(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **164703 B**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **0947/83**

(51) Int.Cl.5 **C 07 D 451/06**

(22) Indleveringsdag: **25 feb 1983**

(41) Alm. tilgængelig: **27 sep 1983**

(44) Fremlagt: **03 aug 1992**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **26 mar 1982 DE 3211185**

(71) Ansøger: ***BOEHRINGER INGELHEIM KG; D-W 6507 Ingelheim am Rhein, DE**

(72) Opfinder: **Rolf *Banholzer; DE, Rudolf *Bauer; DE**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af kvaternære 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinethere og mellemprodukt til anvendelse ved denne fremgangsmåde**

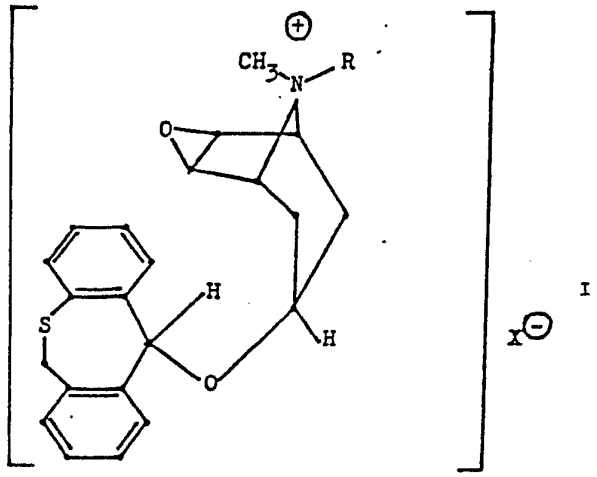
(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 138453

(57) Sammendrag:

947-83

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopin-ethere med formlen

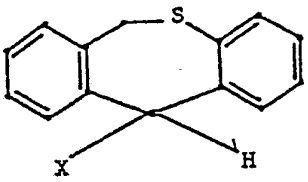


I

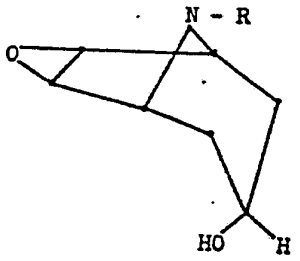
DK 164703 B

fortsættes

hvori R betegner ligekædet eller forgrenet C_1-C_{10}-alkyl, og $X^{\ominus}$ betegner en farmakologisk acceptabel anion, som f.eks. et halogenatom eller en organisk sulfonsyrerest, fremstilles ved omsætning af forbindelser med formlen II med forbindelser med formlen III

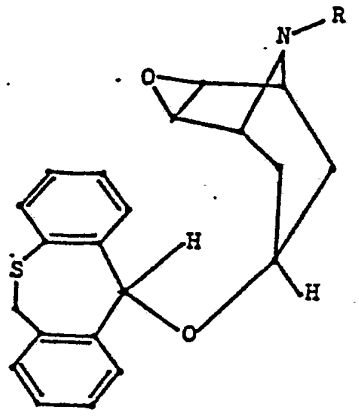


II



III

hvor X betegner en let anionisk fraspaltelig gruppe, såsom et halogenatom, fortrinsvis chlor eller brom, eller en organisk sulfonsyrerest, såsom en mesyl- eller tosylgruppe, til opnåelse af et mellemprodukt med formlen Ia



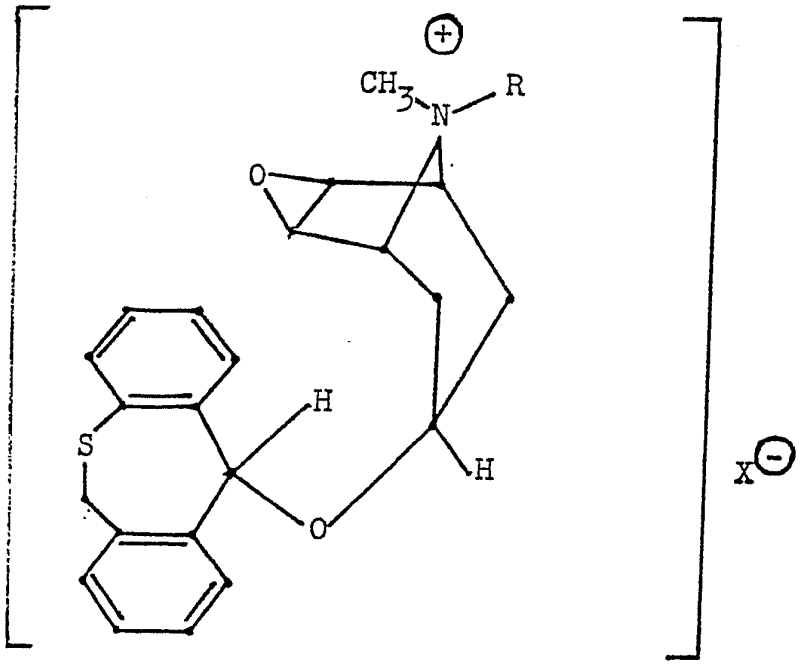
Ia

og påfølgende kvaternisering med forbindelser med formlen R - X.

