

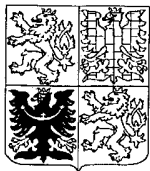
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 341

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9716161**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/02260**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/06381**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 417/04

A 61 K 31/554

A 61 P 25/18

//(C 07 D 417/04, C 07 D 281:00, C 07 D 295:00)

(71) Přihlašovatel:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce:

Snapé Evan William, Severnside, GB;

(74) Zástupce:

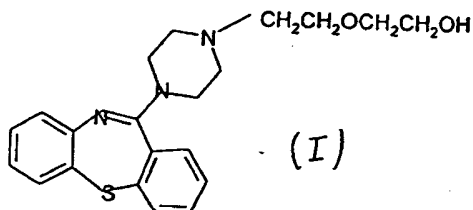
Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24,
Praha 7, 170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Krystalický dibenzothiazepinový derivát a
jeho použití jako antipsychotikum**

(57) Anotace:

Krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b, f]thiazepin vzorce I se může připravit krystalizací 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b, f][1, 4]thiazepinu z nearomatického rozpouštědla jako ethylacetátu, isobutylacetátu, methylisobutylketonu nebo methylterc.butyletheru, s výhodou za nepřítomnosti vody. Získaný krystalický materiál se může převést na farmaceuticky přijatelnou sůl jako je furamát. Krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b, f][1, 4]thiazepin se může použít k léčbě psychóz.



177 556/JT

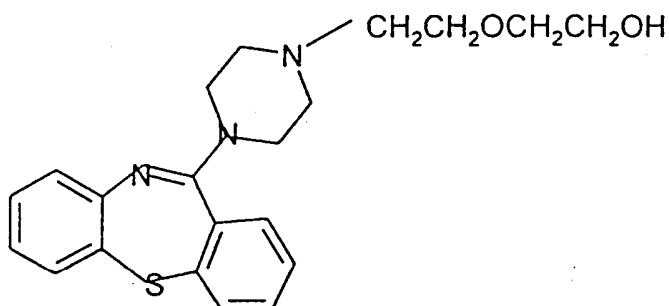
Krystalický dibenzothiazepinový derivát a jeho použití jako antipsychotikum

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy thiazepinových derivátů a zejména přípravy 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu a jeho solí.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin obecného vzorce I



(I)

má užitečné antidopaminergní účinnost a může být použita například jako antipsychotikum s podstatným snížením možnosti vzniku vedlejších účinků jako akutní dystonie, akutní dyskineze, pseudoparkinismu a pozdní dyskineze.

Sloučenina obecného vzorce I je popsána v uděleném evropském patentu EP 240.228. Tento patent popisuje vlastnosti sloučeniny obecného vzorce I a jeho syntézu z dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin-11(10-H)-onu. Při této syntézní cestě je třeba připravit a vyčistit sloučeninu 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl-1-piperazin (HEEP).

Udělený evropský patent EP 282.236 popisuje zdokonalený způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, při kterém je odstraněna nutnost přípravy a vyčištění sloučeniny 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl-1-piperazinu, protože tento zdokonalený způsob nepoužívá 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl-1-piperazin. Také odstraňuje nutnost použití karboxyethylpiperazinu, který se používá pro přípravu 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl-1-piperazinu.

Mnoho farmaceutických látek bylo vyvinuto ve formě solí farmakologicky přijatelných kyselin nebo zásad. To se obvykle provádí tehdy, když biologicky účinná substance je sama ve formě, která ji činí nevhodnou pro zpracování ve výrobních procesech. Ve většině výrobních procesů spočívá zpracování v míchání a tvarování, což je usnadněno, když jsou účinné látky buď kapalné nebo volně plovoucí pevné látky o vysoké teplotě tání. I když soli mohou být připraveny s vhodnými kyselinami nebo zásadami, tyto často nijak nepřispívají k terapeutickému účinku farmaceutické látky a jsou proto biologicky redundantní. Bylo by lépe, kdyby farmaceutická látka mohla být vyrobena jako čistá účinná substance.

Uvedená syntéza 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu poskytuje 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin ve formě fumarátové soli, protože bylo nutno připravit sůl, aby se získal efektivně dostatečně čistý produkt. Kromě toho pro přípravu fumarátové soli bylo potřeba nejdříve připravit hydrogenfumarátovou sůl a pak ji převést na fumarát.

