



POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60701

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 26

Zgłoszono: 16. IV. 1966 (P 114 061)

Pierwszeństwo: 29. IV. 1965 Szwajcaria

MKP C 07 d, 67/00

Opublikowano: 20. X. 1970

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny o ogólnym wzorze 1 (numeracja według Chemical Abstracts), w którym n oznacza 2 albo 3, X oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub alkanoiloksyalkilowy, a Y i Z oznaczają atom chlorowca do liczby atomowej 35 albo niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, oraz ich soli addycyjnych z kwasami organicznymi i nieorganicznymi.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 oraz ich sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne. Działają one hamująco na układ centralny, wykazują działanie potęgujące narkozę, działanie uspakajające, przeciwkonwulsyjne, co charakteryzuje te związki jako środki uspakajające — neuroleptyki, które znajdują zastosowanie w leczeniu chorób psychicznych oraz stanów strachu i napięcia. Związki te oddziałują także na układ obwodowy, na przykład działają antagonistycznie w stosunku do histaminy i spazmolitycznie na mięśnie.

W związkach o wzorze ogólnym 1, X jako niższy rodnik alkilowy stanowi rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy albo II-rzęd.-butylowy, a jako grupa hydroksyalkilowa oznacza grupę 2-hydroksyetylową, 3-hydroksypropylową, albo 2-metylo-3-hydroksypropylową, i jako grupa alkanoiloksyalkilowa

2

oznacza grupę 2-acetoksyetylową, 2-propionylksoxyetylową, 3-acetoksypropylową, 2-metylo-3-acetoksypropylową, 3-propionylksoxypropylową, 2-metylo-3-propionylksoxypropylową, 2-trójmetyloacetyloksyetylową, 3-trójmetyloacetyloksypropylową, albo też 2-metylo-3-trójmetyloacetyloksypropylową.

Y i Z mogą być takie same albo różne i jako podstawniki pierścienia benzenowego mogą występować w położeniu 1, 2, 3 albo 4 względnie w położeniu 6, 7, 8 albo 9, a przede wszystkim w położeniu 2 i 8. Y i Z jako niższe rodniki alkilowe oznaczają na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy albo izobutylowy, a jako niższe rodniki alkoksylowe oznaczają na przykład rodnik metoksyowy, etoksyowy, propoksyowy, izopropoksyowy, butoksyowy albo izobutoksyowy.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru albo bromu wprowadza się w reakcję w obecności zasadowego środka kondensującego korzystnie w środowisku rozpuszczalnika albo rozcieńczalnika, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X i n mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie produkt reakcji — związek o ogólnym wzorze 1, zawierający atom wodoru jako rodnik X poddaje się reakcji z niższym tlenkiem alkilenu, albo ze zdobnym do reakcji mo-

noestrem niższego alkanodiolu, lub też ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoloksyalanolu albo ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu jak metanol i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako rozpuszczalnik albo rozcieńczalnik stosuje się węglowodory jak na przykład benzen, toluen, ksylen, niższe alkanole jak metanol albo etanol albo też amid kwasu alkanokarboksylowego jak dwumetyloformamid. Reakcję prowadzi się w temperaturze w zakresie 60—200°C, przy czym zależnie od temperatury wrzenia rozpuszczalnika, jak i od wymaganej temperatury reakcji, proces prowadzi się w naczyniu zamkniętym.

Korzystnym jest dodawanie jako środka wiążącego kwas nadmiaru aminy o ogólnym wzorze 3 albo III-rzęd. zasady organicznej jak pirydyna, lutydyna, kolidyna, chinolina albo chinaldyna. Zasady te stosowane w nadmiarze mogą służyć także jako rozpuszczalnik. Jako środek wiążący kwasy stosuje się też węglany metali alkalicznych albo węglany metali ziem alkalicznych jak węgiel sodowy lub węgiel wapniowy, które najlepiej jest stosować w acetonie albo w roztworze wodnym niższego alkanolu jak etanol.