Forbindelserne I er anvendelige som spasmolytica og navnlig bronchospasmolytica.

Forbindelserne Ia er hidtil ukendte mellemprodukter.

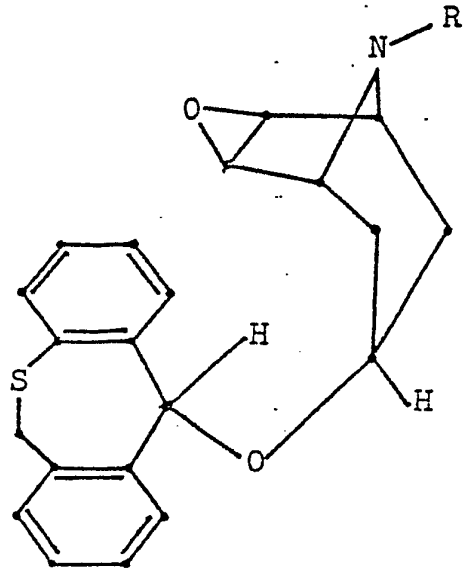
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte kvaternære 6,11-dihydrodibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinethere med den almene formel



I

hvori R betegner en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-3 carbonatomer, og $X^{\ominus}$ betegner en farmakologisk acceptabel anion som f.eks. et halogenatom eller en organisk sulfonsyrerest.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man behandler forbindelser med den almene formel



Ia

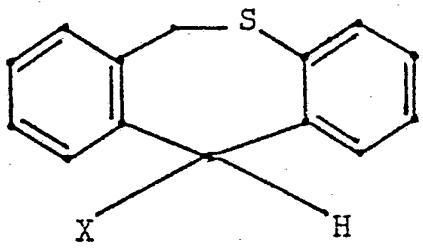
hvori R har den ovennævnte betydning, med sædvanlige kvaterniseringsmidler med den almene formel

$$CH_3 - X \qquad IV$$

hvori X betegner en let anionisk fraspaltelig gruppe (såkaldt "leaving group"), såsom et halogenatom - fortrinsvis chlor eller brom - eller en organisk sulfonsyrerest, såsom en mesyl- eller tosylgruppe.

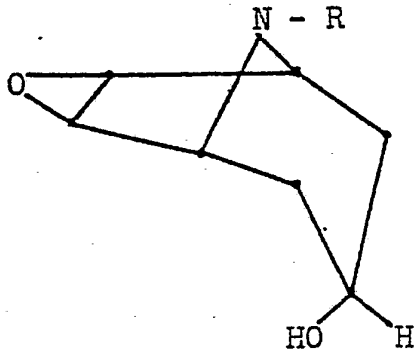
Opfindelsen angår også et mellemprodukt til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, hvilket mellemprodukt er ejendommeligt ved, at det har formlen Ia, hvori R har den ovennævnte betydning, eller er et syreadditionssalte heraf.

Mellemprodukterne med den almene formel Ia kan fremstilles ved, at man omsætter forbindelser med den almene formel



II

hvori X har den ovennævnte betydning, med forbindelser (scopin eller N-alkylnorscopiner) med den almene formel



III

hvori R har den ovennævnte betydning.

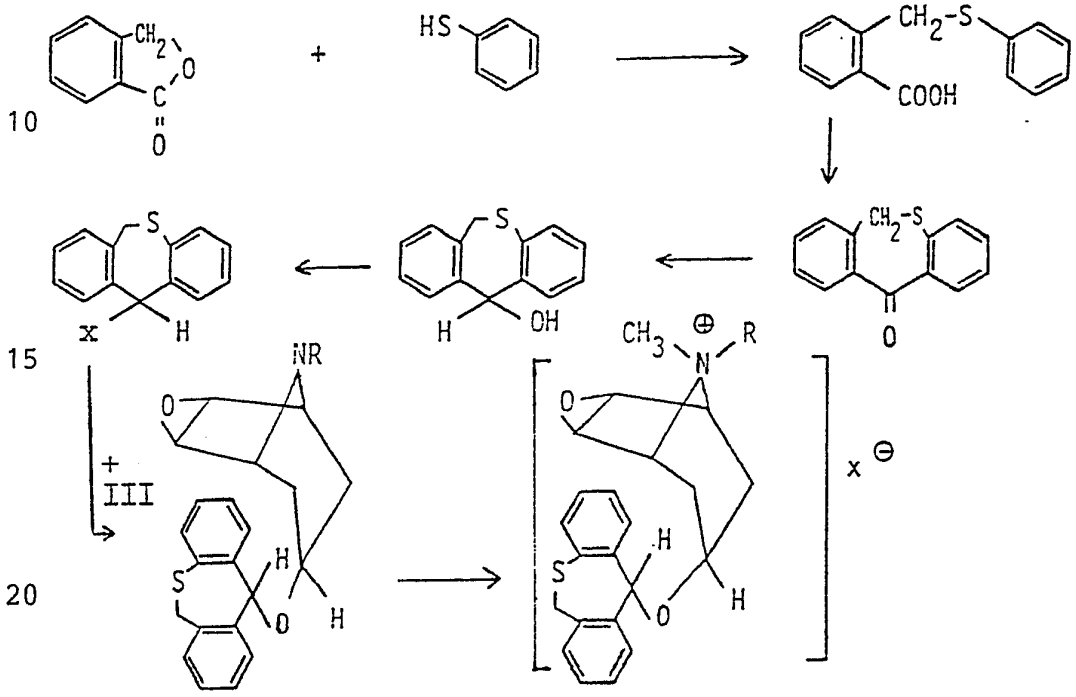
Udgangsforbindelserne med den almene formel II kan - idet man går ud fra phthalid - fremstilles ved fremgangsmåder analoge med de i litteraturen beskrevne, og der skal i denne sammenhæng henvises til følgende publikationer:

M. Protiva et al., Experientia XVIII (7), 326 (1962)

M. Protiva et al., Collection Czechoslow Chem. Commun. 29, 2176 (1964)

V. Seidlová et al., Monatshefte der Chemie 96, 653 (1965).

Syntesevejen fra udgangsforbindelserne II over mellemprodukterne Ia til slutforbindelserne I forløber f.eks. efter nedenstående reaktionsskema:



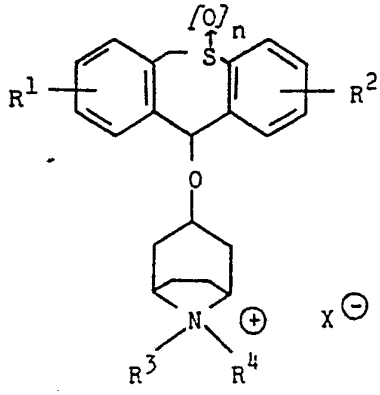
Forbindelserne med den almene formel III er delvis kendt fra litteraturen, delvis kan de fremstilles ved i og for sig kendte fremgangsmåder. Også forbindelserne med den almene formel IV er kendt fra litteraturen.

Forbindelserne med de almene formler I og Ia har i dibenzothiepingruppen et asymmetrisk carbonatom og opnås derfor ved den ovenfor beskrevne syntese som en racemisk blanding af to optisk aktive enantiomere.

De omhandlede kvaternære salte har på isoleret organ og ved dyreforsøg på hunde som aerosol vist såvel en god anticholinerg som en antihistaminisk virkning i et til anvendelse som bronchospasmolytika særlig egnet, godt afbalanceret forhold og er derved kendte broncholytika som handelsproduktet Ipratropiumbromid overlegne. Herved har fortrinsvis sådanne forbindelser med den almene formel I vist sig virksomme, i hvilke R betegner

lavere alkyl, såsom methyl, ethyl eller isopropyl. Særlig værdifuld er f.eks. 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-scopinether-methomethansulfonat.

Fra dansk patentskrift nr. 138.453 kendes ethere af 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepiner, der er beslægtede med de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, men de kendte forbindelser er tropanderivater, idet de har formlen



hvori R^1 og R^2 betegner hydrogen, halogen, en trifluormethyl-, en C_{1-4}-alkyl- eller en C_{1-4}-alkoxygruppe, R^3 og R^4 hver betegner en C_{1-4}-alkylgruppe, n betegner 0, 1 eller 2, og X^- betegner anionen af en til fysiologisk tolerable salte førende syre.

Disse kendte forbindelser har også bronchospasmolytisk virkning. Det har imidlertid overraskende vist sig, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede scopinderivater udviser tydeligt gunstigere virkning end de ovennævnte kendte forbindelser, som det vil fremgå af de nedenstående sammenlignende forsøgsdata.

God virkning har også de tilsvarende tertiære mellemprodukter med den almene formel Ia, men her må der

dog tidligere regnes med bivirkninger, såsom mundtørhed, mydriasis osv.

Målingen af virkningen foregik efter følgende forskrifter:

a) Spasmolyse på isoleret organ (marsvinetarm) in vitro.

Forsøgene udføres på isoleret marsvinerectum efter Magnus, R. - Pflügers Arch. 102, 123 (1904). - Et ca. 2 cm langt stykke af rectum fra et ved nakkeslag aflivet marsvin suspenderes i et organbad med Locke-Ringer-opløsning. Organbadets temperatur er 35°C. De af spasmogenet (acetylcholin eller histamin) fremkaldte kontraktioner af længdemuskulaturen registreres på en kymograf. Spasmolytiket eller sammenligningsstandarden (f.eks. atropin eller diphenhydramin) sættes 90 sekunder før tilsætningen af spasmogenet til organbadet (præventiv metode). Såvel sammenligningsstandarden som det til afprøvning foreliggende spasmolytikum doseres i stigende koncentrationer på en sådan måde, at virkningen af spasmogenet undergår en hæmning på mellem 10% og 90%.