Podstata vynálezu

Vynález spočívá alespoň zčásti ve zdokonaleném způsobu čištění sloučeniny obecného vzorce I a zejména ve způsobu čištění sloučeniny obecného vzorce I tak, že se sloučenina obecného vzorce I získá v krystalické formě.

Předmětem vynálezu je krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin.

Krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin se může převést na některou svou farmaceuticky přijatelnou sůl, takže předmětem vynálezu je také krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin nebo z něj připravená farmaceuticky přijatelná sůl.

Krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin se obvykle získá v podstatě čisté formě. Obvykle je výhodné, aby krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin byl více než 90% čistý, výhodněji 99% nebo více než 99% čistý.

Předmětem vynálezu je také způsob přípravy krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, který spočívá v tom, že se nechá vykrystalovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin z nearomatického rozpouštědla a pak, když se má připravit farmaceuticky přijatelná sůl, se nechá reagovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin s kyselinou, která poskytuje farmaceuticky přijatelný anion.

Předmětem vynálezu je také způsob přípravy krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, který spočívá v tom, že se nechá vykrystalovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4] thiazepin z nearomatického rozpouštědla v podstatě v nepřítomnosti vody, načež, když má být připravena farmaceuticky přijatelná

sůl, se nechá reagovat 11-(4-(2-(hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin s kyselinou, která poskytuje farmaceuticky přijatelný anion.

Krystalizace může být iniciována pomocí zárodečného krystalu.

Soli 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu obvykle zahrnují adiční soli s kyselinami. Vyhovující soli mohou být zvoleny z farmaceuticky přijatelných solí známých v oboru. Ty se mohou získat jakoukoliv běžnou metodou přípravy známou v oboru. Například mohou být soli získány reakcí 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu s vhodnou kyselinou, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, maleinovou kyselinou, fumarovou kyselinou, citronovou kyselinou, fosfonovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou a kyselinou sírovou.

Výhodné soli jsou fumaráty a zejména hemifumaráty. Je obvykle výhodné, když fumarát 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu je bis(11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin)fumarát.

Obvykle je například výhodné, když je rozpouštědlo bezvodé. Je dále výhodné, když 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin je také bezvodý, takže roztok vytvořený rozpouštěním 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu v rozpouštědle je prakticky bezvodý. Zejména bezvodý by měl být roztok vytvořený při krystalizačním procesu.

Tak podle výhodného provedení je předmětem vynálezu způsob přípravy 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky při-

jatelné soli, který spočívá v tom, že se nechá vykrystalovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin z roztoku 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepinu v nearomatickém rozpouštědle, které je bezvodé. Krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin může být popřípadě převeden na farmaceuticky přijatelnou sůl, jak shora uvedeno.

Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují například estery jako estery odpovídající obecnému vzorci $R^1CO_2R^2$, kde R^1 a R^2 představují alkylové skupiny, ethery obecného vzorce R^3OR^4 , kde R^3 a R^4 představují alkylové skupiny, a ketony obecného vzorce R^5COR^6 , kde R^5 a R^6 představují alkylové skupiny.

Příklady významů symbolů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 zahrnuje například alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, jako methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, pentylovou skupinu a hexylovou skupinu. Účelně jsou R^1 , R^2 , R^3 a R^4 zvoleny z alkylových skupin které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku.

Specifické příklady vhodných rozpouštědel zahrnují například ethylacetát, isobutylacetát, methylisobutylketon a methylterc.butylether.

K rozpouštědlům zvláště zajímavým patří například ethery. Zvláště zajímavým rozpouštědlem je tedy methylterc.butylether.

Teplota roztoku obsahujícího 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin se může během krystalizace snížit. Obvykle se teplota sníží asi na 0 °C. Účelně se teplota sníží postupně za určitý čas. Tak ve

specifickém příkladu se teplota sníží na teplotu místnosti (asi 25 °C) a pak se dále sníží asi na 0 °C během delší doby než 1 hodinu a obvykle za více než 2 hodiny. Teplota se zejména sníží z teploty místnosti na 0 °C asi za 2 až 4 hodiny, s výhodou během 3 hodin. Pokud se použije zárodečný krystal, obvykle se tento přidá do krystalizační směsi, když má směs teplotu místnosti. V případě, že teplota je snížena, zárodečný krystal se obvykle přidá těsně před tím, než se teplota sníží (z teploty místnosti).

