

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

76040

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.02.1969 (P. 131848)

Pierwszeństwo: 21.02.1968 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1975

Kl. 12q,26
12p,6

MKP C07d, 67/00
51/70

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: J. R. Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowej pochodnej tiepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowej pochodnej tiepiny. Sposobem według wynalazku wytwarza się 8-chloro-10-(1-piperazyńlo)-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepinę o wzorze 1 oraz jej sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Związek ten jak również jego sole posiadają cenne właściwości farmakologiczne o wysokim wskaźniku leczniczym. Przy podawaniu doustnym, doodbytniczym lub pozajelitowym obniżają pobudliwość ośrodkowego układu nerwowego, na przykład zmniejszają zdolność do ruchów czynnych, potęgują narkozę i wykazują działanie dodatnie w próbie „test de la traction”. Dalej działają także przeciwwymiotowo. Te właściwości działania, które rozumie się na podstawie wybranych prób porównawczych (por. R. Domenjoz i W. Theobald, Arch. Inter. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) oraz W. Theobald i inni Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967) charakteryzują związki jako nadające się do leczenia stanów napięcia i pobudliwości.

W stosunku do wspomnianych farmakologicznych właściwości centralnych nowe związki wykazują nieznaczne własne działanie kataleptyczne jak to stwierdzono w próbie porównawczej (por. W. Theobald i inni Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967). To nieznaczne własne działanie kataleptyczne obok wysuwających się właściwości farmakologicznych centralnych wyróżnia te związki. Stosowane związki 8-chloro-10-(1-piperazyńlo)-

2

-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepina i jej sole, podstawione w położeniu 4 pierścienia piperazyńowego (por. Spofa, patent brytyjski Nr 1 093 910) wykazują w stosunku do właściwości obniżających pobudliwość ośrodkowego układu nerwowego znacznie silniejsze własne działanie kataleptyczne i wpływają przez to silniej na układ dróg pozapiramidowych.

Według wynalazku związek o wzorze 1 wytwarza się hydrolizę związku o wzorze ogólnym 2, w którym Y oznacza rodnik, który za pomocą hydrolizy można zastąpić wodorem i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

Rodnikami Y dającymi się przeprowadzić przez hydrolizę w atom wodoru są to na przykład rodniki acylowe, na przykład niższe grupy alkanoilowe, jak grupa acetylowa, grupy arylokarbonylowe, jak grupa benzoylowa, rodniki jednofunkcyjnych pochodnych kwasu karboksylowego lub kwasu tiokarboksylowego, jak na przykład grupa metoksykarbonylowa, etoksykarbonylowa, fenoksykarbonylowa lub grupa bezyloksykarbonylowa albo odpowiadające grupy tiokarbonylowe. Hydrolizę przeprowadza się za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenku potasowego lub wodorotlenku sodowego, korzystnie w temperaturze wrzenia albo w wysokowrzącym zawierającym grupy hydroksylowe rozpuszczalniku or-

ganicznym, jak na przykład glikol etylenowy lub glikol dwuetylenowy, albo w niższym eterze jednoalkilowym takiego glikolu, a zwłaszcza w niższym alkanolu, na przykład metanolu lub etanolu.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się wychodząc z opisanej w literaturze 8, 10-dwuchloro-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny. Związek ten poddaje się reakcji na przykład z estrami kwasu 1-piperazynokarboksylowego, na przykład z estrem metylowym, etylowym, fenylo-
wym lub z estrem benzylowym na odpowiadające estry kwasu 4-(8-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepin - 10 - ylo)-piperazynokarboksylowego. Analogicznie wytwarza się na przykład odpowiadające estry kwasu tiokarboksylowego. Dalej również analogicznie wytwarza się na przykład związki o wzorze ogólnym 2, które podstawione są w położeniu 4 pierścienia piperazynowego niższą grupą alkanoliową, na przykład grupą acetylową albo grupą arylokarbonylową, na przykład grupą benzoilową. Wychodzi się na przykład z 8, 10-dwuchloro-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny i związek ten poddaje reakcji z odpowiednimi pochodnymi piperazyny, na przykład z 1-acetylopiperazyną lub z 1-benzoilopiperazyną.

