

Case E-2728+B



360.859

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TIAZEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

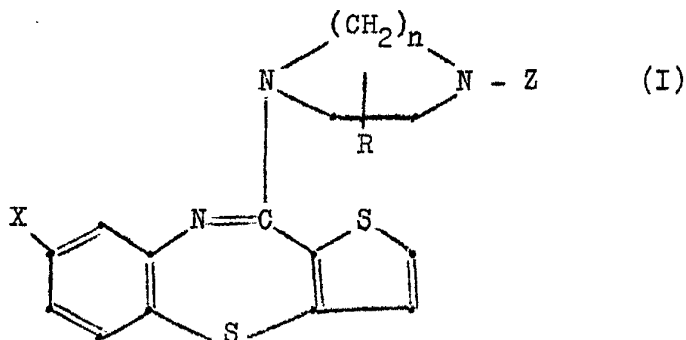
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiazepina.

Los derivados de tiazepina de la fórmula general I

5.



10.

POOR
QUALITY



en la que

n significa 2 ó 3

R significa hidrógeno o el grupo metílico,

X significa hidrógeno o cloro y

5. Z significa un grupo alquílico inferior,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, no eran conocidos hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, tales compuestos, en especial 10-(4-metil-1-piperazinil)-tieno [3,2-b] [1,5] benzotiazepina así como sus sales poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Actúan en la administración peroral, rectal o paréntérica amortiguando el sistema central, por ejemplo disminuyen la motilidad, actúan anticonvulsiva y antieméticamente. Los nuevos compuestos potencian asimismo la acción de narcóticos y antagonizan los compuestos que excitan el sistema central, ^{como} /por ejemplo anfetamina. Además antagonizan la acción de la adrenalina, acetilcolina, serotonina e histamina. Estas cualidades de acción se comprenden mediante ensayos standard seleccionados [véase Theobald et.al., Arch.int. Pharmacodyn, 148, 560 (1964)].
10. 15. 20.

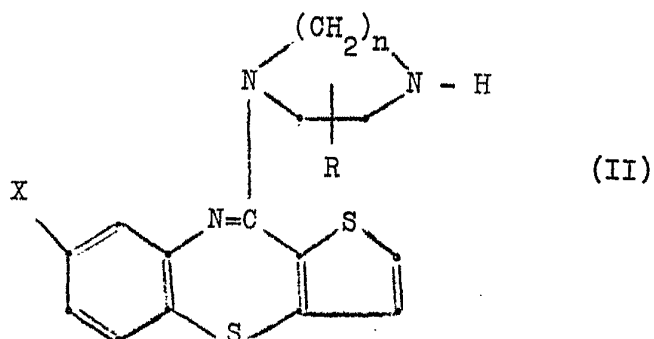
En los compuestos de la fórmula general I, R puede tomar la posición 2 ó 3 en el anillo de piperazina o en anillo de hexahidro-1H-1,4-diazepina. Como radicales alquílicos inferiores, Z puede significar por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o el grupo butílico secundario.

25.



Los compuestos de la fórmula general I se preparan según la invención al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II,

5.



10.

en la que

X tiene la significación indicada bajo la fórmula I con un oxocompuesto alifático inferior, saturado y a continuación o en la misma fase de trabajo se reduce el producto reaccional y en caso deseado un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

Los oxocompuestos saturados, alifáticos utilizados para la reacción de acuerdo con la invención, son por ejemplo formaldehído, acetoaldehído, propionaldehído, butiraldehído, isobutiraldehído, acetona o butanona. Se

20.



