



Case 4-2984

363849

SECCION TECNICA	
ASOCIACION I.P.C.	
CLASE	C 07
SUBCLASE	A

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

por " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE TIEPINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

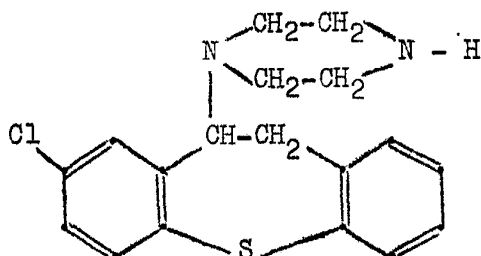
= . =

MEMORIA DSCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tiepina, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen los nuevos compuestos, y su utilización.

5.

La 8-cloro-10-(1-piperacínil)-10,11-dihidro-
-dibenzo[b,f]tiepina de la fórmula general I



5.

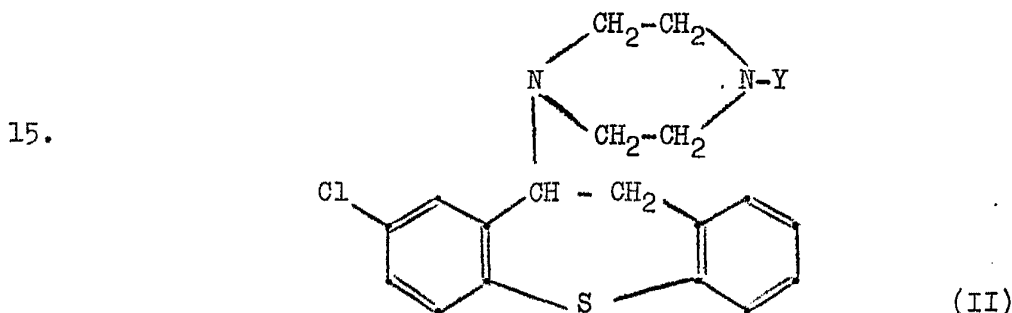
así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

10. Como ahora se ha hallado, estos compuestos así como sus sales poseen propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico elevado. Actúan moderando el sistema central en la administración rectal o parentérica por ejemplo disminuye la motilidad, potencia la narcosis y muestra una acción positiva en el "ensayo de la tracción". Además muestran asimismo una acción antiemética. Estas
15. cualidades de acción, que están comprendidas mediante los ensayos standard escogidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)], caracterizan los compuestos como apropiados para tratamiento de estados de
20. tensión y excitación. En proporción a las propiedades de amortiguación central, los nuevos compuestos muestran una acción propia cataléptica escasa que se demuestra en un ensayo standard [véase W. Theobald et. al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)]. Esta acción propia cataléptica escasa
25. junto a las propiedades de amortiguación central indicadas



caracterizan a estos compuestos. Compuestos similares de 8-cloro-10-(1-piperacínil)-10,11-dihidro-dibenzo[h,f]tiepina y sus sales, que están substituidas en posición 4 del anillo piperacínico (véase Spofa, patente británica nº 1.093.910) muestran en proporción a las propiedades de amortiguación central una acción propia cataléptica esencialmente elevada y por ello influyen más fuertemente el sistema extrapiramidal.

10. Para la preparación, según la invención, del compuesto de la fórmula I se hidroliza un compuesto de la fórmula general II,



20. en la que

Y significa un radical, que puede substituirse mediante hidrólisis por hidrógeno,

y eventualmente el producto reaccional obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en

25. una sal de adición.



