

Case E-2728⁺D

360861



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).

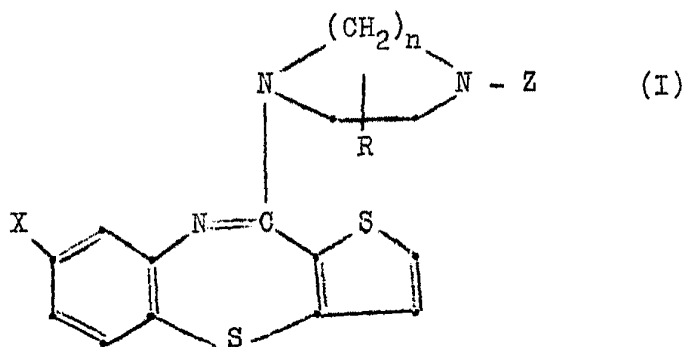
= . =

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 o hidroxialquílico inferior o un grupo alcanoiloxialquílico de 3-9 átomos de carbono o el grupo ciclopropílico,

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

10. Como ahora se ha encontrado, tales compuestos, en especial 10-(4-metil-1-piperazinil)-tieno[3,2-b][1,5] benzotiazepina y 4-(tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepin-10-il)-piperazin-1-etanol así como sus sales poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Actúan en la administración

15. 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 amfetamina.

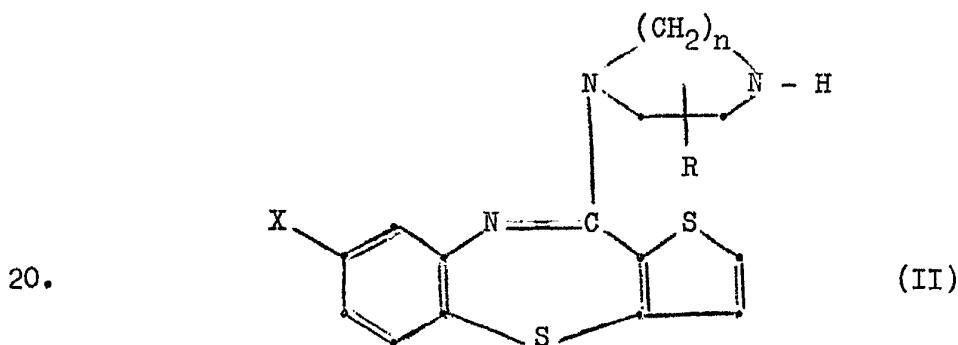
20. Además antagonizan la acción de la adrenalina, acetilcolina, serotonina e histamina. Estas cualidades de acción se comprenden mediante ensayos standard seleccionado [véase Theobald et.al., Arch.int. Pharmacodyn. 148, 560 (1964)].

25. 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 alquí-
licos inferiores, Z puede significar por ejemplo el grupo
metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, iso-
butílico o el grupo butílico secundario. Además Z como gru-
5. po hidroxialquílico puede ser por ejemplo, el grupo 2-hidroxi-
etílico, 3-hidroxi-propílico o 2-metil-3-hidroxi-propílico,
y como grupo alcanoiloxialquílico, por ejemplo el grupo
2-acetoxi-etílico, 2-propioniloxi-etílico, 2-butililoxi-
-etílico, 2-valeriloxi-etílico, 2-hexanoiloxi-etílico,
10. 2-heptanoiloxi-etílico, 3-acetoxi-propílico, 2-metil-3-
acetoxi-propílico, 3-propioniloxi-propílico o 2-metil-3-
propioniloxi-propílico.

- Los compuestos de la fórmula general I se prepa-
ran según la invención al hacer reaccionar un compuesto de
15. la fórmula general II,





en la que

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

5. con un éster reactivo de un alcohol, un monoéster reactivo de un alcandiol o un éster reactivo de un alcanoiloxi-alcohol con 3-9 átomos de carbono, 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. Según el procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar compuestos de la fórmula general II con un éster apto para reacción de un alcohol inferior, de preferencia en un disolvente en presencia de un agente ligador de ácido. Como ésteres aptos para reacción de alcoholes inferiores pueden utilizarse, por ejemplo, cloruros o bromuros, además ésteres de ácido sulfónico, como éster metílico o éster etílico de ácido orto o para-toluensulfónico, o ésteres de ácido sulfúrico, como por ejemplo el sulfato dimetílico o el sulfato dietílico. Como agentes ligadores de ácidos son apropiados los carbonatos de metal alcalino, como por ejemplo carbonato potásico, o hidróxidos de metal alcalino, como por ejemplo piridina sódica, o bases orgánicas terciarias, como por ejemplo piridina.
15. Disolventes apropiados son aquellos disolventes,
20. que son inertes bajo las condiciones reaccionales, por
- 25.



ejemplo hidrocarburos, como benceno o tolueno, además alcoholes, como por ejemplo metanol o etanol.

