



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.02.1969 (P. 158092)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.1973

Opis patentowy opublikowano: 22.11.1975

Kl. 12p,9

MKP C07d 49/34

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolidynonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolidynonu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę metylową lub trójfluorometylową, R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla, a n oznacza 2 lub 3, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Stwierdzono, że nowe związki, a zwłaszcza 1-[2-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiep-10-ylo)-1-piperazylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon oraz ich sole posiadają cenne właściwości farmakologiczne o wysokim wskaźniku leczniczym. Stosowane doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo działają przytłumiająco na układ centralny, np. zmniejszają ruchliwość i potęgują działanie narkotyków, przy czym wykazują próbę dodatnią na „test de la traction”. Posiadają także doskonałe działanie sympatykolytyczne, przeciwymiotowe i antagonistyczne wobec serotoniny. Te rodzaje działania potwierdzone odpowiednimi badaniami standardowymi [por. R. Domenjoz i W. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) i W. Theobald i inni, Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)] charakteryzują związki jako nadające się do leczenia stanów napięcia i pobudliwości.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R jako niższą grupę alkilową oznacza na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową,

2

izobutylową, II-rzęd. butylową lub III-rzęd. butylową.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie lub soli z metalem alkalicznym tego związku, ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 3, w którym R i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako odpowiednie zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 3 stosuje się na przykład halogenki, jak chlorki lub bromki, albo estry kwasu sulfonowego, np. metanosulfoniany lub o-

albo p-toluenosulfoniany.
Estry te poddaje się reakcji z wolnymi zasadami o wzorze 2, korzystnie w obecności rozpuszczalnika. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są te, które w warunkach reakcji pozostają obojętne i jako takie stosuje się węglowodory, jak benzen lub toluen, chlorowcowęglowodory, jak chloroform, ciecze eterowe, jak eter lub dwuoksan, a także niższe alkanony, jak aceton, metyloetyloketon lub dwuetyloketon.

W sposobie według wynalazku, w reakcji jednego równoważnika molowego zdolnego do reakcji estru z jednym równoważnikiem molowym wolnej zasady odszczepia się jeden równoważnik molowy kwasu. Kwas może związać się z nadmiarem za-

sady o wzorze ogólnym 2 lub z dwuzasadowym produktem reakcji. Korzystnie jednak do mieszaniny reakcyjnej dodaje się środek wiążący kwasy. Jako odpowiednie środki wiążące kwasy stosuje się na przykład węglan metalu alkalicznego, taki jak węglan sodowy lub potasowy, trzeciorzędową zasadę organiczną, jak na przykład pirydyna, trójetyloamina, a zwłaszcza N,N-dwuwizopropiloetyloamina. Nadmiar amina trzeciorzędowej można także stosować w charakterze rozpuszczalnika.

Jeżeli w sposobie według wynalazku zamiast wolnej zasady o wzorze ogólnym 2 stosuje się jej sól z metalem alkalicznym, na przykład sól sodową, potasową lub litową, to korzystnie jest prowadzić reakcję w węglowodorze takim jak benzen lub toluen.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przykładowo z 10-chloro-10,11-dwuwodnorodwubenzo[b,f]tiepin podstawionych rodnikiem X w położeniu 8. Tiepiny te są zdolnymi do reakcji estrami związków o wzorze ogólnym 4, zawierających grupę wodorotlenową. Kondensuje się je w benzenie z estrem etylowym kwasu piperazynokarboksylowego-1 otrzymując odpowiednie estry etylowe kwasu 4-(10,11-dwuwodnorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynokarboksylowego, które hydrolizuje się wodorotlenkiem potasu w etanolu i jednocześnie dekarboksyluje.

Drugim reagentem w sposobie według wynalazku jest ester związków o wzorze ogólnym 3. Spośród związków tych znany jest na przykład 1-(2-chloroetylo)- i 1-(3-chloropropilo)-3-metylo-2-imidazolidynon oraz 1-(2-chloroetylo)-3-butylo-2-imidazolidynon. Inne związki tego rodzaju można otrzymać w analogiczny sposób.