Množství rozpouštědla použitého ke krystalizaci 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepinu bude různé podle daného zvoleného rozpouštědla. Množství rozpouštědla je zejména takové, že když se 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin v něm rozpustí, dává koncentraci (před krystalizací) asi 120 až 160 mg/ml, zejména 130 až 150 mg/ml. Obvykle je výhodné, když je množství rozpouštědla takové, aby se získala koncentrace (před krystalizací) asi 135 až 145 mg/ml.

Podle jednoho význaku je předmětem vynálezu způsob čištění 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepinu, který spočívá v tom, že se nechá vykrystalovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin z methylterc.butyletheru v nepřítomnosti vody.

Výhodné, konkrétní a specifické podmínky zahrnují ty, které jsou uvedeny shora.

Jak je shora uvedeno, může být krystalický produkt převeden popřípadě na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Podle dalšího význaku je předmětem vynálezu způsob přípravy fumarátové soli 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepinu, který spočívá v tom,

že se nechá reagovat 11-(4-(2-(hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin s fumarovou kyselinou.

Krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin se obvykle připraví, jak shora uvedeno.

Krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin se obvykle nechá reagovat s fumarovou kyselinou v rozpouštědle jako je alkohol. Příklady vhodných alkoholů zahrnují methanol a ethanol. Zejména vhodným rozpouštědlem je ethanol, který může být účelně ve formě průmyslového methylovaného líhu (IMS).

Předmětem vynálezu je také způsob přípravy krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli z roztoku 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu v aromatickém rozpouštědle, který spočívá v tom, že se

- a) k roztoku 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu v aromatickém rozpouštědle přidá voda a kyselina,
- b) oddělí se vodná a organická fáze,
- c) k vodné fázi se přidá rozpouštědlo a báze,
- d) oddělí se vodná a nearomatická rozpouštědlová fáze,
- e) vysuší se nearomatická rozpouštědlová fáze,
- f) nechá se vykrystalovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin z nearomatického rozpouštědla a potom, má-li být připravena farmaceuticky přijatelná sůl, se nechá reagovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin s kyselinou, čímž se získá farmaceuticky přijatelný anion.

Konkrétní, výhodné a specifické hodnoty zahrnují hodnoty shora uvedené.

Aromatické rozpouštědlo je s výhodou toluen.

Je zřejmé, že poměr množství/koncentrace kyseliny přidané ve stupni a) bude takový, aby se vodná fáze okyselila, a poměr množství/koncentrace báze přidané ve stupni c) bude takový, aby se vodná fáze stala zásaditou.

Sloučenina podle vynálezu působí sedativně na centrální nervovou soustavu a může být použita jako trankvilizér pro úlevu při stavech hyperaktivity, například u myší, koček, krys, psů a u jiných druhů savců a také pro zyládnutí psychotických stavů u člověka, stejným způsobem jako chlorpromazin. Za tím účelem se může 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin nebo jeho fyziologicky přijatelná adiční sůl s kyselinou aplikovat orálně nebo parenterálně ve vhodné dávkovací formě, jako jsou tablety, pilulky, tobolky, injekční přípravky nebo podobně. Dávky sloučeniny podle vynálezu v mg/kg tělesné hmotnosti pro savce budou různé podle velikosti živočicha zejména s ohledem na hmotnostní poměr mozek/tělo. Obecně bude vyšší dávka mg/kg pro malého živočicha jako je pes mít stejný účinek jako nižší dávka mg/kg u dospělého člověka. Minimální účinná dávka pro sloučeninu obecného vzorce I bude nejméně asi 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti za den pro savce, při maximální dávce pro malého savce jako je pes asi 200 mg/kg na den. Pro lidi bude účinná dávka asi 1,0 až 40 mg/kg na den, například asi 50 až 2000 mg/den pro průměrnou osobu o hmotnosti 50 kg. Dávka může být podána jednou denně nebo v rozdělených dávkách, například 2 až 4 dávky denně. Dávka může být účelně zpracována do orální nebo parenterální dávkovací formy smíšením asi 25 až 500 mg na dávkovací jednotku obvyklého nosiče, pomocné látky, pojiva, konzervačního činidla, stabilizátoru, aromatizačního

prostředku nebo podobně, jak se používají ve farmaceutické praxi, například, jak je popsáno v US patentu 3,755.340. Sloučenina obecného vzorce I (nebo její sůl) může být použita ve farmaceutických prostředcích, jak shora popsáno, nebo může být obsažena v nebo společně podána s jedním nebo více známými léčivy.

