 mg per kg legemsvægt. Til human anvendelse anbefales en daglig dosis mellem 1 og 500 mg.

35 Ved definitionen af R , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 menes der med en alkylgruppe en mættet alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og tert. butyl.

Ved "halogen" skal der i forbindelse med definitionen af R_1 - R_4 forstås: Fluor, chlor, brom eller jod. Chlor foretrækkes.

5 I eksemplerne er der blevet anvendt følgende nummerering og nomenklatur:





- 10 Foretrukne forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er de forbindelser af formen I, hvori (det være sig i kombination eller ej)

X betegner oxygen,

n har værdien 1,

R betegner alkyl (1-4 C) og fortrinsvis methyl,

- 15 og enten begge phenylgrupper er usubstituerede eller en eller begge phenylgrupper er monosubstituerede.

EKSEMPEL 1.

A:

Fremstilling af 7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin

- 20 a) Under nitrogen blev en opløsning af 12 g 2,2'-oxybisbenzen= eddikesyre i 300 ml tør tetrahydrofuran (THF) under omrøring sat til en suspension af 12 g LiAlH_4 i 750 ml tør ether. Efter denne tilsætning blev blandingen tilbagesvalet i ca. 1 time, hvorpå der blev tildryppet 48 ml vand under afkøling af blandingen med is.

- 25 Det dannede hvide uorganiske bundfald blev derpå fjernet og vasket med THF.

Filtratet blev indampet til tørhed, hvilket gav en olieagtig rest.

Udbytte: 10,7 g.

- 30 Rf i toluen/ethylacetat (1:1) = 0,45 på SiO_2 .

b) En blanding af 5,5 g 2,2'-oxybisbenzenethanol fra a) og 100 ml 48% hydrogenbromid blev under kraftig omrøring i 4 timer opvarmet til 130°C. Efter afkøling af reaktionsblandingen blev den hældt i 500 ml vand, og den resulterende blanding blev ekstraheret med ether. Ether-ekstrakten blev vasket med vand, tørret og inddampet under vakuum. Resten blev derpå rensset over en silicagelsøjle.

Udbytte: 5,7 g (olie).
Rf i hexan/toluen (8:2) = 0,50 på SiO₂.

c) En blanding af 9,7 g 1,1'-oxybis(2-(β-bromethyl)benzen) fra b) og 13 ml benzylamin opløst i 970 ml tør xylene blev tilbagesvalet i 16 timer. Efter afkøling af blandingen blev der tilsat 1N NaOH, hvorpå det organiske lag blev skilt fra og derpå inddampet til tørhed. Resten blev rensset over en silicagelsøjle.

Udbytte: 6,25 g (olie).
Rf i methanol/acetone (9:1) = 0,75 på SiO₂.

B:
Fremstilling af 6,7,8,9-tetrahydro-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin

6,5 g 7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin blev opløst i 450 ml iseddikesyre. 1 g Pd/C (10%) blev sat til denne opløsning, hvorefter hydrogen blev ledet til reaktionsblandingen i 2 timer. Katalysatoren blev derpå fjernet og filtratet inddampet i vakuum. Resten blev opløst i fortyndet ammoniak og blandingen ekstraheret med ether. Ether-ekstrakten blev vasket, tørret og inddampet.

Udbytte 4,3 g (olie), smeltepunkt, HCl-salt, 246°C.
Rf i methanol/acetone (9:1) = 0,10 på SiO₂.

EKSEMPEL 2.

a) 6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin.

5 1 g 6,7,8,9-tetrahydro-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin blev blandet med 4 ml myresyre og 3,8 ml 37% formalin. Denne blanding blev opvarmet i 1 time til 100°C. Efter afkøling blev der tilsat 0,5 ml koncentreret saltsyre, og reaktionsblandingen blev indampet. Resten blev derpå opløst i fortyndet NaOH og blandingen ekstraheret med ether. Etherekstrakten blev vasket, tørret og indampet til tørhed.

10 Udbytte: 1,05 g (olie).

Rf i methanol/acetone (9:1) = 0,25 på SiO₂.

b) 6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin-(Z)-2-butendioat (1:1).

15 1,05 g 6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-dibenz(b,i)(1,6)-oxazecin blev opløst i 6 ml ethanol. En opløsning af 0,6 g maleinsyre og 3 ml ethanol blev sat til denne opløsning. De dannede krystaller blev fjernet og derpå vasket med ether.

Udbytte: 1,3 g, smeltepunkt 158°C.