- Para la introducción del grupo hidroxialquílico se calienta, compuestos de la fórmula general I, según el
5. procedimiento de acuerdo con la invención, de preferencia en un disolvente con un monoéster apto para reacción de un alcandiol inferior. Monoésteres de alcandioles apropiados son por ejemplo los haluros, como 2-bromo-etanol o 3-bromo-propanol o los cloruros correspondientes. Como disolvente
10. se utiliza de preferencia un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol. En la condensación de un mol de un monoéster apto para reacción de un alcandiol inferior con un mol del derivado de piperacina o de hexahidro-1H-1,4-diazepina citado se desdobra un mol de ácido. Aunque este ácido se
15. halle en el producto reaccional dibásico, sin que se suprima la reacción básica de la mezcla, es ventajoso adicionar un agente ligador de ácido, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, como carbonato sódico o potásico.

- Además se obtiene según el procedimiento de
20. acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general I, cuyo radical Z es un grupo alcanoiloxialquílico de 3-9 átomos de carbono, al hacer reaccionar compuestos de la fórmula general II con un éster apto para reacción de un alcanoiloxialcohol. De preferencia se utiliza bromuros
25. y cloruros de alcanoiloxialcoholes, por ejemplo (éster



2-bromo-etílico) de ácido acético, (éster 3-bromo-propílico) de ácido acético, (éster 2-bromo-etílico) de ácido heptílico, así como cloro compuestos correspondientes. Es ventajoso realizar esta condensación en un disolvente. Los disolventes, que son apropiados, son por ejemplo los hidrocarburos, como benceno o tolueno, además los alcoholes como por ejemplo acetona o metiletilcetona.

Las dosis molares liberadas de ácido en la reacción de 1 mol de materia de partida con un mol de componentes reaccionales se liga por ejemplo mediante un carbonato de metal alcalino, como carbonato sódico o potásico, o mediante una base orgánica terciaria, como por ejemplo piridina. La base orgánica terciaria puede utilizarse en exceso, asimismo como disolvente.

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 obtenerse asimismo mediante hidrólisis de derivados de 4-(tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepin)-piperacina o de hexahidro-1H-1,4-diacepina, que lleva junto al átomo de nitrógeno correspondiente en el anillo de piperacina o bien de diazopina 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, metilcetilcetona, 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 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 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. Estas últimas se recubren por ejemplo con soluciones de 20. 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 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 isotonización 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 apropiadas en solución acuosa.
- 10.

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.
- 20.
- 25.



- b) Se prepara un granulado a partir de 250 gramos de diclorhidrato de 4-(tieno[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
5. 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
10. 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábica, 0,22 gramos de colcrante 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.
15. c) Para la preparación de supositorios se elabora a partir de 10,0 gramos de 10-(1-piperazinil)-tieno [3,2-b][1,5]bentoziazepina 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.
20. d) 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
25. de la mezcla se utiliza impidiendo la contaminación micro-



bica para llenar 1.000 frascos de inyección estériles, que se cierran con tapón y corona estériles.

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

10. Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, pero sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

15. 6,02 gramos (0,020 mol) de 10-(1-piperazinil)-tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepina se hierven a reflujo durante 24 horas con 4,80 gramos (0,024 mol) de éster etílico del ácido p-toluensulfónico y 3,00 gramos (0,022 mol) de carbonato potásico en 100 cc de acetona. La mezcla reaccional se concentra en vacío y el residuo se fija en agua helada y cloroformo. La fase orgánica se separa, se lava con lejía de sosa 2-n así como con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El residuo oleoso se trata con éter y el precipitado separado se filtra
- 20.



- sobre Celit nº 545 (nombre registrado de la Johns Manville International Corp., Nueva York). Lo filtrado se concentra en vacío, el residuo oleoso se fija en acetona y la solución acetónica se trata con ácido clorhídrico etérico. El
5. diclorhidrato de 10-(4-etil-1-piperacínil)-tieno [3,2-b][1,5] benzotiazepina precipita; recristaliza en etanol-éster etílico del ácido acético al 90%, después de lo cual funde a 240-242.