Předmětem vynálezu je tedy také farmaceutický prostředek obsahující krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin nebo z něho připravenou farmaceuticky přijatelnou sůl společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Předmětem vynálezu je zejména farmaceutický prostředek obsahující krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič.

Předmětem vynálezu je také způsob léčení neuropsychických poruch (zejména způsob léčby psychóz, zvláště schizofrenie) za použití krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu nebo z něj připravené farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména je předmětem vynálezu způsob léčení neuropsychických poruch, který spočívá v tom, že se teplokrevnému savci, jako je člověk, podá účinné množství krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo-[b,f] [1,4] thiazepinu. Zejména je předmětem vynálezu způsob léčení psychóz, zvláště schizofrenie.

Předmětem vynálezu je také použití krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu při výrobě léčiva pro léčbu neuropsychiatrických poruch a zejména psychóz jako je schizofrenie.

Jak shora uvedeno, má způsob podle vynálezu výhody oproti známým způsobům přípravy 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu a jeho solí.

Za první způsobem podle vynálezu se získá krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin. Zejména se způsobem podle vynálezu získá krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin o vysoké čistotě. Obvykle měl krystalický materiál vysokou teplotu tání v souladu s krystalickým pevným produktem o vysoké čistotě a dobré kvalitě.

Dříve se čistý 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin získával prostřednictvím vyčištěné soli, fumarátu. To vyžadovalo přípravu hydrogenfumarátové soli následované konverzí na fumarátovou sůl. Tato konverze je proces spojený s poměrně nízkým výtěžkem, vyžadující použití poměrně zředěných reakčních směsí k zajištění tvorby požadované fumarátové soli spíše než směsi forem hydrogenfumarátové soli a fumarátové soli.

Použitím vyčištěného krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu se může fumarátová sůl připravit s relativně vysokým výtěžkem, protože potíže spojené se získáním správné formy soli jsou minimalizovány.

Předmětem vynálezu jsou také způsoby přípravy 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu a jeho solí produktivnějším způsobem než uvedeno dříve, které využívají zařízení nebo/a materiály jako jsou rozpouštědla účinněji.

Příklady provedení vynálezu

Nyní bude vynález ilustrován pomocí příkladů, které vynález neomezuje a ve kterých, pokud není uvedeno jinak,:

- (i) teplota je uvedena ve stupních Celsia (C), operace jsou prováděny při teplotě místnosti, to znamená při teplotě v rozmezí 18 až 25 °C
- (ii) odpařování rozpouštědla se provádí za použití rotační odparky za sníženého tlaku (600 až 4000 Pa) při teplotě lázně až do 60 °C
- (iii) obvykle po ukončení reakcí následovala chromatografie na tenké vrstvě nebo vysokoúčinná kapalinová chromatografie a reakční doby jsou uvedeny pouze pro ilustraci
- (iv) teploty tání nejsou korigovány a (dec) znamená rozklad, uvedené teploty tání jsou ty, které byly získány pro materiály připravené, jak popsáno, u některých přípravků může polymorfismus vést k izolaci materiálů o rozdílných teplotách tání
- (v) všechny finální produkty byly v zásadě čisté při chromatografii na tenké vrstvě nebo/a při vysokoúčinné kapalinové chromatografii a měly vyhovující spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) a mikroanalytické hodnoty
- (vi) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci
- (vii) redukováné tlaky jsou uvedeny jako absolutní tlaky v pascálech (Pa),
- (viii) chemické symboly mají své obvyklé významy, také byly použity následující zkratky v(objem), w(hmotnost), mp

(teplota tání), l(litry), ml(mililitry), g(gramy),
mmol(milimoly), mg(miligramy), min(minuty), h(hodiny),
IMS(průmyslový methylovaný líh) a

11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo-
zo [b,f] [1,4] thiazepin byl připraven, jak je popsáno v uděle-
ném evropském patentu č. EP 282.236. Tato sloučenina byla ta-
ké připravena, jak je popsáno v uděleném evropském patentu č.
240.228.