- Radicales Y transformables mediante hidrólisis en el átomo de hidrógeno son por ejemplo los radicales acíclicos, por ejemplo, grupos alcanilo inferiores, como el grupo acetílico, grupos arilcarbonílicos, como el grupo benzoílico, radicales de derivados monofuncionales de ácido carbónico o de ácido tiocarbónico, como por ejemplo el grupo metoxicarbonílico, etoxicarbonílico, fenoxicarbonílico o benciloxicarbonílico, o los grupos tiocarbonílicos correspondientes. La hidrólisis puede realizarse con ayuda de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo el hidróxido potásico o sódico, de preferencia a temperatura de ebullición o en un disolvente orgánico, de alto punto de ebullición conteniendo grupos hidroxílicos, como por ejemplo etilenglicol o dietilenglicol, o en un éter monoalquílico inferior de uno de tales glicoles y en especial en un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol.

- Las materias de partida de la fórmula general II pueden prepararse por ejemplo, partiendo de la 8,10-dicloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina descrita en la literatura.
- Este compuesto se hace reaccionar por ejemplo con ésteres de ácido 1-piperacincarboxílico, por ejemplo con el éster metílico, etílico, fenílico o bencílico, para formar los ésteres correspondientes de ácido 4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperacincarboxílico. Análogamente pueden prepararse por ejemplo los ésteres de ácido



- tiocarboxílico correspondientes. Además pueden prepararse asimismo análogamente por ejemplo compuestos de la fórmula general II, que están substituidos en posición 4 del anillo de piperacina por un grupo alcanilo inferior, por ejemplo el grupo acetílico o mediante un grupo arilcarbonílico, por ejemplo el grupo benzoilo. Se parte por ejemplo de 8,10-dicloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y este compuesto se hace reaccionar con el derivado piperacínico correspondiente, por ejemplo con la 1-acetil-piperacina o 1-benzoilpiperacina.
- 5.
- 10.

- El compuesto obtenido según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I se transforma seguidamente en caso deseado y en forma usual en sus sales de adición con ácido inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución del 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 disolventes orgánicos, en los que la sal originada es difícilmente soluble, para que pueda separarse por filtración. Tales disolventes son por ejemplo metanol, acetona, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 15.
- 20.

- Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con
- 25.



- aquellos ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que pueden entrar en consideración. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuesto de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metánsulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, 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.
- 10.
15. Las nuevas materias activas se administran, como se citó anteriormente, en forma peroral, rectal o parentérica. La dosificación depende de la forma de aplicación de las especies, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente se encuentran entre 0,1 mg/kg y 10,5 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 5-200 mg del compuesto de la fórmula I o una de sus sales tolerables farmacéuticamente, en
- 20.
25. calidad de materia activa de acuerdo con la invención.



- Formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen en calidad de materia activa de preferencia entre 1-90% de un compuesto de la fórmula general I o 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 maíz o amilopectina, además polvo de laminaria y polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas;
5. eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que por ejemplo pueden contener todavía goma arábiga, talco
 15. y/o dióxido de titanio, o con una laca, que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A este recubrimiento se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
 20. Como formas unitarias de dosis oral son apropiadas las cápsulas duras de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas duras contienen la materia activa de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con
 25. materias de relleno, como almidón de maíz y/o deslizantes



como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabi-
lizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) ó ácido ascór-
bico. En las cápsulas blandas, la materia activa está di-
suelta de preferencia en un líquido apropiado, como polieti-
lenglicol líquido, o se suspende, para lo cual se pueden
5. adicionar asimismo estabilizadores.

Como formas unitarias de dosis para la adminis-
tración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo
supositorios, que constan de una combinación de la materia
10. activa con una masa de base para supositorios. Como masa
de base para supositorios son apropiados por ejemplo, tri-
glicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina,
polietilenglicoles o alcanoles superiores. Además son asi-
mismo apropiadas las cápsulas rectales de gelatina, que cons-
15. tan de una combinación de la materia activa y una masa de
base. En calidad de masa de base son apropiados, por ejemplo,
triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos
de parafina.

Las ampollas para la administración parentérica,
20. en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal
acuosoluble de una materia activa en una concentración de
preferencia de 0,5-5%, eventualmente junto con estabiliza-
dores apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.