20 EKSEMPEL 3.

På tilsvarende måde som beskrevet i eksemplerne 1 og 2 blev der fremstillet følgende forbindelser:

3-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin, HCl, smeltepunkt 156°C,

25 3-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin, smeltepunkt af maleatsalt 145°C,

6,7,8,9-tetrahydro-3,7-dimethyl-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin,
smeltepunkt af maleatsalt 165°C ,

6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-1,2-dimethoxy-5H-dibenz(b,i)(1,6)-
oxazecin,

5 5,6,7,8,9,14-hexahydro-7-benzyl-14-methyldibenzo(b,i)(1,6)-
diazecin, Rf i toluen/ethanol (8:2) = 0,38 på SiO_2 ,

6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-dibenzo(b,i)(1,6)thiazecin,
smeltepunkt af maleatsalt 176°C ,

10 5,6,7,8,9,10-hexahydro-7-methyldibenzo(b,j)(1,6)oxaazacyklo=
undecin, HCl, smeltepunkt 216°C ,

5,6,7,8,9,10-hexahydrodibenzo(b,j)(1,6)oxaazacykloundecin,
HCl, smeltepunkt 249°C ,

3-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-7-cyklopropylmethyl-5H-dibenz(b,i)-
(1,6)oxazecin, HCl, smeltepunkt $225 - 226^{\circ}\text{C}$,

3-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-dibenzo(b,i)(1,6)thi=
azecin, smeltepunkt af maleatsalt 182°C ,

2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-dibenz(b,i)(1,6)oxa=
zecin, Rf i toluen/ethanol (8:2) = 0,34 på SiO_2 ,

5,6,7,8-tetrahydro-6-methyldibenzo(b,h)(1,5)thiazonin, HCl,
smeltepunkt 245°C,

5 5,6,7,8-tetrahydro-6-methyl-dibenz(b,h)(1,5)oxazonin, HCl,
smeltepunkt 235°C,

6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-2H-dibenz(b,i)(1,6)oxazecin-
2-ol. HCl, smp. 218°C.

EKSEMPEL 4.

10 5,6,7,8-tetrahydro-6-methyldibenz(b,h)(1,5)oxazonin.

a) En blanding af 8,5 g 2-(2'-hydroxymethylphenoxy)benzen=
ethanol og 40 ml 48% hydrogenbromid blev opvarmet til
kogepunktet i 6 timer, idet der blev omrørt kraftigt.
Efter afkøling af blandingen blev den fortyndet med
15 200 ml vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten
blev vasket med vand, tørret over Na₂SO₄ og inddampet i
vakuum. Resten blev rensat over en silicagelsøjle.

Udbytte: 4,0 g (olie).

Rf i toluen = 0,85 på silicagel.

20 b) En opløsning af 100 ml 22% methylamin i ethanol blev
dryppet til en opløsning af 4 g 1-(2'-brommethylphenoxy)-
2-(β-bromethyl)benzen (fra a) ovenfor) i 30 ml dimethyl=
sulfoxid og 100 ml ethanol, 96%, medens der blev omrørt
kraftigt.

25 Blandingen blev derpå hældt i 500 ml vand og ekstraheret
med ether. Etherekstrakten blev tørret og inddampet i
vakuum til 20°C.

Udbytte: 2,5 g (olie).

Rf i methanol/acetone (9:1) = 0,3 på silicagel.

- 5 c) 2,5 g 2-(2'-(β -bromethyl)phenoxy)-N-methylbenzenmethanamin opnået fra b) blev opløst i en blanding af 50 ml THF og 100 ml ether og tilbagesvalet i 2 x 24 timer. Efter afkøling blev der inddampet, og den resulterende rest blev rensat over en silicagelsøjle.

Udbytte: 0,2 g (olie), smeltepunkt af HCl-salt 233 - 235°C.

- 10 Rf i methanol/acetone (9:1) = 0,6 på SiO₂.

EKSEMPEL 5.

5,6,7,8,9,10-hexahydro-7-methyldibenz(b,j) (1,6) oxaazacykloundecin.

