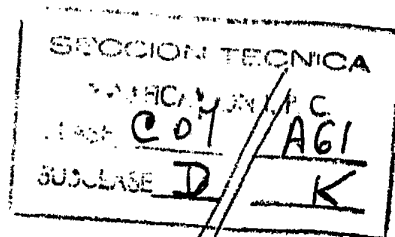


CAS 4-2846⁺

368533



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA 1-(4,5-DIHI-DRO-TIENO[2,3-b][1] BENZOTIEPIN-4-IL)-PIPERAZINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de tiepina, un procedimiento para su preparación, preparados farmacéuticos, que contienen el nuevo compuesto, y su utilización como medicamento.

5. La 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

10. Como ahora se ha encontrado, tales compuestos poseen propiedades farmacológicas periféricas y centrales valiosas, y un elevado índice terapéutico. Actúan en la admi-

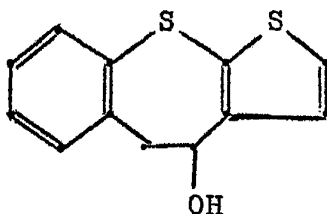
POOR
QUALITY



- nistración peroral o parentérica en forma potenciadora de la narcosis, en forma hipnótica, inhibidora de la motilidad y antiemética; inhiben los reflejos condicionados, actúan de tranquilizantes sobre los ratones combativos y muestran además acción antihistamínica y actividad simpaticolítica. En proporción a las propiedades amortiguadoras citadas su acción particular cataléptica es escasa. Estas propiedades farmacológicas, que se comprueban mediante ensayos standard seleccionados (véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch, Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)], caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para eliminar los estados de tensión y excitación, que están ocasionados por ejemplo por neurosis, depresiones o esquizofrenia, y para la utilización como hipnóticos.
- 5.
- 10.
- 15.

Para la preparación de la 1-(4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina se hace reaccionar un éster apto para reacción del 4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-cl de la fórmula I

20.

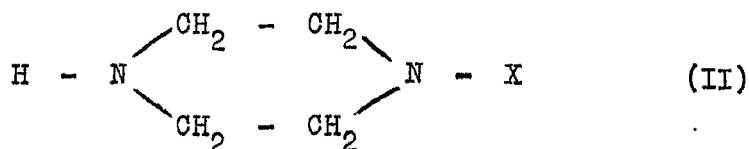


(I)

15.



con un compuesto de la fórmula II



5.

en la que

X significa hidrógeno o un radical, que puede ser substituido mediante hidrólisis por el átomo de hidrógeno,

10.

o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de la fórmula general II; en caso necesario se hidroliza un producto del procedimiento para la transformación del radical X en el átomo de hidrógeno y en caso deseado se

15.

transforma la 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina obtenida con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.

Como ésteres aptos para reacción del compuesto de la fórmula I pueden entrar en consideración los haluros, en especial el cloruro. Además tales derivados se presentan en los ésteres de ácido sulfónico, como por ejemplo el éster de ácido metansulfónico y los ésteres de ácido toluen-sulfónico.

25.

La reacción según la invención, de las materias de partida, los ésteres aptos para reacción del compuesto de la fórmula I, se realiza de preferencia en disolventes



- inertes, por ejemplo en hidrocarburos, como benceno, en alcanoles inferiores, como metanol o etanol, en alcanonas inferiores, como acetona o metiletilcerona. Los compuestos de la fórmula general II pueden hacerse reaccionar en exceso en calidad de agente ligador de ácido o se utiliza una base terciaria, como trietilamina, como tal. Eventualmente pueden utilizarse las bases usadas asimismo como medio reaccional exclusivo. Según la constitución de cada uno de los componentes reaccionales utilizados, la reacción transcurre en forma más o menos exotérmica, en caso necesario se completa mediante calentamiento.
- 5.
- 10.

- Si se utiliza para la reacción según la invención en lugar de un compuesto de la fórmula general II, un derivado de metal alcalino de uno de tales compuestos, por ejemplo un derivado de sodio, potasio o litio, la reacción se realiza de preferencia en un hidrocarburo, como benceno o tolueno.
- 15.