Jeżeli w związkach o wzorze ogólnym 1, X oznacza atom wodoru, wówczas taki związek w celu wprowadzenia niższej grupy hydroksyalkilowej lub alkanoloksyalkilowej albo alkilowej do grupy piperazynowej albo sześciowodoro-1H-1,4-dwuszebinowej w położeniu 4, poddaje się reakcji na przykład z β -bromo-etanolem, β -p-toluenosulfoniloksyetanolem, octanem β -bromoetylu albo też z bromkiem metylu lub bromkiem etylu w obecności odpowiedniego środka wiążącego kwasy jak na przykład węglanu potasowego albo też węglanu sodowego, w środowisku organicznego rozpuszczalnika jak benzen, toluen, aceton albo butanon albo też wprowadza się w reakcję z tlenkiem alkilenu jak tlenek etylenu lub tlenek propylenu w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, otrzymuje się na przykład jeżeli wychodząc ze znanego dwubenzo [b, f] tiepin-10-(11H)-onu albo z jego pochodnych podstawionych w pierścieniu benzenowym wytwarzanych sposobem analogicznym, poddaje się je reakcji z chlorowcem, zwłaszcza bromem albo chlorem korzystnie w środowisku rozpuszczalnika albo rozcieńczalnika, jak na przykład w dwusiarczku węgla.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, na przykład dodając do roztworu związku o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku organicznym pożądanego jako składnika soli kwasu albo jego roztworu. Korzystnie do reakcji tej stosuje się rozpuszczalnik organiczny, w którym powstająca sól jest trudno rozpuszczalna co pozwala na oddzielenie jej przez odsączenie. Do takich rozpuszczalników należy na przykład metanol, metanol/eter albo etanol/eter etylowy.

Jako leki można stosować zamiast wolnych zasad ich nietoksyczne sole addycyjne z kwasami to jest sole z kwasami których aniony w stosowanych dawkach są farmaceutycznie dopuszczalne. Poza tym korzystnym jest, aby sole stosowane jako leki dobrze krystalizowały i były niehigroskopijne lub tylko w małym stopniu higroskopijne. Do wytwarzania soli związków o wzorze ogólnym 1, stosuje się następujące kwasy: kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoowy, salicylowy, fenylloctowy, migdałowy i embonowy.

Nowe środki biologiczne czynne podaje się doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo. Dzielne dawki wolnych zasad albo ich nietoksycznych soli wahają się w granicach 10—800 mg dla dorosłych. Odpowiednie postacie dawek jednostkowych jak drażetki, tabletki, czopki albo ampułki zawierają przeważnie 5—50 mg środka biologicznego otrzymanego sposobem według wynalazku albo jego nietoksycznej soli. Poza tym wchodzi w rachubę postacie stosowania nie dawkowane jak syropy. Postacie dawek jednostkowych do stosowania doustnego zawierają przeważnie 1—90% związku o ogólnym wzorze 1 albo jego nietoksycznej soli jako środka biologicznie czynnego.

Są to tabletki i drażetki, które wytwarza się łącząc substancję czynną ze stałym sproszkowanym nośnikiem jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobią jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna; dalej ze sproszkowanym blaszkiem, albo sproszkowaną pulpą cytrusową, z pochodnymi celulozy albo żelatyną, ewentualnie z dodatkiem środka nadającego poślizg jako stearynian magnezowy albo stearynian wapniowy albo poliglikole etylenowe o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym. Rdzenie drażetek powleka się stężonym roztworem cukru, który może jeszcze zawierać gumę arabską, talk albo dwutlenek tytanu albo też powleka się lakierem rozpuszczonym w lotnym rozpuszczalniku organicznym albo w mieszaninie rozpuszczalników. Powłoki takie mogą też zawierać barwniki służące do odróżnienia dawek środka biologicznie czynnego.

Jako postacie dawek jednostkowych do stosowania doodbytniczo wchodzi w rachubę na przykład czopki, które składają się z kombinacji substancji czynnej albo jej odpowiedniej soli z podstawą tłuszczową obojętną albo też czopki żelatynowe, które zawierają kombinację substancji czynnej albo jej odpowiedniej soli z poliglikolami etylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego zawierają przeważnie rozpuszczalną w wodzie sól substancji czynnej w stężeniu 0,5—5% i jeśli to jest pożądanie łącznie z odpowiednim środkiem stabilizującym i substancją buforową w roztworze wodnym.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej spo-

sób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 i dotychczas nieopisanych związków pośrednich nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 45 g dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu rozpuszcza się w 250 ml dwusiarczku węgla i mieszając wkrapla się 9,6 ml bromu w 50 ml dwusiarczku węgla w temperaturze 0 do 5°. Brunatna mieszanina reakcyjna, którą miesza się dalej w ciągu 1 godziny odbarwia się. Następnie odparowuje się ją pod próżnią, pozostałość przekrystalizowuje z etanolu i otrzymuje się 11-bromo-dwubenzo [b,f]-tiepin-10(11 H)-on o temperaturze topnienia 105—106°C.

b) Roztwór 30,5 g bromoketonu przygotowanego według przykładu I a) i 20 ml 1-metylopiperazyny w 20 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu pół godziny i wlewa do dużej ilości wody. Mieszaninę reakcyjną alkaliczuje się za pomocą stężonego ługu sodowego i ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakt eterowy zakwasza się 2 n kwasem solnym, po czym roztwór kwaśny alkaliczuje się stężonym ługiem sodowym i wolną zasadę ekstrahuje eterem etylowym. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni (0,02 mm Hg) w temperaturze 197°C i otrzymany destylat poddaje krystalizacji frakcjonowanej z etanolu. Pierwsza frakcja z 80 ml etanolu o temperaturze topnienia 210°C stanowi produkt uboczny. Po zagęszczeniu ługu macierzystego otrzymuje się 11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on, który przekrystalizowany z benzyny posiada temperaturę topnienia 101,5°C.