Forsøgene udføres på et halvautomatisk spasmolyseapparat (Fa. Bundschuh, Griesheim). Kun sådanne præparater bedømmes, for hvilke der kan optegnes en dosisvirkningskurve såvel for sammenligningsstandarden som for det til afprøvning foreliggende spasmolytikum på det samme tarmstykke.

b) Bronchospasmolyse hos hunde.

Formålet med undersøgelsen er at afprøve den bronchospasmolytiske virkning på hunde efter forskellige applikationsformer.

Forsøgene udføres på Beagle-hunde af begge køn og med en legemsvægt på 10-14 kg. Som narkotikum tjener en blanding af chloralose-urethan (8 g chloralose, 40 g urethan i 100 ml destilleret vand), som injiceres i en dosis på 1,5 ml/kg i.v.

Operationsteknik.

Grundforudsætningen for den af Konzett, H. og R. Rössler, Arch. exper. Path. und Pharmakol. 195, 71 (1940)

beskrevne forsøgsanordning er et absolut tæt registreringssystem. Forsøgshundene intuberes først med et med en oppustelig manchet forsynet trachealrør. Blodtrykket måles blodmæssigt i den venstre A. carotis ved hjælp af en Statham-transducer. Til lettelse af den intravenøse applikation binder man et kateter med et defineret rumfang ind i den højre V. femoralis. Før åbning af thorax i området ved Proc. xiphoideus tilsluttes forsøgsdyret til en åndedrætspumpe (Fa. Havard, Model 607). Åndedrætsfrekvensen andrager 16-18/min. og åndedrætstrykket 12-16 cm H_2O. - Som ved originalmetoden ifølge Konzett og Rössler overskæres begge vagi; bronchospasmen fremkaldes ved hurtig intravenøs injektion af acetylcholin eller histamin med mellemrum på 5 minutter. Registreringen af blodtryk, bronchospasmus og hjertefrekvens foregår på en Grass-polygraf.

a) Efter intravenøs indgivelse.

Efter opnåelse af konstante spasmer kan det til afprøvning foreliggende stof eller sammenligningsstandarden indgives intravenøst. Indgivelsen af stoffet sker altid 1 minut før acetylcholin- eller histamininjektionen. - Man bestemmer den procentiske hæmning af spasmerne og virkningsvarigheden (halveringstiden), dvs. den tid, der forløber, indtil kun halvdelen af stoffets virkning er til stede.

b) Efter indgivelse af vandig aerosol.

For at kunne anvende aerosoler ved den beskrevne forsøgsanordning indkobles der mellem åndedrætspumpen og forsøgsdyret og så nær ved trachealkanylen som muligt en Woulfe'sk flaske med et rumfang på 5 liter. Denne er forsynet med tregangshaner på en sådan måde, at der består tre muligheder for åndedrætsgivningen:

a) Åndedrætspumpe - 1. tregangshane - mellemstykke - 2. tregangshane - forsøgsdyr.

b) Åndedrætspumpe - 1. tregangshane - Woulfe'sk flaske - 2. tregangshane - forsøgsdyr.

Den direkte vej (a) tjener åndedrætsgivningen un-

der forsøget, hvorimod vejen over kolben (b) benyttes ved tilføringen af aerosolen.

Fremstilling og applikation af aerosolen.

Udgangsstudsen fra en inhalette (Fa. Dräger, Lübeck, model M 12123) føres gennem en gummiprop, som passer i den nedre slibåbning i den Woulfe'ske flaske. Nu forstøves den vandige opløsning af det til afprøvning foreliggende stof, og aerosolen blæses ind i flasken. Der forstøves i 30 sekunder med en O_2-strøm på 15 l/min. For ved applikationen at undgå en gennemblanding af rumluft og aerosol i flasken forbindes indgangsdelen af den Woulfe'ske flaske med et kondomgummi. Den af åndedrætspumpen leverede luft blæser kondomgummiet op og fortrænger fra flasken aerosolen, som derefter føres til forsøgsdyret. Efter applikationen drejes tregangshanen igen om, således at åndedrætsvejen føres forbi flasken. - Ved hver applikation indgives der 1,5 minutter før acetylcholininjektionen 5 åndedrætsslag aerosol. Man bestemmer den procentiske hæmning af acetylcholinspasmen, indtræden af virkningsmaksimum, halveringstiden samt virkningen af det af acetylcholinindgivelsen betingede blodtryksfald.

Statistisk bestemmelse.

Med de mindste kvadraters metode tilpassedes værdierne en lineær og kvadratisk funktion. Bidragene fra de enkelte ansættelser afprøvedes variansanalytisk for signifikans. Efter Finney foretog man beregningen af ED_{50}- og EC_{50}-værdierne med det tilhørende pålidelighedsområde (P=0,95).

