

370795

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5257 3700/KU/ML.

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C-01 <u>AGI</u>
SUBCLASE	<u>Δ</u> <u>K</u>

370795

23 AGO. 1968



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

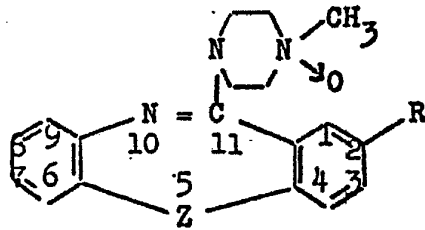
Procedimiento para la obtención de  
2-(substituido)-11-(4-metil-1-pipera  
cinil)-dibenz[b,f]-1,4-(tia)oxacepin-  
(4-óxido).

=====  
*Solicitante:* Dr. A. Wander AG., entidad suiza, residente en Berna,  
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con compues  
tos de fórmula I,

**POOR  
QUALITY**



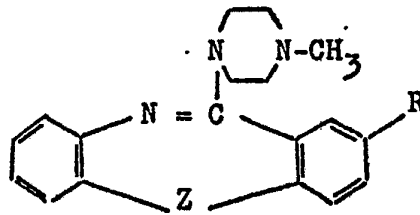
I

en donde Z significa oxígeno o azufre, y

R significa cloro, bromo, nitro o metilo,

y sales de adición de ácido de los mismos, así como con un procedimiento para su producción.

5. Un compuesto de fórmula I y una sal de adición de ácido del mismo pueden producirse de acuerdo con la invención tratando un compuesto de fórmula II,



II

en donde Z y R tienen los significados arriba indicados,

un con/agente de oxidación, y en caso necesario convirtiendo el compuesto

- 10 de fórmula I resultante en una sal de adición de ácido mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico adecuado.

- La oxidación se efectúa convenientemente disolviendo un compuesto de fórmula II en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y tratando la solución resultante con un agente de oxidación. La temperatura de la reacción convenientemente fluctúa entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la solución.
- 15

370795

- 3 -



500-5257

Se obtienen resultados favorables cuando se emplea peróxido de hidrógeno como agente de oxidación, por ejemplo una solución acuosa al 30 %, y un alcohol, especialmente metanol o etanol, acetona, acetato de etilo o anhídrido acético como disolvente. Sin embargo, la oxidación también puede efectuarse con otros agentes de oxidación, tal como ácido perbenzoico en benceno o cloroformo, ácido peracético en éter o anhídrido acético, ácido de Caro en agua, hipoclorito de calcio en dioxano/agua, o con hidroperóxidos orgánicos, especialmente hidroperóxido de butilo terc. en benceno, efectuándose la reacción en presencia de un catalizador de metal pesado, preferentemente pentóxido de vanadio.

Con el fin de tener la seguridad de que el átomo de azufre en la posición 5 de una dibenz[bf]-1,4-tiacepina de fórmula II, en donde Z significa azufre, no sea afectado en la reacción, la reacción se efectúa convenientemente en un medio no ácido y con substancialmente no más de un equivalente de agente de oxidación. En esta reacción también es preferible que el agente de oxidación mismo no sea ácido ni capaz de liberar un ácido bajo las condiciones de la reacción (por ejemplo una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno).

Una vez finalizada la reacción, puede descomponerse el agente de oxidación aún presente en la mezcla de la reacción, por ejemplo en el caso de peróxido de hidrógeno mediante tratamiento con polvo de paladio sobre carbón vegetal. Los compuestos de fórmula I pueden luego aislarse y purificarse en forma conocida. El compuesto resultante de fórmula I puede aislarse en forma de una sal de adición de ácido o puede a continuación convertirse en tal sal.

370795-4-



500-5257

23 AGO. 1969

Los compuestos de fórmula II, usados como materiales  
iniciales en el procedimiento, han sido descritos en las Memorias de  
Patente Británica Nos. 980,853 y 1,045,903, o en la Memoria de Patente  
Belga No. 712,114, o pueden producirse de acuerdo con los procedi-  
5 mientos allí descritos.

Entre los ejemplos de ácidos adecuados para la formación de  
sales de los compuestos de fórmula I se incluyen los ácidos orgánicos  
tal como ácido toluenosulfónico, malónico, succínico, málico, maleico  
o tartárico, y ácidos inorgánicos tal como los ácidos halohídricos,  
10 ácido sulfúrico, nítrico o fosfórico.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido,  
farmacéuticamente aceptables, poseen valiosas propiedades farmaco-  
dinámicas. Los compuestos exhiben particularmente un efecto favorable  
sobre el sistema nervioso central, especialmente un efecto neuro-  
15 léptico, exhibido por ejemplo por sus propiedades de reprimir la  
movilidad en ratones y ratas, acompañadas generalmente por efectos  
catalépticos y antagonistas de la apomorfina. El 2-cloro-11-  
(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido) es  
particularmente activo.