Otrzymany sposobem według wynalazku związek o wzorze 1 o ile jest to pożądane przeprowadza się następnie znanym sposobem w jego sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Na przykład do roztworu związku o wzorze 1 w rozpuszczalniku organicznym dodaje się jako składnik soli pożądany kwas lub jego roztwór. Korzystnie dobiera się do reakcji rozpuszczalniki organiczne w których powstająca sól jest trudno rozpuszczalna przy czym można ją oddzielić przez odsączenie. Takimi rozpuszczalnikami są na przykład metanol, aceton, keton metylowoetylowy, mieszaniny: aceton-etanol, metanol-eter lub etanol-eter.

Do stosowania jako substancje lecznicze można wprowadzić zamiast wolnych zasad — farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, to znaczy sole z takimi kwasami, których aniony w dawkach wchodzących w rachubę nie są toksyczne. Dalej korzystnym jest jeżeli stosowane sole jako substancje lecznicze krystalizują dobrze i nie są higroskopijne albo tylko w małym stopniu. Do powstawania soli związków o wzorze 1 stosuje się na przykład kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy, kwas fenylooctowy, kwas migdałowy oraz kwas embonowy.

Nowe substancje biologicznie czynne podaje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Dawkowanie zależy od sposobu stosowania rodzaju leku, od wieku i indywidualnego stanu chorego. Dawki codzienne wolnych zasad lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli wahają się od 0,1 do 10,5 mg/kg dla stałocięplnych. Odpowiednie postacie dawki jednostkowej, jak drażetki, tabletki, czopki lub

ampułki zawierają korzystnie 5—200 mg związku o wzorze 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli jako substancji biologicznie czynnej według wynalazku.

Postacie dawki jednostkowej do stosowania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie 1—90% związku o wzorze 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli. Aby wytworzyć tabletki lub rdzenie drażetek kombinuje się substancję biologicznie czynną na przykład ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobiami, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub amylopektyna, dalej ze sproszkowanym blaszecem lub ze sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy albo z żelatyną ewentualnie z dodatkiem takich środków jak stearynian magnezowy lub stearynian wapniowy albo poliglikole etylenowe. Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które na przykład zawierają jeszcze gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo też lakierem rozpuszczonym w łatwym lotnym rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie rozpuszczalników. Do tych powłok można dodawać 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 takimi jak talk albo stearynian magnezowy i ewentualnie ze stabilizatorami jak pirosiarczyn sodowy ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) lub kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja biologicznie czynna korzystnie jest rozpuszczona lub zawieszona 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 kombinacji substancji biologicznie czynnej z masą podstawową do czopków. Jako masa podstawowa do czopków nadają się na przykład trójglicerydy naturalne lub syntetyczne, węglowodory parafinowe, poliglikole etylenowe lub wyższe alkanole. Dalej wchodzi w rachubę także kapsułki doodbytnicze z żelatyny, które składają się z kombinacji substancji biologicznie czynnej i masy podstawowej. Jako masa podstawowa odpowiednimi są na przykład ciekłe trójglicerydy, poliglikole etylenowe lub węglowodory parafinowe.

Ampułki do podawania pozajelitowego zwłaszcza domięśniowego zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól jako substancję biologicznie czynną o stężeniu korzystnie 0,5—5%, ewentualnie razem z odpowiednimi substancjami stabilizującymi oraz substancjami buforowymi w wodnym roztworze

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie tabletek, drażetek, kapsulek, czopków i ampulek:

a) Miesza się 250 g dwuchlorowodoru 8-chloro-

-10-(1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny, 175,80 g laktozy i 169,70 g skrobi ziemniaczanej, zwilża mieszaninę alkoholowym roztworem 10 g kwasu stearynowego i granuluje na sicie. Po wysuszeniu dodaje się mieszając 160 g skrobi ziemniaczanej, 200 g talku, 2,50 g stearynianu magnezowego oraz 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu i prasuje mieszaninę na 10 000 tabletek po 100 mg wagi każda i o zawartości 25 mg substancji biologicznie czynnej każda, przy czym zaopatruje się je w częściowe nacięcia w celu dokładniejszego dawkowania.