- La transformación, a continuación en caso necesario, del producto reaccional en la 1-(4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]tiepin-4-il)-piperazina, en la que se substituye un radical X por hidrógeno, se realiza mediante hidrólisis.
- 20.

- Radicales transformables mediante hidrólisis en el átomo de hidrógeno son los radicales acílicos, por ejemplo grupos alcanoilos inferiores, como el grupo acetílico, grupos arilcarbonílicos, como el grupo benzoilo, radicales de de-
- 25.



- rivados monofuncionales del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico, como por ejemplo el grupo metoxicarbonílico, etoxicarbonílico, fenoxicarbonílico o benciloxicarbonílico o los grupos tiocarbonílicos correspondientes. La hidrólisis se
5. realiza con ayuda de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo del hidróxido potásico o sódico, a temperatura elevada o en un disolvente orgánico, conteniendo grupos hidroxílicos, de alto punto de ebullición, como por ejemplo etilenglicol o dietilenglicol, o en un éter monoalquílico inferior de uno de tales glicoles, además también en un alcohol inferior. Si se utiliza un alcohol inferior, la reacción se realiza de preferencia en recipiente cerrado. Además, la hidrólisis puede efectuarse por ejemplo asimismo mediante ebullición con ácido clorhídrico alcohólico.
- 10.
15. La 4-cloro-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina, un éster apto para reacción del compuesto de la fórmula I, se describe en la literatura.
- Otro éster apto para reacción del compuesto de la fórmula I, la 4-bromo-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina,
20. puede prepararse análogamente.
- La 1-(4,5-dihidro)-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina obtenida según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforma a continuación en caso deseado y en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de la 1-(4,5-
- 25.



- dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia se elige
5. para la reacción disolventes orgánicos en los que es difícilmente soluble la sal originada, que con ello puede separarse mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol, acetona, metiletacetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
 10. Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse las bases libres de 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
 15. sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico,
 20. el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, 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 salicí-
 25. lico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.



- Las nuevas materias activas se administran, como se cita más adelante, pororal, ractal o parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de sales tolerables farmacéuticamente de las mismas oscilan entre 0,15-12 mg/kg
5. en animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 5-50 mg de las bases libres o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Formas unitarias de dosis para la administración pororal
10. 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
15. manita; 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
20. gragea. Los núcleos de gragea se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos
25. recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.



- Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas partidas contienen la materia activa de 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 ($\text{Na}_2\text{SO}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En cápsulas blandas, la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde puede adicionarse asimismo estabilizadores.
- 5.
- 10.

- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios, que constan de una combinación de la base o de una de sus sales apropiadas con una materia grasa de base. Además también son apropiadas cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de la base o de una de sus sales apropiadas con polietilenglicol. Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal acuosoluble de la base en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.
- 15.
- 20.

25. Las siguientes prescripciones aclaran la prepa-



ración de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas:

5. a) 250 gramos de 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepín-4-il)-piperazina 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 en caso deseado pueden estar provistas de hendiduras de partición para afinar la dosificación.
- 10.
15. b) A partir de 250 gramos de 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepín-4-il)-piperazina, 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 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 arábiga, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se secan. Las
- 20.
- 25.



grageas obtenidas pesan 120 mg cada una e contienen 25 mg de materia activa cada una.

- c) Para preparar 1000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 25 gramos de 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina con 249,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un 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 se rellenan homogéneamente 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

- d) Se elabora una masa de base para supositorios a partir de 2,5 gramos de 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)piperazina y 167,5 gramos de Adcps solidus y con ello se cuclan 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.

- e) Con una solución de 25 gramos de bis-metansulfonato de 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina en un litro de agua se llena 1.000 ampollas y se esteriliza. Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.