20 La eficacia de los compuestos de la invención es comparable  
con aquella de las aminas terciarias correspondientes (compuestos de  
fórmula II), pero se ha encontrado sorprendentemente que los N-óxidos  
de fórmula I son considerablemente menos tóxicos que las aminas  
terciarias. Así, como lo indica por ejemplo la aplicación oral del  
25 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido)

370795

- 5 -



500-5257

23 AGO. 1969

arriba mencionado en ratones, el compuesto es 10 veces menos tóxico que la 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepina correspondiente.

5 Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, está generalmente indicado como neurolépticos. Las dosificaciones diarias adecuadas fluctúan entre 20 y 200 mg.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden usarse por sí mismos como medicamentos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicación oral, por ejemplo en forma de tabletas o grageas, o para aplicación parentérica, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

370795 - 6 -



23 JUN 1969

500-5257

EJEMPLO 1: 2-Cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-  
dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido).

4,3 cc de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al  
30 % se añaden a una solución de 6,6 g de 2-cloro-11-(4-metil-1-  
5 piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepina (P.F. 109-110°) en 40 cc de  
etanol al 95 % a 10-15°, mientras se agita y se enfría con hielo/agua.  
La mezcla se deja reposar a continuación a temperatura ambiente durante  
62 horas, y luego se agita durante 2 horas más. El exceso de peróxido  
de hidrógeno se descompone mediante agitación a temperatura ambiente  
10 con 0,4 g de paladio al 5 %/polvo de carbón vegetal durante 1 hora, y  
calentando seguidamente sobre un baño de vapor durante 15 minutos.  
Después de separar el catalizador mediante filtración y de lavar con  
alcohol, se le añaden 60 cc de agua al filtrado y éste se concentra en  
vacío hasta aprox. 40 cc. El residuo se divide entre éter y agua, y  
15 la fase acuosa se evapora hasta sequedad. El residuo se clarifica en  
solución de acetona con carbón vegetal y se recristaliza de acetona/  
éter, con lo cual se obtiene monohidrato de 2-cloro-11-(4-metil-1-  
piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido) con un P.F. de  
166-168°.

20 EJEMPLO 2: 2-Nitro-11-(4-metil-1-piperacínil)-  
dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido).

8,6 cc de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al  
30 % se añaden a una solución de 6,8 g de 2-nitro-11-(4-metil-1-  
piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepina (P.F. 192-193°) en 75 cc de  
25 etanol al 95 % a 10-15°, mientras se agita y se enfría con hielo/agua

370795

- 7 -



500-5257

23 AGO. 1969

y la solución se calienta a continuación hasta 60° durante 1 hora. La mezcla de la reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 8 horas más, luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 62 horas y se agita nuevamente durante 2 horas. El exceso de peróxido de hidrógeno se descompone mediante agitación con 0,8 g de paladio al 5 %/polvo de carbón vegetal a temperatura ambiente durante 1 hora, y calentando a continuación sobre un baño de vapor durante 15 minutos. Después de separar el catalizador por filtración y de lavar con alcohol, se le añaden 60 cc de agua al filtrado, éste se concentra en vacío hasta aprox. 40 cc, se clarifica con carbón vegetal y a continuación se filtra. El residuo obtenido después de la evaporación completa del filtrado se cristaliza de metanol/éter, con lo cual se obtiene dihidrato de 2-nitro-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido) con un P.F. de 165-170°.

15 EJEMPLO 3: 2-Bromo-11-(4-metil-1-piperacínil)-  
dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido).

1,75 cc de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % se añaden a una solución de 2,98 g de 2-bromo-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepina (P.F. 95-99°) en 16 cc de etanol al 95 % a 10-15°, mientras se agita y se enfría con hielo/agua. La mezcla de la reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 10 horas más, luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 65 horas y luego se agita durante 2 horas más. El exceso de peróxido de hidrógeno se descompone mediante agitación con 0,2 g de paladio al 5 %/polvo de carbón vegetal, a temperatura ambiente durante

370795

- 8 -

23 A60.1969

500-5257

1 hora, y calentando a continuación sobre un baño de vapor durante  
15 minutos. Después de separar el catalizador por filtración y de  
lavar con alcohol, se le añaden 30 cc de agua al filtrado y éste se  
concentra en vacío hasta aprox. 20 cc. El residuo se divide a con-  
5 tinuación entre éter y agua, y la fase acuosa se evapora hasta  
sequedad. El residuo se cristaliza de acetona/éter, con lo cual se  
obtiene 2-bromo-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-oxacepín-  
(4-óxido) con un P.F. doble de 169-175°/221-225°.

10 EJEMPLO 4: 2-Cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-  
dibenz[b,f]-1,4-tiacepín-(4-óxido).

6,88 g de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-  
1,4-tiacepina (P.F. 117-120°) y 2,2 cc de una solución acuosa de  
peróxido de hidrógeno al 30 % en 30 cc de etanol al 95 % se calien-  
tan hasta ebullición al reflujo durante 3 horas y media. Después de  
15 enfriar la mezcla de la reacción se agita con 0,3 g de paladio al  
5 %/polvo de carbón vegetal durante 15 minutos, y seguidamente se  
hierve durante 15 minutos. Después de separar el catalizador mediante  
filtración y de lavar con metanol, se le añaden 50 cc de agua al  
filtrado y éste se concentra en un vacío hasta que se obtiene un  
20 jarabe viscoso. Este se divide entre éter y agua, con lo cual se pro-  
duce una cristalización voluminosa. Los cristales se separan y se  
lavan con éter y agua. El 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-  
dibenz[b,f]-1,4-tiacepín-(4-óxido) se obtiene en forma de prismas  
incoloros que se descomponen lentamente a partir de los 235° y  
25 rápidamente a 245-248°.

