

Case E-2728+c



360860

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).

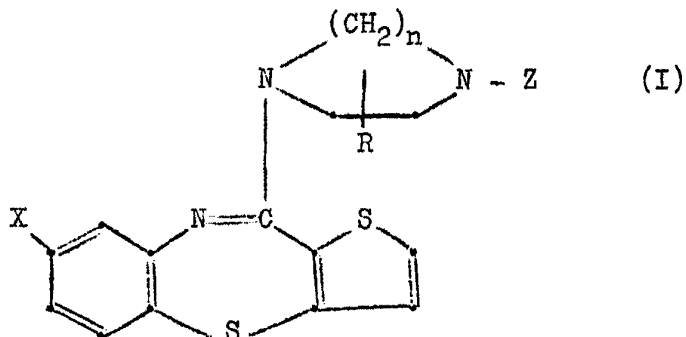
= . =

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 hidroxialquílico 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 4-(tieno[3,2-b][1,5] benzotiazepin-10-il)-

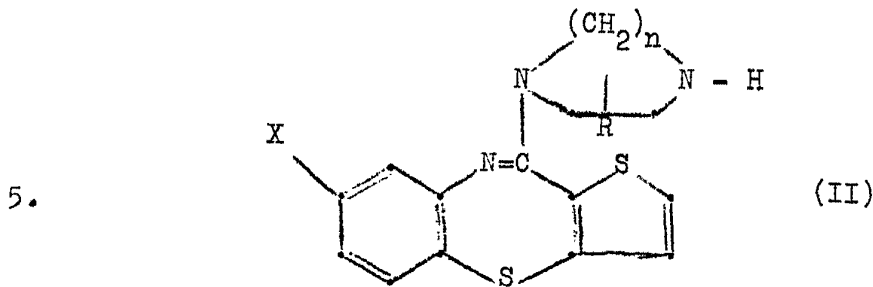
10. piperazin-1-etanol así como sus sales poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Actúan en la administración peroral, rectal o parentérica amortiguando el sistema central, por ejemplo disminuyen la motilidad, actúan anticonvulsiva y antieméticamente. Los nuevos compuestos potencian asimismo la acción de narcóticos y antagonizan los compuestos que excitan el sistema central, como por ejemplo amfetamina. Además se antagonizan la acción de la adrenalina, acetilcolina, serotina e histamina. Estas cualidades de acción se comprenden mediante ensayos standard seleccionados [véase Theobald et.al., Arch.int. Pharmacodyn. 148, 560 (1964)].

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 hidroxialquílicos inferiores, Z puede significar por ejemplo el grupo 2-hidroxi-etílico o 3-hidroxi-propílico.

25. Los compuestos de la fórmula general se preparan según la invención al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



general II



en la que

n, R y X tienen la significación indicada bajo la fórmula I con un óxido alquilénico 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.

10.

Para la reacción según la invención se calienta un compuesto de la fórmula general II de preferencia en un disolvente apropiado, por ejemplo en un alcohol inferior, con un óxido alquilénico, como por ejemplo óxido etilénico u óxido trietilénico.

15.

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-tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepínicos con derivados de piperacina o bien de hexahidro-1H-1,4-diazepina. Además pueden también obtenerse hidrólisis a partir de derivados de 4-(tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepin)-piperacina o hexahidro-1H-1,4-diazepina, que llevan al átomo de nitrógeno correspondiente en el anillo de piperacina o bien de diazepina un radical acílico o un radical de un derivado monofuncional del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico.

20.

25.



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

5. 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.
- 10.

- Para la utilización como medicamentos pueden
15. 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
 20. 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
 25. 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 de sangre caliente según ensayo de aplicación entre 0,5 y 10 mg/kg.

10.

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 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.

20.

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

25.



avía 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 maíz 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 isotonicación de la solución a preparar.
- 5.

- 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 apropiados en solución acuosa.
- 10.