Według innej metody sposobu według wynalazku zdolny do reakcji ester związku o wzorze ogólnym 4, w którym X ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym R i n mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub z solą metalu alkalicznego tego związku i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 4 stosuje się na przykład halogenki, jak chlorki i bromki, estry kwasu sulfonowego, jak metanosulfonian lub o- albo p-toluenosulfonian. Jako sole metali alkalicznych związków o wzorze ogólnym 5 nadają się na przykład sole sodowe, potasowe lub litowe.

Według tej metody reakcję wolnych zasad lub ich soli metali alkalicznych ze zdolnymi do reakcji estrami prowadzi się w takim samym rozpuszczalniku, jaki podano przy omawianiu poprzedniego sposobu. Jeżeli do reakcji wprowadza się wolne zasady, to można także stosować te same środki wiążące kwasy.

Wyjściowe związki — zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 4, np. 8-metylo-10-chloro-10,11-dwuwodnorodwubenzo[b,f]tiepina są opisane w literaturze.

Jako przedstawiciele związków o wzorze ogólnym 5 znane są na przykład 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon, 1-[3-(1-piperazynylo)-propilo]-3-metylo-2-imidazolidynon, a także odpowiednie związki 3-etylowe. Dalsze związki tego typu można otrzymać w analogiczny sposób.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się następnie zwykłym sposobem w ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Na przykład roztwór związku o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku organicznym traktuje się kwasem pożądanym jako składnik soli lub jego roztworem. Korzystnie dobiera się do reakcji takie rozpuszczalniki organiczne w których powstająca sól jest trudno rozpuszczalna, tak aby ją można było oddzielić przez odsączenie. Takimi rozpuszczalnikami są na przykład metanol, aceton, metyloetyloketon, mieszanina acetonu i etanolu, mieszanina metanolu i eteru lub mieszanina etanolu i eteru.

Do stosowania jako substancje lecznicze można zamiast wolnych zasad wprowadzać farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, to znaczy sole z takimi kwasami, których aniony w stosowanych dawkach są nietoksyczne. Korzystnie jest też, jeżeli sole stosowane jako substancje lecznicze dobrze krystalizują i nie są higroskopijne lub tylko w małym stopniu. Do tworzenia się soli ze związkami o wzorze ogólnym 1 stosuje się na przykład kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β -hydroksyetasulfonowy, kwas octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoesowy, salicylowy, fenylloctowy, migdałowy i embonowy.

Nowe substancje biologiczne czynne podaje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Dawkowanie zależy od sposobu ich podawania, rodzaju leku, wieku oraz indywidualnego stanu chorego. Dzielne dawki wolnych zasad lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli wahają się w granicach 0,15—10,5 mg/kg dla osobników stałocięplnych. Odpowiednie postacie dawki jednostkowej, jak drażetki, tabletki, czopki lub ampułki zawierają korzystnie 5—200 mg substancji biologicznie czynnej lub jej farmakologicznie dopuszczalnej soli.

Postacie dawki jednostkowej do podawania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie 1—90% związku o wzorze ogólnym 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli. Do wytwarzania tabletek albo rdzeni drażetek łączy się substancję biologicznie czynną ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobiami, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna, daje ze sproszkowanym blaszencem lub sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy lub żelatyną ewentualnie z dodatkiem takich środków jak stearynian wapniowy albo stearynian magnezowy albo poliglikole etylenowe. Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które mogą zawierać jeszcze

na przykład gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu albo też lakierem rozpuszczonym w łatwym rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie takich rozpuszczalników. Do powłok tych można dodać barwniki, na przykład do znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej.

Jako dalsze postacie dawki jednostkowej do podawania doustnego nadają się kapsułki do zamykania z żelatyny oraz miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i ze zmiękczacza, jak gliceryna. Kapsułki do zamykania zawierają substancję biologicznie czynną korzystnie w postaci granulatu, na przykład w mieszaninie z napełniaczami, jak skrobia kukurydziana i/lub ze środkami nadającymi poślizg, jak talk lub stearynian magnezowy oraz ewentualnie ze stabilizatorami jak pirosiarczyn sodowy ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) lub kwas askrobinowy. W miękkich kapsułkach substancja biologicznie czynna rozpuszczona jest lub zawieszona korzystnie w odpowiednich cieczach, jak ciekłe poliglikole etylenowe, przy czym również dodaje się stabilizatory.