- calientan junto con un compuesto de la fórmula general II en un disolvente apropiado, por ejemplo en un alcohol inferior y a continuación se reduce la mezcla reactiva con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble sulfurado sobre un soporte apropiado. Como catalizador puede utilizarse por ejemplo paladio sulfurado o platino sobre carbono y como disolvente metanol o etanol. En lugar de hidrógeno en presencia de un catalizador pueden utilizarse asimismo otros agentes de reducción, por ejemplo ácido fórmico, para la alquilación reductiva. Según esta
5. variante del procedimiento se calienta los compuestos citados de la fórmula general I con ácido fórmico y un aldehído alifático inferior, de preferencia sin disolvente.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula general II necesarios como materias de partida, son preparables por ejemplo mediante reacción de derivados 10-halógeno- o 10-alcoxi-
15. -tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepínicos con derivados de piperacina o bien hexahidro-1H-1,4-diazepina. Además también se pueden obtener mediante hidrólisis a partir de derivados 4-
20. -(tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepin)-piperacina o -hexahidro-1H-1,4-diazepina, que llevan junto al átomo de nitrógeno correspondiente en el anillo de piperacina o bien diazepina un radical acílico o un radical de un derivado monofuncional del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico.



Los compuestos obtenidos de la fórmula general I según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación y en caso deseado, en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia se elige para la reacción, un disolvente orgánico, en el que la sal originada es difícilmente soluble con el fin de que pueda separarse mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol, acetona, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables o no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido má-



lico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

5.

Las nuevas materias activas se administran por ejemplo peroral o parentéricamente, como se cita más adelante. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente se encuentran para animales

10. de sangre caliente según ensayo de aplicación entre 0,5 y 10 mg/kg.

Las formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1 y 90% de un compuesto de la fórmula general

15.

I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente, Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además

20.

polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de grageas.

25.

Estas últimas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo to-



davía goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o en una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para de-

5. terminar dosis de materia activa diferentes.

Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas contienen la materia activa de

10. preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como almidón de maiz y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido acórbico. En las cápsulas blandas la materia activa está
15. disuelta o suspendida de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde puede adicionarse asimismo estabilizadores.

Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo

20. supositorios, que constan de una combinación de una materia activa o de una de sus sales apropiadas con una base grasa, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o de una de sus sales apropiadas con polietilenglicoles.

25. Las ampollas secas para administración parentéri-



- ca contienen de preferencia una sal acuosoluble de una materia activa, eventualmente junto con agentes de estabilización y sustancias tampón apropiadas, así como materias de relleno, que son solubles en los disolventes a utilizar y son apropiados para isotonización de la solución a preparar.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular contienen de preferencia una sal acuosoluble de una materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%; eventualmente junto con agentes de estabilización de sustancias tampón apropiadas en solución acuosa.

Las siguientes recetas aclaran más de cerca la preparación de tabletas y grageas:

15. a) 250 gramos de diclorhidrato de 10-(4-metil-1-piperacínil)-tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepina se mezclan con 175,80 gramos de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que eventualmente puede estar provista con hendeduras de partición para afinar la dosificación.



- b) Para la preparación de supositorios se elabora a partir de 10,0 gramos de 10-(4-metil-1-piperazinil)-tieno [3,2-b][1,5] benzotiazepina y 163,5 gramos de Adeps solidus, una masa de supositorios y se vierte con ella 100 supositorios con 100 mg de contenido de materia activa cada uno.
- 5.

- c) Ampollas secas pueden prepararse como sigue:
25 gramos de diclorhidrato de 10-(4-metil-1-piperazinil)-tieno [3,2-b][1,5] benzotiazepina esteril y exento de fibras se mezclan con 12 gramos de cloruro sódico esteril y exento de fibras bajo condiciones asépticas. Cada 37 mg de la mezcla se utiliza impidiendo la contaminación microbica para llenar 1.000 frascos de inyección esteriles, que se cierran con tapón y corona esteriles.
- 10.

- Para la preparación de una solución inyectable se lanzan 2 cc de agua destilada esteril con 25 mg de materia activa en un frasco de inyección y se sacude hasta la solución de la substancia.
- 15.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 20.



EJEMPLO 1

- 500 mg (1,66 milimoles) de 10-(1-piperazinil)-tieno [3,2-b][1,5]benzotiazepina y 1 cc (11 milimoles) de solución acuosa concentrada de formaldehído se disuelven en
5. 40 cc de etanol. Esta solución se hidrogena con hidrogeno durante 5 horas a 20° y bajo presión normal en presencia de carbón paladiado al 5%. A continuación se filtra del catalizador, se lava con etanol y lo filtrado se concentra en vacio. El residuo oleoso se fija en benceno, la
10. solución bencénica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacio. El residuo recristaliza en benceno-éter de petróleo. La 10-(4-metil-1-piperazinil)-tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepina pura, obtenida funde a 138-140°.