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

15. a) Se prepara un granulado a partir de 250 gramos de diclorhidrato de 4-(tiano[3,2-b][1,5] benzotiazepin-10-il)-piperacin-1-etanol, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que tras el secado se mezcla con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estas se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábica, 0,22 gramos de colorante
- 20.
- 25.



y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se seca. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

- b) Para la preparación de supositorios se elabora a partir de 10,0 gramos de 10-(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:
10. 25 gramos de diclorhidrato de 4-(tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepin-10-il)-piperazin-1-etanol 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,
15. que se cierran con tapón y corona esteriles.

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
20. solución de la substancia.

El ejemplo siguiente aclara en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO

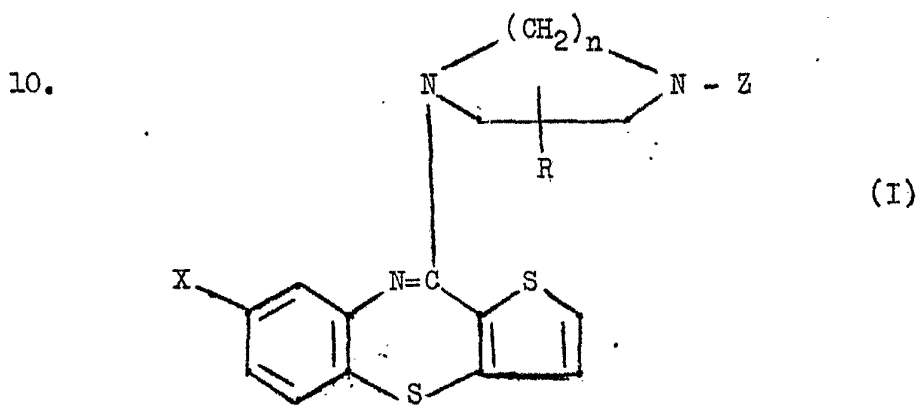
- 9,0 gramos (0,2 mol) de óxido etilénico se hace pasar bajo agitación por una solución de 30,0 gramos (0,1 mol) de 10-(piperacínil)-tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepina en 120 cc de etanol. La mezcla reaccional se agita durante 6 horas a 20°, se calienta en el término de 30 minutos a la temperatura de ebullición y se hierve a reflujo durante 4 horas. Luego se enfría y se concentra en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de elución con el agente de elución benceno-acetona-trietilamina (75:25:2) en una columna de gel silíceo (Merck 0,05 - 0,2 mm). El agente de elución se concentra, el residuo se fija en acetona y se transforma con ácido clorhídrico etérico en el diclorhidrato, que recristaliza en etanol al 80% éster etílico del ácido acético. El 4-(tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepin-10-il)-piperacín-1-etanol obtenido funde a 243-245°.



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,

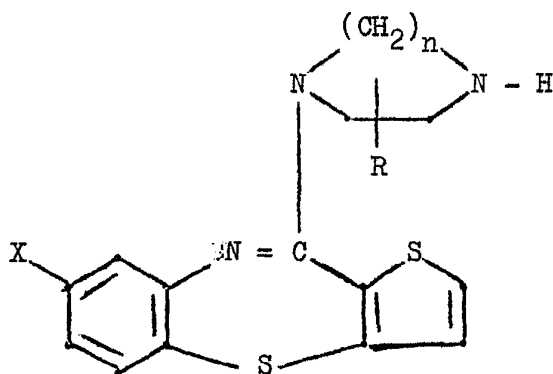
R significa hidrógeno o el grupo metílico,

X significa hidrógeno o cloro y



Z significa un grupo hidroxialquílico inferior, así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u 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 óxido alquilénico y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

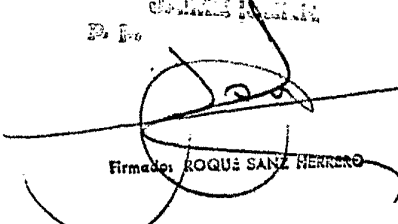


2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 de Noviembre de 1968

p.a.

DEPARTAMENTO DE PATENTES
D. P.

Firmado: ROGUE SANZ HERRERO