EJEMPLO 2

10. 15,0 gramos (0,05 mol) de 10-(1-piperazínil)-tieno [3,2-b][1,5]benzotiazepina se disuelven en 120 cc de tolueno absoluto. A esta solución se adiciona 50,0 gramos (0,37 mol) de carbonato potásico así como 12,5 gramos (0,1 mol) de 2-bromo-etanol y la mezcla se hierve durante 5 horas
15. a reflujo. Luego se enfría y se filtra sobre Celit nº 545 (nombre registrado de la Johns Manville International Corp. Nueva York). Lo filtrado se extrae con ácido clorhídrico 2-n y la solución acuosa ácida se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada. La base libre, bruta, precipita; se extrae con cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El residuo oleoso se fija en acetona. De la solución acetónica precipita con ácido clorhídrico etérico el diclorhidrato bruto, que re-
- 20.



cristaliza en etanol-éster etílico del ácido acético al 80%.
El 4-(tieno[3,2-b][1,5]benzotiazepin-10-il)-piperacin-1-
etanol puro, obtenido, funde a 243-245°.

EJEMPLO 3

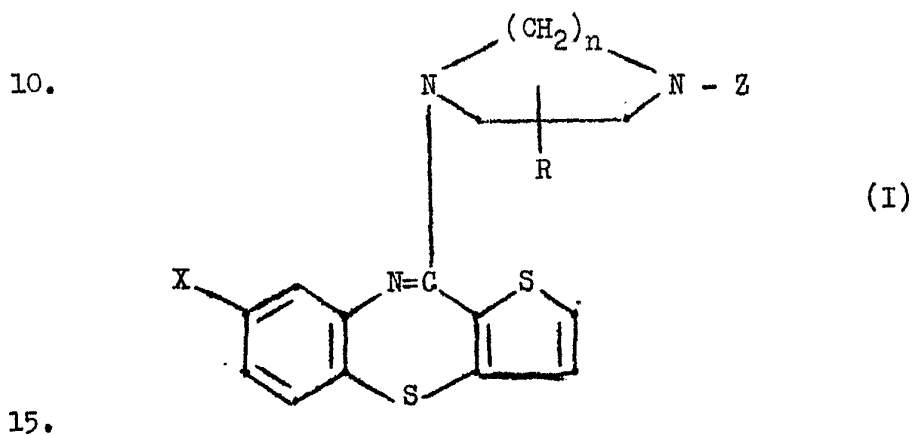
5. 15,0 gramos (0,05 mol) de 10-(1-piperazinil)-tieno
[3,2-b][1,5]benzotiazepina se disuelven con 10,0 gramos
(0,06 mol) de éster 2-bromoetílico del ácido acético en
100 cc de benceno y se adiciona 8,3 gramos (0,06 mol)
de potasa. La mezcla reaccional se hierve a reflujo duran-
te 16 horas, se enfría un poco y se vierte sobre 300 cc
de agua helada. La capa bencénica se separa, se lava con
agua y se seca sobre sulfato magnésico. La base bruta ob-
tenida tras la evaporación del benceno se cromatografía
sobre una columna con 200 gramos de gel silíceo y benceno-
-acetona-trietilamina (75:25:0,5). La base eluida crista-
liza en éter-pentano, punto de fusión 112-113°.



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,

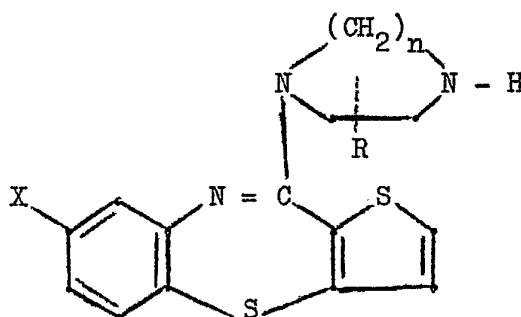
R significa hidrógeno o el grupo metílico,

X significa hidrógeno o cloro y



Z significa un grupo alquílico o hidroxialquílico inferior o un grupo alcaniloxialquílico de 3-9 átomos de carbono o el grupo ciclopropílico, así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

10.



(II)

en la que

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

se hace reaccionar con un éster reactivo de un alcohol, un monoéster reactivo de un alcandiol o un éster reactivo de un alcaniloxialcand con 3-9 átomos de carbono, 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.

20.



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 de Noviembre de 1968

p.a.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