Som nævnt ovenfor på side 3 udmærker de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser sig bl.a. ved et godt afbalanceret forhold med hensyn til anticholinerg og antihistaminisk virkning. Dette vil fremgå af de i nedenstående tabel anførte forsøgsdata for forbindelserne A og B, hvor forbindelse A er den ifølge eksempel 2 i den foreliggende beskrivelse fremstillede forbindelse, dvs. 6,11-dihydro-dibenzo-

[b,e]-thiepin-11-scopinether-methomethansulfonat, og forbindelse B er den ifølge eksempel 1 i dansk patentskrift nr. 138.453 fremstillede forbindelse, dog som methomethansulfonat i stedet for som iodmethylat, dvs. 6,11-dihydro-11-(3α-tropanyloxy)dibenzo-[b,e]-thiepin-methomethansulfonat.

Forbindelse	ACH-Spasmus [µg/kg]i.v.	H-Spasmus [µg/kg]i.v.	Forhold
A	5,3	7,8	0,68
B	2,8	13,5	0,21

ACH: Acetylcholin

H: Histamin

Resultaterne viser, at den absolutte virkningsstyrke for den kendte forbindelse ganske vist er højere, men at virkningsstyrken ved de to test for den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse er væsentlig mere afbalanceret.

Ved undersøgelse på isoleret organ (jf. den foreliggende beskrivelse, side 5, linie 5 ff.) blev der for forbindelsen ifølge eksempel 3 i den foreliggende beskrivelse fundet et forhold på 1,4 : 1,2 = 1,2.

De omhandlede forbindelser med den almene formel I er som følge af deres farmakologiske egenskaber velegnede til behandling af spasmer og bronchialspasmer. Som enkeltdosis til oral anvendelse kommer derved en aktivstofmængde på 5-350 mg i betragtning.

Egnede farmaceutiske anvendelsesformer er f.eks. tabletter, kapsler, stikpiller, safter, emulsioner eller dispergerbare pulvere. Passende tabletter kan f.eks. op-

nås ved blanding af det eller de aktive stoffer med kendte hjælpestoffer, f.eks. indifferente fortyndingsmidler, såsom calciumcarbonat eller magnesiumstearat eller talkum, og/eller midler til opnåelse af en depoteffekt, såsom carboxypolymethylen, carboxymethylcellulose, celluloseacetatphthalat eller polyvinylacetat.

Tabletterne kan også bestå af flere lag.

Tilsvarende kan drageer fremstilles ved overtrækning af analogt med tabletterne fremstillede kerner med sædvanligvis i dragéovertræk anvendte midler, f.eks. kollidon eller shellak, gummi arabicum, talkum, titandioxid eller sukker. Til opnåelse af en depoteffekt eller til undgåelse af uforligelighed kan kernen også bestå af flere lag. Ligeledes kan også dragéovertrækket til opnåelse af en depoteffekt bestå af flere lag, hvorved de ovenfor vedrørende tabletterne nævnte hjælpestoffer kan anvendes.

Safter med de omhandlede aktive stoffer eller aktivstofkombinationer kan yderligere indeholde et sødemiddel, såsom saccharin, cyclamat, glycerol eller sukker, samt et smagsforbedrende middel, f.eks. aromastoffer, såsom vanillin eller orangeekstrakt. De kan endvidere indeholde suspenderingshjælpestoffer eller fortykkelsesmidler, såsom natriumcarboxymethylcellulose, befugtningsmidler, f.eks. kondensationsprodukter af fedtalkoholer med ethylenoxid, eller beskyttelsesstoffer, såsom 1-hydroxybenzoat.

Kapsler, der indeholder ét eller flere aktive stoffer eller aktivstofkombinationer, kan f.eks. fremstilles ved, at man blander de aktive stoffer med indifferente bærere, såsom mælkesukker eller sorbitol, og indkapsler dem i gelatinekapsler.

Egnede stikpiller kan f.eks. fremstilles ved sammenblanding med dertil beregnede bæremidler, såsom neutrale fedtstoffer eller polyethylenglycol eller derivater heraf.

Til behandling af bronchospasmolytiske lidelser i åndedrætsvejene oparbejdes de aktive stoffer på sædvan-

lig måde til aerosoler og fyldes på spraydåser (fortrinsvis med doseringsindretning). I betragtning som terapeutisk enkeltdosis kommer her en mængde på 5-500γ, fortrinsvis 50-250γ, svarende til et aktivstofindhold på 0,007-1%.

De omhandlede aktive stoffer kan også blandes med andre aktive stoffer, f.eks. mucolytica, såsom bromhexin eller cystein, og indgives i form af såkaldte kombinationspræparater.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler. I hvert af eksemplerne 1 og 3 belyser afsnit b) fremgangsmåden ifølge opfindelsen, medens afsnit a) belyser fremstillingen af det omhandlede mellemprodukt.