Příklad 1

(a) K míchané směsi 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-
-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu (59 g) v toluenu
se přidala při 40 °C voda (106 ml). Ke směsi se přidala kon-
centrovaná kyselina chlorovodíková (21,4 ml) a směs se inten-
zivně míchala po dobu 15 minut při 40 °C. Fáze se oddělily.

K vodné fázi se přidal methylterc.butylether (256 ml).
Přidal se vodný roztok hydroxidu sodného (15,4 ml, hustota
1,5 g/cm³ a směs se zahřála na 45 °C a míchala se intenzivně
po dobu 15 minut. Směs se nechala usadit a fáze se oddělily.
Organická fáze se promyla vodou (2 x 25 ml) při 45 °C a pak
se vysušila destilací při 55 °C za použití Deanova a Starkova
separátoru. Vysušená směs se nechala vychladnout na 25 °C,
naočkovala se a míchala se přes noc, čímž se získal pevný
produkt. Směs se ochladila na 0 °C a udržovala se při teplotě
0 °C 4 hodiny. Pevný produkt se odfiltroval, promyl se
methylterc.butyletherem a sušil se ve vakuové sušárně přes
noc při 50 °C.

Tímto způsobem se získal 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)-
ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin (46,7 g) ve
formě bílého krystalického produktu o teplotě tání 82 až 84
°C.

(b) K volné bázi (30,0 g) se přidal IMS (35 ml) a směs se za současného míchání zahřívala na 60 °C v nádobě o obsahu 100 ml, čímž se získal roztok. Tento roztok se přenesl přes sintr do reakční nádoby o obsahu 500 ml. Nádoba o obsahu 100 ml se promyla teplým (60 °C) IMS (10 ml) a výplachy se přidaly do reakční nádoby. Směs v reakční nádobě se zahřála za současného míchání na 60 °C.

Do nádoby o obsahu 100 ml se přidala fumarová kyselina (4,65 g) a IMS (60 ml). Směs se zahřála na 60 °C za současného míchání, čímž se získal roztok obsahující malé množství pevného hrudkovitého materiálu. Směs se vnesla přes sintr do reakční nádoby, aby se směs přefiltrovala a odstranily se hrudky. Výsledná směs v reakční nádobě se míchala, až vznikl krystalický materiál.

Do nádoby o obsahu 100 ml se přidal IMS (10 ml), zahřál se na 60 °C a převedl se do reakční nádoby. Hustá krystalická hmota v reakční nádobě se zahřála k varu a pak se nechala vychladit na teplotu místnosti, čímž se získal pevný produkt. Směs se ochladila za současného míchání na 0 °C a teplota směsi se udržovala na této teplotě 1 hodinu. Pevný produkt se odfiltroval a promyl se studeným (0 až 5 °C) IMS (30 ml). IMS byl použit k vymytí reakční nádoby. Pevný produkt se sušil přes noc ve vakuové sušárně při 55 °C, čímž se získal bis-(11-(4-(2-(2-droxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin)fumarát ve formě bílého krystalického produktu (32,7 g), výtěžek 94,4 %.

Příklad 2

Použitím podobné metody, jaká byla popsána v příkladu 1, se nechal 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-

-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin vykrystalovat z níže uvedených rozpouštědel místo methylterc.butyletheru.

Rozpouštědlo	Koncentrace (%)	Výtěžek (%)	Teplota tání (° C)
ethylacetát ⁽¹⁾	100	39,7	- (2)
isobutylacetát	97,5	70,1	83-86
methylisobutylketon	99,4	69,7	83-86
methylisobutylketon ⁽³⁾	99,3	67,8	83-86
methylterc.butylether	100	86	83-86
methylterc.butylether	99	81	83-86

(1) vykrystaloval z dříve izolovaného 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu

(2) dobrý pevný produkt

(3) 80 % šarže

Koncentrace je mírou čistoty. % koncentrace je % požadované ingredience 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu v hmotnosti izolovaného materiálu.

