



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 49/34

Zgłoszono: 20.02.1969 (P. 158 090)

Pierwszeństwo: 27.06.1968 Szwajcaria

Int. Cl.²
C07D 233/04

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
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 nowej pochodnej imidazolidynonu o wzorze 1 ewentualnie w postaci jej soli addycyjnej z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Nowy związek 1-[2-[4-/8-metylotio-10,11-dwu-wodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo/-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon oraz jego 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. Posiadają także doskonałe działanie sympatykolytyczne. Te rodzaje działania potwierdzone odpowiednimi badaniami standardowymi [por. R. Domenjoz i W. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959)] charakteryzują związki jako nadające się do leczenia stanów napięcia i pobudliwości.

Według wynalazku związek o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję zdolnego do reakcji estru 1-(2-hydroksyetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu ze związkiem o wzorze 2 lub z solą metalu alkalicznego tego związku, i produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako odpowiednie zdolne do reakcji estru 1-(2-hydroksyetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu stosuje się na przykład halogenki, jak chlorki lub brom-

2

ki, albo estry kwasu sulfonowego, np. metanosulfonian lub o- albo p-toluenosulfonian.

Estry te poddaje się reakcji z wolną zasadą 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, chlorowcowęgłowodory, jak chloroform, ciecze eterowe, jak eter lub dwuoksan, a także niższe alkanony, jak aceton lub metyloetyloketon.

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 ten może wiązać się z nadmiarem zasady o wzorze 2 lub z dwuzasadowym produktem reakcji. Korzystnie jednak do mieszaniny reakcyjnej dodaje się środek wiążący kwas. 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 dwuizopropyloetyloamina. Nadmiar aminy trzeciorzędowej można także stosować w charakterze rozpuszczalnika.

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

Związek wyjściowy o wzorze 2 wytwarza się przykładowo z 10-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzof[f,t]iepiny podstawionej grupą metylotio w pierścieniu benzenowym. Tiepina ta jest zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze 3 zawierającym grupę wodorotlenową. Kondensuje się ją w benzenie z estrem etylowym kwasu piperazyno-karboksylowego-1 otrzymując odpowiedni podstawiony grupą metylotio ester etylowy kwasu 4-(10, 11-dwuwodorodwubenzof[f,t]iepin-10-yl)-1-piperazynokarboksylowego, który hydrolizuje się z wodorotlenkiem potasu w etanolu i jednocześnie dekarboksyluje.

Drugim reagentem w sposobie według wynalazku jest zdolny do reakcji ester 1-(2-hydroksyetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu. Spośród związków tych znany jest na przykład 1-(2-chloroetylo)-3-metylo-2-imidazolidynon. Inne związki tego rodzaju można otrzymać w analogiczny sposób.

Według innej metody sposobu według wynalazku zdolny do reakcji ester związku o wzorze 3 poddaje się reakcji z 1-[2-(1-piperazylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonem albo 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 związku o wzorze 3 stosuje się na przykład halogenki jak chlorki lub bromki, dalej estry kwasu sulfonyowego, jak metanosulfonian lub o- albo p-toluenosulfonian. Jako sól metalu alkalicznego 1-[2-(1-piperazylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu nadaje się na przykład sól sodowa, potasowa lub litowa.

Według tej metody reakcję wolnej zasady lub jej soli metalu alkalicznego ze zdolnym do reakcji estrem prowadzi się w takim samym rozpuszczalniku jaki podano przy omawianiu poprzedniego sposobu. Jeżeli do reakcji wprowadza się wolną zasadę, to można stosować te same środki wiążące kwas. Wyjściowy związek o wzorze 3 opisany jest w literaturze, a 1-[2-(1-piperazylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon jest związkiem znany.

Otrzymany sposobem według wynalazku związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się następnie zwykłym sposobem w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym. Na przykład roztwór związku o wzorze 1 w organicznym rozpuszczalniku 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 metanolu, mieszanina metanolu i eteru lub mieszanina etanolu i eteru.

Do stosowania jako substancje lecznicze można zamiast wolnej zasady 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 1 stosuje się na przykład kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas β -hydroksyetasanosulfonowy, kwas octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoowy, salicylowy, fenylacetowy, migdałowy i embonowy.

Nową substancję biologicznie czynną podaje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Dienne dawki wolnej zasady lub jej farmakologicznie dopuszczalnej soli wahają się w granicach 0,15–10,5 mg/kg dla osobników stałocielnych. 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 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, mannitol, ze skrobią, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna, dalej ze sproszkowanym blaszkiem lub sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy lub żelatyną, ewentualnie z dodatkami takich środków jak stearynian magnezowy lub stearynian wapniowy 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 łatwo lotnym rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie takich rozpuszczalników. Do powłok tych 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 nadającymi poślizg, jak talk lub stearynian magnezowy oraz ewentualnie ze stabilizatorami, jak piroslarczyny sodowy ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) lub kwas askorbinowy. 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 korzystnie 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-metylotio-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 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 1-[3-(4)-8-metylotio-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo(-1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu, 175,90 g laktozy i alkoholowego roztworu 10 g kwasu stearynowego wytwarza się granulat, 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-metylotio-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 (na przykład 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-metylotio-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo(-1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu i 167,5 g Adeps solidus (tłuszczu stałego) i odlewa na 100 czopków o zawartości 25 mg substancji biologicznie czynnej każdy.