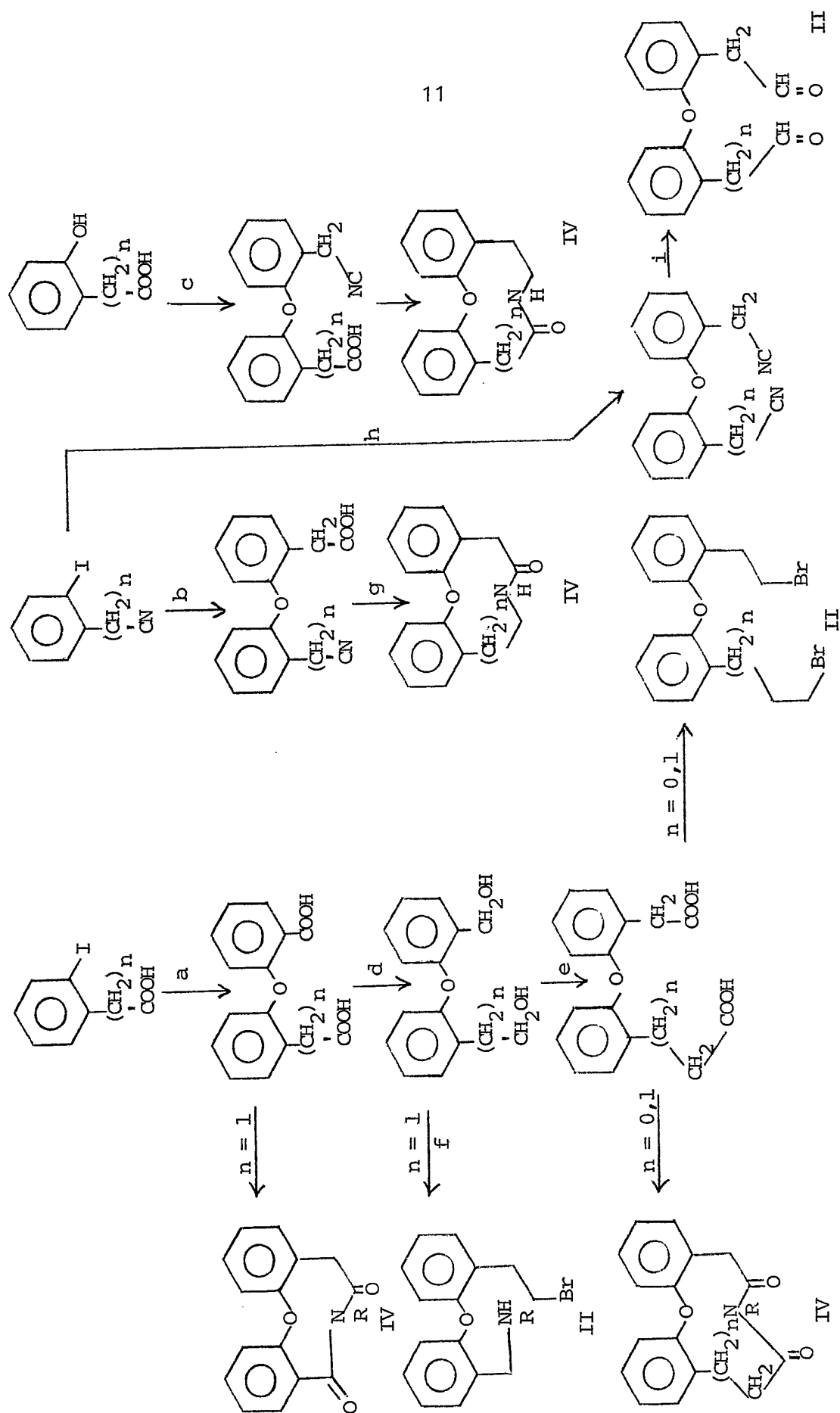
- 15 1,34 g (3,3 mmol) 1-(2'-(β -bromethyl)phenoxy)-2-(γ -brompropyl)-benzen i 20 ml EtOH og 20 ml tør DMSO blev indført i en ampul. 1 ml triethylamin og 0,64 g 16,3 vægt% methylamin i DMSO blev derpå tilsat. Ampullen blev lukket og derpå opvarmet i et oliebad til 80°C i 4 timer. Reaktionsblandingen blev derpå hældt i vand og ekstraheret med ether. Etherekstrakten blev 20 derpå vasket med fortyndet HCl. Derefter blev det vandige lag gjort alkalisk og igen ekstraheret med ether, hvorpå de opsamlende etherlag blev vasket med vand, tørret og inddampet.

Udbytte: 410 mg (olie).

Rf i methanol/acetone (9:1) = 0,25 på SiO₂.

- 25 Smeltepunkt af HCl-salt 215-216°C.

REAKTIONSSKEMA.