A. Fremstillingseksempler.

Eksempel 1

a) 6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether. 195,5 g (1,26 mol) scopin (fremstilling mulig i analogi med og efter G. Werner et al. Tetrahedron Letters 14, 1283 (1967), R. Willstätter et al. Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1079 (1923), J. Meinwald et al. J. Amer. chem. Soc. 79, 665 (1957), H.L. Schmidt et al. Liebigs Ann. Chem. 688, 228 (1965)) opløses i 600 ml abs. methylenchlorid, og til denne opløsning dryppes der inden for 3 timer ved 40°C en opløsning af 156,5 g (0,63 mol) 11-chlor-6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin (fremstilling ifølge de ovennævnte publikationer af M. Protiva et al. og V. Seidlová et al.) i 200 ml abs. methylenchlorid. Efter 3 dage ved 40°C afbrydes omsætningen, og de udfældede krystaller (scopin-hydrochlorid 110 g) frasuges og vaskes med methylenchlorid. De samlede methylenchloridopløsninger ekstraheres derefter med vand og derpå med 600 ml 1 N saltsyre, methylenchloridfasen vaskes neutral med vand, og de samlede vandfaser gøres alkalisk med en vandig natriumcarbonatopløsning (66 g natriumcarbonat/200 ml vand) og ekstraheres med methylen-

chlorid. De samlede alkaliske methylenchloridfaser tørres over natriumsulfat, og methylenchloridet afdestilleres under formindsket tryk. Destillationsremanensen, 189 g hvide krystaller, omkrystalliseres af acetonitril (over aktivt kul).

Udbytte: 159,8 g (69,4% af det teoretiske).

Hvide krystaller med smeltepunkt 174 - 175°C.

Denne forbindelses identitet bekræftedes ved hjælp af elementæranalyse og spektra.

b) 6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinethermethobromid.

2,0 g (0,0055 mol) af den som ovenfor beskrevet opnåede 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether omsættes i 35 ml absolut acetonitril ved stuetemperatur med 2,6 g (0,0275 mol) methylbromid. Efter 24 timers forløb afbrydes kvaterniseringen. Det har vist sig, at det ved fremstilling af methobromidet i større målestok er hensigtsmæssigt med forholdsvis lange reaktionstider og et større overskud af methylbromid.

Acetonitrilet afdestilleres, og remanensen optages i acetonitril og overmættes med ether. Efter gentagelse af denne proces flere gange opløses det faste produkt i vand og renses med aktivt kul, og den klare opløsning frysetørres derpå.

Udbytte: 1,2 g (47,4 % af det teoretiske).

Hvidt stof med smeltepunkt fra 140°C (under blødgøring).

Ifølge elementæranalyse og spektra foreligger denne forbindelse som monohydrat.

Eksempel 2

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether-methomethansulfonat.

131,3 g (0,36 mol) af den ifølge eksempel 1 a) fremstillede 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether opløses i 400 ml abs. methylenchlorid, og der tilsættes 47,4 g (0,43 mol) methansulfonsyremethylester

og omsættes ved 40°C under omrøring. Efter 6 timers forløb tilsættes der yderligere 19 g (0,17 mol) methansulfonsyremethylester. Efter en total reaktionstid på 24 timer afbrydes kvaterniseringen. De udfældede krystaller frasuges og vaskes med methylenchlorid. Der opnås en første mængde råkrystaller på 149,6 g, hvide krystaller, smeltepunkt 236 - 237°C (sønderdeling). Til methylenchloridopløsningen sættes yderligere 8,5 g (0,08 mol) methansulfonsyremethylester, og der omsættes endnu en gang i 24 timer ved 40 C. En fuldstændig omsætning nødvendiggør dog endnu en gang tilsætning af 8,5 g (0,08 mol) methansulfonsyremethylester og en reaktionstid på yderligere 24 timer. Efter vaskning med methylenchlorid opnås der en anden mængde råkrystaller på 18,1 g, hvide krystaller, smeltepunkt 236 - 237°C (sønderdeling). Begge råkrystalfraktioner renses sammen i methanol over aktivt kul, og efter tilsætning af acetonitril koncentreres den methanoliske opløsning under formindsket tryk, indtil der indtræder krystallisation.

Udbytte: 137,7 g (80,4 % af det teoretiske).
Hvide krystaller, smeltepunkt 236 - 237°C (sønderdeling).

Denne forbindelses identitet bekræftes ved hjælp af elementæranalyse og spektrer.

Eksempel 3

a) 6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-N-ethylnorscopinether.

Ved fremstillingen af denne forbindelse kan man gå frem som i eksempel 1a). N-ethylnorscopin opnår man i analogi med den for scopin i eksempel 1a) angivne fremgangsmåde ud fra den tilsvarende N-ethylnorscopolamin.

5,5 g (0,032 mol) N-ethylnorscopin opløses i 50 ml absolut toluen, og til denne opløsning dryppes der inden for 10 minutter ved 80°C en opløsning af 4,0 g (0,016 mol) 11-chlor-6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin i 30 ml absolut toluen. Efter 6 timer ved 80°C afbrydes omsætningen. Ved oparbejdningen går

man frem som i eksempel 1.