e) Roztworem 25 g dwuchlorowodoru 1-[2-(4)-8-metylotio-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 nowego związku o wzorze 1 oraz dotąd nie opisanego produktu pośredniego nie ograniczając przy tym zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 10,0 g (0,034 mola) 8-metylotio-

10-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepinu rozpuszcza się w 75 ml absolutnego benzenu i do roztwór 14,4 g (0,068 mola) i 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, po czym przemycia 5 ml 2 n ługu sodowego i 100 ml wody. Następnie fazę organiczną ekstrahuje się 100 ml 1 mowego kwasu cytrynowego. Z kwaśnego ekstraktu wytrąca się wolną surową zasadę za pomocą ługu sodowego i ekstrahuje ją mieszaniną eteru i chlorku metylenu (2:1). Roztwór eterowy chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezowym i zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonu, roztwór rozcieńcza 350 ml eteru i dodaje eterowego roztworu kwasu solnego do odczynu kwaśnego wobec czerwieni kongo. Wytrącony dwuchlorowodorek przemycia się eterem i suszy w próżni. Otrzymany dwuchlorowodorek 1-[2-(4)-8-metylotio-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo(-1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu topnieje w temperaturze 212—214°.

Przykład II. 6,2 g (0,018 mola) 8-metylotio-10-(1-piperazynylo)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepinu, 4,3 g (0,0243 mola) 1-(2-chloroetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu i 6,9 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 wytrąca z mieszaniną eteru i chlorku metylenu (2:1). Połączone wyciągi organiczne przemycia się wodą, a następnie wytrąca się z 1 mowym wodnym roztworem kwasu metanosulfonowego. Kwaśne wodne ekstrakty alkaliczkuje 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 mieszaniny absolutnego etanolu i octanu etylu otrzymuje się czysty dwuchlorowodorek 1-[3-[4-(8-metylotio-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu, o temperaturze topnienia 212—214°.

8-metylotio-10-(1-piperazynylo)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepinę stosowaną jako substancję wyjściową otrzymuje się w sposób następujący:

b) 26,9 g (0,092 mola) 8-metylotio-10-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepinu o temperaturze topnienia 106—109° rozpuszcza się w 60 ml absolutnego benzenu i dodaje 47,4 g (0,3 mola) estru etylowego kwasu 1-piperazynokarboksylowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, po czym wlewa ją do 500 ml lodowatej wody i ekstrahuje 800 ml mieszaniny eteru i chlorku metylenu (2:1). Organiczny ekstrakt przemycia się 6

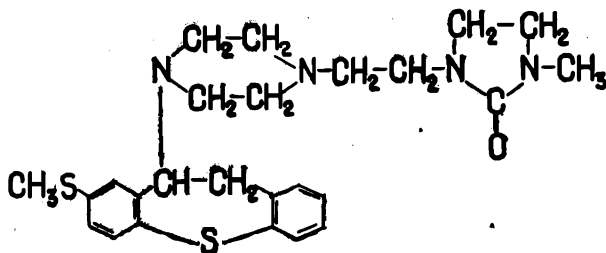
razy wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i zagęszcza w próżni. Otrzymany ester etylowy kwasu 4-(8-metylotio-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-ylo)-1-piperazynokarboksylowego stosuje się jako surowiec.

c) 42,0 g surowego produktu otrzymanego według b) wprowadza się do roztworu 64,0 g wodorotlenku potasowego w 400 ml absolutnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Następnie z mieszaniny oddestylowuje się etanol, a pozostałość wlewa do lodowatej wody i zawiesinę ekstrahuje mieszaniną eteru i chlorku metylenu (2:1). Organiczny ekstrakt przemywa się wodą do ustalenia się wartości $\text{pH} = 8$. Następnie organiczny roztwór suszy się nad siarczanem magnezowym i zagęszcza w próżni. Otrzymany surowy produkt, rozтворя się w 100 ml absolutnego acetonu, traktuje eterowym roztworem kwasu solnego, a wytrącony chlorowodorek przekrystalizowuje z mie-

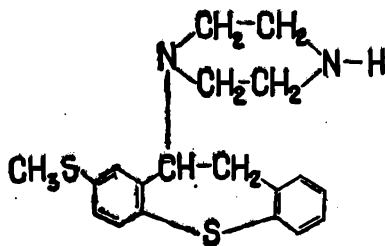
szaniny 96% etanolu i eteru. Otrzymany czysty chlorowodorek 8-metylotio-10-(1-piperazynylo)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepiny topnieje w temperaturze 220—222°.

Zastrzeżenie patentowe

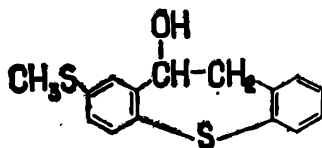
Sposób wytwarzania nowej pochodnej imidazolidynonu o wzorze 1 ewentualnie w postaci jej soli addycyjnej z kwasem nieorganicznym lub organicznym, znamienny tym, że zdolny do reakcji ester 1-(2-hydroksyetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2 lub z solą metalu alkalicznego tego związku, albo zdolny do reakcji ester związku o wzorze 3 poddaje się reakcji z 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonem 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