Příklad 3

Následující ilustruje reprezentativní farmaceutické dávkovací formy obsahující sloučeninu 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin a jeho soli, například jak ilustrováno v kterémkoliv z předcházejících příkladů, (dále uváděna jako "sloučenina X"), pro terapeutické nebo profylaktické použití u lidí:

(a) Tablety

	mg/tableta
sloučenina X	50,0
mannitol, USP.....	223,75
sodná sůl kroskarmelosy.....	6,0
kukuřičný škrob.....	15,0
hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC)	2,25
stearát hořečnatý.....	3,0

(b) Tobolky

sloučenina X.....	10,0
mannitol, USP.....	488,5
sodná sůl kroskarmelosy.....	15,0
stearát hořečnatý.....	1,5

Shora uvedené lékové formy se mohou získat obvyklými postupy dobře známými ve farmaceutickém oboru. Tablety mohou být povlečeny enterosolventním potahem obvyklým způsobem, například k docílení povlaku acetátftalátem celulosy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina, která je krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin

2. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin má vyšší než 90% čistotu.

3. Sloučenina podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin má vyšší než 99% čistotu.

4. Způsob přípravy krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, v y z n a č u u j í c í s e t í m , že se 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin nechá vykrystalovat z nearomatického rozpouštědla a pak, když má být získána farmaceuticky přijatelná sůl, se nechá reagovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin s kyselinou, která obsahuje farmaceuticky přijatelný anion.

5. Způsob přípravy 11-(4-(2-(2-hydroxy ethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin nechá vykrystalovat z roztoku 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu v nearomatickém rozpouštědle, přičemž roztok je v podstatě bezvodý.

6. Způsob podle nároků 4 nebo 5, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že nearomatické rozpouštědlo je zvoleno z esteru obecného vzorce $R^1CO_2R^2$, kde R^1 a R^2 znamenají alkylové skupiny, z etheru obecného vzorce R^3OR^4 , kde R^3 a R^4 znamenají alkylové skupiny, a z ketonu obecného vzorce R^5COR^6 , kde R^5 a R^6 znamenají alkylové skupiny.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou zvoleny z alkylových skupin, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nearomatické rozpouštědlo je zvoleno z ethylacetátu, isobutylacetátu, methylisobutylketonu a methylterc.butyletheru.

9. Způsob podle nároků 4 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlo je zvoleno z methylterc.butyletheru.

10. Způsob čištění 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin se nechá vykrystalovat z methylterc.butyletheru v nepřítomnosti vody.

11. Způsob podle nároků 4 až 10, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin a nearomatické rozpouštědlo se zahřívají, až vznikne roztok, a teplota roztoku obsahujícího 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin se sníží na teplotu místnosti a pak se dále sníží asi na 0 °C v průběhu doby delší než 1 hodina.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se teplota sníží z teploty místnosti na 0 °C v průběhu asi 2 až 4 hodin.

13. Způsob podle nároků 11 nebo 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se teplota sníží z teploty místnosti na 0 °C v průběhu asi 3 hodin.

14. Způsob podle nároků 4 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství nearomatického rozpouštědla je takové, že když je v něm rozpuštěn 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin, dává koncentraci (před krystalizací) asi 120 až 160 mg/ml.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství nearomatického rozpouštědla dává 135 až 145 mg/ml.

16. Způsob podle nároků 4 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se krystalický 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo b,f 1,4 thiazepin nechá reagovat s fumarovou kyselinou, čímž se získá fumarátová sůl 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu.

17. Způsob přípravy krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo b,f 1,4 thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli z roztoku 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu v aromatickém rozpouštědle, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

- a) přidá voda a kyselina k roztoku 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu v aromatickém rozpouštědle,
- b) oddělí se vodná a organická fáze,

- c) k vodné fázi se přidá nearomatické rozpouštědlo a báze,
- d) oddělí se vodná a nearomatická rozpouštědlová fáze,
- e) nearomatická rozpouštědlová fáze se vysuší,
- f) nechá se vykristalovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin z nearomatického rozpouštědla a

potom, má-li být připravena farmaceuticky přijatelná sůl, nechá se reagovat 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin s kyselinou, která poskytuje farmaceuticky přijatelný anion.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aromatické rozpouštědlo je toluen.

19. Způsob podle nároku 17 nebo 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že operace (f) se provádí, jak uvedeno v nárocích 4 až 17.

20. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepin a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič.

21. Použití krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu při výrobě léčiva pro léčbu neuropsychiatrických poruch.

22. Použití krystalického 11-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny)-dibenzo [b,f] [1,4] thiazepinu při výrobě léčiva pro léčbu psychóz.

Zastupuje