Jako postacie dawki jednostkowej do stosowania doodbytniczego wchodzi w rachubę na przykład czopki, które składają się z połączenia substancji biologicznie czynnej lub odpowiedniej jej soli z masą podstawową do czopków. Dalej wchodzi w rachubę także kapsułki z żelatyny, które składają się z połączenia substancji biologicznie czynnej lub jej odpowiedniej soli z poliglikolem etylenowym.

Ampułki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól substancji biologicznie czynnej w stężeniu 0,5—5%, ewentualnie razem z odpowiednimi środkami stabilizującymi i substancjami buforowymi w wodnym roztworze.

Przytoczone poniżej przepisy wyjaśniają wytwarzanie tabletek, drażetek, kapsulek, czopków i ampułek:

a) 250 g 1-[2-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo) - 1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu miesza się z 175,80 g laktozy i 169,70 g skrobi ziemniaczanej, mieszaninę zwilża się alkoholowym roztworem 10 g kwasu stearynowego i granuluje na sicie. Po wysuszeniu dodaje się 160 g skrobi ziemniaczanej, 200 g talku, 2,50 g stearynianu magnezowego i 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu i mieszaninę prasuje na 10,000 tabletek, każda po 100 mg wagi i 25 mg zawartości substancji biologicznie czynnej, przy czym tabletki ewentualnie zaopatruje się w nacięcia w celu dokładniejszego dopasowania dawkowania.

b) Z 250 g dwuchlorowodoru 1-[3-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo [b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynylo]-propylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu, 175,90 g laktozy i alkoholowego roztworu 10 g kwasu stearynowego wytwarza się granulaty, który po wysuszeniu miesza się z 56,60 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 165 g talku, 20 g skrobi ziemniaczanej i 2,50 g stearynianu magnezowego i prasuje na 10,000 rdzeni drażetek. Następnie powleka się je stężonym syropem składającym się z 502,28 g krystalicznej sacharozy, 6 g szelaku, 10 g gumy arabskiej, 0,22 g barwnika i 1,5 g dwutlenku tytanu i suszy. Otrzymane drażetki

ważą po 120 mg i zawierają po 25 mg substancji biologicznie czynnej.

c) w celu otrzymania 1000 kapsulek każda o zawartości 25 mg substancji biologicznie czynnej, miesza się 25 g 1-[2-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu z 248,0 g laktozy, mieszaninę zwilża się równomiernie wodnym roztworem 2,0 g żelatyny i granuluje na odpowiednim sicie (np. sito III według Ph. Helv. V.). Granulat miesza się z 10,0 g wysuszonej skrobi kukurydzianej i 15,0 g talku, po czym napełnia się tą mieszaniną 1000 twardych kapsulek żelatynowych o wielkości 1.

d) masę podstawową do czopków przygotowuje się z 2,5 g 1-[2-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu i 165,5 g Adeps solidus (tłuszcz stały) i odlewa na 100 czopków o zawartości 25 mg substancji biologicznie czynnej każdy.

e) roztworem 25 g dwuchlorowodoru 1-[2-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu w 1 litrze wody napełnia się 1000 ampułek i sterylizuje. Każda ampułka zawiera 2,5% roztwór 25 mg substancji biologicznie czynnej.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 oraz dotąd nie opisanych produktów pośrednich, nie ograniczając przy tym zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 13,0 g (0,05 mola) 8-metylo-10-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepiny i 21,2 g (0,1 mola) 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu rozpuszcza się w 100 ml absolutnego toluenu i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną traktuje się 100 ml wody i 10 ml 2 n ługu sodowego, dobrze wytrząsa i oddziela fazę organiczną. Fazę organiczną przemycza się pięciokrotnie wodą stosując każdorazowo 200 ml, po czym ekstrahuje ją 1 molowym wodnym roztworem kwasu metanosulfonowego. Kwaśny ekstrakt alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje mieszaniną eteru i chlorku metylenu (2:1). Fazę organiczną przemycza się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha w próżni. Pozostałość stanowiącą surową zasadę rozpuszcza się w eterze i za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego wytrąca się dwuchlorowoderek. Otrzymany dwuchlorowoderek 1-[2-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 208—210°. Wolna zasada ma temperaturę topnienia 129—131°.