- Los ejemplos siguientes claran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la



invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

- a) 12 gramos (0,05 mol) de 4-cloro-4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]benzotiepina se disuelven en 20 cc de benceno absoluto. La solución se adiciona a gotas a 20^o a 17,2 gramos (0,2 mol) de piperazina en 30 cc de benceno absoluto y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 8 horas. Luego la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se trata con 200 cc de agua así como 5 cc de lejía de sosa concentrada y se extrae con éter-cloruro metilénico (2:1). La fase orgánica se sacude con una solución molar de ácido metansulfónico, se regula alcalinamente los extractos ácidos con lejía de sosa concentrada y la base libre se extrae con cloruro metilénico. El extracto de cloruro metilénico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El residuo oleoso originado se purifica mediante cromatografía de elución en una columna de 200 gramos de gel silíceo "Merck" (0,05 - 0,2 mm de tamaño de grano) con benceno, acetona y tricetilamina (80 : 20 : 2). La 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina pura obtenida funde a 126-128^o. 9,1 gramos (0,03 mol) de la base obtenida se disuelven en 30 cc de metiletilcetona y se trata en forma de gotas con una solución de 5,77 gramos (0,06 mol) de ácido metansulfónico en 20 cc de metiletilcetona. Tras finalizar la adición se adicionan 5^o cc de éter dietílico
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



absoluto y el precipitado se filtra. Tras recristalizar en etanol al 90% y éster etílico del ácido acético, el bis-metansulfonato de 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotio-pin-4-il)-piperazina puro funde a 182-184º.

5. Bajo utilización de un éster de ácido sulfónico se obtiene el mismo producto final de la forma siguiente:

- b) 14,04 gramos (0,06 mol) de 4-hidroxi-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotio-pina se disuelven en 30 cc de benceno y se tratan en forma de gotas a -10º con una solución de 7,6 gramos (0,066 mol) de cloruro de ácido metansulfónico en 5 cc de benceno. Después que la mezcla reaccional se ha agitado durante 2 horas a -10º, se adiciona en forma de gotas a 0º a una solución de 20,8 gramos (0,24 mol) de piperazina en 100 cc de benceno. La solución obtenida se calienta en el transcurso de 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se hierve a reflujo durante 4 horas.

- La mezcla reaccional se vierte luego en 200 cc de agua helada y tras adición de 60 cc de lejía de sosa 2-n con benceno se extrae agitando. Los extractos bencénicos se lavan seis veces con agua y se concentran en vacío hasta sequedad. El residuo se fija en benceno y se extrae sacudiendo con 150 cc de solución de ácido metansulfónico acuosa 1-molar. Los extractos acuosos se regulan alcalinamente con lejía de sosa concentrada, se extrae sacudiendo con benceno y se lava con agua. Tras el secado sobre sulfato magné-



sico se elimina el benceno en vacío y el residuo obtenido parcialmente cristalino se purifica mediante cromatografía de elución en una columna de 100 gramos de gel silíceo "Merck" (0,05-0,2 mm de tamaño de grano) con benceno-acetona-

5. -trietilamina (80:20:2). La 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina pura obtenida funde tras recristalización en un poco de benceno y mucho éter de petróleo a 126-128°.

EJEMPLO 2

10. a) 10,4 gramos (0,0278 mol) de éster etílico del ácido 4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazincarboxílico se introducen en una solución de 18 gramos (0,316 mol) de hidróxido potásico en 100 cc de etanol absoluto. La mezcla se hierve a reflujo durante 12 horas, se diluye con 50 cc de agua, el etanol se evapora en vacío y el residuo se extrae con éter-cloruro metilénico (2:1). La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El residuo recristaliza en ligroina-éster etílico del ácido acético, después de lo cual la 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina funde a 126-128°.
- 15.
- 20.