Las recetas siguientes aclaran en detalle la prepara-
25. ción de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas:



- a) 250 gramos de diclorhidrato de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina 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 pueden estar provistas en caso deseado con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 5.
- 10.
- b) A partir de 250 gramos de diclorhidrato de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, se prepara un granulado, 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 gragea. Estos 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 y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.
- 15.
- 20.
- 25.



- c) Para preparar 1000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una se mezcla 25 gramos de diclorhidrato de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina con 248,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece simultáneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por una tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv.V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maíz seco y 15,0 gramos de talco y con ello se llenan 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
- 5.
10. d) Se elabora una masa base para supositorios a partir de 2,5 gramos de diclorhidrato de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 167,5 gramos de Adeps solidus y con ellos se cuelean 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.
15. e) Una solución de 25 gramos de diclorhidrato de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina en un litro de agua se utiliza para llenar 1000 ampollas y se esterilizan, Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.
20. El ejemplo siguiente aclara en detalle la preparación del nuevo compuesto de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta el presente no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO

Se adiciona 47,5 gramos de éster etílico del ácido 1-piperazincarboxílico a una solución de 28,12 gramos de 8,10-dicloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina en 50 cc de benceno. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 15 horas, se enfría a 20° y se trata con 100 cc de amoniaco 2-n. La base libre bruta precipita. Se extrae tres veces con 150 cc de cloruro metilénico-éter (1:2) cada vez. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. Se adiciona el éster etílico del ácido 4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina-10-il)-1-piperazincarboxílico bruto que permanece a una solución de 61,0 gramos de hidróxido potásico pulverizado en 350 cc de etanol absoluto. La solución turbia, obtenida se hierve a reflujo durante 12 horas, se trata con 70 cc de agua, se enfría y concentra en vacío. El residuo se fija en éter-cloruro metilénico (2:1) y agua, la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se disuelve el residuo en 250 cc de éter y 50 cc de etanol y la solución se neutraliza con ácido clorhídrico etérico. El diclorhidrato de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepínico precipita, Se filtra, se lava con un poco de acetona, después de lo cual funde a 195-200°.

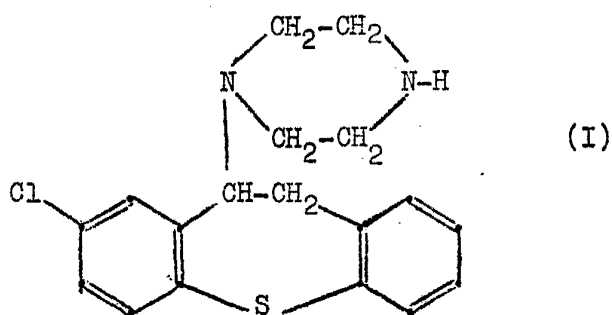


N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 2529/68 del 21.2.68 y de la solicitud de patente suiza nº 1592/69 del 31.1.69, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de tiepina, de la 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina de la fórmula I

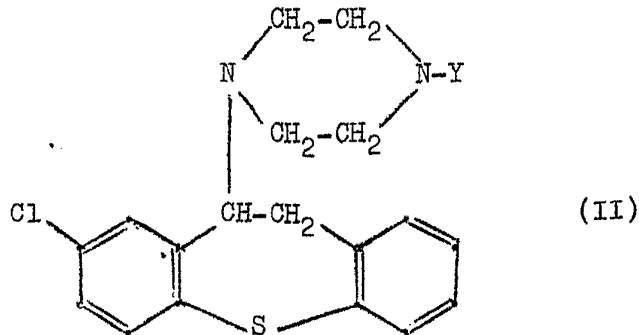
10.



15. así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la fórmula general II



5.



en la que

10.

Y significa un radical, que puede substituirse mediante hidrólisis por hidrógeno, y el producto reaccional obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

15.

2. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de tiepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Febrero de 1969

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Financiado por el Estado