Przykład II. 18,2 g (0,05 mola) 8-trójfłuro-10-metylo-10-(1-piperazynylo)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepiny, 10,6 g (0,06 mola) 1-(3-chloropropylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu i 13,8 g węglanu potasowego w 100 ml dwuetyloketonu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 36 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się

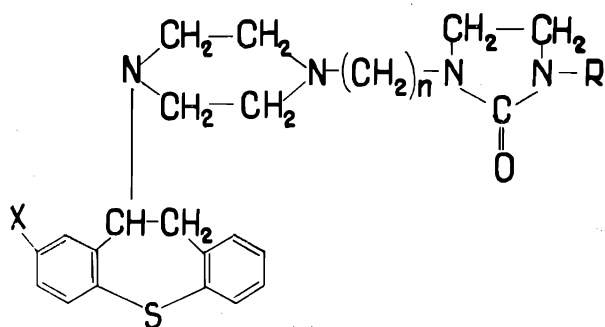
do 300 ml lodowatej wody i dodaje 50 ml 2 n ługu sodowego. Warstwę organiczną oddziela się, a fazę wodną wytrząsa z mieszaniny eteru i chlorku metylenu (2:1). Połączone wyciągi organiczne przemycia się wodą, a następnie wytrząsa się z 1 mowym wodnym roztworem kwasu metanosulfonowego. Kwaśne wodne ekstrakty alkalizuje się następnie stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje mieszaniną eteru i chlorku metylenu (2:1). Po przemyciu wodą organiczne ekstrakty suszy się nad siarczanem magnezowym, a rozpuszczalnik usuwa pod próżnią. Otrzymaną oleistą surową zasadę rozpuszcza się w acetonie i za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego wytrąca się dwuchlorowodorek. Po dodaniu eteru odsąca się produkt, przemycia go mieszaniną acetonu i eteru i suszy w próżni. Po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu i eteru otrzymuje się czysty dwuchlorowodorek 1-[3-[4-(8-trójfluorometylo-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiefin-10-ylo)-1-piperazylo]-propylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu.

W analogiczny sposób z 15,72 g (0,05 mola) 8-trójfluorometylo-10-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiefiny i 21,2 g (0,1 mola) 1-[2-(1-piperazylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu otrzy-

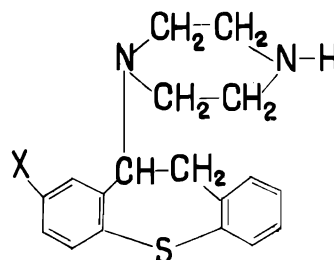
muje się 1-[2-[4-(8-trójfluorometylo-10, 11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiefin-10-ylo)-1-piperazylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon.

Zastrzeżenie patentowe

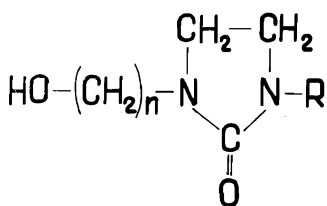
Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolidynonu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę metylową albo trójfluorometylową, R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla, a n oznacza 2 lub 3, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, znamieny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie lub sól z metalem alkalicznym tego związku poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 3, w którym R i n mają znaczenie wyżej podane, lub zdolny do reakcji ester związku o wzorze ogólnym 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, lub z solą tego związku z metalem alkalicznym i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



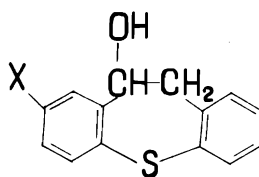
Wzór 1.



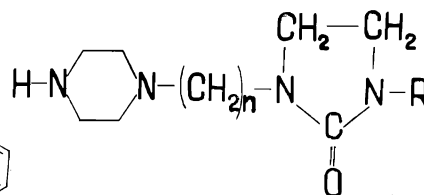
Wzór 2.



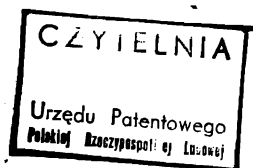
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5.



Cena 10 zł