Tekst til reaktionsskemaet:

- a. Reaktion med salicylsyre.
- b. Reaktion med O-hydroxyphenyleddikesyre.
- c. Reaktion med O-jodphenylacetonitril.
- d. Reduktion med LiAlH_4 .
- e. Reaktion med HBr, efterfulgt af reaktion af bromidet med KCN, hvorefter nitrilet hydrolyseres.
- f. Reaktion med HBr, efterfulgt af reaktion af bromidet med 1 ækvivalent RNH_2 .
- g. Reduktion med hydrogen og Pd/C, efterfulgt af ringslutning.
- h. Reaktion med O-hydroxyphenylacetonitril.
- i. Reduktion med diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH).

Den antipsykotiske virkning af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er blandt andet blevet målt in vivo under anvendelse af den velkendte apomorphin-klatretest.

Apomorphin-klatretest.

Hanmus vejes og anbringes i bur. De har fri adgang til standard-foderpiller og drikkevand. De forskellige behandlinger fordeles tilfældigt på musene. Hvert forsøg består af 1 + n behandlingsgrupper,

1 kontrolgruppe af 20 mus, som får apomorphin og bærer,

n (sædvandligvis 4) forbindelsesgrupper på 10 mus, der får apomorphin og testforbindelse.

Musene mærkes, hvorefter testforbindelse og bærer gives subkutan.

Efter 30 minutters forløb gives 1,0 mg/kg apomorphin HCl subkutan, og musene anbringes enkeltvis i en ståltrådcylinder (diameter 12 cm, højde 14 cm). 10 min. efter behandlingen med apomorphin observeres klatreadfærden for hver mus, og observationen udtrykkes som et tal i overensstemmelse med følgende skala:

	<u>Observation</u>	<u>Tal</u>
	4 poter på jorden	0
	1 eller 2 poter holder fast i væggen	1
5	3 eller 4 poter holder fast i væggen	2

20 minutter efter behandlingen med apomorphin observeres klatreadfærden, og observationen udtrykkes igen ved tal.

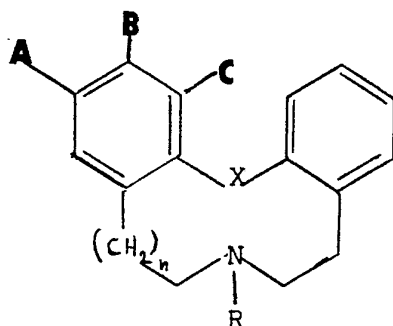
10 Sædvanligvis undersøges en testforbindelse subkutant ved 4 dosisstørrelser i et forsøg: 2,2, 4,6, 10 og 22 mg/kg.

For hver mus beregnes gennemsnitstallet for observationerne ved 10 og 20 minutter efter behandling med apomorphin.

15 For hver behandlingsgruppe bestemmes gennemsnitstallet per mus. Tallet for kontrolgruppen skal være mindst 1,0. Hvis dette ikke er tilfældet, skal forsøget udgå.

20 Testforbindelserne, som signifikant hæmmer klatreadfærden, der fremkaldes ved behandling med apomorphin (i doser, som ikke påvirker spontan motorisk aktivitet og/eller motorisk koordination) betragtes som havende dopaminantagonistaktivitet (jvf. anti-psykotiske egenskaber).

25 Forbindelser med en ED₅₀-værdi på under 15 mg/kg betragtes som havende relevant anti-psykotisk virkning. Forbindelser med en ED₅₀ på under 1 mg/kg er meget kraftigt virkende forbindelser.

Testresultater

Resultater af apo-
morphin-klatretest

ED₅₀ mg/kg subkutan

Nr.	X	R	n	A	B	C	
1	O	CH ₃	1	H	H	H	0,4
2	O	H	1	H	H	H	13
3	O	CH ₃	1	Cl	H	H	0,014
4	O	H	1	Cl	H	H	7,5
5	O	CH ₃	1	CH ₃	H	H	0,009
6	S	CH ₃	1	H	H	H	0,3
7	S	CH ₃	1	Cl	H	H	0,07
8	O	CH ₃	1	H	OCH ₃	H	0,3
9	O	CH ₃	1	H	OH	H	0,16
10	O	CH ₃	0	H	H	H	9