b) Z 250 g dwuchlorowodoroku 8-chloro-10-(1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny; 175,90 g laktozy i z alkoholowego roztworu 10 g kwasu stearynowego wytwarza się granulát, który po wysuszeniu miesza się z 56,60 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 165 g talku, 20 g skrobi ziemniaczanej oraz 2,50 g stearynianu magnezowego i prasuje na 10 000 rdzeni drażetek. Powleka się je następnie 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 wyprodukowania 1 000 kapsułek o zawartości substancji biologicznie czynnej po 25 mg miesza się 25 g dwuchlorowodoroku 8-chloro-10-(1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny i 248,0 g laktozy, zwilża mieszaninę równomiernie wodnym roztworem 2,0 g żelatyny i granuluje na odpowiednim sicie (na przykład sito III według Ph. Helv. V). Granulat miesza się z 10,0 g wysuszonej skrobi kukurydzianej oraz 15,0 g talku i napełnia 1 000 twardych kapsułek żelatynowych wielkości 1.

d) Przygotowuje się masę podstawową do czopków z 2,5 g dwuchlorowodoroku 8-chloro-10-(1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny oraz 167,5 g stałego tłuszczu i odlewa 100 czopków o zawartości substancji biologicznie czynnej po 25 mg każdy.

e) Roztworem składającym się z 25 g dwuchlorowodoroku 8-chloro-10-(1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny w 1 litrze wody napełnia się 1000 ampulek i wyjąławia. Ampułka zawiera 2,5%-owy roztwór o zawartości 25 mg substancji biologicznie czynnej.

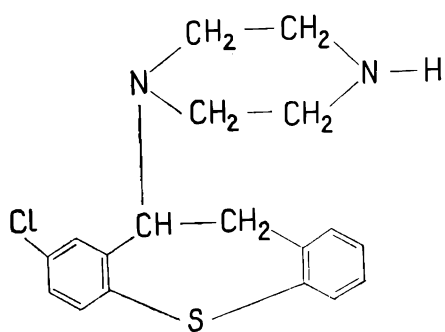
Przytoczony przykład wyjaśnia wykonywanie sposobu według wynalazku nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury wyrażone są w stopniach Celsjusza.

5 Przykład. Do roztworu 28,12 g 8,10-dwuchloro-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny w 50 ml benzenu dodaje się 47,5 g estru etylowego kwasu 1-piperazynokarboksylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, ochładza do temperatury 20° i dodaje 100 ml 2 n amoniaku. Surowa wolna zasada wytrąca się. Ekstrahuje się ją trzykrotnie po 150 ml mieszaniny chlorku metylenu i eteru (1:2). Wyciąg organiczny przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Do pozostałości stanowiącej surowy ester etylowy kwasu 4-(8-chloro-10, 11-dwu-
10 wodorodwubenzo [b, f] tiepin-10-ylo)-1-piperazynokarboksylowego dodaje się roztwór z 61,0 g sproszkowanego wodorotlenku potasowego w 350 ml bezwodnego etanolu.

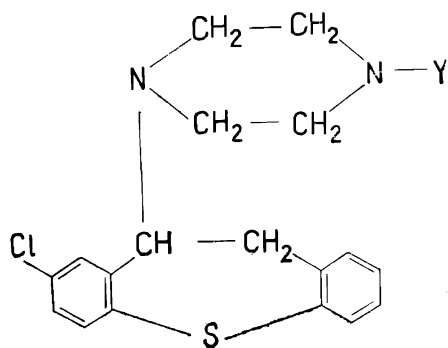
Otrzymany mętny roztwór gotuje się w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, dodaje 70 ml wody, ochładza i odparowuje pod próżnią. Pozostałość roztwarza się w mieszaninie eteru i chlorku metylenu (2:1) i w wodzie, fazę organiczną oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml eteru i 50 ml etanolu i roztwór
25 zubożniony eterowym roztworem kwasu solnego. Wytrąca się dwuchlorowodorek 8-chloro-10-(1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny. Odsącza się go, przemywa małą ilością acetonu po czym topnieje on w temperaturze 195—
30 200°.

Zastrzeżenie patentowe

40 Sposób wytwarzania nowej pochodnej tiepiny, a mianowicie 8-chloro-10-(1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny o wzorze 1, **znamienny tym**, że hydrolizuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym Y oznacza rodnik acylowy, który za pomocą hydrolizy można zastąpić wodorem i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.



Wzór 1



Wzór 2