Przykład II. 30 g bromoketonu otrzymanego według przykładu I a) ogrzewa się z 35 g 1-piperazynoetanolu w temperaturze 160—170°C w ciągu 20 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej roztwór reakcyjny ekstrahuje się eterem. Wyciąg eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i do pozostałości dodaje alkoholowego roztworu kwasu solnego. Otrzymany dwuchlorowodorek 11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu przekrystalizowany z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 174—175°C.

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I b) z niżej podanych związków pod a)—d) 11-bromodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu przez reakcję z 4-metylopiperazyną otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 11-bromo-2-chlorodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on o temperaturze topnienia 167—170° (z etanolu),

b) z 11-bromo-3-chlorodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 3-chloro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on o temperaturze topnienia 136—139° (z benzyny),

c) z 11-bromo-8-chlorodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 8-chloro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on o temperaturze topnienia 153—157° (z acetonitrylu) z rozkładem i

d) z 11-bromo-2-metoksydwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 2-metoksy-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on o temperaturze topnienia 122—124,5° (z nitrometanu).

Przykład IV. Analogicznie jak w przykładzie II z niżej podanych związków pod a)—d) 11-bromodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu przez reakcję z 1-piperazynoetanolem otrzymuje się następujące produkty końcowe:

e) z 11-bromo-2-chlorodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 2-chloro-11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on. Temperatura topnienia 195—197° (z pirydyny),

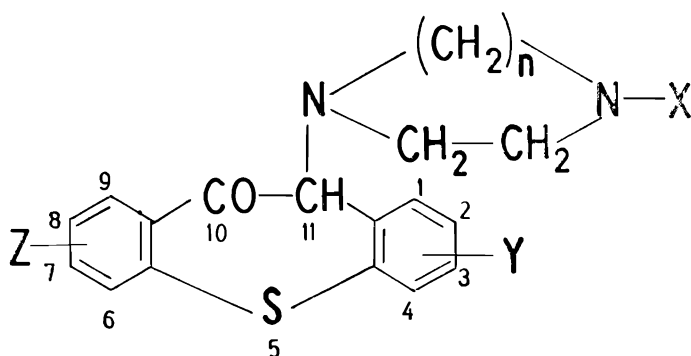
b) z 11-bromo-3-chlorodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 3-chloro-11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on; temperatura topnienia zasady wynosi 147—151° (z mieszaniny cykloheksanu i benzeny).

c) z 11-bromo-8-chlorodwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 8-chloro-11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on; temperatura topnienia zasady wynosi 144—148° (z acetonitrylu) i

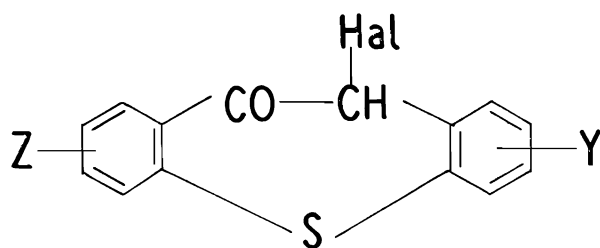
d) z 11-bromo-2-metoksydwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-onu otrzymuje się 2-metoksy-11-[4-(hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-dwubenzo [b,f] tiepin-10(11 H)-on; temperatura topnienia zasady wynosi 140—143° (z nitrometanu).

Zastrzeżenie patentowe

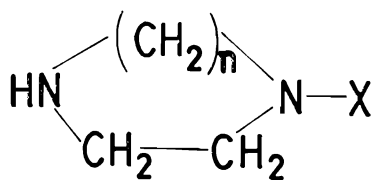
Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza 2 albo 3, X oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową lub alkanoloksyalkilową, a Y i Z oznaczają atom wodoru lub atom chlorowca do liczby atomowej 35 lub niższą grupę alkilową albo alkoksylową, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a Y i Z mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję w obecności zasadowego środka kondensującego ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X i n mają wyżej podane znaczenie i w przypadku, gdy w otrzymanym związku o wzorze 1, X oznacza atom wodoru, poddaje się otrzymany związek o wzorze 1 reakcji z niższym tlenkiem alkilenu lub ze zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu, albo ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoloksyalkanolu lub też ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3