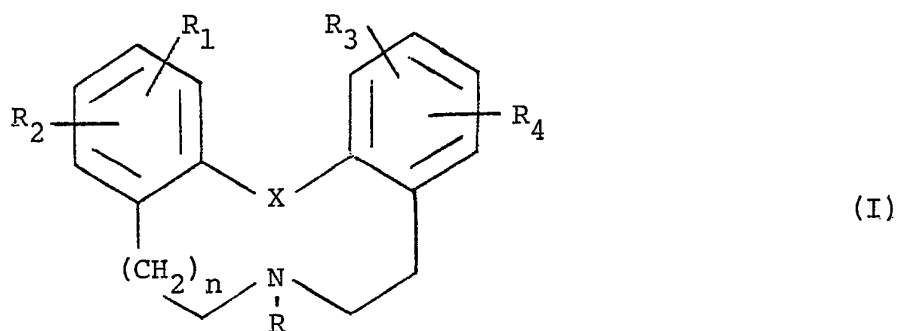
								Smp.
11	O	C ₂ H ₅	1	H	H	H	2,0	206*
12	O	C ₃ H ₇	1	H	H	H	8,0	228*
13	O	CH ₃	0	H	H	CH ₃	9,0	** 93-94

* HCl-salt

** Fri base

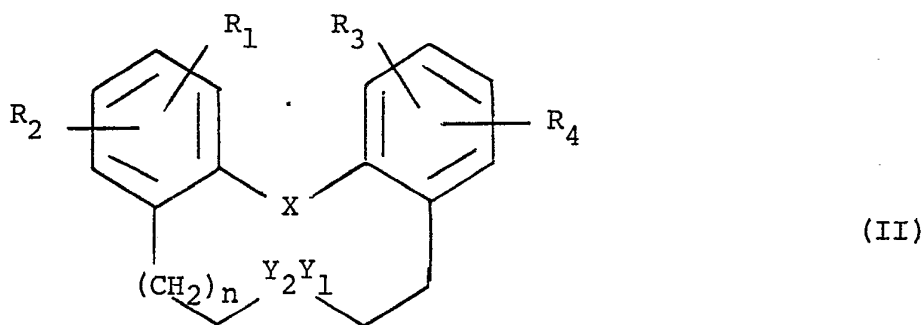
P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af dibenz-oxazonin-, di-
benz-oxazecin- eller dibenz-oxaazacykloundecanderivater eller
de tilsvarende thia- eller azaderivater med den almene formel



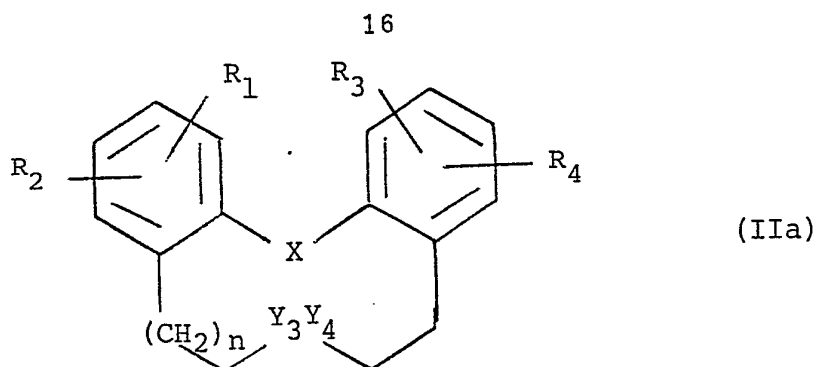
eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf,
hvor X betegner oxygen, svovl eller gruppen NCH₃, R₁, R₂,
R₃, R₄ hver betegner hydrogen, hydroxy, halogen, alkyl(1-4C)
eller alkoxy(1-4C), R betegner hydrogen, cyklopropylmethyl
eller alkyl(1-4C) og n betegner tallet 0, 1 eller 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at

a) en forbindelse med formlen II:



hvor X, R₁, R₂, R₃, R₄ og n har de oven for anførte betydning-
er, og Y₁ og Y₂ begge betegner en "afgående" gruppe, ring-
sluttes med en forbindelse med formlen H₂NR₆, hvor R₆ har den
samme betydning, som er angivet oven for for R, eller betegner
en benzylgruppe, eller

b) en forbindelse med formlen IIa



hvor X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og n har de oven for angivne betydninger, og enten Y_3 eller Y_4 betegner en afgående gruppe, og det andet betegner gruppen $-NHR_6$, hvor R_6 har den oven for angivne betydning, ringsluttet,

hvorefter en således ved metode a) eller b) fremstillet forbindelse, hvor R er H , om ønsket alkyleres eller, hvor R_6 er benzyl, reduceres til den tilsvarende forbindelse, hvor R er hydrogen, og/eller om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.