Udbytte: 5,7 g (93,4 % af det teoretiske).

Hvide krystaller (acetonitril), smeltepunkt 128 - 130°C.

Denne forbindelses identitet bekræftes ved hjælp af elementæranalyse og spektrer.

b) 6,11-Dihydro-benzo-[b,e]-thiepin-11-N-ethylnorscopinether-methobromid.

2,0 g (0,0053 mol) af den i det foregående trin fremstillede 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-ethylnorscopinether omsættes i 14 ml absolut acetonitril ved stuetemperatur med 3,75 g (0,04 mol) methylbromid. Efter 48 timer afbrydes kvaterniseringen. Acetonitrilet afdestilleres, og remanensen optages i acetonitril og overmættes med ether. Efter gentagelse af denne proces flere gange opløses det faste produkt i vand og renses med aktivt kul, og den klare opløsning frysetørres derefter.

Udbytte: 1,5 g (60,0 % af det teoretiske).

Hvidt fast stof, smeltepunkt fra 130°C, under blødgøring.

Ifølge elementæranalyse og spektrer foreligger denne forbindelse som halvhydrat.

Efter de ovenstående forskrifter kan der endvidere fremstilles:

Eksempel 4

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-ethylnorscopinether-methomethansulfonat (analogt med eksempel 2).

Eksempel 5

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-N-n-propylnorscopinether og methobromidet hhv. -methomethansulfonat (analogt med hhv. eksempel 1 og 2).

Eksempel 6

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-N-isopropylnorscopinether og methobromidet hhv. -methomethansulfonat (analogt med eksempel 1 og 2).

B. Farmaceutiske præparater.

A) Tabletter.

1 tablet indeholder:

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-N-ethylnorscopinether-methobromid	10,0 mg
Mælkesukker	76,0 mg
Kartoffelstivelse	30,0 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	120,0 mg

Fremstillingsmåde:

Det aktive stof sammenrives intensivt med den tidobbelte mængde mælkesukker. Man blander denne sammenrevne blanding med den resterende mængde mælkesukker samt med kartoffelstivelse og granulerer med en 10 %'s vandig gelatineopløsning gennem en 1,5 mm sigte. Der tørres ved 40°C. Det tørrede granulat rives endnu en gang gennem en 1 mm sigte og blandes med magnesiumstearat.Af blandingen presses der tabletter.

Tabletvægt: 120 mg.

Stempel: 7 mm flad med delekærv.

B) Drageer:

1 dragékerne indeholder:

6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether-methomethansulfonat	10,0 mg
Mælkesukker	23,0 mg
Majsstivelse	14,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	50,0 mg

Fremstillingsmåde:

Det aktive stof sammenrives intensivt med den tidobbelte mængde mælkesukker, blandes med den resterende mængde mælkesukker samt med majsstivelsen og granuleres med en 15 %'s vandig opløsning af polyvinylpyrrolidon gennem en 1 mm sigte. Den ved 40°C tørrede masse rives endnu en gang gennem den ovennævnte sigte, blandes med magnesiumstearat og presses derefter til dragékerner.

Kernevægt: 50 mg.

Stempel: 5 mm hvælvet.

De således fremstillede dragékerner overtrækkes ved kendte fremgangsmåder med et overtræk, som i det væsentlige består af sukker og talkum. De færdige dragéer poleres ved hjælp af bivoks.

Dragévægt: 85 mg.

C) Dråber.

Sammensætning:

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether-methobromid		0,0125	g
Saccharin-natrium		0,3	g
Sorbinsyre		0,1	g
Ethanol		30,0	g
Aromastoffer		1,0	g
Dest. vand	ad	100,0	g

Fremstillingsmåde:

Man blander en opløsning af det aktive stof og likøressensen i ethanol med en opløsning af sorbinsyren og saccharinet i vand og filtrerer fiberfrit.

1 ml dråbeopløsning indeholder 0,125 mg.

D) Ampuller

1 ampul indeholder:

6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-ethylnorscopinether-methomethansulfonat		0,5 mg
Vinsyre		150,0 mg
Dest. vand	ad	3,0 ml

Fremstillingsmåde:

I destilleret vand opløses efter hinanden vinsyre, polyethylenglycol og det aktive stof. Man fylder op med destilleret vand til det angivne rumfang og filtrerer kimfrit.

Påfyldning: I hvide 3 ml-ampuller under nitrogenbegasning.

Sterilisation: 20 minutter ved 120°C.

E) Suppositorier.

1 stikpille indeholder:

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-N-isopropylnorscopinether-methobromid	0,25 mg
Mælkesukker	4,75 mg
Stikpillemasse (f.eks. Witepsol W 45)	1695,0 mg

Fremstillingsmåde:

En sammenrivning af det aktive stof med mælkesukker indrøres ved hjælp af en neddypningshomogenisator i den smeltede og til 40°C afkølede stikpillemasse. Man afkøler til 37°C og udstøber i let forafkølede forme.