15. EJEMPLO 2

Este compuesto puede prepararse asimismo de la forma siguiente:

- 3,0 gramos (0,05 mol) de ácido fórmico al 90% se trata bajo refrigeración y en forma de porciones con 3,0
20. gramos (0,01 mol) de 10-[1-piperacinil] tieno-[3,2-b][1,5] benzotiazepina y se adiciona 1,2 gramos de formaldehído. La mezcla reaccional se mantiene durante 5 horas a



100-110², luego se enfría, se adiciona 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta una vez más al baño maría.

- La mezcla reaccional se concentra hasta sequedad en el evaporador rotativo, el residuo se trata con 50 cc de agua y tras ligero calentado se filtra de las partículas no disueltas. Lo filtrado acuoso se regula alcalinamente con lejía de sosa 2 n y se extrae con cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se seca sobre sulfato magnésico, se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo cristaliza en éter-pentano, punto de fusión 140-141².
- 5.
- 10.

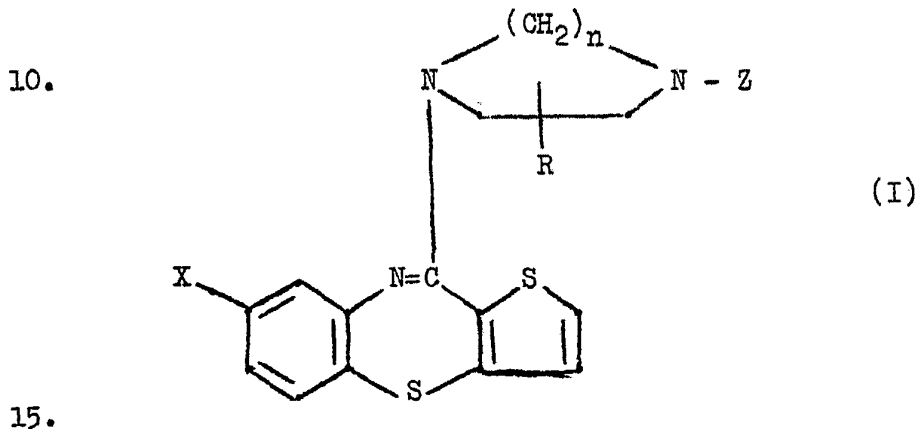
El producto es idéntico con la 10-[4-metil-1-piperazínil] tieno-[3,2-b][1,5]benzotiazepina.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas, núms. 16874/67 del 30.11.67 y 18372/67 del 29.12.67, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiazepina de la fórmula general



en la que

n significa 2 ó 3,

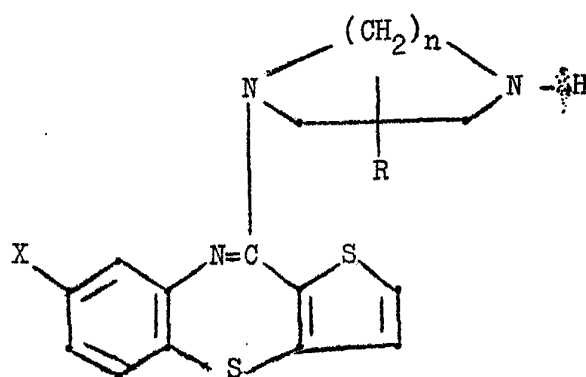
R significa hidrógeno o el grupo metílico,

X significa hidrógeno o cloro y



Z significa un grupo alquílico inferior, así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

n, R y X tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

se hace reaccionar con un oxocompuesto alifático inferior, saturado y el producto reaccional se reduce a continuación o en la misma fase de trabajo, y en caso deseado, un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 29 de Noviembre de 1968

p.a.

ROQUE SANZ HERRERO

R. E.

ROQUE SANZ HERRERO