El compuesto de partida, el éster etílico del ácido 4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazincarboxílico se prepara como sigue:

25. b) 12,6 gramos (0,05 mol) de 4-cloro-4,5-dihidro-



- tieno[2,3-b][1]benzotiepina se introducen en una solución de 23,6 gramos (0,15 mol) de éster etílico de ácido 1-piperazincarboxílico en 20 cc de benceno. La mezcla se hierve a reflujo durante 5 horas, se fija en 200 cc de agua y 5 cc de lejía de sosa concentrada y se extrae con éter-cloruro metilénico (2:1). La fase orgánica se lava cuatro veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El éster del ácido 4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazincarboxílico bruto, obtenido
5. funde a 118-125°, el compuesto puro tras recristalizar en isopropanol-éter de petróleo a 136-138°.
- 10.

Este compuesto de partida puede prepararse asimismo como sigue:

- c) 3,5 gramos (0,015 mol) de 4-hidroxi-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina se disuelven en 8 cc de piridina y se adiciona en forma de gotas a -10° una solución de 1,9 gramos (0,016 mol) de cloruro de ácido metansulfónico en 2 cc de benceno absoluto. Después que la mezcla reaccional se ha agitado durante 2 horas a menos -10°, se adiciona en
15. forma de gotas a 0° a una solución de 9,5 gramos (0,06 mol) de éster etílico del ácido 1-piperazin-carboxílico en 40 cc de benceno absoluto. La solución obtenida se calienta en el transcurso de 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se hierve a reflujo durante 4 horas.
- 20.
25. La mezcla reaccional se vierte en 100 cc de agua



- holada, se trata con 15 cc de lejía de sosa 2-n y luego se extrae agitando con benceno. La fase orgánica se lava seis veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo cristalino obtenido
5. se seca al alto vacío y recristaliza en isopropanol-éter de petróleo. El éster etílico del ácido 4-(4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazincarboxílico puro funde a 136-138°.

- Este mismo compuesto puede prepararse además de la
10. forma siguiente:

- d) 7,9 gramos (0,05 mol) de éster etílico del ácido 1-piperazin-carboxílico se disuelven en 50 cc de benceno absoluto y se trata en forma de gotas a 0° bajo nitrógeno con una solución de 3,5 gramos (0,055 mol) de
15. butil litio en 20 cc de hexano.

- La mezcla reaccional se calienta a temperatura ambiente y se agita todavía durante 2 horas a 40°. La mezcla obtenida se enfría de nuevo a 0° y se trata en forma de gotas con una solución de 12,6 gramos (0,05 mol) de
20. 4-cloro-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]-benzotiepina en 50 cc de benceno absoluto. A continuación el recipiente reaccional se calienta en el término de unas 3 horas a temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La mezcla se hierve a reflujo todavía durante 4 horas y tras enfriado se vierte
25. en 200 cc de agua helada. Tras adición de 25 cc de lejía



de sosa 2-n se sacude la mezcla con benceno, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se elimina bajo vacío y el residuo obtenido recristalizada en isopropanol-éter de petróleo. El éster etílico del ácido 4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazincarboxílico puro funde a 136-138°.

= . =

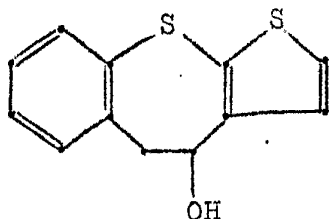


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza nº 9210/68 del 20 de Junio de 1.968.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de la 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-piperazina así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un éster apto para reacción del 4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-ol de la fórmula I

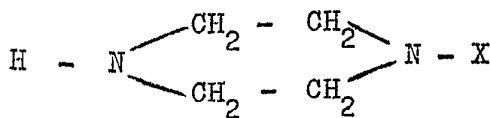
10.



(I)

15. con un compuesto de la fórmula II

20.





on la que

X significa hidrógeno o un radical, que puede substituirse mediante hidrólisis por el átomo de hidrógeno,

5. o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de la fórmula general II, en caso necesario, un producto del procedimiento se hidroliza para transformar el radical X en el átomo de hidrógeno, y en caso descado un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.
- 10.

2.- Procedimiento para la preparación de la 1-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotioepin-4-il)-piperazina.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 15.

Madrid, a 19 de Junio de 1969

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: ROQUE SANZ FERRERO