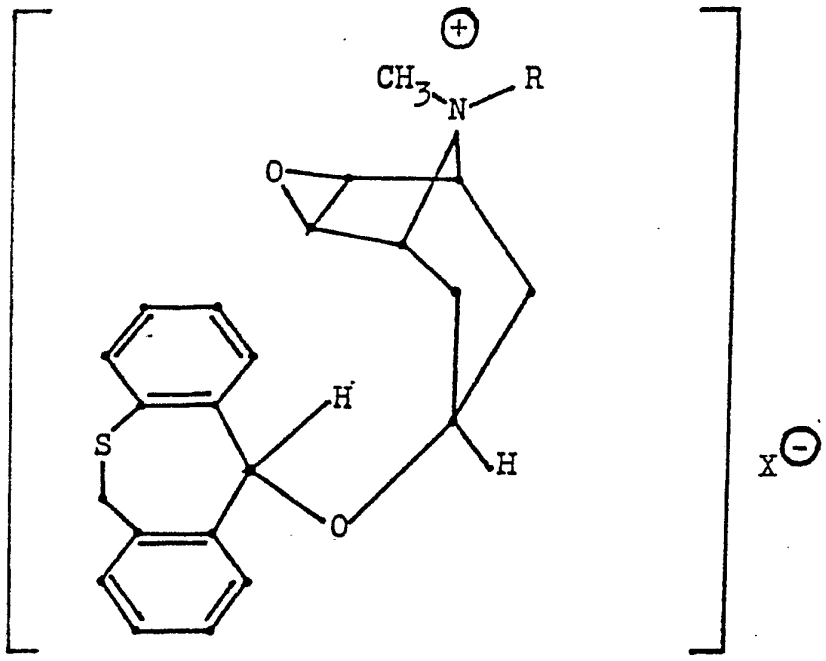
Stikpillevægt: 1,7 g.

F) Doseringsaerosol

6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether-methobromid	0,007 -	0,7	%
Overfladeaktivt stof, f.eks. sorbitantrioleat	0,5 -	2,0	%
Monofluortrichlor- og difluordichlormethan 40 : 60	ad	100	%
Enkeltdosering pr. betjeningstryk	20 -	150	µ

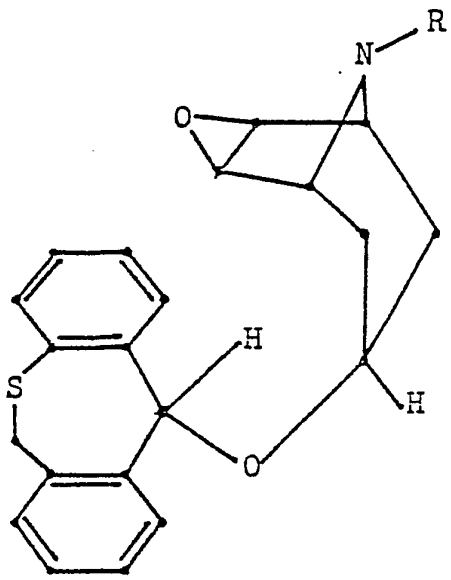
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af kvaternære 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinethere med den almene formel



I

hvori R betegner en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 - 3 carbonatomer, og $X^{\ominus}$ betegner en farmakologisk acceptabel anion, k e n d e t e g n e t ved, at man behandler forbindelser med den almene formel



Ia

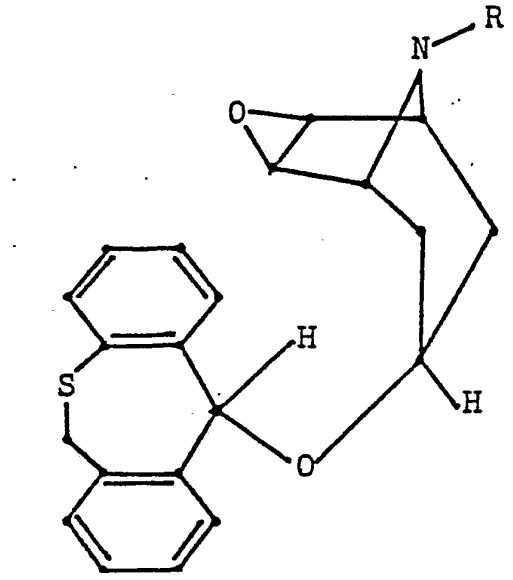
hvori R har den ovennævnte betydning, med sædvanlige kvaterniseringsmidler med den almene formel

$$CH_3 - X \qquad IV$$

hvori X betegner en let fraspaltelig gruppe, såsom et halogenatom eller en organisk sulfonsyrerest.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 6,11-dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-scopinether-methomethansulfonat.

3. Mellemprodukt til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel



Ia

hvori R har den i krav 1 anførte betydning, eller er et syreadditionssalt heraf.