370795<sup>-9-</sup>



500-5257

EJEMPLO 5: 2-Metil-11-(4-metil-1-piperacínil)-  
dibenz[b,f]-1,4-tiacepin-(4-óxido).

5,7 g de 2-metil-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-  
1,4-tiacepina (P.F. 99-107°) se calientan hasta ebullición al reflujo  
5 con 1,95 cc de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 %  
en 27 cc de etanol al 95 % durante 3 horas y media. Después de en-  
friar, la mezcla de la reacción se agita con 0,3 g de paladio al 5 %/  
polvo de carbón vegetal durante 15 minutos, y a continuación se  
hierve durante 15 minutos. Después de separar el catalizador por  
10 filtración y de lavar con metanol, se le añaden 50 cc de agua al  
filtrado y éste se concentra por evaporación en vacío. El residuo de  
la evaporación se divide entre éter y agua mediante sacudimiento  
sistemático, y las fases acuosas se evaporan hasta sequedad. El re-  
siduo se cristaliza de acetona/éter/éter de petróleo (1:1:1), con lo  
15 cual se obtiene dihidrato de 2-metil-11-(4-metil-1-piperacínil)-  
dibenz[b,f]-1,4-tiacepin-(4-óxido) en forma de finas agujas con un  
P.F. de 183-186°.

EJEMPLO 6: Descripción de una composición para tabletas.

	Monohidrato de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-	
20	dibenz[b,f]-1,4-oxacepin-(4-óxido) . . . . .	40 mg
	Lactosa . . . . .	140 mg
	Almidón de maíz . . . . .	10 mg
	Talco . . . . .	9,5 mg
	Gelatina . . . . .	0,5 mg
25	Estearato de magnesio . . . . .	0,2 mg

La tableta está convenientemente provista de una ranura de partición.

370795

- 10 -

NOTA

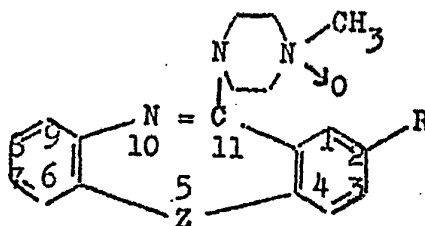
23 AGO. 1969



- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se ha ce constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números 12.731/68 de 23 de Agosto de 1968, 16.388/68 de 4 de Noviembre de 1968, 1.042/69 de 24 de Enero de 1969 y 6.772/69 de 2 de Mayo de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, sien do lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en Es paña sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(SUBSTI TUIDO)-11-(4-METIL-1-PIPERACINIL)-DIBENZ/b,f7-1,4-(TIA)OXA CEPIN-(4-OXIDO); caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para la obtención de 2-(substi tuido)-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz/b,f7-1,4-(tia)oxa cepin-(4-óxido) de fórmula I,

20.



I

25.

- en donde Z significa oxígeno o azufre, y R significa cloro, bromo, nitro o metilo, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula II,

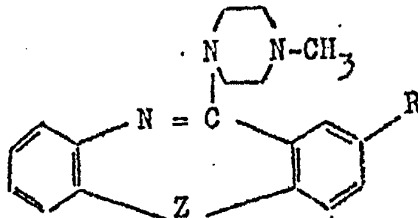
30.

370795



23-Ago. 1969

5.



II

- en donde Z y R tienen los significados arriba indicados, con un agente de oxidación.
10.           2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca racterizado porque el agente de oxidación es peróxido de hidrógeno.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca racterizado porque el agente de oxidación se selecciona de los siguientes: ácido perbenzoico en benceno o cloroformo, ácido peracético en éter o anhídrido acético, áci do de Caro en agua, hipoclorito de calcio en dioxano/agua, e hidroperóxido de butilo terc. en benceno, efectuándose la reacción en presencia de un catalizador de metal pesa do.
15.           4.- Procedimiento según la reivindicación 3, ca racterizado porque el catalizador de metal pesado es pen tóxido de vanadio.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca racterizado porque la oxidación del compuesto de fórmula II, en donde Z significa azufre, y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, se efectúa en un medio no ácido y con substancialmente no más de un equivalente de agente de oxidación.
20.           6.- Procedimiento para la obtención de 2-(substi
- 25.
- 30.

370795<sup>12</sup>

23 AGO. 1969



tuido)-11-(4-metil-1-piperacínil)-dibenz[b,f]-1,4-(tia)-  
oxacepin-(4-óxido); tal y como queda sustancialmente des-  
crito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de doce hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid,

Dr. A. Wander AG.

23 AGO. 1969

J. GOMEZ ACEDO Y MODESTO  
p. p. Firmado A. GARCIA GONZALEZ